

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 971**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 36/71 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 36/65 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06726682 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1868586**

54 Título: **Formulación antiinflamatoria**

30 Prioridad:

08.04.2005 GB 0507208

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

25.03.2013

73 Titular/es:

**AKL INFLAMMATORY LIMITED (100.0%)
P.O. BOX 568, BARCLAYS BANK CHAMBERS LE
GRAND RUE, ST. MARTINS
GUERNSEY, CHANNEL ISLAND GY1 6JS, GB**

72 Inventor/es:

LARKINS, NICHOLAS JOHN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 398 971 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

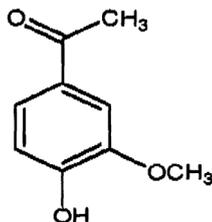
Formulación antiinflamatoria

5 La presente invención se refiere a formulaciones antiinflamatorias y/o analgésicas para el tratamiento de seres humanos o animales.

10 El uso de AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, para el alivio del dolor es bien conocido. No obstante, el tratamiento con dichos fármacos puede dar lugar a efectos secundarios indeseables (p. ej., problemas relacionados con el tracto gastrointestinal (TGI) tales como náuseas, reflujo gástrico, úlceras gástricas y estreñimiento). Además, existe un número creciente de personas que no pueden usar productos farmacéuticos convencionales (p. ej., debido a alergias, efectos secundarios o por motivos éticos). El uso de fármacos antiinflamatorios corticosteroides está bien establecido, aunque sus indeseables efectos secundarios son numerosos e incluyen inmunosupresión, retención de fluidos y ganancia de peso. Por tanto, existe la necesidad de una formulación antiinflamatoria no convencional mejorada. Existe la necesidad de formulaciones que no produzcan problemas del TGI.

15 La composición de acuerdo con la invención comprende 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona, en la que la proporción (en peso) de 4-hidroxi--metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona está entre aproximadamente 1 a 1 y aproximadamente 1 a 10.

20 La apocinina es un fenol 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona vegetal y tiene la fórmula siguiente:



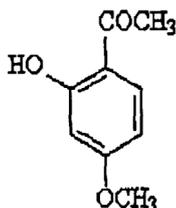
25 La apocinina se encuentra en sustancias vegetales y extractos vegetales, por ejemplo en extractos de las plantas picrorrhiza kurroa, apocynum cannabinum, apocynum venatum, apocynum androsaemifolium y especies de vainilla tales como vainilla planifolia.

30 Las composiciones y preparaciones de la invención incluyen 2-hidroxi-4-metoxi-acetofenona (apocinina). La apocinina puede haberse sintetizado o puede haberse extraído de plantas y haberse purificado. Como alternativa o adicionalmente, la apocinina puede estar presente en composiciones o preparaciones de acuerdo con la invención como extractos directos de plantas como las mencionadas anteriormente (por ejemplo como parte de una mezcla sin resolver de compuestos en forma de un extracto de planta o de raíz sin purificar). Estos se denominarán apocinina "en forma natural" o "apocinina natural". Por ejemplo, la apocinina presente en preparaciones de acuerdo con la invención en forma de picrorrhiza kurroa se denominará "apocinina natural". La expresión "apocinina natural" o apocinina "en forma natural" también incluye glicósidos de apocinina, tales como los que se encuentran en la especie de planta en la que se encuentra la apocinina. Dichos glicósidos incluyen androsina y otros glicósidos iridoideos, por ejemplo.

40 La composición puede incluir apocinina como parte de una mezcla sin resolver de compuestos en forma de un extracto de planta o de raíz no purificado: apocinina "natural". El uso de la entidad activa en la forma natural en combinación con la apocinina activa aislada puede conducir a un efecto sinérgico entre la forma aislada (p. ej., apocinina purificada o sintética) y la forma natural (p. ej., apocinina incluida en picrorrhiza kurroa). La picrorrhiza kurroa preferida es una forma estandarizada basada en una fracción de glucósido iridoide estandarizada, dichas formas son bien conocidas. Una picrorrhiza kurroa preferida en forma estandarizada comprende picrorrhiza kurroa estandarizada a "min 4 % de Kutkin". Las fracciones de glucósido iridoide estandarizado entre min 2 % de Kutkin y min 8% de Kutkin también son preferidas. En los ejemplos siguientes, la picrorrhiza kurroa preferida en forma estandarizada comprende fracciones de glucósido iridoide estandarizado conocidas juntas como "Kutkin min 2%". Kutkin se obtiene mediante cristalización y consiste en los glucósidos picróside I y kutósido en una proporción de 1:2 y otro glucósido minoritario (Sing y Rastogi, 1972, Ansari y col., 1988).

55 Como se ha indicado anteriormente, la composición puede incluir apocinina que solo está en la forma natural, por ejemplo picrorrhiza kurroa. No obstante, si este es el caso, puede ser necesario limitar la cantidad de picrorrhiza kurroa para prevenir los efectos secundarios (tales como malestar de estómago, que se puede producir debido a otras especies fitoquímicas en la picrorrhiza kurroa). No obstante, cabe destacar que la mayoría de los sujetos humanos pueden tomar hasta 2.000 mg de picrorrhiza kurroa (mín 2% de Kutkin) al día sin molestias.

