

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 643**

21 Número de solicitud: 201390010

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

15.07.2011

30 Prioridad:

21.07.2010 RU 2010130356

21.07.2010 RU 2010130353

01.07.2011 RU 2011127058

01.07.2011 RU 2011127052

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.03.2014

71 Solicitantes:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich (100.0%)
4 Samotyochny Per., d. 3, Kv. 72
127473 - Moscú RU**

72 Inventor/es:

EPSHTEIN, Oleg Iliich

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **Composiciones farmacéuticas combinadas y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento del vértigo, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular.**

57 Resumen:

Composiciones farmacéuticas combinadas y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento del vértigo, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular. La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la distonía vegetativa vascular y sus síntomas.

ES 2 446 643 A2

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas combinadas y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento del vértigo, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular

Campo

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la óxido nítrico sintasa (NOS) y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular.

10 **Antecedentes**

Las distonías vegetativas vasculares [sinónimos: distonía neurocirculatoria, astenia neurocirculatoria, síndrome psicovegetativo, neurosis vegetativa, síndrome de disfunción vegetativa y síndrome plurietiológico caracterizado por una disfunción del sistema nervioso vegetativo (autónomo)] son trastornos funcionales (es decir, que no son
15 orgánicos) que afectan a la mayoría de los sistemas del organismo (principalmente el sistema cardiovascular). La principal característica clínica de los individuos con distonía vegetativa vascular es la presencia de numerosas dolencias y una variedad síntomas y
20 síndromes causados por las peculiaridades de una patogenia relacionada con las estructuras del hipotálamo. Los síntomas más frecuentes de la distonía vegetativa vascular son cardialgia, astenia, trastornos neuróticos, dolor de cabeza, trastornos del
sueño, vértigo, trastornos respiratorios, taquicardia, sensación de frío extremo, paroxismos vegetativo-vasculares, temblores en las extremidades superiores, temblores
internos, cardiofobia, mialgia, artralgia, inflamación de los tejidos, intermitencia cardíaca, sensación de calor en la cara, fiebre baja (pirexia) y desmayos.

25 Los síntomas vegetativos que son evidentes en el trastorno de la regulación del sistema vegetativo-vascular, el sistema respiratorio y otros sistemas del organismo también pueden formar parte de diversas enfermedades, como por ejemplo la hipertensión, los trastornos endocrinos y las enfermedades cardíacas isquémicas crónicas, entre otras. Por lo tanto, la distonía vegetativo-vascular y la distonía neurocirculatoria pueden
30 identificarse en sujetos sobre la base de una sintomatología compleja típica de la disfunción somatomorfa del sistema nervioso vegetativo.

Como parte de la compleja sintomatología de la distonía vegetativo-vascular, pueden distinguirse trastornos cerebrovasculares aislados por separado que se caracterizan por

dolores de cabeza, vértigos, zumbidos en la cabeza y los oídos, debilidad del aparato vestibular, tendencia a desmayarse y cinetosis. En el punto central de su evolución se encuentra la angiodistonia cerebral, cuya base patogénica es la desregulación del tono vascular del cerebro, de carácter hipertónico, hipotónico y mixto.

5 La cinetosis (sinónimos: mareo por movimiento, mareo al viajar por mar, por aire, en auto, etc.) es una enfermedad causada por el movimiento (del griego *kynesis*, movimiento) que se presenta por la acción en el cuerpo de movimientos de duración relativamente prolongada y aceleración variable. La cinetosis se caracteriza por trastornos en la coordinación de movimientos, vértigo, náuseas, vómitos, palidez, sudores fríos,
 10 hipotensión y, con menor frecuencia, palpitaciones cardíacas. En casos graves, es posible que se observe depresión, astenia o disminución de la lucidez. Sin embargo, los síntomas de la cinetosis desaparecen una vez que cesan las aceleraciones. Cuando la gente se marea por el movimiento, diferentes receptores del aparato vestibular se inflaman; por esto, el cerebelo recibe impulsos que causan cambios en el tono de varios
 15 grupos musculares del cuello, la espalda y las extremidades, lo que da lugar al aspecto de asimetría en el tono muscular y en la coordinación de los movimientos musculares. El cuadro clínico de la cinetosis es más manifiesto en personas con hiperexcitabilidad del sistema nervioso simpático o parasimpático o del analizador vestibular.

Los ataques de vértigo (mareos) en gran parte se deben a cambios en la interacción
 20 funcional entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático con predominio de la función del sistema parasimpático. Estos cambios se acompañan de trastornos vasomotores en el oído interno con un aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares y un posterior aumento en la cantidad de endolinfa en el aparato vestibular. El vértigo es un signo típico de un trastorno en el aparato vestibular. Puede tener diversos
 25 orígenes, como una disfunción del nervio vestibular y el sistema vestibular coclear, trastornos de la circulación sanguínea en el sistema vertebrobasilar o una patología del sistema nervioso central, entre otros. El vértigo como manifestación de la cinetosis se acompaña de otros trastornos vestibulo-vegetativos entre los cuales se encuentran tres tipos de reacciones: vestibulo-motoras (nistagmo y reacciones de desviación), vestibulo-
 30 sensoriales (excepto el vértigo, puede ser nistagmo —o reacción postrotacional— y movimientos de protección) y vegetativas (náuseas, vómitos, hiperhidrosis, taquicardia, sensación de calor, aceleración del pulso y aumento de la presión arterial).

En el área se conoce el medicamento homeopático "AVIAMORE" (RU 2113230 C1, A61K 35/78, 1998), basado en materia prima vegetal. Este medicamento se produjo para el
 35 tratamiento y la profilaxis del mareo por movimiento (cinetosis) en viajes aéreos,

marítimos o terrestres, pero en la mayoría de los casos su eficacia no es muy elevada.

También se conoce un medicamento neurotrópico que se elabora sobre la base de antisuero para la proteína S-100 específica del cerebro (RU 2156621 C1, A61K39/395, 27/09/2000).

- 5 Existe una necesidad continua de nuevos productos farmacéuticos que tengan la eficacia terapéutica deseada para el tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular.

El inventor de la presente solicitud de patente, el Dr. Oleg I. Epshtein, descubrió el efecto terapéutico de una forma extremadamente diluida de anticuerpos (o forma ultrabaja) potenciada por medio de la tecnología homeopática (forma activada-potenciada). La patente de EE.UU. No. 7.582.294 incluye información sobre un medicamento para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna o la prostatitis por medio de la administración de una forma de anticuerpos activada homeopáticamente contra el antígeno prostático específico (PSA). La patente de EE.UU. No. 7.700.096 presenta información sobre una forma de anticuerpos potenciada homeopáticamente contra la óxido nítrico sintasa endotelial.

La proteína S-100 es una proteína citoplasmática ácida fijadora del calcio que se encuentra predominantemente en la sustancia gris del cerebro, sobre todo en la glía y las células de Schwann. La proteína existe en varias isoformas homo o heterodiméricas compuestas por dos subunidades inmunológicamente distintas, alfa y beta. Se ha sugerido usar la proteína S-100 como complemento en el diagnóstico y evaluación de lesiones cerebrales y daños neurológicos causados por lesiones cerebrales, como en los accidentes cerebrovasculares. Véase Yordan et al., *Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders*, J Pak Med Assoc Vol. 61, No. 3, marzo del 2011, que se incorpora al presente a modo de referencia.

Se ha demostrado que dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína S-100 tienen actividad ansiolítica, antiasténica, antiagresiva, antipóxica, antiesquémica, neuroprotectora, nootrópica y de protección contra el estrés. Véase Castagne V. et al., *Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat*, J Pharm Pharmacol. 2008, 60(3):309-16; Epshtein O. I., *Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail*, Pharmacol Biochem Behav., 2009, 94(1):37-42; Voronina T.A. et al., Capítulo 8. *Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions*. en "Animal models in biological psychiatry", Ed. Kalueff A. V. N-Y, "Nova

Science Publishers, Inc.”, 2006, pp. 137-152, todos incorporados al presente documento a modo de referencia.

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa que, tal como se ha demostrado, actúa como mensajero en diversos procesos biológicos. El NO derivado del endotelio es una molécula clave en la regulación del tono vascular; su asociación con las enfermedades vasculares se ha reconocido desde hace mucho tiempo. El NO inhibe muchos procesos relacionados con la formación de placa aterosclerótica, incluyendo la adhesión de monocitos, agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas vasculares. Otra función significativa del NO endotelial es proteger las paredes vasculares del estrés oxidativo inducido por sus propios productos metabólicos y por los productos de la oxidación de lípidos y lipoproteínas. La disfunción endotelial ocurre en las primeras etapas de la aterosclerosis. Por tanto, una deficiencia en la disponibilidad local de NO podría ser uno de los factores que aceleran la aterogénesis en los seres humanos. Además de la función que tiene en el endotelio vascular, se ha demostrado que la disponibilidad de NO modula el metabolismo de las lipoproteínas. Se ha reportado que existe una correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de productos metabólicos del NO y plasma total y los niveles de colesterol LDL (siglas en inglés de “lipoproteínas de baja densidad”), mientras que los niveles de colesterol HDL (siglas en inglés de “lipoproteínas de alta densidad”) mejoran la función vascular en pacientes con hipercolesterolemia. La pérdida de NO tiene un efecto considerable en el desarrollo de la enfermedad. La diabetes mellitus se asocia con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad causado principalmente por la acelerada evolución de la enfermedad aterosclerótica. Además, se han presentado informes según los cuales la función pulmonar de los diabéticos experimenta un deterioro. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina produce inflamación de las vías aéreas. Habib et al., *Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs, Is There A Link?* Pak J Physiol 2007; 3 (1).

El óxido nítrico es sintetizado por el endotelio a partir de la L-arginina por la óxido nítrico sintasa (NOS). La NO sintasa se presenta en diferentes isoformas, incluyendo una forma constitutiva (cNOS) y una forma inducible (iNOS). La forma constitutiva está presente en las células endoteliales normales, las neuronas y otros tejidos.

Compendio

En un aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100

específica del cerebro y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial.

5 En una variante, la presente invención provee una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial la cual el anticuerpo corresponde a la proteína S-100 completa o a fragmentos de la misma.

10 En otra variante, la presente invención provee una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial en la cual el anticuerpo corresponde a la NO sintasa completa o a fragmentos de la misma.

15 En otra variante, la composición farmacéutica combinada de este aspecto de la invención comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 que se encuentra en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas (C12, C30 y C50) o (C12, C30 y C200) fijada en un soporte sólido. La forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa se encuentra en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas (C12, C30 y C50) o (C12, C30 y C200) y puede fijarse posteriormente en un soporte sólido.

20 En otra variante, la composición farmacéutica combinada de este aspecto de la invención comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa que se encuentra en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas (C12, C30 y C50) o (C12, C30 y C200) fijadas en un soporte sólido. La forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 se encuentra en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas (C12, C30 y C50) o (C12, C30 y C200) y puede fijarse posteriormente en un soporte sólido.

25 Preferiblemente, la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 es un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural; entre estos, de preferencia un anticuerpo policlonal. En una variante de este aspecto de la invención, la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 se prepara por medio de diluciones centesimales sucesivas agitándose cada disolución. Se contempla específicamente la agitación en
30 sentido vertical.

Preferiblemente, la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa es un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural; entre estos, de preferencia un anticuerpo policlonal. En una variante de este aspecto de la invención, la forma activada-potenciada de

un anticuerpo contra la NO sintasa se prepara por medio de diluciones centesimales sucesivas agitándose cada disolución. Se contempla específicamente la agitación en sentido vertical.

5 En otro aspecto de la invención, se provee el método para tratar el vértigo de varios orígenes, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular que consiste en administrar al sujeto que lo necesite una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial.

10 En una variante, el método de administración del tratamiento a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial, en la que dicha administración de dicha combinación se traduce en una mejora significativa de los mareos por movimiento, medidos por la tolerancia en la prueba que evalúa el efecto
15 acumulativo continuo de la aceleración de Coriolis (CEEAC).

En otra variante, el método de administración del tratamiento a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica combinada que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial, en la que dicha
20 administración de dicha combinación se traduce en una mejora significativa del efecto estabilizador en el equilibrio del sistema nervioso autónomo, medido en una prueba que evalúa el efecto acumulativo continuo de la aceleración de Coriolis.

En una variante de la invención, se provee la administración de una a dos formas posológicas de dosis unitarias de la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la
25 proteína S-100 y de una a dos formas posológicas de dosis unitarias de la forma activada-potenciada de un anticuerpo a la NO sintasa; cada una de las formas posológicas administrándose de una a cuatro veces al día. Preferiblemente, la administración de una a dos formas posológicas de dosis unitarias de cada una de las formas activadas-potenciadas de los anticuerpos se realiza dos veces al día.

30 **Descripción detallada**

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Con respecto a dichas reivindicaciones, el siguiente glosario ofrece las definiciones pertinentes.

El término “anticuerpo” según se utiliza en el presente documento se refiere a una inmunoglobulina que específicamente se une a, y por consiguiente se define como complementaria a, una particular organización espacial y polar de otra molécula. Los anticuerpos, según se indica en las reivindicaciones, pueden incluir una inmunoglobulina completa o un fragmento de ésta, pueden ser naturales, policlonales o monoclonales, y pueden incluir diversas clases e isótopos, tales como IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3, IgM, etc. Los fragmentos de éstas pueden incluir Fab, Fv y F(ab')₂, Fab' y similares.

El término “forma activada-potenciada” o “forma potenciada”, respectivamente, con respecto a los anticuerpos referenciados en el presente documento se utiliza para indicar un producto de potenciación homeopática de cualquier solución inicial de anticuerpos. “Potenciación homeopática” indica el uso de métodos de homeopatía para impartir potencia homeopática a la solución inicial de una determinada sustancia. Aunque no se limita únicamente a ello, ‘potenciación homeopática’ puede implicar, por ejemplo, disoluciones consecutivas repetidas combinadas con tratamiento externo, particularmente la agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial del anticuerpo se somete a la disolución repetida consecutiva y a la agitación vertical múltiple de cada solución obtenida según la tecnología homeopática. La concentración recomendada de la solución inicial del anticuerpo en el solvente, preferiblemente agua o una mezcla de alcohol etílico acuoso, va aproximadamente de 0,5 a 5,0 mg/ml. El procedimiento recomendado para preparar cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, es el uso de la mezcla de tres disoluciones en agua o en alcohol acuoso de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidas 100¹², 100³⁰ y 100²⁰⁰ veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C200) o el uso de la mezcla de tres disoluciones en agua o en agua y alcohol de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidas 100¹², 100³⁰ y 100⁵⁰ veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C50). Los ejemplos de potenciación homeopática se describen en las patentes estadounidenses Nos. 7.572.441 y 7.582.294, cuyas versiones completas se incorporan al presente documento a modo de referencia y para el fin indicado. Si bien el término “forma activada-potenciada” se utiliza en las reivindicaciones, en los ejemplos se usa el término “dosis ultrabajas”. El término “dosis ultrabajas” pasó a ser parte de la terminología técnica del campo de especialización creado por el estudio y la utilización de una forma de la sustancia diluida y potenciada considera que el término “dosis ultrabaja” o “dosis ultrabajas” coincide por completo con el término ‘forma activada-potenciada’ usado en las reivindicaciones y es sinónimo absoluto de éste.

En otras palabras, un anticuerpo se encuentra en la forma “activada-potenciada” o “potenciada” cuando están presentes tres factores. Primero, la forma “activada potenciada” del anticuerpo es producto de un proceso de preparación ampliamente aceptado en el campo homeopático. Segundo, la forma “activada potenciada” del anticuerpo debe tener actividad biológica determinada por métodos ampliamente aceptados en la farmacología moderna. Y tercero, la actividad biológica mostrada por la forma “activada-potenciada” del anticuerpo no puede explicarse por la presencia de la forma molecular del anticuerpo en el producto final del proceso homeopático.

Por ejemplo, la forma activada potenciada de los anticuerpos puede prepararse sometiendo al anticuerpo inicial y aislado en una forma molecular a múltiples disoluciones consecutivas combinadas con un impacto externo, como la agitación mecánica. El tratamiento externo en el curso de la reducción de la concentración también puede lograrse, por ejemplo, mediante la exposición a factores ultrasónicos, electromagnéticos y otros factores físicos. En V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, y las patentes estadounidenses Nos. 7.229.648 y 4.311.897, cuyas versiones completas se incorporan al presente documento a modo de referencia y para el fin indicado, se describen aquellos procesos que son métodos de potenciación homeopática ampliamente aceptados en el campo homeopático. Este procedimiento da pie a una disminución uniforme de la concentración molecular de la forma molecular inicial del anticuerpo. Este procedimiento se repite hasta que se obtiene la potencia homeopática deseada. Para el anticuerpo individual, la potencia homeopática requerida puede determinarse sometiendo las disoluciones intermedias a pruebas biológicas en el modelo farmacológico deseado. Aunque no se limita necesariamente a ello, la ‘potenciación homeopática’ puede contemplar, por ejemplo, disoluciones consecutivas repetidas combinadas con tratamiento externo, en particular la agitación (mecánica). En otras palabras, una solución inicial del anticuerpo se somete a la disolución repetida consecutiva y a la agitación vertical múltiple de cada solución obtenida según la tecnología homeopática. La concentración recomendada de la solución inicial del anticuerpo en el solvente, preferiblemente agua o una mezcla de alcohol etílico acuoso, va aproximadamente de 0,5 a 5,0 mg/ml. El procedimiento recomendado para preparar cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, es el uso de la mezcla de tres disoluciones en agua o en alcohol acuoso de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidas 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C200) o la mezcla de tres disoluciones en agua o en agua y alcohol de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidas 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12,

C30 y C50). Los ejemplos de la forma de obtener la potencia deseada también se ofrecen en las patentes estadounidenses N^os. 7.229.648 y 4.311.897, cuyas versiones completas se incorporan al presente documento a modo de referencia y para el fin indicado. A continuación se describe de manera más detallada el procedimiento aplicable a la forma “activada potenciada” de los anticuerpos que se describe en el presente documento.

Ha habido una gran controversia en torno al tratamiento homeopático en seres humanos. Si bien la presente invención recurre a procesos homeopáticos aceptados para obtener la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos, no se basa únicamente en la homeopatía en seres humanos en lo que concierne a las evidencias de actividad. De manera sorprendente el inventor de la presente aplicación descubrió —y ha sido ampliamente demostrado en los modelos farmacológicos— que el solvente que en definitiva se obtiene a partir de la disolución múltiple consecutiva de una forma molecular inicial de un anticuerpo tiene actividad definitiva que no está relacionada con la presencia de trazas de la forma molecular del anticuerpo en la disolución meta. La forma “activada-potenciada” descrita en el presente documento se sometió a pruebas a fin de comprobar la actividad biológica según modelos farmacológicos de actividad ampliamente aceptados, tanto en experimentos *in vitro* apropiados como en modelos animales *in vivo* adecuados. Los experimentos descritos más adelante brindan pruebas de actividad biológica en tales modelos. Los estudios clínicos con seres humanos también brindan pruebas de que la actividad observada en el modelo animal se traslada adecuadamente a la terapia con seres humanos. Los estudios con seres humanos también brindan pruebas de la disponibilidad de las formas “activadas potenciadas” descritas en el presente documento para tratar enfermedades o desórdenes específicos en seres humanos ampliamente aceptados como trastornos patológicos en la ciencia médica.

Además, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo reivindicada abarca únicamente disoluciones o preparaciones sólidas cuya actividad biológica no puede explicarse por la presencia de la forma molecular del anticuerpo remanente de la solución inicial de partida. En otras palabras, si bien se contempla que la forma “activada-potenciada” del anticuerpo puede contener trazas de la forma molecular inicial del anticuerpo, un especialista en el material no podría atribuir la actividad biológica observada en los modelos farmacológicos observados al remanente de la forma molecular del anticuerpo con algún grado de plausibilidad debido a las concentraciones extremadamente bajas de la forma molecular del anticuerpo remanente luego de disoluciones consecutivas. Aunque la invención no está limitada por ninguna teoría específica, la actividad biológica

de la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos de la presente invención no puede atribuirse a la forma molecular inicial del anticuerpo. Es preferible la forma “activada-potenciada” del anticuerpo en forma líquida o sólida en la cual la concentración de la forma molecular inicial del anticuerpo está por debajo del límite de detección de las técnicas analíticas aceptadas, tales como la electroforesis capilar y la Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento. Se prefiere en particular la forma “activada-potenciada” del anticuerpo en forma líquida o sólida en la cual la concentración de la forma molecular inicial del anticuerpo está por debajo del número de Avogadro. En la farmacología de formas moleculares de sustancias terapéuticas, es práctica común crear una curva de dosis-respuesta en la cual el nivel de la respuesta farmacológica se compara con la concentración del fármaco activo administrado al sujeto o puesto a prueba in vitro. El nivel mínimo del fármaco que produce alguna respuesta detectable se conoce como dosis umbral. Se contempla y recomienda de manera específica que la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos contenga un anticuerpo molecular, en caso de contener alguno, a una concentración que esté por debajo de la dosis umbral para la forma molecular del anticuerpo en el modelo biológico dado.

A continuación se describen las pruebas utilizadas en la presente aplicación.

(1) Prueba con efectos acumulativos continuos de las aceleraciones de Coriolis (CCEAC, por sus siglas en inglés) se refiere a una prueba que permite detectar la estabilidad de un sujeto ante el efecto de las aceleraciones de Coriolis y de esta manera puede indicar el grado de sensibilidad de un sujeto al mareo por movimiento. (Markaryan et al., *Vestibular selection by the method of continuous cumulative effect of accelerations by Coriolis*, Military medical magazine, 1966. No. 9. Pages 59-62; Voenizdat, *Research Methodologies In Medical And Flight Inspection*, 1972).

La prueba se hace siguiendo este orden: se sienta al sujeto en una silla giratoria de Barany o en un sillón rotatorio eléctrico en una posición tal que el eje de rotación esté alineado a lo largo del cuerpo. El sujeto debe mantener los ojos cerrados. Se hace girar la silla a una tasa de rotación constante de 180 grados/seg (un giro cada dos segundos). Al final del quinto giro, se indica al sujeto que incline la cabeza de derecha a izquierda o de izquierda a derecha y hacia atrás en un ángulo no menor a 30 grados en cada dirección desde la vertical. Las flexiones deben hacerse de manera continua, sin que haya una tensión excesiva de los músculos del cuello ni giros de la cabeza durante todo el período de rotación. De esta manera, cada movimiento de la cabeza de un hombro al otro dura 2 segundos sin interrupciones y sin parar en el medio o en las posiciones tope. La velocidad de inclinación se controla mediante un metrónomo o pronunciando los

números 21 y 22, lo cual debería corresponder a dos segundos. El tiempo necesario para llevar a cabo la prueba comienza desde la primera inclinación de la cabeza.

Antes de realizar la prueba, se le pide al sujeto que informe si tiene alguna impresión de balanceo, sensación de calor, fiebre, salivación o náuseas que pudieran ocurrir durante la prueba. También antes de realizar la prueba, se instruye al sujeto para que realice unos
5 cuantos movimientos de cabeza a modo de prueba para que el sujeto se sienta cómodo al controlar la velocidad de los movimientos oscilatorios y sea capaz de adoptar la posición correcta de la cabeza al momento de moverla.

La aparición de trastornos vegetativos vestibulares marcados (palidez, hiperhidrosis,
10 náuseas, arcadas) durante la realización continua de la prueba es el criterio para determinar el límite de tolerancia a los efectos de la aceleración de Coriolis. El momento en que ocurren las respuestas vestibulares-autonómicas se registra a partir del comienzo de la prueba y el momento de su finalización tras completar la realización de la prueba. Las pruebas sobre la tolerancia a las aceleraciones de Coriolis se realizaron en la primera
15 mitad del día, no antes de que transcurrieran dos horas después de la comida y solo una vez al día. El día de la prueba no se sometió al sujeto a otras influencias (cámara de altitud, centrífuga, etc.).

(2) **La metodología de evaluación cuantitativa de la sensibilidad a los desórdenes vestibulares vegetativos (escala de Halle)** se basa en clasificar la
20 evidencia (mediante una puntuación) de los síntomas vestibulares (vahídos, náuseas, sudoración, palidez de la piel, somnolencia, etc.) que ocurren durante la realización de la prueba a los efectos de la aceleración de Coriolis. La técnica permite la identificación del grado de tolerancia humana a las aceleraciones de Coriolis (mala, satisfactoria, buena y excelente). (*Quantitative evaluation of disorders of vestibular-vegetative sensibility*,
25 *Cosmic biology and aeroastronautics*, 1981, No.3, pages 72-75).

(3) **El estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca** se usa para recabar información sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante el sistema Biocom Wellness Scan. Fue desarrollado por AWS, LLC., y creado según los parámetros del Estándar Internacional de la Asociación Europea de Cardiólogos y la Asociación
30 Norteamericana de Electrofisiología (un grupo de trabajo internacional conformada por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Marcapasos y Electrofisiología, 1996). (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. *Cir.* 1996; 93:1043 1065).

Se usan los siguientes equipos:

1. Computadora personal (PC) con sistema operativo Windows.
2. Fotopletismógrafo HRM-02 (PPG).
3. Sensor auricular (clip auricular PPG).
- 5 4. Software Biocom Wellness Scan en CD.
5. Instrucciones para el uso en formato electrónico (en formato pdf).

El sujeto se somete a tres pruebas para evaluar el equilibrio autónomo: registro de 5 minutos de la variación de la frecuencia cardíaca en descanso, prueba de respiración y prueba ortostática.

10 **Procedimiento para realizar el estudio de variación de la frecuencia cardíaca (VFC)**

1. Antes de comenzar la prueba, el investigador ofrece al sujeto una breve descripción de cada prueba.
2. El sujeto se sienta en una posición cómoda y relajada.
3. Se humedece el sensor auricular con una solución de alcohol y se coloca en el
15 lóbulo de la oreja. Si el sujeto usa zarcillos o aretes, debe quitárselos antes de comenzar la prueba.
4. El investigador graba 5 minutos de la variación del ritmo cardíaco en descanso (prueba a corto plazo y en descanso) para conocer el desempeño.
5. El investigador realiza la prueba según las directrices dadas.
- 20 6. Inmediatamente después de terminar la prueba y de grabar la información en una base de datos, el investigador escoge la prueba que hará a continuación; puede ser una prueba de respiración (Prueba de Respiración con Metrónomo) o una prueba ortostática.
7. El investigador sigue las directrices para realizar las pruebas de respiración y ortostática.
- 25 8. Inmediatamente después de terminar la prueba y de grabar la información en la base de datos, el investigador revisa los resultados de todas las pruebas realizadas para determinar si éstas se hicieron de la manera correcta.
9. Al terminar de revisar la información concluye la prueba y se retira el sensor auricular de la oreja del sujeto.