Paeonol es 2-hidroxi-4-metoxi-acetofenona y se muestra mediante la fórmula siguiente:



Puede encontrarse en sustancias vegetales y en extractos vegetales.

5 Por ejemplo, se puede encontrar paeonol en *Paeonia suffruticosa*, *Paeonia lactiflora*, *Paeonia veitchii*, *Paeonia obovata*, *-Cynanchum - panniculatum*, *Rheum palmatum* (rizoma) y *Scutellaria baicalensis* (raíz).

10 Las composiciones y preparaciones de la invención incluyen 2-hidroxi-4-metoxi-acetofenona (paeonol). El paeonol puede haberse sintetizado o puede haberse extraído de plantas y haberse purificado. Paeonol puede estar presente en preparaciones de acuerdo con la invención como extractos directos de plantas (es decir, parte de una mezcla sin resolver de compuestos en forma de un extracto de planta o de raíz sin purificar). Estos se denominarán paeonol "en forma natural" o "paeonol natural". Por ejemplo, el paeonol presente en preparaciones de acuerdo con la invención en forma de *Paeonia suffruticosa* se denominará "paeonol natural". Las expresiones paeonol "en forma natural" o paeonol "natural" también incluyen glicósidos de paeonol, tales como los que se encuentran en la especie de planta en la que se encuentra el paeonol. Dichos glicósidos incluyen paenosina, paeonólido y paeonósido, por ejemplo.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende además L-glutamina.

20 Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende además una carga. Cargas preferidas incluyen un flavonoides, preferentemente una mezcla de uno o más flavonoides.

Composiciones preferidas comprenden además glucosamina.

25 La composición comprende apocinina y paeonol, en la que la proporción (en peso) entre apocinina y paeonol está entre aproximadamente 1 a 1 y aproximadamente 1 a 10, preferentemente entre aproximadamente 1 a 2 y 1 a 10.

En las proporciones anteriores los pesos de apocinina y paeonol hacen referencia al peso de los componentes en forma aislada (p. ej., apocinina aislada y paeonol aislado).

30 Una composición puede comprender apocinina y paeonol, en la que la apocinina está presente en forma aislada y en forma natural (p. ej., picrorrhiza kurroa). Preferentemente, la proporción (en peso) entre apocinina aislada y apocinina en forma natural puede ser de entre aproximadamente 10 a 1 y de 1 a 1 (en base a un cálculo en el que la apocinina natural está en forma de picrorrhiza kurroa estandarizada a 2 % mín de Kutkin).

35 Una composición puede comprender apocinina y paeonol, en la que la apocinina está presente en forma aislada y paeonol está presente en forma aislada y en forma natural (p. ej., *Paeonia suffruticosa*). Preferentemente, la proporción (en peso) entre paeonol y paeonol en forma natural puede ser de entre aproximadamente 10 a 1 y de 1 a 1, más preferentemente puede ser entre 4:1 y 2:1 (en base a un cálculo en el que el paeonol está en forma de *Paeonia suffruticosa* como corteza de Moutan).

Una composición puede comprender apocinina y paeonol, en la que la apocinina está presente en forma aislada y en forma natural (p. ej., picrorrhiza kurroa); y el paeonol está presente en forma aislada y en forma natural (p. ej., *Paeonia suffruticosa* o *Glycyrrhiza glabra*).

45 Preferentemente, la composición puede incluir uno o los dos de paeonol y apocinina en forma aislada.

Las composiciones preferidas pueden comprender además L-glutamina en una proporción de (en peso de apocinina y LL-glutamina) o de entre 1 a 10 y de 1 a 40, más preferentemente puede estar entre aproximadamente 1 a 15 y 1 a 25.

Las composiciones preferidas pueden comprender además glucosamina en una proporción de (en peso de apocinina y glucosamina) de entre 1 a 10 y de 1 a 40, más preferentemente puede estar entre aproximadamente 1 a 15 y 1 a 25.

55 Preferentemente, la composición incluye además un aglutinante.

Las composiciones se pueden usar como preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad en

seres humanos o preparaciones veterinarias para el tratamiento de animales no humanos.

Las preparaciones (o composiciones) pueden comprender además componentes adicionales tales como vehículos, diluyentes, aromatizantes, emulsionantes y estabilizantes farmacéuticamente convencionales. Pueden comprender componentes adicionales (por ejemplo, vehículos o diluyentes) que son "convencionales" en hierbas medicinales. Preferentemente, la preparación (o composición) farmacéutica o veterinaria puede además comprender uno o más de los siguientes:

[1] un agente para potenciar el sistema inmunológico, por ejemplo lactoferrina, que tiene efectos antioxidantes, antibacterianos y antivirales;

[2] una fuente natural de vitaminas, tales como polen de abeja;

[3] una fuente, por ejemplo una fuente natural, de vitaminas, minerales y aminoácidos, por ejemplo clorela;

[4] una fuente de oligoelementos, por ejemplo cromo y/ vanadio y/o cobre y/o cinc y/o manganeso

[5] agentes enmascaradores del sabor, por ejemplo yogur, zumo de frutas, miel y jarabe.