Procedimiento para registrar 5 minutos de variación de la frecuencia cardíaca en descanso

La prueba de VFC a corto plazo se usa para evaluar el equilibrio entre los sistemas nerviosos simpático y el parasimpático del sistema nervioso autónomo. Se trata de un registro de cinco minutos de duración de una fotopletimografía realizada con el sujeto sentado y sin realizar maniobras provocativas. Durante la prueba se instruye al participante en el estudio para que respire normalmente a un ritmo respiratorio de por lo menos 9 respiraciones por minuto a fin de obtener parámetros válidos de la variación del ritmo cardíaco. En la prueba de VFC se calculan los siguientes parámetros:

- 10 1. Los parámetros en el dominio de tiempo son:
 - (a) FC, que es el valor promedio de la frecuencia cardíaca, medido en latidos/por minuto.
 - (b) NN promedio, que es el valor promedio del intervalo entre bits, medido en milisegundos.
 - 15 (c) SDNN, que es la desviación estándar de los intervalos NN. Como la cantidad bajo la raíz cuadrada es, en términos matemáticos, equivalente a la potencia total en el análisis espectral, la SDNN refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad. El valor real de la SDNN depende de la longitud del registro: mientras más prolongado sea el registro, más alto será el
20 valor SDNN. Es por eso que en la práctica es imposible comparar los valores de la SDNN calculados en diferentes intervalos de tiempo. La SDNN se mide en milisegundos.
 - (d) RMS-SD, que es la raíz cuadrada de las diferencias entre intervalos NN sucesivos. Este parámetro indica el componente de alta frecuencia de la
25 variabilidad del ritmo cardíaco que está asociado a la regulación parasimpática del corazón. Se mide en milisegundos.

Todos los parámetros de VFC en el dominio de tiempo se calculan a intervalos entre bits normales (NN) debido al ritmo cardíaco sinusal normal registrado durante la prueba.

2. Los parámetros en el dominio de frecuencia son los siguientes:

- 30 (a) Potencia Total (PT), que es la evaluación de la densidad del espectro de potencia en el rango de 0 a 0,4 Hz. Este indicador refleja la actividad general del

sistema nervioso autónomo, a la cual la actividad del simpático aporta la mayor inversión. La Potencia Total se calcula en milisegundos al cuadrado (ms^2).

(b) La Frecuencia Muy Baja (FMB) es una densidad del espectro de potencia en un rango entre 0,0033 y 0,04 Hz. La condición fisiológica de este índice es que se trata de un indicador de la actividad total de varios mecanismos lentos de regulación. La Frecuencia Muy Baja se calcula en milisegundos al cuadrado (ms^2).

(c) La Frecuencia Baja (FB) es una densidad del espectro de potencia en un rango entre 0,04 y 0,15 Hz. Esta cifra refleja la actividad tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático. Es un buen indicador de actividad del simpático en los registros de variación de la frecuencia cardíaca a largo plazo. La influencia del parasimpático se representa en la Frecuencia Baja cuando el ritmo respiratorio está por debajo de las 9 respiraciones por minuto. La FB se calcula en milisegundos al cuadrado (ms^2).

(d) La Frecuencia Alta (FA) es una densidad del espectro de potencia en un rango entre 0,15 y 0,4 Hz. Este indicador refleja la actividad del sistema nervioso parasimpático. La FA también se conoce como el componente "respiratorio", ya que corresponde a las variaciones de los intervalos NN por respiración (un fenómeno conocido como "arritmia respiratoria sinusal"). La frecuencia cardíaca aumenta durante la inhalación y disminuye durante la exhalación. La FA se calcula en milisegundos al cuadrado (ms^2).

(e) Relación FB/FA es la relación entre la densidad del espectro de potencia en el rango de FB y FA. Este indicador refleja el equilibrio general entre la actividad del sistema simpático y del sistema parasimpático. Los valores altos de este parámetro son indicativos de un dominio de la actividad del sistema simpático, mientras que los valores bajos indican el dominio de la actividad del sistema parasimpático. La relación FB/FA se calcula en unidades normalizadas.

(f) Frecuencia Baja Normalizada (FB norm) es la relación entre el valor absoluto de la FB y la PT sin la FMB. Este índice minimiza el efecto de la influencia de la FMB en el espectro de potencia general y resalta los cambios en la regulación simpática. La FB norm se calcula en porcentaje.

(g) Frecuencia Alta Normalizada (FA norm) es la relación entre el valor absoluto de la FA y la PT sin la FMB. Este índice minimiza el efecto de la influencia de la

FMB en el espectro de potencia general y resalta los cambios en la regulación parasimpática. La FA norm se calcula en porcentajes.

Los parámetros de la frecuencia se calculan a partir de la densidad del espectro de potencia (DEP), calculados por la transformación rápida de Fourier.

- 5 **(5) Descripción de la prueba de respiración.** Esta prueba está diseñada para evaluar el sistema parasimpático del sistema nervioso autónomo. La prueba da una estimulación positiva a la regulación parasimpática de la frecuencia cardíaca.

Durante esta prueba al sujeto se le indica que respire profunda y regularmente a una frecuencia respiratoria de 6 respiraciones por minuto. Es importante que durante la
10 prueba se excluya cualquier hecho que pueda afectar la respiración espontánea, tales como hablar, toser, suspirar, toser, etc. Cualquiera de estas interferencias puede causar fluctuaciones indeseables en la frecuencia cardíaca y distorsionar los resultados. Se indica al sujeto que respire durante 1 minuto siguiendo el movimiento de un objeto que aparece en la pantalla. En esta prueba se calculan los siguientes parámetros:

- 15 1. FC mínima (lpm);
2. FC máxima (lpm);
3. Desviación estándar de la FC (lpm);
4. Relación promedio de FC máx / FC mín (Relación E/I); y
5. Variación máxima de la FC durante la prueba (lpm).

20 **(6) Descripción de la prueba ortostática.** Esta prueba se utiliza para evaluar el efecto de la regulación parasimpática en la frecuencia cardíaca y se basa en cambios de la posición corporal del sujeto. El sujeto debe permanecer relajado en posición sentada. Tras grabar la frecuencia cardíaca durante un minuto, se le indica al sujeto que se ponga de pie evitando hacer movimientos bruscos. El sujeto permanece de pie por más de un
25 minuto. El monitoreo de la frecuencia cardíaca continúa a lo largo de la prueba. El propósito de hacer un registro de la posición de partida y la maniobra para ponerse de pie es evaluar el proceso de transición inestable en la frecuencia cardíaca causado por un cambio en la postura del cuerpo. La frecuencia cardíaca se monitorea hasta el momento en que se estabiliza. En esta prueba se calculan los siguientes parámetros:

- 30 1. Relación 30:15 (que es la relación entre el valor máximo de la frecuencia cardíaca durante los primeros 15 segundos luego de ponerse de pie y el valor mínimo de la frecuencia cardíaca durante los primeros 30 segundos luego de

ponerse de pie o de reaccionar al ejercicio, c.u.).

2. El tiempo para alcanzar el valor máximo de FC tras la recuperación (o tiempo de reacción, seg.).

5 3. El tiempo para alcanzar 75% de FC desde el nivel de la posición de partida (o tiempo de estabilización, seg.).

4. Valor mínimo de FC (l/p/s).

5. Valor máximo de FC (l/p/s).

(7) Prueba de evaluación personal según el estado de funcionamiento. Esta prueba permite la caracterización numérica de tres categorías de estados subjetivos: bienestar, actividad y estado de ánimo, los cuales se determinan utilizando una planilla especial. Dicha planilla contiene tres pares de palabras con significados contrarios y entre ellas hay una escala de clasificación. Dependiendo de la evaluación subjetiva que tiene de su condición personal, el sujeto indica el grado de evidencia de una u otra característica en una escala de siete puntos. Los números indicativos describen: 1-2, 7-8, 13-14, 19-20, 25-26 – bienestar, 3-4, 9-10, 15-16, 21-22, 27-28 - actividad, 5 -6, 11-12, 17-18, 23-24, 29-30 – estado de ánimo. Al procesar los resultados de bienestar y estado de ánimo las evaluaciones vuelven a codificarse de 7 a 9 de izquierda a derecha y la actividad de derecha a izquierda. (Doskin, et al., *The Test of Differentiate Self-esteem of Functional State*, Psychological Questions, 1973, No.6, pages 141-145).

20 Para cada categoría (bienestar, actividad y estado de ánimo) se calcula el valor aritmético promedio, su margen de error y su desviación estándar. Esta prueba brinda la posibilidad de evaluar el estado subjetivo de manera integral. El valor aritmético promedio es una característica subjetiva directa del estado de funcionamiento y de la capacidad de desempeño, y a través del volumen de dispersión de las evaluaciones dentro de un grupo de rasgos (desviación estándar) puede determinarse la validez de los resultados obtenidos.

(8) Prueba psicométrica. Esta prueba se lleva a cabo utilizando un programa de computación "OKO" (control operacional por parte del operador), el cual se desarrolló bajo el nombre "Condiciones de vida y cuidados sanitarios del personal de la Marina" para el Instituto Central de Investigaciones de Construcción Naval del Ministerio de la Defensa de Rusia y estuvo dirigido por el Profesor V. Yu. Rybnikov.

En dicha prueba se determinan los siguientes parámetros psicofisiológicos:

- Reacción a un objeto en movimiento (ROM)
- Tiempo de reacción motriz simple (TRMS)
- Rango de atención (RA) y
- Lapso de atención (LA).

5 Debido a la alta variabilidad de los indicadores psicofisiológicos, las mediciones se realizaron varias veces y luego se calculó el valor aritmético promedio de la serie completa. En particular, la evaluación del TRMS se repitió 50 veces, la de la ROM 20 veces, la del RA y la del LA 5 veces. En la prueba de la ROM de 20 valores también se calculó el número de aciertos y a continuación el porcentaje de aciertos. En la prueba del
 10 LS se estudió el tiempo promedio de realización de la prueba, el número de respuestas correctas como porcentajes de su número total ejecutado por los sujetos.

Para integrar los indicadores, midieron el factor de estabilidad de la atención (FEA), el cual se calculó dividiendo el porcentaje de respuestas correctas entre el tiempo promedio de realización de la prueba.

15 **(9) Prueba de reacción a un objeto en movimiento (ROM).** La reacción a un objeto en movimiento permite determinar la exactitud de la respuesta del sujeto a un estímulo y evaluar el equilibrio entre los procesos de excitación e inhibición en la corteza cerebral. La esencia de la reacción es necesaria para detener el movimiento rápido de un objeto en un punto establecido previamente. Para ello, puede aplicarse un cronómetro electrónico
 20 que el investigador pueda encender a control remoto y cuya segunda mano debe detener el sujeto exactamente en la marca "0", presionando el botón de su control remoto. Esta prueba también puede realizarse en el computador personal utilizando un programa especial para computadores. La respuesta del sujeto puede ser adelantada: la mano del cronómetro electrónico no llegó a la marca "0"; retrasada: la mano saltó por encima de la
 25 marca "0"; o exacta: la mano se detuvo en la marca "0". Cada reacción adelantada o retrasada tiene características cuantitativas en unidades absolutas. Para evaluar los resultados de las pruebas realizadas, se calcula la exactitud relativa de las respuestas (como % de respuestas totales), así como el valor promedio aritmético y el valor promedio algebraico de las desviaciones de todas las reacciones mostradas (Zheglov, et
 30 al., *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors*, 1990, página 192).

(10) Prueba de reacción sensomotora simple a una señal luminosa o tiempo de reacción motriz simple (TRMS). La prueba que determina el tiempo de reacción motriz

simple es una técnica para caracterizar la solidez de los procesos nerviosos. En una reacción sensomotora simple pueden distinguirse dos actos: la percepción (momento sensorial de la reacción) y el movimiento de respuesta (componente motor). La evaluación TRMS puede hacerse de una manera tradicional (usando cronoreflexómetros) o utilizando programas de computación especiales. Antes de realizar la prueba, el investigador explica las reglas de ésta al sujeto. Luego se le indica al sujeto que se sienta en una silla, ponga las manos sobre la mesa frente al cronoreflexómetro y coloque el dedo de la mano guía en su botón correspondiente. Cuando el sujeto está listo, el medico-investigador da la orden y luego de 3 a 10 segundos enciende el aparato. La tarea del sujeto consiste en responder lo más rápido posible desde que se enciende la señal presionando el botón y apagando el bombillo. El tiempo de reacción motriz simple se mide (en milisegundos) desde el momento de la aparición del objeto especial en la pantalla del monitor antes de la presión del botón por parte del sujeto que maneja el manipulador (teclado o ratón de la computadora). Por lo general, el TRMS se mide 50 veces antes de determinar un valor aritmético promedio del indicador. (Zheglov, et al., *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors*, 1990, página 192).

(11) Prueba de paso de Harvard. Se trata de una prueba de resistencia que permite identificar la reacción del sistema cardiovascular a los efectos adversos y en especial al impacto de la aceleración de Coriolis. La prueba de paso de Harvard, la cual tiene dos minutos de duración, se utilizó en (V. L. Karpman, et.al., 1988; Novicov, et al, *Study methods in physiology of military labour. Guidance*, 1993, página 240).

La técnica se basa en una evaluación de los cambios autónomos que suceden al realizar cuclillas y las posibilidades de recuperación de un cuerpo para normalizar la frecuencia cardíaca.

El valor de la prueba de paso caracteriza la tasa de los procesos de recuperación luego de un trabajo muscular bastante intenso. Mientras más rápido se restablezca el pulso, menor será el valor de $(P2 + P3 + P4)$ y, por consiguiente, el índice de la prueba será mayor.

Usualmente en los atletas este índice es más alto que en quienes no son atletas. Es de esperarse que el índice sea menor en sujetos que presentan intoxicación medicamentosa. Al mismo tiempo, los incrementos en el índice indican que el fármaco aumenta las reservas funcionales de un cuerpo y la capacidad para tolerar impactos ambientales adversos, incluyendo las acciones cinéticas.

La prueba se realiza con el sujeto haciendo cuclillas durante 2 minutos a una tasa de 30 veces por minuto. Al segundo, tercer y cuarto minutos luego de hacer las cuclillas, se mide el pulso durante los primeros 30 segundos de cada minuto. El índice de la prueba se calcula utilizando la fórmula:

$$5 \quad \text{Índice de la prueba de pasos de Harvard} = T * 100 / (P2+P3+P4)*2,$$

donde *T* es el tiempo de ejecución de las cuclillas expresado en seg.; *P2*, *P3*, *P4* es la frecuencia del pulso al segundo, tercer y cuarto minutos del período de recuperación, * – son signos de múltiplos.

Debido al hecho de que los fármacos se administran a personas propensas al mareo por movimiento, incluyendo a los conductores, se evaluó su seguridad en la ejecución responsable de funciones por parte de operadores. A fin de determinar los mecanismos clave de predicción de la calidad de la actividad de los tipos operacionales, se realizó un estudio detallado del estado de funcionamiento del sistema nervioso central (tales como el estado de los sistemas de coordinación y respuesta, sistemas que brindan una alta eficiencia a los componentes de motricidad fina de la actividad así como a los sistemas de atención).

(12) La prueba de Stange. La esencia de la prueba de Stange es contener la respiración luego de tomar tres inhalaciones por 3/4 de una inhalación profunda. Antes de la prueba, se colocó una presilla en la nariz del sujeto o el sujeto se presionó la nariz con los dedos. Con un cronómetro se registró la duración del tiempo en que el sujeto contuvo la respiración. (Zheglov, et al, *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors*, 1990, página 192).

La prueba puede llevarse a cabo dos veces, a intervalos de entre 3 y 5 minutos entre las mediciones. La prueba se evalúa por la duración de la respiración, según estos parámetros:

- Menos de 39 seg. – no satisfactoria;
- 40–9 seg. – satisfactoria;
- Más de 50 seg. – buena.

(13) La prueba de Gench. La esencia de esta prueba de desempeño es contener la respiración en la fase de exhalación luego de tres respiraciones. (Zheglov, et al., *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors*, 1990, página 192). Al realizar la prueba de Gench en posición prono, la duración

del tiempo de retención de la respiración en sujetos saludables es de 25 a 30 segundos. Cuando se repite después de la etapa de caminata (44 m en 30 seg.), la duración del tiempo en que se retiene la respiración disminuye a entre 17 y 22 segundos y, de haber una deficiencia funcional del organismo, se reduce a de 5 a 15 segundos. La prueba se evalúa de la siguiente manera:

- Menos de 34 seg. – no satisfactoria;
- 35—39 seg. – satisfactoria;
- Más de 40 seg. – buena.

En un aspecto, la presente invención ofrece una composición farmacéutica combinada que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro. Tal y como se señala en la información precedente, cada uno de los componentes individuales de la combinación es ampliamente conocido por sus reputados usos médicos individuales. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud descubrieron de manera sorprendente que la administración de la combinación antes mencionada resulta sumamente útil en el tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular.

En otro aspecto, la invención ofrece un método de tratamiento de la distonía vegetativa vascular y síntomas de la misma por medio de la inserción en el organismo de una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro simultáneamente con la forma activada-potenciada de los anticuerpos contra la NO sintasa endotelial en dosis ultrabajas de anticuerpos purificados por afinidad.

Preferiblemente, a los fines del tratamiento, la composición farmacéutica combinada se administra de una a cuatro veces al día y en cada administración se incluyen una o dos formas de combinación de dosis única.

La composición farmacéutica de la presente solicitud a los fines del tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular contiene componentes activos en volumen primario en una relación 1:1.

A los fines del tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular, los componentes de la composición farmacéutica pueden administrarse por separado. Sin embargo, se recomienda la administración simultánea de los componentes combinados tanto en una forma de presentación líquida como en una

forma de presentación sólida (tabletas), que contenga la forma activada-potenciada de los anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro y, de igual manera, la forma activada-potenciada de los anticuerpos contra la NO sintasa endotelial.

Además, durante el tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular, es posible la aplicación por separado y simultánea (introducción al organismo) de la composición farmacéutica antes mencionada en forma de dos medicamentos preparados de manera separada tanto en una forma de presentación líquida como en una forma de presentación sólida (tabletas), cada una de las cuales contiene formas activadas-potenciadas de los anticuerpos contra la NO sintasa endotelial o contra la proteína S-100.

El producto medicinal se prepara principalmente de la manera cómo se describe a continuación.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica combinada puede presentarse en forma líquida o en forma sólida. Cada una de las formas activadas y potenciadas de los anticuerpos incluidos en la composición farmacéutica se prepara a partir de una forma molecular inicial del anticuerpo mediante un proceso aceptado en el campo homeopático. Los anticuerpos de partida pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales preparados según procesos conocidos en el campo, por ejemplo, como los descritos en *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Medityna", 1987, p. 9-33; "*Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after*" by Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. P.33-55, ambas publicaciones incluidas en la presente solicitud a modo de referencia.

Los anticuerpos monoclonales pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la tecnología del hibridoma. La etapa inicial del proceso incluye la inmunización basada en los principios ya desarrollados en el transcurso de la preparación de los antiseros policlonales. Las etapas posteriores implican la producción de células híbridas que generan clones de anticuerpos con idéntica especificidad. Su aislamiento por separado se realiza utilizando los mismos métodos que en el caso de la preparación de los antiseros policlonales.

Los anticuerpos policlonales pueden obtenerse mediante la inmunización activa de animales. A este fin, por ejemplo, los animales adecuados (por ejemplo, conejos) reciben una serie de inyecciones del antígeno apropiado: proteína S-100 específica del cerebro y NO sintasa endotelial. El sistema inmunológico de los animales genera los anticuerpos correspondientes, los cuales se recolectan de los animales siguiendo un método

conocido en el campo. Este procedimiento permite la preparación de un suero mono-específico rico en anticuerpos.

Si se desea, puede purificarse el suero que los anticuerpos, por ejemplo, utilizando la cromatografía por afinidad, el fraccionamiento por precipitación de sales o la
 5 cromatografía por intercambio de iones. El suero resultante, purificado y rico en anticuerpos, puede utilizarse como material de partida para la preparación de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La concentración recomendada de la resultante solución inicial del anticuerpo en el disolvente, preferiblemente agua o una mezcla de alcohol etílico y agua, va de aproximadamente 0,5 a 5,0 mg/ml.

10 El procedimiento recomendado para preparar cada componente es el uso de la mezcla de tres disoluciones en alcohol acuoso de la solución matriz primaria de los anticuerpos diluidas 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales C12, C30 y C200. Para preparar la forma de dosificación unitaria sólida, se trata un soporte sólido con la disolución obtenida mediante el proceso
 15 homeopático. Para obtener una forma de dosificación unitaria sólida de la combinación descrita en la invención, se impregna la masa del soporte con cada una de las disoluciones. Ambos modos de impregnación son adecuados para preparar la forma deseada de dosificación de la combinación.

En una incorporación recomendada, el material de partida para la preparación de la forma
 20 activada-potenciada que comprende la combinación descrita en la presente invención son los anticuerpos policlonales contra la proteína S-100 específica del cerebro y contra la NO sintasa endotelial, se utiliza una solución inicial (matriz) con una concentración de 0,5 a 5,0 mg/ml para la posterior preparación de las formas activadas potenciadas.

Para preparar la composición farmacéutica se usan preferiblemente los anticuerpos
 25 policlonales contra la proteína S-100 específica del cerebro y contra la NO sintasa endotelial.

Los anticuerpos policlonales contra la NO sintasa endotelial se obtienen usando coadyuvantes como inmunógenos (antígenos) para la inmunización de conejos y moléculas completas de NO sintasa endotelial bovina con la siguiente secuencia:

30 SEQ.ID. NO. 1
 Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Gly Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly
 16 20 25 30
 35 Pro Ala Ser Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Pro Ala

ES 2 446 643 A2

	31			35				40				45			
	Thr	Pro	His	Ala	Pro	Asp	His	Ser	Pro	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Thr
	46			50				55				60			
5	Leu	Thr	Arg	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn
	61			65				70				75			
	Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
	76			80				85				90			
	Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu
	91			95				100				105			
10	Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
	106			110				115				120			
	Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
	121			125				130				135			
15	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
	136			140				145				150			
	Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
	151			155				160				165			
	His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
	166			170				175				180			
20	Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
	181			185				190				195			
	Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
	196			200				205				210			
25	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
	211			215				220				225			
	Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
	226			230				235				240			
	Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
	241			245				250				255			
30	Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
	256			260				265				270			
	Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
	271			275				280				285			
35	Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
	286			290				295				300			
	Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
	301			305				310				315			
	Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
	316			320				325				330			
40	Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
	331			335				340				345			
	Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
	346			350				355				360			
45	Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
	361			365				370				375			
	Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
	376			380				385				390			
	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
	391			395				400				405			
50	Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
	406			410				415				420			
	Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
	421			425				430				435			
55	Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
	436			440				445				450			

ES 2 446 643 A2

	Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
	451				455					460					465
	Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
	466				470					475					480
5	Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys
	481				485					490					495
	Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
	496				500					505					510
10	Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
	511				515					510					525
	Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
	526				530					535					540
	Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
	541				545					550					555
15	Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
	556				560					565					570
	Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly
	571				575					580					585
20	Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn
	586				590					595					600
	Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe
	601				605					610					615
	Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg
	616				620					625					630
25	Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly
	631				635					640					645
	Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLy	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro
	646				650					655					660
30	His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu
	661				665					670					675
	Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu
	676				680					685					690
	Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe
	691				695					700					705
35	Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala
	706				710					715					720
	Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln
	721				725					730					735
40	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro
	736				740					745					750
	Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val
	751				755					760					765
	Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
	766				770					775					780
45	Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr
	781				785					790					795
	Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly
	796				800					805					810
50	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro
	811				815					820					825
	Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	GLys	er	Pro	Gly
	826				830					835					840
	Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys
	841				845					850					855
55	Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro

ES 2 446 643 A2

	856		860		865		870								
	Pro	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu
	871		875		880		885								
5	Pro	Ser	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Thr	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg
	886		890		895		900								
	Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu
	901		905		910		915								
	Val	Leu	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu
	916		920		925		930								
10	Leu	Thr	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser
	931		935		940		945								
	Ser	Ala	Pro	Asn	Ala	His	Pro	Gly	Glu	Val	His	Leu	Thr	Val	Ala
	946		950		955		960								
15	Val	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr
	961		965		970		975								
	Gly	Val	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Thr	Gly	Asp	Pro
	976		980		985		990								
	Val	Pro	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro
	991		995		1000		1005								
20	Asp	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile
	1006		1010		1015		1020								
	Ala	Pro	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu
	1021		1025		1030		1035								
25	Ser	Lys	Gly	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys
	1036		1140		1145		1050								
	Arg	Cys	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asp
	1051		1155		1160		1065								
	Ala	Gln	Glu	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser
	1066		1170		1175		1080								
30	Arg	Glu	Pro	Asp	Ser	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg
	1081		1185		1190		1095								
	Thr	Glu	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg
	1096		1100		1105		1110								
35	Gly	His	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Ser	Val
	1111		1115		1120		1125								
	Leu	Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu
	1126		1130		1135		1140								
	Leu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln
	1141		1145		1150		1155								
40	Arg	Tyr	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu
	1156		1160		1165		1170								
	Val	Thr	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg
	1171		1175		1180		1185								
45	His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
	1186		1190		1195		1200								
	Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
	1201		1205												

Los anticuerpos policlonales contra la NO sintasa pueden obtenerse utilizando la molécula completa de NO sintasa endotelial humana con la siguiente secuencia:

50	SEQ. ID. NO. 2														
	Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
	1				5					10					15

ES 2 446 643 A2

	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
	16				20					25					30
	Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
	31				35					40					45
5	Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
	46				50					55					60
	Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
	61				65					70					75
10	Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
	76				80					85					90
	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
	91				95					100					105
	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
	106				110					115					120
15	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
	121				125					130					135
	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
	136				140					145					150
20	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
	151				155					160					165
	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
	166				170					175					180
	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
	181				185					190					195
25	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
	196				200					205					210
	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
	211				215					220					225
30	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
	226				230					235					240
	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
	241				245					250					255
	Gln	Gln	Asp	GLy	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
	256				260					265					270
35	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
	271				275					280					285
	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
	286				290					295					300
40	Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
	301				305					310					315
	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
	316				320					325					330
	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
	331				335					340					345
45	Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
	346				350					355					360
	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
	361				365					370					375
50	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Thr
	376				380					385					390
	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn	Val	Ala
	391				395					400					405
	Val	Leu	His	Ser	Tyr	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val	Asp	His
	406				410					415					420
55	His	Ala	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Gln