Las composiciones y preparaciones farmacéuticas/veterinarias son adecuadas para administración oral. Los procedimientos de formulación de las composiciones para administración oral son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición para administración se puede preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma de administración adecuada. Dicho vehículo se puede preparar como comprimido, píldora, un agente recubierto con azúcar, una cápsula, un líquido, un gel, un jarabe, una pasta, una suspensión etc. El vehículo puede ser un aglutinante de hierbas tal como *Glycyrrhiza glabra* o uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como liposomas, lactosa, trehalosa, sacarosa, manitol, xilitol, celulosa cristalina, chitosano, carbonato cálcico, talco, óxido de titanio o sílice (óxido de silicio) o similares.

La composición puede obtenerse mediante, por ejemplo, combinación de los ingredientes activos con un excipiente sólido, pulverizando la mezcla (en caso necesario) e insertando en una cápsula, por ejemplo, una cápsula blanda sellada que consiste en una cápsula de gelatina, gelatina y recubrimiento (p. ej., glicerol o sorbitol) o una composición de cápsula adecuada para vegetarianos. En la cápsula blanda, la composición se puede disolver o suspender en un líquido adecuado, tal como un aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido, con o sin un estabilizante.

La formulación (composición o preparación) también puede estar en forma de un extracto líquido estandarizado. Los extractos líquidos estandarizados puede, en algunas circunstancias, tener ventajas cuando se comparan con las formas de dosis sólida (comprimidos o cápsulas de cubierta dura). Pueden implicar un mínimo procesamiento durante la fabricación y pueden reflejar el verdadero espectro de la hierba (o planta, etc.) original de un modo compacto y cómodo. También existe la posibilidad de una biodisponibilidad superior, ya que la preparación ya está en forma líquida. La dosis prescrita puede diluirse fácilmente (agua, zumo de frutas, adición de hielo etc.) para minimizar la experiencia de cualquier sabor desagradable, de modo que se incrementa la probabilidad de que el paciente cumpla el tratamiento.

Se apreciará que las preparaciones son adecuadas para otros medios de administración, por ejemplo vías de liberación mucosa (por ejemplo, rectal, nasal, vaginal) y, también, administración tópica. Los procedimientos de formulación de las composiciones para uso en estos procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones y preparaciones se pueden usar como (o en la fabricación de) sustancias farmacéuticas para sujetos humanos. También se pueden usar como (o en la fabricación de) preparaciones veterinarias a animales no humanos, por ejemplo perros, gatos, cerdos, especies de equino, pollos y aves de caza tales como faisanes.

Las preparaciones son particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular enfermedad articular inflamatoria.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una preparación farmacéutica o veterinaria que comprende 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona para uso en el tratamiento de artritis y/u osteoartritis y/o enfermedad articular inflamatoria.

Preferentemente, la preparación (o composición) se puede administrar a un sujeto (humano o animal) a una concentración por dosis diaria de apocinina de entre 1 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de 4 a 8 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la preparación se puede administrar a un sujeto humano o animal a una concentración por dosis diaria de paeonol de entre 5mg/kg de peso corporal y 70 mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de entre aproximadamente 10 mg/kg y 45 mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de entre aproximadamente 15 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal. Estas concentraciones de la dosis diaria se basan en apocinina aislada y paeonol aislada.

En una realización preferida, la preparación (o composición) se puede administrar a un sujeto (p. ej., humano) a una concentración por dosis diaria de apocinina aislada de entre 1 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de 4 a 8 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la preparación se puede administrar a un sujeto a una concentración por dosis diaria de paeonol aislado de entre 5mg/kg de peso corporal y 70 mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de entre aproximadamente 10 mg/kg y 45 mg/kg de

peso corporal, más preferentemente puede ser de entre aproximadamente 15 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal. Más preferentemente, la preparación puede administrar además paeonol natural (p. ej., paeonia suffruticosa, por ejemplo en forma de corteza de Moutan) se administra a un sujeto (p. ej., humano) a una concentración por dosis diaria de paeonol natural, de entre 1 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 4 a 8 mg/kg de peso corporal.

Preferentemente, la preparación (o composición) puede comprender además apocinina en forma natural y se administra al sujeto a una concentración por dosis diaria de apocinina natural de entre 0,25 mg/kg y 15 mg/kg, más preferentemente de 1 a 3 mg/kg.

Las dosis se pueden incrementar (p. ej., duplicar) al principio del tratamiento, por ejemplo durante los primeros 1 a 3 días, como una "dosis de carga". Por tanto, como dosis de carga, la preparación (o composición) se puede administrar a un sujeto (humano o animal) a una concentración por dosis diaria de apocinina de entre 1 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 5 a 16 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la preparación se puede administrar a un sujeto humano o animal a una concentración por dosis diaria de carga por dosis diaria de paeonol de entre 5 mg/kg de peso corporal y 140 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre aproximadamente 10 mg/kg y 90mg/kg de peso corporal, más preferentemente puede ser de entre aproximadamente 15 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal. Estas concentraciones de la dosis diaria se basan en apocinina aislada y paeonol aislado.

Preferentemente, la preparación (o composición) comprende además L-glutamina y/o glucosamina y uno o los dos se pueden administrar al sujeto a una concentración por dosis diaria de L-glutamina y/o glucosamina de 1 mg/kg de peso corporal a 280 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 20 mg/kg de peso corporal a 280 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre 100 mg y 180 mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede proporcionar como una única cápsula, comprimido u otra forma sólida o líquido conocidos para los expertos en la técnica y se pueden proporcionar en dosis divididas (por ejemplo de 1 a 3 dosis) hasta completar la dosis diaria total. Las dosis de apocinina y de paenol se pueden proporcionar juntos en la cápsula, comprimido etc. o los dos se pueden proporcionar como cápsulas o comprimidos por separado para administración secuencial.

La presente invención se describirá a continuación con detalle con referencia a los ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

Los siguientes componentes se mezclan de un modo convencional. Este ejemplo es la formulación usada en los ejemplos de animales (no humanos) siguientes.

EJEMPLO 1	
L-Glutamina	360 g
Glucosamina	360 g
D-Tox (aglutinante) (véase más adelante)	172 g
Paeonol (aislado)	90 g
Apocinina (aislada)	18 g
	1.000 g

La mezcla se dividió y se preparó en una forma adecuada para dosificar en una forma de cápsula para dosis oral.

Programa de dosis (animales)

En los siguientes ejemplos con animales, el Ejemplo 1 anterior se denomina ejemplo 1 y/o mezcla APPA. En los estudios siguientes, la mezcla (Ejemplo 1) se administró con el pienso a una velocidad de 5 gramos dos veces al día por 25 kilogramos de peso corporal o 180 miligramos y 900 miligramos por día de apocinina y paeonol (90 mg y 450 mg por dosis) por 25 kilogramos de peso corporal (para perros). Para caballos, la mezcla (Ejemplo 1) se administró con el pienso a una velocidad de 5 gramos dos veces al día por 75 kilogramos de peso corporal o 180 miligramos y 900 miligramos por día de apocinina y paeonol (90 mg y 450 mg por dosis) por 75 – 100 kilogramos de peso corporal. La anterior es la dosis diaria habitual. En los siguientes estudios, en el animal se inició (1 - 7 días) con una dosis de carga y una vez determinado el beneficio clínico se reduce la dosis a las indicadas anteriormente.

D-tox (disponible en Natural Animal Feeds, Monmouthshire, Reino Unido) se usa como aglutinante. Se basa en grupos antioxidantes flavonoides encontrados en plantas, algunos de los cuales funcionan en medio hidrosoluble y algunos de los cuales funcionan en el medio liposoluble. D-tox también incluye una cantidad pequeña de picrorrhiza kurroa (apocinina en forma natural).

Cada 20 gramos de D-tox contienen (aproximadamente):

Angelica sinensis	0,250 g
Polen de abeja	0,2 g
Bulpleurum falcatum	0,5 g
Capsicum frutescens	0,05 g
Pulpa de cítrico	2 g
Crataegus oxycanthoides (bayas)	1,5 g
Curcuma longa	1,5 g
Eleutherococcus senticosus	0,5 g
Ginkgo biloba	1 g
Glycyrrhiza glabra	0,5 g
Maitake	0,025 g
Lecitina (fosfatidilcolina)	1,8 g
Metionina	0,15 g
N-acetilcisteína	0,05 g
Picrorhiza kurroa	0,5 g
Riboflavina (B2)	0,065 g
Rosemarinus officinalis	0,75 g
Schizandra chinensis (fruto)	1,25 g
Scutellaria biacalensis (raíz)	1 g
Silybum marianum	1,5 g
Taraxacum officinale (hojas)	1 g
Vaccinum myrtillis	1 g
Vitamina C (ácido ascórbico)	2 g
Zingiber officinale	1 g
Péptido glutamina	0,2 g
Total	20,04 g

Por tanto, 172 g de D-tox incluye aproximadamente 4,3 g de Picrorhiza kurroa (apocinina en forma natural).

5

Ejemplos con seres humanos

La siguiente preparación se usa en los ejemplos siguientes con seres humanos y se denomina Ejemplo 1H. Esta mezcla se empaqueta en una cápsula de tipo "O" (650 mg en total) y se toma (en base a un ser humano de 60 a 80 kg de peso corporal) a una velocidad de dos de estas cápsulas dos veces al día: por la mañana y por la tarde. En casos excepcionales (no los que se indican más adelante), la dosis se puede incrementar al principio del tratamiento (p. ej., duplicar durante los primeros 1 a 3 días).