ES 2 446 643 A2

	421		425		430		435								
	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile	Val	Pro
	436		440		445		450								
5	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu	Met	Val
	451		455		460		465								
	Asn	Tyr	Phe	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp	Pro	Trp
	466		470		475		480								
	Lys	Gly	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys	Lys	Thr
	481		485		490		495								
10	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Met
	496		500		505		510								
	Gly	Thr	Val	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly
	511		515		510		525								
	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu	Gly	Arg
15	526		530		535		540								
	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	Asp	Glu
	541		545		550		555								
	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val
	556		560		565		570								
20	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	Glu	Ser
	571		575		580		585								
	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	Ser	Ser
	586		590		595		600								
	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	Asn	Ser
25	601		605		610		615								
	Ile	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg
	616		620		625		630								
	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Thr	Leu
	631		635		640		645								
30	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLys	er	Arg	Ala	Tyr	Pro	His	Phe
	646		650		655		660								
	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
	661		665		670		675								
	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	Cys	Gly
35	676		680		685		690								
	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
	691		695		700		705								
	Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
	706		710		715		720								
40	Arg	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	Arg	Tyr
	721		725		730		735								
	Arg	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu
	736		740		745		750								
	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser
45	751		755		760		765								
	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu
	766		770		775		780								
	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro
	781		785		790		795								
50	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	Leu	Val
	796		800		805		810								
	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Glu
	811		815		820		825								
	Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Pro
55	826		830		835		840								

ES 2 446 643 A2

	Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	Thr	Leu
	841				845					850					855
	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser
	856				860					865					870
5	Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	Pro	Arg
	871				875					880					885
	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	Arg	Tyr
	886				890					895					900
10	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu
	901				905					910					915
	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr
	916				920					925					930
	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala
	931				935					940					945
15	Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu
	946				950					955					960
	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val
	961				965					970					975
20	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro
	976				980					985					990
	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro
	991				995					1000					1005
	Ser	Leu	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Pro
	1006				1010					1015					1020
25	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	Ser	Lys
	1021				1025					1030					1035
	Gly	Leu	Gln	Pro	Thr	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	Arg	Cys
	1036				1140					1145					1050
30	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asn	Ala	Gln
	1051				1155					1160					1065
	Gln	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	Arg	Glu
	1066				1170					1175					1080
	Pro	Asp	Asn	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	Glu
	1081				1185					1190					1095
35	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg	Gly	His
	1096				1100					1105					1110
	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Asn	Val	Leu	Gln
	1111				1115					1120					1125
40	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu	Leu	Asp
	1126				1130					1135					1140
	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln	Arg	Tyr
	1141				1145					1150					1155
	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu	Val	Thr
	1156				1160					1165					1170
45	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg	Gln	Leu
	1171				1175					1180					1185
	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Ser	Asp	Thr
	1186				1190					1195					1200
50	Asn	Ser	Pro												
	1201		1203												

Para obtener anticuerpos policlonales contra la NOS, también es posible usar un fragmento de la NO sintasa seleccionado, por ejemplo, de las siguientes secuencias:

ES 2 446 643 A2

SEQ. ID. NO. 3

Pro Trp Ala Phe

1192 1195

SEQ. ID. NO. 4

5 Gly Ala Val Pro

1189 1192

SEQ. ID. NO. 5

Arg

1185

10 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

SEQ. ID. NO. 6

15 Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 11941195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

SEQ. NO. 7

20 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
 1186 1190 11951196

SEQ. ID. NO. 8

25 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

El procedimiento tipo para la preparación de los anticuerpos policlonales de partida contra la NO sintasa puede describirse de la siguiente manera: de 7 a 9 días antes de tomar la muestra de sangre, se inmuniza a los conejos con 1-3 inyecciones intravenosas a fin de aumentar el nivel de anticuerpos policlonales en su torrente sanguíneo. Luego de la inmunización, se toman muestras de sangre para analizar el nivel de los anticuerpos. Por lo general, el nivel máximo del antígeno soluble se alcanza entre 40 y 60 días después de la primera inyección. Al completar el primer ciclo de inmunizaciones, los conejos tienen un período de rehabilitación de 30 días, después del cual se les vuelve a inmunizar con 1-3 inyecciones intravenosas.

Para obtener el suero que contiene los anticuerpos deseados, se les extrae sangre a los conejos inmunizados y se coloca en un tubo centrífugo de 50ml. Con una espátula de madera se eliminan los coágulos del producto que se forman en las paredes del tubo y se

coloca una varilla en el coágulo que se ha forma en el centro del tubo. Luego se mete la sangre a un refrigerador, durante una noche y a una temperatura en torno a los 4°C. Al día siguiente, se retira el coágulo que está en la espátula y se centrifuga el líquido restante durante 10 min a 13.000 rotaciones por minuto. El fluido flotante es el antisuero meta. El suero obtenido por lo general es amarillo. Se agrega 20% de NaN₃ (concentración por peso) al antisuero para obtener una concentración final de 0,02% y se almacena antes de usar en estado de congelación a una temperatura de -20°C (o sin agregarle NaN₃ se almacena a una temperatura de -70°C). Para separar los anticuerpos meta contra la NO sintasa endotelial del antisuero, resulta apropiada la siguiente secuencia de absorción en fase sólida:

- (a) se diluyen dos veces 10 ml de antisuero de conejo con 0,15 M de NaCl, luego de lo cual se agregan 6,26 g de Na₂SO₄, se mezcla e incuba durante 12-16 horas a 4°C;
- (b) se elimina el sedimento mediante centrifugado, se disuelve en 10 ml de un tampón de fosfato y se dializa contra el mismo tampón durante una noche a temperatura ambiente;
- (c) luego de eliminar el sedimento por centrifugado, la solución se coloca en la columna con celulosa DEAE, contrarrestada por el tampón de fosfato;
- (d) se determina la fracción del anticuerpo midiendo la densidad óptica del eluato a 280 nanómetros.

Los anticuerpos crudos aislados se purifican utilizando el método de cromatografía por afinidad, anexando los anticuerpos contenidos a la NO sintasa endotelial ubicada en la matriz insoluble del medio de cromatografía, con la posterior elución mediante soluciones salinas acuosas concentradas.

La solución de tampón resultante se utiliza como la solución inicial para el proceso de disolución homeopática usado para preparar la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La concentración recomendada de la solución matriz inicial de los anticuerpos policlonales de conejo purificados mediante antígenos contra NO sintasa endotelial se sitúa entre 0,5 y 5,0 mg/ml; preferiblemente, de 2,0 a 3,0 mg/ml.

La proteína S-100 específica del cerebro, expresada por neuronas y células gliales (astrocitos y oligodendrocitos), de manera directa o mediante interacciones con otras proteínas, lleva a cabo en el CNS varias funciones dirigidas a mantener el funcionamiento normal del cerebro, incluyendo la incidencia en los procesos de aprendizaje y memoria, el

crecimiento y la viabilidad de las neuronas, la regulación de los procesos metabólicos en los tejidos neuronales y otros. Para obtener los anticuerpos policlonales contra la proteína S-100 específica del cerebro se utiliza la proteína S-100 específica del cerebro, cuyas propiedades físicas y químicas se describen en el artículo de M. V. Starostin, S. M. Sviridov, 5 Neurospecific Protein S-100, *Progress of Modern Biology*, 1977, Vol. 5, P. 170-178; en el libro M. B. Shtark, *Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron*, "Medicine", 1985; P. 12-14. La proteína S-100 específica del cerebro se extrae del tejido cerebral bovino mediante la siguiente técnica:

- 10 - el tejido cerebral bovino congelado en nitrógeno líquido se muele hasta convertirlo en polvo usando un molinillo especializado;
- se extraen las proteínas en la relación de 1:3 (peso/volumen) usando un tampón de extracción con homogenización;
- la mezcla homogeneizada se calienta durante 10 min a 60°C y luego se enfría a 4°C mediante inmersión en hielo;
- 15 - las proteínas termolábiles se eliminan mediante centrifugado;
- el fraccionamiento con sulfato de amonio se realiza en varias etapas, con la posterior eliminación de las proteínas precipitadas;
- la fracción que contiene la proteína S-100 se precipita utilizando sulfato de amonio saturado al 100% logrado mediante goteo pH a 4.0; la fracción deseada 20 se recolecta por centrifugado;
- el precipitado se disuelve en un volumen de tampón mínimo que contiene EDTA y mercaptoetanol, el precipitado se dializa con agua desionizada y liofilizada;
- luego del fraccionamiento de las proteínas acídicas se lleva a cabo una cromatografía en un medio con intercambio de iones, celulosa DEAE DE-52 y 25 luego Sefadex DEAE A-50;
- se dividen las fracciones recolectadas y dializadas, las cuales contienen proteína S-100, según su peso molecular mediante filtrado en gel con Sefadex G-100;
- la proteína S-100 purificada se dializa y liofiliza.

El peso molecular de la proteína S-100 específica del cerebro es 21000 D.

30 Debido a la alta concentración de los ácidos asparagínico y glutámico, la proteína S-100 es altamente acidógena y ocupa una posición de ánodos extrema durante la

electroendósmosis en un sistema de tampón discontinuo de gel de poliacrilamida que facilita su identificación.

Los anticuerpos policlonales contra la proteína S-100 también pueden obtenerse mediante una metodología similar a la metodología descrita para los anticuerpos NO sintasa endotelial usando un coadyuvante. La molécula entera de la proteína S-100 puede usarse como inmunógeno (antígeno) para la inmunización de los conejos:

S100B bovina (SEQ. ID. NO. 9)

	Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
	1				5					10					15
10	His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
	16				20					25					30
	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
	31				35					40					45
15	Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
	46				50					55					60
	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
	61				65					70					75
	Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
	76				80					85					90
20	His	Glu													
	91	92													

S100B humana (SEQ. ID. 10)

	Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
	1				5					10					15
25	His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
	16				20					25					30
	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
	31				35					40					45
30	Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
	46				50					55					60
	Leu	Asp	Asn	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
	61				65					70					75
	Ala	Phe	Val	Ala	Met	Val	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
	76				80					85					90
35	His	Glu													
	91	92													

S100A1 humana (SEQ. ID. No. 11)

	Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
	1				5					10					15
40	Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
	16				20					25					30
	Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
	31				35					40					45
45	Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
	46				50					55					60
	Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr

ES 2 446 643 A2

	61				65					70				75	
	Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
	76				80					85				90	
5	Trp	Glu	Asn	Ser											
	91			94											

S100A1 bovina (SEQ. ID. No. 12)

	Met				Glu					Glu					Val		
	1	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	10	Thr	Leu	Ile	Asn	15		
10	16	Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	25	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser	
	31	Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	40	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
	46	Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	55	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
15	61	Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	70	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
	76	Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	85	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
20	91	Trp	Glu	Asn	Ser												

Para obtener antisuero, se prepara la proteína S-100 específica del cerebro o la mezcla de proteína S-100 (antígenos) en forma de complejo con seralbúmina bovina metilada como agente de soporte con adyuvante completo de Freund y se añade a la proteína S.100 específica del cerebro asignada, que se aplica por medio de inyección subdérmica a un animal de laboratorio (un conejo en el área del lomo en cantidad de 1-2 ml). La inmunización se repite los días 8 y 15. Se toman muestras de sangre (por ejemplo, de una vena en el oído) los días 26 y 28.

El título del antisuero obtenido es de 1:500 - 1:1000, forma una única banda de precipitina con un extracto de tejido nervioso, pero no reacciona con los extractos de organismos heterológicos y forma un único pico de precipitina tanto con la proteína pura S-100 y con el extracto de tejido nervioso, lo que indica que el antisuero obtenido es monoespecífico.

La forma activada-potenciada de cada componente de la combinación puede prepararse a partir de una solución inicial por medio de la potenciación homeopática, utilizando preferentemente el método de reducción proporcional de la concentración por disolución en serie de una parte de cada solución anterior (a partir de la solución inicial) en 9 partes (para la dilución decimal), o en 99 partes (para la dilución centesimal), o en 999 partes (para la disolución milesimal - atenuación M) de un solvente neutro, comenzando con una concentración de la solución inicial de anticuerpos en el solvente, preferiblemente agua o un mezcla de alcohol etílico con agua, en el rango de aproximadamente 0,5 a 5,0 mg/ml, aunado al impacto externo. Preferiblemente, el impacto externo consiste en múltiples

agitaciones en sentido vertical (dinamización) de cada disolución. Además, de preferencia, se utilizan contenedores por separado para cada disolución posterior hasta el nivel requerido de potencia, o el factor de disolución. Este método es bastante aceptado en la técnica homeopática. Véase, por ejemplo, V. Schwabe "*Homeopathic medicines*",
5 M., 1967, p. 14-29, que se incorpora al presente documento como referencia para el propósito indicado.

Por ejemplo, para preparar una disolución 12 centésimas (denominada C12), una parte de la solución matriz inicial de anticuerpos contra la proteína S-10 específica del cerebro (o NO sintasa endotelial) con la concentración de 2,5 mg/ml se diluye en 99 partes de un
10 solvente neutral acuoso o de alcohol acuoso (preferiblemente, alcohol etílico al 15%) y luego se agita verticalmente muchas veces (10 veces y más) para crear la primera disolución centesimal (que se denomina C1). La segunda disolución centesimal (C2) se prepara a partir de la primera disolución centesimal, C1. Este procedimiento se repite 11 veces para preparar la 12^a dilución centesimal, C12. Entonces, la 12^a disolución
15 centesimal, C12, representa una solución obtenida por medio de 12 disoluciones seriadas de una parte de la solución matriz inicial de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro con la concentración de 2,5 mg/ml en 99 partes de un solvente neutro en diferentes contenedores, lo que equivale a la disolución homeopática centesimal C12. Se realizan procedimientos similares con el factor de dilución
20 correspondiente para obtener diluciones C30, C50 y C200. Las diluciones intermedias pueden ponerse a prueba en un modelo biológico deseado para comprobar la actividad. Las formas activadas-potenciadas recomendadas para ambos anticuerpos que comprende la combinación de la presente invención son una mezcla de las disoluciones C12, C30 y C200 o las disoluciones C12, C30 y C50. Cuando se utiliza la
25 mezcla de varias diluciones homeopáticas (principalmente centesimales) de la sustancia activa como componente líquido biológicamente activo, cada componente de la composición (por ejemplo, C12, C30, C50, C200) se prepara por separado de acuerdo con el procedimiento antes descrito hasta obtener la penúltima disolución (por ejemplo, hasta C11, C29, C49 y C199, respectivamente), y luego se agrega una parte de cada
30 componente en un contenedor de acuerdo con la composición de la mezcla y se mezcla con la cantidad necesaria de solvente (por ejemplo, con 97 partes para la dilución centesimal).

Por lo tanto, la forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro en dosis ultra baja se obtiene por medio de una atenuación
35 adicional de la solución matriz, según corresponda en 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces,

equivalente a soluciones centesimales C12, C30 y C200 o 100¹², 100³⁰ y 100⁵⁰ veces, equivalentes a soluciones centesimales C12, C30 y C50 preparadas conforme a la tecnología homeopática.

5 Es posible usar la sustancia activa en forma de mezcla de otras diversas soluciones conforme a la tecnología homeopática, como la decimal y/o la centesimal, (C12, C30, C100; C12, C30, C50, D20, C30, C100 o D10, C30, M100, etc.). La eficiencia se define por métodos experimentales.

10 También se puede realizar el procesamiento externo en el curso de la potenciación y la reducción de la concentración por medio de ultrasonido, electromagnetismo o cualquier otra influencia física aceptada en la técnica homeopática.

15 Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada de la presente puede estar en forma de un líquido o en forma de un sólido de dosis única. La fórmula líquida preferida de la composición farmacéutica es, de preferencia, una mezcla a un ratio de 1:1 de la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial y la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100. El vehículo líquido preferido es el agua o una mezcla de alcohol etílico con agua.

20 La forma sólida de dosis única de la composición farmacéutica de la invención pueden prepararse impregnando un soporte sólido, farmacéuticamente aceptable, con la mezcla de forma activada-potenciada o las soluciones acuosas o de alcohol acuoso de los componentes activos que se mezclan, principalmente en un ratio de 1:1, y utilizarse en la forma líquida de dosificación. Como alternativa, el soporte puede impregnarse consecutivamente con cada disolución necesaria. Ambos órdenes de impregnación son aceptables.

25 Preferiblemente, la composición farmacéutica en la forma sólida de dosis única se prepara a partir de gránulos del soporte farmacéuticamente aceptable, que se ha saturado previamente con las disoluciones acuosas o de alcohol acuoso de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La forma sólida de dosificación puede encontrarse en cualquier forma conocida en el campo farmacéutico, incluyendo tabletas, cápsulas, pastillas para chupar y otros. Como ingredientes farmacéuticos inactivos se
30 pueden utilizar los siguientes: glucosa, sacarosa, maltosa, almidón, isomaltosa, isomalt y otros mono, oligo y polisacáridos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos, así como mezclas tecnológicas de los ingredientes farmacéuticos inactivos ya mencionados junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, como isomalt, crospovidona, ciclamato sódico, sacarina de sodio, ácido cítrico anhidro, etc., e

incluyendo lubricantes, disgregantes, aglutinantes y agentes colorantes. Los soportes preferidos son la lactosa y el isomalt. La forma farmacéutica además puede incluir excipientes farmacéuticos estándar, como la celulosa microcristalina, el estearato de magnesio y el ácido cítrico.

- 5 El ejemplo de la preparación de la forma sólida dosis única se muestra a continuación. Para preparar la forma oral sólida, se impregnan 100-300 μm gránulos de lactosa con soluciones acuosas o de alcohol acuoso de la forma activada-potenciada de anticuerpos contra la histamina, la forma activada-potenciada de los anticuerpos contra la NO sintasa endotelial y la forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 en un
- 10 ratio de 1 kg de solución de anticuerpos por 5 o 10 kg de lactosa (1:5 a 1:10). A los efectos de la impregnación, los gránulos de lactosa a irrigación por saturación un lecho fluidizado en ebullición en una planta de lecho en ebullición (por ejemplo, "Hüttlin Pilotlab" de Hüttlin GmbH) con posterior secado a través de flujo de aire caliente a una temperatura por debajo de 40°C. La cantidad estimada de gránulos secos (de 10 a 34
- 15 partes en peso) saturada con la forma activada-potenciada de anticuerpos se coloca en el mezclador, y se mezcla con 25 a 45 partes en peso de lactosa pura "no-saturada" (utilizado para los fines de la reducción de costos y la simplificación y aceleración de los procesos tecnológicos sin disminuir la eficiencia del tratamiento), junto con 0,1 a 1 partes en peso de estearato de magnesio y de 3 a 10 partes en peso de celulosa microcristalina.
- 20 La masa para tabletas obtenida se mezcla de manera uniforme, y se forman las tabletas por prensado directo en seco (por ejemplo, en una prensa para tabletas Korsch - XL 400), para formar de 150 a 500 mg de pastillas redondas, preferentemente, de 300 mg. Una vez elaboradas las tabletas, se obtienen pastillas de 300 mg que están saturadas con una solución de alcohol acuoso (3,0-6,0 mg/pastilla) de la combinación de la forma activada-
- 25 potenciada de anticuerpos. Cada componente de la combinación utilizada para impregnar el soporte se encuentra en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales, de preferencia C12, C30 y C200.

Preferiblemente, se administran 1-2 tabletas de la composición farmacéuticas descrita en las reivindicaciones 2-4 veces al día.

- 30 La combinación de una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro y una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial en composición farmacéutica se prepara según la tecnología homeopática de exponenciación por medio de la dilución repetida junto con un efecto mecánico externo como el agitado vertical en cada dilución (véase, por ejemplo, V. Shwabe "*Homeopathic drugs*", M., 1967, p. 14-29) que posee actividad causada por la
- 35

tecnología de exponenciación conforme los modelos farmacológicos y/o los métodos clínicos de tratamiento del vértigo de diversos orígenes, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular, permite obtener un efecto sinérgico terapéutico repentino confirmado por medio de modelos experimentales e investigaciones clínicas adecuados (válidos) que

5 consiste en aumentar la eficiencia del tratamiento tanto del vértigo de de diversos orígenes, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular. El resultado técnico antes mencionado se obtiene gracias a un incremento de la actividad neuroprotectora de los anticuerpos contra la proteína S-100 causado por la influencia de la eficiencia de la interacción de los ligandos del receptor sigma-1, el efecto estabilizador en el sistema

10 nervioso vegetativo, la normalización de estado vegetativo, así como a través de la manifestación de características previas no descritas de la forma activada-potenciada de anticuerpos contra la proteína S-100 específica del cerebro y la influencia sinérgica de ambos componentes en la plasticidad neutral y, como resultado de la misma, a través del aumento de la resistencia del cerebro a los efectos tóxicos que mejora la actividad

15 integradora y restaura las relaciones interhemisféricas del cerebro, facilita la reducción de los trastornos cognitivos, estimula los procesos de reparación y acelera la recuperación de la estabilización de las manifestaciones somato-vegetativas, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y, respectivamente, ofrece la ampliación del rango terapéutico de los medicamentos y aumenta la eficiencia del tratamiento del vértigo, la cinetosis y la distonía

20 vegetativo-vascular de diversos orígenes incluyendo la distonía vegetativa-vascular acompañada por un aumento o una disminución de la presión arterial. Además, el fármaco declarado y sus componentes no poseen efecto sedante ni de miorelajación, ni provocan adicción o habituación. El medicamento declarado también puede utilizarse como componente de una terapia compleja.

25 Asimismo, el medicamento declarado amplía la oferta de medicamentos que tienen como objetivo el tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular.

Además, la composición farmacéutica combinada de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el

30 síndrome psico-orgánico, encefalopatías de diversos orígenes, enfermedades orgánicas del sistema nervioso, incluidos los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Para el tratamiento de dichos trastornos, la composición farmacéutica combinada puede contener componentes activos en un ratio 1:1, es decir, cada componente se usa como mezcla de tres soluciones matrices (tinturas

35 madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo cual es

equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C200) o una mezcla de tres soluciones de anticuerpos diluidas 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo cual es equivalente a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C50). Se recomienda que la composición farmacéutica reivindicada se administre de preferencia en 1-2 tabletas 2-6 veces al día (preferiblemente 2-4 veces al día).

La composición farmacéutica reivindicada, así como sus componentes, no tiene efecto sedante ni miorrelajante, no causa adicción ni habituación.

Ejemplos

Ejemplo N° 1.

10 Estudio del efecto de una preparación compleja que contiene dosis ultrabajas de formas activadas-potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad contra la proteína S-100 específica del cerebro (anti-S100) y la NO sintasa endotelial (anti-eNOS), obtenidas por ultradisolución de la solución matriz (concentración: 2,5 mg/ml) (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces), equivalente a una mezcla de las diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (ratio: 1:1) (en lo sucesivo, "DUB de anti-S100+anti-eNOS"), así como sus componentes: la forma activada-potenciada de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad contra dosis ultrabajas de la proteína S-100 específica del cerebro, purificada en el antígeno, obtenida por medio de ultradisolución de la solución matriz inicial (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces), equivalente a una mezcla de una disolución homeopática centesimal C12, C30, C200 (en lo sucesivo "DUB de anti-S100") y una forma activada-potenciada de anticuerpos policlonales contra una dosis ultrabaja de NO sintasa endotelial, obtenida por medio de la ultradisolución de la solución matriz inicial (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces), equivalente a una mezcla de la disolución homeopática centesimal C12, C30, C200 (en lo sucesivo "DUB de anti-eNOS") en *in vitro* en la unión del ligando estándar [3 H]pentazocinea al receptor humano recombinante $\sigma 1$ fue objeto de evaluación usando el método de radioligando. Se usó agua destilada potenciada (una mezcla de las diluciones homeopáticas C12+C30+C200) como control en los preparativos de la prueba.

El receptor sigma-1 ($\sigma 1$) es un receptor intracelular que se encuentra localizado en las células del sistema nervioso central, las células de la mayoría de los tejidos periféricos y las células del sistema inmunitario. Estos receptores presentan una capacidad única de ser traslocados, capacidad que, según se cree, es causada por muchos medicamentos psicotrópicos. La dinámica de los receptores sigma-1 está directamente relacionada con diversas influencias impulsadas por las preparaciones que actúan en los receptores

sigma-1. Entre estos efectos se encuentran la regulación de la actividad de los canales, exocitosis, transferencia de señales, remodelación de la membrana plasmática (formación de balsas) y transporte/metabolismo lipídico; todo lo anterior puede contribuir a la plasticidad de las neuronas del cerebro. Hay pruebas de que los receptores sigma-1
5 tienen un efecto modulador sobre todos los grandes sistemas de neurotransmisores, los noradrenérgicos, los serotoninérgicos, los dopaminérgicos y los colinérgicos, así como efectos en el glutamato ajustable a los receptores NMDA. Los receptores sigma-1 tienen una función importante en la patofisiología de las enfermedades neurodegenerativas (con el Alzheimer y el Parkinson), trastorno sintasa psiquiátricos y afectivos y accidentes
10 cerebrovasculares; también tienen un papel importante en el proceso de aprendizaje y la memoria. En este sentido, la capacidad de los fármacos de influir en la eficiencia de la interacción de los ligandos del receptor sigma-1 constituye un indicio de la presencia de elementos neuroprotectores, antiisquémicos, ansiolíticos, antidepresivos y antiasténicos en el espectro de su actividad farmacológica y permite considerar estos fármacos como
15 preparados particularmente eficaces para tratar enfermedades cerebrovasculares.

Durante la prueba (para medir la unión total) 20 µl del preparado complejo de la DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa o 10 µl de la DUB de anti-S100 o 10 µl de la DUB de anti-NO sintasa se añadieron al medio de incubación. Por lo tanto, la cantidad de la DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa transferida al cuenco de prueba cuando se estudió el preparado
20 complejo fue idéntica a la de la DUB de anti-S100 y la DUB de anti-NO sintasa estudiadas como monopreparados, lo que permite comparar la eficacia del preparado frente a la eficacia de sus componentes por separado. 20 µl y 10 µl de agua potenciada se transfirieron al medio de incubación.

Además, se transfirieron 160 µl (aproximadamente 200 µg de proteína) de homogenado
25 de membranas de una línea celular Jurkat (leucemia humana de linfocitos T) y, finalmente, 20 µl de radioligando marcado con tritio [³H]pentazocina (15 nm).

Para medir la unión no específica, se transfirieron 20 µl de ligando no marcado —haloperidol (10 µl)— en el medio de incubación en lugar de los preparados o el agua potenciada.

30 Se midió la radiactividad utilizando un escintilómetro (TopCount, Packard) y la mezcla de escintilación (Microscint 0, Packard) tras la incubación en el período de 120 minutos a 22°C en 50 mM Tris-HCl de regulador (pH = 7,4) y filtración con filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard). Se calculó la unión específica (en la prueba o el control) como la diferencia entre el total (en la prueba o el control) y la unión no específica.