10

EJEMPLO 1H	
L-Glutamina	50 mg
Glucosamina	50 mg
Corteza de Moutan (Paonia suffruticosa)	100 mg
Paeonol (aislado)	350 mg
Apocinina (aislada)	100 mg

15 **Ejemplo A**

El sujeto fue un Hungarian Vizsla macho de 5 años de edad con antecedentes desde los 12 meses de enfermedad articular degenerativa en las rodillas izquierda y derecha t en las articulaciones de la muñeca izquierda. Durante tres años se han usado múltiples "mezclas articulares" convencionales. Estas han incluido mezclas basadas en plantas antioxidantes (como D-Tox) junto con AINE convencionales (inhibidores de la COX), glucosamina, condroitina, Harpagophytum spp., s-adenosilmetionina (SAM) y MSM (metonil sulfonil metano). Los resultados fueron satisfactorios, de modo que proporcionaron una mejor movilidad, pero el sujeto no estaba clínicamente bien y sufría regresiones ocasionales. Con los AINE, el sujeto sufrió muchos problemas relacionados con el TGI, incluso a ¼ de las dosis recomendadas. La mezcla del Ejemplo 1 se introdujo según el programa de dosis mencionado anteriormente. En 12 horas el sujeto estaba clínicamente bien y el sujeto permaneció así durante alrededor de 5 semanas. Otro beneficio importante ha sido la ausencia de cualquier problema relacionado con el TGI durante el tratamiento con el Ejemplo 1.

20

25

30 **Ejemplo B**

El sujeto era un Weimaraner macho de 8 años de edad con un historial intermitente durante dos años de claudicación del hombro derecho (que no parece estar relacionada con bolsillo articular y puede estar relacionada con ligamento/tendón y músculo). Tradicionalmente ha sido difícil de tratar adecuadamente y requirió reposo y

30

tiempo. Un inicio repentino reciente que dejó al sujeto con una claudicación marcada con dificultades en el movimiento requirió tratamiento con el Ejemplo 1 según el programa mencionado anteriormente. En 6 horas el perro estaba clínicamente bien y ha permanecido así.

5 **Ejemplo C**

El sujeto era un Labrador Retriever macho de 12 años de edad con un amplio historial de claudicación de hombros. Hasta el momento solo se habían utilizado inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico seguidas de inyecciones intramusculares de AINE: estos intensos tratamientos solo permitieron que el sujeto estuviera “adecuadamente bien”. En un plazo de 24 horas del tratamiento con el ejemplo 1 según el programa mencionado anteriormente, el sujeto estaba tan bien como lo había estado durante varios años. El sujeto no mostró molestias al levantarse después de estar tumbado.

Como ocurre con los ejemplos A, B y C en los siguientes estudios de casos, el Ejemplo 1 (“Mezcla APPA”) se administra de acuerdo con el programa de dosis indicado anteriormente.

15 **Ejemplo D**

Equino: en mayo de 2005 este caballo sufrió un accidente extremadamente grave que dejó su vida pendiente de un hilo durante varios meses. Sufrió varias laceraciones en ambas patas traseras y daños en el corvejón externo. El veterinario le dio muy pocas probabilidades de supervivencia por infección e incluso afirmó que si sobrevivía nadie podría montarlo de nuevo. Tras una operación mayor para limpiar la herida del corvejón y varios largos meses de descanso en el establo e inyecciones de antibióticos se le dejó salir fuera de nuevo, aunque el veterinario seguía pensando que no se pondría bien. No obstante, a finales de septiembre de 2005, se inició administración del ejemplo 1 (mezcla APPA) y la mejora fue casi inmediata. En el plazo de dos meses comenzó a ser montado de nuevo (con mucha calma). A principios de marzo de 2006, el veterinario pensó que podría volver trabajar de nuevo “con normalidad” y no veía razón alguna para que no pudiera volver a lo que hacía antes (doma avanzada), aunque había que tomárselo con calma. El propietario indicó que: “Nunca antes había creído que un “suplemento” pudiera de verdad funcionar con tanta eficacia, pero habéis demostrado que estaba equivocado. Gracias por devolverme a mi caballo...”. !”

20 **Ejemplo E**

Canino: Grand Basset Griffon Vendéen de 16 años llamada Lizzie Hopkins. Lizzie siempre se había adaptado bien al ejercicio. El año pasado caminó parte de la vía de la costa suroeste (SWCP), 7 millas al día durante 10 días sin problemas. En el historial médico solo cabe destacar una lesión en la parte externa del hombro a los 15 meses que respondió bien al ácido acetil salicílico infantil administrado pocos días después de realizar un esfuerzo intenso, pero recientemente no había respondido. Se le diagnosticó inicio de artritis el 5 de marzo de 2005. Había comenzado a no querer hacer ejercicio a primera hora de la mañana y a mostrar signos de decaimiento tras 1,5 horas por la tarde. Se comenzó a administrar APPA a Lizzie y tras una mejora gradual puede caminar ahora 7 millas al día sin decaimiento ni reticencia al ejercicio.

35 **Ejemplo F**

Equino: Hug Me Peppy, nombre en el establo Huey, es un caballo cuarto de milla de 13 años de edad que compite en clases de Reining. Huey había estado recibiendo Cortaflex (mezcla basada en glucosamina) durante dos años con buenos resultados, pero recientemente se había cambiado a APPA. El propietario de Huey dice “los resultados son increíbles, habitualmente arrastraba las patas traseras un poco, pero viéndolo moverse ahora parece un caballo diferente. Es mucho más fácil montarle ahora y en su paso tiene una elasticidad real. Es genial pensar que todavía le quedan muchos años. Gracias por desarrollar un suplemento tan maravilloso”.

40 **Ejemplo G**

Equino: William es un caballo castrado TB X ID 18,3 h de 11 años de edad, que ha sufrido numerosas lesiones en las patas durante los últimos cuatro años que le han producido rigidez, chasquidos articulares y hematoma en el corvejón. El veterinario recomendó usar Adequan (aminoglucanos polisulfatados intraarticulares), pero su propietario decidió administrarle APPA. Ahora, William no tiene chasquidos en las articulaciones y el hematoma del corvejón se ha reducido considerablemente.

55 **Ejemplo H**

Equino: Dublin Dice es un caballo de carreras TB de dos años de edad que mostró inflamación articular tras una carrera. Se realizó una radiografía que no mostró ningún problema grave, pero se dejó que el caballo descansara. Se administró APPA a Dublin y se observó mejoría en el plazo de una semana. Ahora está bien y de nuevo trabajando a tiempo completo y corriendo de nuevo.

Ejemplo I

5 Canino: Hungarian Vizsla macho de 6 años de edad con antecedentes desde los 12 meses de enfermedad articular degenerativa en las rodillas izquierda y derecha y en las articulaciones de la muñeca izquierda. Durante tres años se han usado múltiples “mezclas articulares”. Estas han incluido mezclas basadas en plantas antioxidantes (D-Tox) junto con AINE convencionales (inhibidores de la COX), glucosamina, condroitina, Harpagophytum spp., s-adenosilmetionina (SAM) y MSM (metonil sulfonil metano). Los resultados fueron satisfactorios, de modo que proporcionaron una mejor movilidad, pero el sujeto no estaba clínicamente bien y sufría regresiones ocasionales. Con los AINE, el sujeto sufrió muchos problemas relacionados con el TGI, incluso a ¼ de las dosis recomendadas. Se introdujo la mezcla APPA (Ejemplo 1) según el programa anterior, en un plazo de 12 horas estaba clínicamente bien y así ha permanecido durante alrededor de 18 meses. Otro beneficio importante ha sido la ausencia de cualquier problema relacionado con el TGI.

Ejemplo J

15 Canino: Weimaraner macho de 9 años de edad con historial intermitente durante dos años de claudicación del hombro derecho que no parece estar relacionada con un bolsillo articular y puede estar relacionado con ligamentos/tendones y músculos. Tradicionalmente ha sido difícil de tratar adecuadamente y requirió reposo y tiempo. Un inicio repentino reciente que dejó al sujeto con una claudicación marcada con dificultades en el movimiento requirió tratamiento con la mezcla APPA. En 6 horas estaba clínicamente bien (la claudicación había desaparecido) y permaneció así durante 18 meses.

Ejemplo K

25 Canino: Labrador Retriever macho de 12 años de edad con un amplio historial de claudicación del hombro que solo se había tratado con inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico seguidas de inyecciones intramusculares de AINE, lo que le permitió estar “adecuadamente bien”. En un plazo de 24 horas de recibir el suplemento con la mezcla APPA estaba tan bien como había estado durante varios años. Tampoco mostró molestias al levantarse después de estar tumbado.

Ejemplo L

35 Canino: Weimaraner macho de 9 años de edad con antecedentes de esguince en el flexor superficial anterior izquierdo acompañado de inflamación alrededor de la zona lesionada que causaba claudicación e incapacidad para hacer ejercicio. El tratamiento conservador requirió reposo e inactividad relativa, siempre difícil de conseguir en perros, especialmente en las razas para deporte. La mezcla APPA resolvió sustancialmente este problema y pasó a estar bien en 24 horas, pero se puede reagravar cuando el tendón lesionado sea provocado con un ejercicio muy extenuante. La mezcla APPA resolvió los signos clínicos.

Ejemplo M

40 Ser humano: Mujer de 40 años de edad con antecedentes (desde principios de la década de 1990) de problemas degenerativos en la articulación de la rodilla inicialmente producidos por desgarros meniscales causados al esquiar. Durante los siguientes años, esta enfermedad articular degenerativa ha progresado de un modo continuo hasta una fase en la que ya no le era posible subir las escaleras sin dolor y tampoco le era posible realizar actividades como las que implican específicamente a las articulaciones de la rodilla, como ponerse de rodillas. Las consultas y regímenes terapéuticos con ortopedas y que implicaron, entre otros, inyecciones intraarticulares (corticosteroides y/o ácido hialurónico), proporcionaron inicialmente algún alivio, pero más recientemente ya no lo estaban haciendo. Se inició un ciclo del ejemplo 1H. En diez días, la paciente observó una disminución de la inflamación y alguna libertad de movimientos. A los 28 días, la paciente indicó movilidad completa, con molestias mínimas, e indicó que ahora era capaz de caminar con libertad y sin molestias. Ahora podía realizar acciones como subir escaleras y ponerse de rodillas sin sufrir molestias.