Los resultados se representan como porcentaje de inhibición específica de la unión en el control (se utilizó agua destilada como control) (Tabla 1).

Tabla 1

Grupo de prueba	Cantidad por cuenco para la prueba	% de unión específica de radioligandos en el control			% de inhibición de unión de radioligandos en el control
		1 ^a prueba	2 ^{da} prueba	Promedio	
DUB de anti-S100+ anti-eNOS	(2) No	48,4	35,5	42,0	58,0
DUB de anti-S100	10 µl	67,3	63,1	65,2	34,8
DUB de anti-eNOS	10 µl	147,5	161,1	154,3	-54,3
Agua potenciada	20 µl	98,1	75,8	86,9	13,1
Agua potenciada	10 µl	140,1	106,2	123,2	-23,2

Efecto de los preparados y el agua potenciada en la unión del ligando estándar [³H]pentazocina al receptor σ 1 humano recombinante

5

Nota: % de unión específica en el control = (unión específica durante la prueba/unión específica en el control) * 100%;

% de inhibición de unión específica en el control = 100% - (unión específica durante la prueba/unión específica en el control) * 100%.

10

Si los resultados reflejan una inhibición por encima del 50%, los compuestos estudiados tienen un efecto significativo; si la inhibición fluctúa entre el 25% y el 50%, los efectos son de leves a moderados; si la inhibición es inferior al 25%, se considera que el compuesto tiene un efecto insignificante y se encuentra dentro de los niveles preexistentes.

- 5 Por lo tanto, este modelo de estudio demostró que los preparados complejos de DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa son más eficientes que sus componentes por separado (DUB de anti-S100 y DUB de anti-eNOS) en la inhibición de la unión de radioligandos estándar [³H]pentazocina en el receptor σ 1 humano recombinante; una DUB de anti-S100, transferida al cuenco del estudio —es decir, 10 μ l— inhibe la unión del radioligando estándar [3H]pentazocina en el receptor σ 1 humano recombinante, pero la intensidad del efecto es inferior a la del preparado complejo de DUB de anti-S100+anti-eNOS; una DUB de anti-eNOS, transferida al cuenco que se usó en el estudio —es decir, 10 μ l— no tuvo ningún efecto en la unión del radioligando estándar [3H]pentazocina en el receptor σ 1 humano recombinante; el agua potenciada, transferidos a la cuenca del estudio —es decir, 10 μ l o 20 μ l—, no tuvo ningún efecto sobre la unión del radioligando estándar [3H]pentazocina en el receptor σ 1 humano recombinante.

Ejemplo N° 2.

- Se usaron los siguientes preparados: Tabletas de 300 mg impregnadas con una solución de alcohol acuoso (3 mg/tab) de la forma activada-potenciada de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteína S-100 específica del cerebro (anti-S100), purificada en un antígeno, en dosis ultrabaja (en lo sucesivo "DUB de anti-S100") obtenida por medio de ultradisolución de la solución inicial (con una concentración de 2,5 mg/ml) en 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ veces, de mezcla equivalente de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200; tabletas de 300 mg impregnadas con solución de alcohol acuoso (6 mg/tab) de la forma activada-potenciada de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad contra la proteína S-100 específica del cerebro (anti S-100) y contra la eNO sintasa (anti-eNOS) en dosis ultrabaja (en lo sucesivo "DUB de anti-S-100 + DUB de anti-eNOS"), obtenidas por medio de ultradisolución de la solución inicial (con una concentración de 2.5 mg/ml) en 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ veces, de mezcla equivalente de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200; tabletas de 300 mg impregnadas con una solución de alcohol acuoso (3 mg/tab) de la forma activada-potenciada de anti-eNO sintasa policlona de conejo purificada en un antígeno en dosis ultrabaja (en lo sucesivo "DUB de anti-eNOS"), obtenidas por medio de ultradisolución de la solución inicial (con una concentración de 2,5 mg/ml) en 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ veces, de mezcla equivalente de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200; y como placebo, tabletas 300 mg

que contenían excipientes: lactosa (lactosa monohidrato) - 267 mg, microcristal celulosa - 30 mg, estearato de magnesio - 3 mg.

Se evaluó la efectividad de los fármacos estudiados para el tratamiento de los vahídos (vértigo) y otros síntomas de los mareos por movimiento en la cinetosis o enfermedades relacionadas con el movimiento provocadas por diversos trastornos sintasa vegetativo-vestibulares. El mareo es un signo típico de lesión del analizador vestibular de diversos orígenes, como disfunciones del nervio vestibular y el sistema coclear, problemas circulatorios del sistema basilar vertebral y trastornos sintasa del sistema nervioso central, entre otros. El vértigo como manifestación de la cinetosis se acompaña de otros trastornos sintasa vestibulo-vegetativos entre los cuales se encuentran tres tipos de reacciones: vestibulo-motoras (nistagmo y reacciones de desviación), vestibulo-sensoriales (excepto el vértigo, puede ser nistagmo —o reacción postrotacional— y movimientos de protección) y vegetativas (náuseas, vómitos, sudor, taquicardia, sensación de calor, fluctuaciones del pulso y de la presión arterial).

Se realizó un estudio comparativo de doble ciego con placebo en grupos paralelos con 15 sujetos en buen estado de salud física: hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 15 y los 60 años (edad media $33,3 \pm 0,75$ años) con un grado de resistencia al mareo por movimiento bajo ($n = 5$, 33%) o medio ($n = 10$, 67%) para evaluar las propiedades de varias composiciones contra el mareo por movimiento. El grupo 1 recibió una DUB de anti-S100+anti-eNOS; al grupo 2 se le dio una DUB de anti-S100; al grupo 3 se le dio anti-eNOS.

Para simular el mareo por movimiento y evaluar la efectividad de los fármacos estudiados, se usaron los modelos de cinetosis más apropiados y reconocidos: la prueba para evaluar el efecto acumulativo continuo de las aceleraciones de Coriolis. La tolerancia inicial de todos los sujetos no fue superior a los 5 minutos. Los trastornos sintasa vestibular-vegetativos provocados por el efecto cinético (las aceleraciones de Coriolis) se registraron por medio de complejos métodos de diagnóstico que incluyeron un examen del sujeto, la evaluación cuantitativa de los trastornos sintasa según la sensibilidad vestibulo-vegetativa (escala de Halle), el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la autoevaluación del estado funcional (bienestar, actividad y estado de ánimo). Como criterios de eficacia de la terapia se evaluó lo siguiente: la dinámica de la tolerancia y la extensión del período de recuperación de la influencia cinética, la alteración en las pruebas de los índices de reacciones sensorio-motoras (nistagmo), los índices de VFC (con el uso del sistema Biocom Wellness Scan, desarrollado por AWS, LLC, de acuerdo con el Estándar Internacional de la Asociación

Europea de Cardiólogos y la Asociación Norteamericana de Electrofisiología) y los datos relativos a bienestar, actividad y estado de ánimo. Los criterios de seguridad fueron el carácter, las pruebas y las condiciones de aparición de probables eventos adversos en el período de tratamiento relacionados con la administración de medicamentos; la influencia
5 de los fármacos estudiados en los índices que caracterizan la función del sistema nervioso central (reacción - objeto en movimiento); el tiempo de reacción motora simple; la dinámica de los factores físicos y funcionales (frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD), prueba de Stange, la tolerancia al ejercicio (prueba de paso de Harvard)). La seguridad se evaluó después de la administración de una dosis
10 única y después de la administración durante 7 días de la combinación de una DUB de anti-S-100 y una DUB de anti-eNOS.

Todos los sujetos se abstuvieron de ingerir fármacos durante un mes antes de participar en el estudio. Después de la selección, los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos (Grupo 1: DUB de anti-S100+anti-eNOS, Grupo 2: DUB de anti-S100;
15 Grupo 3: DUB de anti-eNOS; y Grupo 4: placebo).

En el primer día del estudio (Consulta N° 1) primero se registró el estado funcional y psicofisiológico inicial de los sujetos, luego se les dio cinco tabletas de los anticuerpos correspondientes en DUB, y después se les realizó la prueba de las aceleraciones de Coriolis. Se tomó nota de la duración de la prueba; se identificaron los trastornos sintomáticos vegetativo-vestibulares y los eventos adversos relacionados con el mareo con la ayuda de una batería de exámenes de diagnóstico. Durante los 2-6 días siguientes, a los sujetos les administraron una tableta del medicamento prescrito tres veces al día. En el
20 7^{mo} día (Consulta N° 2) se les dio a los sujetos la misma dosis que en el primer día (Consulta N° 1). La batería de estudios de diagnóstico se llevó a cabo antes y después de la prueba de evaluación de las aceleraciones de Coriolis. El estudio se organizó de tal manera que el equipo del estudio sólo tenía que trabajar con uno de los participantes a la vez. El estudio se llevó a cabo en paralelo; se realizó en la primera mitad del día con la participación, por regla general, de cuatro personas por día (una persona por fármaco o placebo). Las tres semanas siguientes fueron un período de lavado (reposo farmacológico); al final de dicho período se prescribió un medicamento nuevo o un
30 placebo a los sujetos de cada grupo y se repitió el ciclo de evaluación (Consulta N° 1, la ingesta de un medicamento; Consulta N° 2). En consecuencia, durante el estudio cada sujeto participó en cuatro ciclos de evaluación: cada sujeto participó en cada uno de los grupos con un período de lavado de tres semanas entre ciclos. Esto les permitió a los
35 investigadores equilibrar la influencia de particularidades específicas de cualquiera de las

personas que participaron en el estudio en el efecto del tratamiento. El análisis de la eficiencia de los fármacos se llevó a cabo sobre la base de los datos de todos los sujetos que participaron en el estudio y terminaron todos los ciclos de administración de los fármacos estudiados de acuerdo con el protocolo del estudio (n = 15).

- 5 Las pruebas de síntomas de mareo por movimiento (vértigo, náuseas, falta de actividad, palidez, sudoración, etc.) luego de la influencia cinética (prueba de las aceleraciones de Coriolis) con el antecedente de la administración de los fármacos por un día arrojó como resultado aproximadamente el mismo estado de mareo en todos los participantes del estudio, pues no hubo diferencias significativas en los síntomas de disfunción vegetativa
- 10 en la escala de Halle evaluados por el médico investigador entre los distintos grupos (Tabla 2, Consulta N° 1). Sin embargo, el efecto cinético que causa síntomas similares al mareo por movimiento fue diferente los cuatro grupos y dependía del fármaco administrado a los sujetos del estudio (Tabla 3, Consulta N° 1). La administración de una DUB del preparado de anti-S100+anti-eNO sintasa por un día generó el efecto más claro
- 15 contra el mareo por movimiento no sólo en un tiempo significativamente mayor de tolerancia en la prueba de las aceleraciones de Coriolis ($104,10 \pm 13,14$ seg. frente a $68,50 \pm 6,57$ seg. - en el grupo de una DUB de anti-S100; $75,00 \pm 6,79$ seg. - en el grupo de una DUB de anti-eNO sintasa y $61,30 \pm 3,15$ sec. - en el grupo placebo), sino también en un menor tiempo de nistagmo ($9,90 \pm 1,20$ seg. frente a $13,50 \pm 1,51$; $16,10 \pm 1,68$ y
- 20 $13,30 \pm 1,12$ seg, respectivamente) y en una rápida recuperación máxima ($96,90 \pm 13,54$ seg frente a $194,20 \pm 18,45$; $202,50 \pm 21,72$ y $241,70 \pm 38,41$ seg., respectivamente).

En la Consulta N° 2 se registraron índices más o meNO sintasa similares después de recibir el tratamiento con los fármacos. Para lograr los síntomas similares de la cinetosis (Tabla 2, Consulta N° 2), se aplicó el mayor período de impacto cinético a los sujetos que

25 habían estado recibiendo la composición de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa (Tabla 3, Consulta N° 2) por 7 días. El efecto más pronunciado contra el mareo por movimiento de la composición de una DUB anti-S100+anti-eNO sintasa se expresó en un período significativamente menor de nistagmo ($9,50 \pm 1,38$ seg, $p < 0,01$) y la duración del período de recuperación ($117,90 \pm 15,65$ seg, $p < 0,01$). El preparado de una DUB de

30 anti-S100 como monocomponente tuvo un efecto contra el mareo por movimiento, pues se observaron mejoras en los índices de tolerancia en la prueba de las aceleraciones de Coriolis, el período de recuperación del nistagmus y la recuperación que en el grupo que tomó el placebo (Tabla 3, Consultas N° 1 y 2), mientras que la eficacia de la DUB de anti-S100 fue inferior a la composición de una DUB de anti-S100+anti-eNOS. El preparado de

35 una DUB de anti-eNO sintasa no mostró un efecto antimareo, ya que no se observaron

diferencias significativas entre los resultados de las pruebas de las aceleraciones de Coriolis y el período de recuperación posterior en comparación con el grupo placebo (Tabla 3, Consultas N° 1 y 2). Un análisis comparativo de los índices obtenidos con la prueba de las aceleraciones de Coriolis en los grupos que recibieron una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y una DUB de anti-S100 en un solo día ha demostrado que añadir una DUB de anti-eNO sintasa aumentó la tolerancia al efecto cinético en un 52%, redujo el tiempo de nistagmo en un 27% y ayudó a reducir el período de recuperación después de finalizar el efecto cinético en un 50%, incluyendo la duración de los mareos (en un 49%). Sin embargo, la mayor contribución del componente DUB de anti-eNO sintasa estuvo en la eficacia del preparado combinado (composiciones de DUB de anti-S100+anti-eNOS) en la administración del medicamento —más de 30% mayor que los resultados obtenidos por el grupo que recibió una DUB de anti-S100 en lo referente a la tolerancia al efecto cinético y la duración del nistagmo (en cada uno de los parámetros). Además, se observó una mayor intensificación de los efectos en la Consulta N° 2 según los índices de tolerancia en la prueba de las aceleraciones de Coriolis y la duración del nistagmo frente a los datos correspondientes a la Consulta N° 1 al administrar la composición DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa en comparación con el preparado DUB de anti-S100 de un solo componente, según lo confirma la alteración de estos índices en un 30% y un 4% (frente un 21% y un 0% en el grupo con una DUB de anti-S100). Al evaluar la eficacia de las propiedades antimareos de los fármacos se prestó especial atención a los posibles efectos de los medicamentos en la estabilidad del sistema nervioso autónomo; en particular, el cambio del equilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático. A este fin, en cada consulta se analizaron los parámetros de la VFC en estado de reposo y al realizar las pruebas funcionales (pruebas de respiración y ortostática).