Ejemplo N

55 Ser humano: Mujer de 35 años de edad con antecedentes a largo plazo de molestias en la flexión de las articulaciones interfalángicas P5 de la mano izquierda. Este problema clínico había dejado a la paciente incapaz de doblar el dedo y, por tanto, impedida marcadamente para realizar actividades deportivas como el tenis. Se inició un ciclo del ejemplo 1H. En diez días, la paciente observó una disminución de las molestias y un incremento de la libertad de movimientos. A los 28 días, la paciente indicó movilidad completa, e indicó que ahora era capaz de mover las articulaciones interfalángicas afectadas con libertad y sin molestias.

Ejemplo O

65 Ser humano: Mujer de 82 años de edad con antecedentes de sustitución total de cadera derecha (articulación coxo-femoral) que había comenzado a observar dolor/molestias en la articulación de la cadera izquierda. Se inició un ciclo

del ejemplo 1H. En diez días, la paciente observó una marcada disminución de las molestias y un incremento de la libertad de movimientos sin dolor. A los 21 días la paciente indicó movilidad completa de la articulación de la cadera izquierda sin más episodios dolorosos.

5 **Ejemplo P**

Ser humano: Varón de 58 años de edad con antecedentes de 45 años de espasmos lumbares ocasionales de inicio agudo que le producían dolor debilitante continuo que no remitía. En el pasado, cualquier medicación analgésica que se le había prescrito no había sido útil. Este problema solo se pudo aliviar con procedimientos de manipulación quiroprácticos/osteopáticos. Tras el inicio de espasmos lumbares y dolor irradiante hacia la pierna derecha posiblemente causado por un ejercicio manual excesivo reciente y que implicó levantar varios pesos, una consulta clínica con un quiropráctico no fue posible durante varios días. Se inició un ciclo del ejemplo 1H. En 15 horas, el paciente observó una marcada y notable disminución de las molestias lumbares y un incremento de la capacidad para realizar actividad sin dolores. A las 24 horas, el paciente indicó movilidad completa y movimientos sin dolor, pero dijo que no se sentiría completamente bien hasta que no visitara a su quiropráctico.

15 **Ejemplo Q**

Ser humano: Mujer de 32 años de edad con antecedentes de bursitis poplítea izquierda con disminución de la capacidad de flexión que le restringía la actividad atlética. La paciente había ido a fisioterapia durante largo tiempo sin mucho éxito. Se inició un ciclo del ejemplo 1H. En diez días, la paciente observó una disminución de las molestias y un incremento de la libertad de movimientos. A los 28 días la paciente indicó una libertad mucho mayor de movimientos con capacidad flexural sin dolor mucho más cercana a la que normalmente se esperaría para esa articulación.

25 **Ejemplo R**

Canino: Labrador macho de 7 años con antecedentes de displasia de cadera bilateral de grado 111 que redujo significativamente su capacidad para moverse con libertad. Tras algunos años recibiendo el suplemento con una mezcla condroprotectora de condroitina y glucosamina que le proporcionaron una mayor libertad de movimientos se instauró una mezcla de APP como alternativa para determinar si podía proporcionar una mejor movilidad sin dolor. En diez días, el propietario observó una disminución de las molestias y un incremento aparente de la libertad de movimientos en comparación con la mezcla condroprotectora de condroitina y glucosamina. A los 21 días se indicó que el paciente tenía una movilidad casi completa y también se indicó que no se observaban signos clínicos adicionales al levantarse desde estar tumbado y/o subiendo escaleras y/o saltando y/o haciendo ejercicio.

35 **Ejemplo S**

Canino: Hembra de 12 años de edad que recientemente se pensó que tenía un síndrome cushinoide, aunque la prueba de estimulación con esteroides había dado resultados negativos. Durante los últimos años había estado letárgica y ahora se movía con molestias que se pensaban que tenían un origen osteoartístico. Se instauró un ciclo de mezcla APPA y su propietario (un médico de seres humanos) indica que ahora está mucho más activa, juguetona, parece más feliz y come muy bien con menos problemas con el menú. No obstante, sus movimientos tienen una naturaleza algo menos débil pero había estado caminando así durante algún tiempo y usa el salto del conejo como resultado de fusión articular en lugar de que osteoartritis. Su propietario indica: " ... una marcada diferencia."

45 **Ejemplo T**

Ser humano: Varón de 24 años de edad con antecedentes de traumatismo agudo que implicó una fractura baja de la tibia y el peroné (una fractura de tipo Potts que no solo afectó al maléolo medial sino que también fracturó el calcáneo). El paciente ha sido sometido a varias intervenciones quirúrgicas con el fin de obtener alguna movilidad. No obstante, el paciente experimentó dolor continuo, inflamación y una movilidad solo parcial. Se inició un ciclo del ejemplo 1H. En 21 días, el paciente indicó una disminución de la inflamación y un incremento de movimientos sin dolor. A los 45 días el paciente indicó una movilidad mejorada con menos molestias, pero todavía no normal. No obstante, por primera vez desde el accidente ahora tenía una libertad de movimientos son dolor marcadamente mayor.

60 **Ejemplo U**

Equino: Standardbred Mare de 8 años de edad al que se le diagnosticó enfermedad articular degenerativa de la articulación P1/P2 interfalángica derecha con claudicación intermitente. Se inició un ciclo con la mezcla APP, como se indica en el Ejemplo 1 anteriormente. En cinco días el caballo pasó a estar clínicamente bien y no exhibió más signos clínicos relacionados con osteoartritis. No obstante, tras ocho semanas se acudió al veterinario, ya que el caballo volvió a sufrir claudicación en la pata delantera derecha. Tras la consulta se determinó que se había acabado la mezcla APPA y que el propietario había administrado el suplemento al caballo la última vez hacía

alrededor de 10 días antes. De nuevo se instauró la mezcla APPA en el protocolo terapéutico y en 24 horas el caballo había mejorado mucho, volviendo a estar bien completamente durante los días siguientes, y así ha permanecido recibiendo suplementos de la mezcla APPA.

5 **Ejemplo V**

Equino: Spanishbred Stallion de 7 años de edad usado para carreras de larga distancia, con antecedentes prolongados de claudicación intermitente. En la exploración del veterinario se le diagnosticó enfermedad articular degenerativa (osteoartritis) de las articulaciones del corvejón derecho e izquierdo (articulaciones del tarso-
10 metatarso), mostrando la derecha más molestias que la izquierda. Se inició un ciclo de mezcla APPA (Ejemplo 1), mostrando el caballo una mejora gradual hacia estar bien durante los siguientes días y volviendo a estar completamente bien al décimo día. Desde ese momento, el caballo había competido con éxito, siendo 2º en los Campeonatos Nacionales, en acontecimientos de carreras de larga distancia internacionales (más de 50 kilómetros).

15 **Ejemplo W**

Ser humano: Varón de 21 años de edad con laxitud de la articulación interfalángica crónica, inflamación y molestias, posiblemente debido a inserción de tendón dañado/desgarrado. Se aconsejó un ciclo del ejemplo 1H. Tras 5 días, el
20 paciente indicó una articulación mucho mejor y observó una reducción de la inflamación. A los 21 días, el paciente indicó, confirmado por exploración clínica, actividad y función articulares normales. Y desde este momento el paciente no indica más molestias por este problema.

Ejemplo X

25 Ser humano: Mujer de 53 años de edad con cavidades sinusales inflamadas y dolorosas, probablemente como resultado de alergias estacionales. Anteriormente la paciente había usado medicamentos antihistamínicos para obtener alivio. Se sugirió un ciclo del ejemplo 1H como alternativa a los antihistamínicos. La paciente comunicó una
30 marcada mejora sintomática tras alrededor de 3 – 4 horas. No obstante, el problema no se había resuelto del todo y también se tomó un antihistamínico. La paciente comunicó después la vuelta a la normalidad. La paciente también observó que la combinación del antihistamínico y el Ejemplo 1H ayudó a resolver esta problema del seno alérgico estacional más completamente y con más rapidez que usando antihistamínicos solo. Desde este momento la
35 paciente ha usado, como primera opción, esta terapia de combinación siempre que había una reaparición del problema de alergia estacional.

EJEMPLO DE COMPARACIÓN 1

El sujeto del Ejemplo A había sido tratado anteriormente con D-tox, que incluye apocinina (en forma natural). Se produjo alguna mejora del estado del sujeto, pero todavía se necesitaba otra medicación.

40 El solicitante ha observado que el efecto de la combinación de paeonol y apocinina juntos es bastante mejor de lo que cabría esperar a partir de los estudios realizados usando cualquiera de ellos por separado. En otras palabras, parece que hua un efecto sinérgico cuando paeonol y apocinina se usan juntos. De hecho, cuando se usan por separado, paeonol y apocinina no mostraron actividad antiinflamatoria y/o analgésica que pudiera observarse
45 clínicamente.

Los extractos vegetales y otros reactivos usados en las formulaciones están fácilmente disponibles para el experto. Por ejemplo, se dispone de corteza de moutan y de paeonol en, por ejemplo, suministradores a granel de hierbas y extractos vegetales tal como XUANCHENG BAICAO PLANTS INDUSTRY & TRADE CO.,LTO de China. La L-
50 glutamina y la glucosamina están fácilmente disponibles a granel en suministradores de materias primas de calidad, pero también en tiendas/químicas. La apocinina está disponible en Sigma Tau (también conocida como Aldritch, que es su brazo comercial), suministradores de química fina de Alemania.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona, en la que la proporción (en peso) de 4-hidroxi--metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona está entre aproximadamente 1 a 1 y 1 a 10.
- 10 2. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción de 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona está entre aproximadamente 1 a 2 y 1 a 10.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende L-glutamina.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación, que además comprende al menos un flavonoide.
- 15 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende glucosamina.
- 15 6. Una preparación farmacéutica o veterinaria que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 20 7. Una preparación farmacéutica o veterinaria que comprende 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona para uso en el tratamiento de la artritis y/o la osteoartritis y/o la enfermedad articular inflamatoria.