Tabla 2

Índices de la escala de Halle en función del preparado administrado después de realizar la prueba de las aceleraciones de Coriolis

Preparado	Escala de Halle (puntos)	
	Consulta N° 1 (toma de un día) (N = 15; M ± SE)	Consulta N° 2 (toma del tratamiento) (N = 15; M ± SE)
DUB de anti-S100 + anti-ENOS	12,00±0,63	12,30±0,59
DUB de anti-S100	13,30±0,65	12,30±0,46
DUB de anti-eNOS	13,10±0,78	12,00±0,55
Placebo	13,40±0,77	13,30±0,45

Tabla 3

La dinámica de los índices de la prueba de las aceleraciones de Coriolis en función del preparado administrado

Preparado	Consulta N° 1 (toma de un día)		
	Tolerancia prueba Coriolis, seg, (n=15; M±SD)	Duración del nistagmus, seg, (n=15; M±SD)	Duración de la recuperación, seg, (n=15; M±SD)
DUB de anti-S100 + anti-ENOS	104,10±13,14 **	9,90±1,20 *	96,90±13,54 ***
DUB de anti-S100	68,50±6,57 ×	13,50±1,51	194,20±18,45 ×××
DUB de anti-eNOS	75,00±6,79	16,10±1,68	202,50±21,72 ***
Placebo	61,30±3,15	13,30±1,12	241,70±38,41
Valor p en la prueba Kruskal-Wallis ¹	0,0182	0,0658	0,0001
Consulta N° 2 (toma del tratamiento)			
DUB de anti-S100 + anti-ENOS	134,70±20,24 **	9,50±1,38 **	117,90±15,65 **
DUB de anti-S100	82,70±10,33	13,50±1,69	167,50±14,72 ×
DUB de anti-eNOS	74,30±9,49 ×	17,30±2,40 ***	209,20±21,62 **
Placebo	63,70±3,91	15,00±1,47	199,60±31,19
Valor p en la prueba Kruskal-Wallis ¹	0,0341	0,0244	0,0061

Notas: ¹ para la determinación de diferencias significativas entre los grupos de la prueba Kruskal-Wallis. Si la prueba mostraba una diferencia significativa de $p < 0,05$ para la comparación entre los grupos, se usaba la prueba Mann-Whitney.

* Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p < 0,05$;

** Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p < 0,01$;

*** Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p < 0,001$;

5 × Diferencia significativa en comparación con una DUB anti-S100+anti-eNOS, $p < 0,05$;

×× Diferencia significativa en comparación con una DUB anti-S100+anti-eNOS, $p < 0,01$;

××× Diferencia significativa en comparación con una DUB anti-S100+anti-eNOS, $p < 0,001$;

10

Al analizar la VFC en estado de reposo (en posición sentada) antes y después de la prueba de las aceleraciones de Coriolis (Tabla 4) se detectó que en los sujetos tratados con los fármacos del estudio la tasa de SDNN tendía a elevarse. Esto indica un aumento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a la influencia parasimpática en la frecuencia cardíaca. En respuesta a un efecto cinético en todos los grupos de tratamiento, el valor RMS-SD aumentó, lo que es característico de la actividad parasimpática de la regulación autonómica. En los grupos que recibieron la composición DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y DUB de anti-S100 se registró un aumento en frecuencia alta, que también indica un cambio en el equilibrio autonómico relacionado con el sistema parasimpático. Entonces, después de realizar las pruebas de las aceleraciones de Coriolis en todos los grupos, hubo un aumento de efectos parasimpáticos en la frecuencia cardíaca.

Tabla 4

15 **Parámetros de la VFC de los participantes del estudio en reposo**
antes y después de la acción cinética

Parámetros	Consulta 1 (toma de un día)		Consulta 2 (toma del trat.)	
	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis
Grupo DUB anti-S100+anti-eNO sintasa (M ±SD)				
SDNN, mseg,	57,7±5,51	68,2±7,42	59,4±5,03	65,6±4,66
RMSSD, mseg,	43,1±6,77	51,4±9,22	47,0±6,21	47,6±5,33
PT, mseg, ²	979,0±186,06	1678,3±397,11#	1067,2±167,24	1381,0±166,30
FB, mseg, ²	437,5±709,6	709,6±178,72	391,9±75,61	588,5±87,48
FA, mseg ²	171,5±51,08	228,4±76,79	206,5±58,32	218,5±43,96
FB/FA, c,u,	4,2±0,82	4,9±0,83	3,3±0,83	4,2±0,91

Grupo DUB anti-S100 (M±SD)				
SDNN, mseg,	60,9±4,62	70,9±5,90	59,1±4,80	68,8±4,87
RMSSD, mseg,	44,3±5,39	50,6±6,56	42,4±4,63	47,8±5,57
PT, mseg, ²	832,2±124,93*	1342,8±217,09	841,4±149,93	1288,0±163,52#
FB, mseg, ²	315,2±52,38*	550,9±72,44#	313,6±66,71	540,7±87,57#
AF, mseg, ²	151,4±41,19	247,0±69,53#	138,3±38,42	187,1±39,80
FB/FA, c,u,	3,0±0,54	4,0±0,72	2,8±0,53	4,0±0,52
Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SD)				
SDNN, mseg,	67,4±7,73	78,6±6,14	65,8±8,68	69,0±5,23
RMSSD, mseg,	53,0±8,86	58,4±7,68	59,6±12,45	52,2±5,30
PT, mseg, ²	1307,8±324,24	1841,1±359,79#	1232,3±292,51	1275,4±172,47
FB, mseg, ²	576,5±167,07	849,9±194,2#	527,2±167,07	562,1±89,38
AF, mseg, ²	313,3±139,90	285,3±65,92	218,9±74,78	216,3±63,72
FB/FA, c,u,	3,6±0,87	3,9±0,82	3,7±1,14	3,8±0,58
Grupo placebo (M±SD)				
SDNN, mseg,	64,6±6,10	75,7±6,42	61,1±6,72	70,8±6,79
RMSSD, mseg,	50,9±7,74	53,1±6,62	44,6±6,63	44,3±5,31
PT, mseg, ²	1062,2±150,02	1917,8±318,96#	898,8±169,62	1418,5±227,59#
FB, mseg, ²	440,6±77,30	832,4±181,15	334,8±75,94	611,4±113,64#
AF, mseg, ²	253,9±59,95	266,7±61,94	166,0±48,14	174,1±44,96
FB/FA, c,u,	3,4±0,72	5,0±1,33	3,4±0,93	4,8±0,83

Notas: * Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p < 0,005$;

Diferencia significativa en comparación con parámetros de base, $p \leq 0,05$.

El análisis de la VFC en los estados de transición mostraron que en la toma de un día de la composición DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa aumentó el tiempo de reacción ($13,9 \pm 1,14$, $p \leq 0,05$) y el tiempo de estabilización ($24,2 \pm 1,28$, $p \leq 0,05$) en comparación con la DUB de anti-S100 y el placebo (Tabla 5). Los mismos factores fueron mayores que los valores del grupo que recibió el placebo y después del efecto cinético, lo que demostró el efecto positivo del fármaco combinado en la reactividad del sistema nervioso autónomo (aumento de la tolerancia a los cambios en la posición del cuerpo). La diferencia mínima entre la frecuencia cardíaca máxima y mínima en la prueba del aliento (Tabla 6) confirmó un mejor equilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático después de ingerir la composición de DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa en toma de un día ($25,1 \pm 2,66$ lat/min, $p \leq 0,05$). Al final de una semana de tratamiento también se observa un efecto estabilizador en el equilibrio del sistema nervioso autónomo después de la prueba de las aceleraciones de Coriolis (con prueba ortostática y de respiración) en el grupo que recibió la composición de DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa (Tablas 5 y 6).

15

Tabla 5

**Parámetros de la VFC de los participantes del estudio
en la prueba ortostática antes y después de la acción cinética**

Parámetros	Consulta 1 (toma de un día)		Consulta 2 (toma del trat.)	
	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis	Después de tomar el fármaco	Después de prueba de Coriolis
Grupo DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa (M±SD)				
Reacción ejercicio, c.u.	1,30±0,06	1,40±0,04	1,30±0,06	1,40±0,06
Duración de la reacción, seg,	13,9±1,14* ^x	12,7±1,24*	11,8±0,57	11,7±1,09
Duración de la estabilización, seg,	24,2±1,28* ^x	21,9±1,44*	20,6±0,74	22,4±1,44* ^x
Grupo DUB anti-S100 (M±SD)				
Reacción ejercicio, c.u.	1,40±0,04	1,30±0,04	1,30±0,04	1,30±0,05
Duración de la reacción, seg,	7,60±1,05	10,6±1,55	9,7±1,21	10,0±1,73
Duración de la estabilización, seg,	15,1±1,16*	18,3±1,43	18,0±1,18	18,0±1,80

Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SD)				
Reacción ejercicio, c.u.	1,30±0,04	1,30±0,04	1,50 ± 0,12	1,30±0,04
Duración de la reacción, seg,	8,20±0,94	9,10±1,12	9,2 ± 0,77	8,3±0,70
Duración de la estabilización, seg,	16,5±1,02	17,1±1,33	19,0 ± 2,04	16,7±0,98
Grupo placebo (M±SD)				
Reacción ejercicio, c.u.	1,30±0,04	1,30±0,04	1,40 ± 0,06	1,30±0,06
Duración de la reacción, seg,	9,5±1,28	8,1±0,90	10,4 ± 1,58	8,8±1,09
Duración de la estabilización, seg,	18,3±0,94	16,8±1,09	18,0 ± 1,37	16,5±1,11

Notas: * Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p < 0,05$;

× Diferencia significativa en comparación con una DUB anti-S100, $p \leq 0,05$.

Tabla 6

5

**Parámetros de la VFC de los participantes del estudio
en la prueba de respiración antes y después de la acción cinética**

Parámetros	Consulta Nº 1 (toma de un día)		Consulta Nº 2 (toma del tratamiento)	
	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis
Grupo DUB anti-S100+anti-eNO sintasa (M±SD)				
Correlación FC máx/FC mín, c,u,	1,5 ± 0,05*	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,05	1,5 ± 0,05
Diferencia FC máx - FC mín, latidos/min,	25,1 ± 2,66*	26,5 ± 2,77	26,5 ± 2,37	24,9 ± 2,24*
Grupo DUB anti-S100 (M±SD)				
Correlación FC máx/FC mín, c,u,	1,5±0,06	1,6±0,05	1,5±0,04	1,6±0,06
Diferencia FC máx - FC mín, latidos/min,	27,7±2,68	27,2±2,40	25,7±2,24	26,9±2,67

Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SD)				
Correlación FC máx/FC mín, c,u,	1,5±0,05	1,5±0,04	1,5±0,06	1,6±0,05
Diferencia FC máx - FC mín, latidos/min,	26,7±2,44	26,2±2,04	27,7±2,47	27,3±2,12
Grupo placebo (M±SD)				
Correlación FC máx/FC mín, c,u,	1,6±0,07	1,6±0,06	1,5±0,05	1,6±0,05
Diferencia FC máx - FC mín, latidos/min,	31,2±3,06	28,2±2,50	27,7±2,37	29,2±2,44

Notas: * Diferencia significativa en comparación con el placebo, $p \leq 0,05$

Los resultados de la autoevaluación del estado funcional (bienestar, actividad, estado de ánimo) de los sujetos después de la simulación de la cinetosis (pruebas de las aceleraciones de Coriolis) al principio y al final del tratamiento mostraron que los sujetos de todos los grupos obtuvieron puntuaciones 'promedio' para cada uno de los parámetros (Tabla 7). Por lo tanto, considerando la toma de los fármacos, la tolerancia en la prueba de las aceleraciones de Coriolis fue satisfactoria. Las mayores tasas de aumento en comparación con los datos del grupo placebo al final del 7^{mo} día de la toma (más del 10%) se observó en el grupo que recibió la composición de DUB de anti-S100+anti-eNOS.

Tabla 7

La dinámica de los parámetros de autoevaluación del estado funcional (bienestar-actividad-estado de ánimo) de los participantes del estudio

Parámetros	Consulta N° 1 (toma de un día)	Consulta N° 2 (toma del tratamiento)
Grupo DUB anti-S100+anti-eNO sintasa (M±SE)		
Bienestar	4,3±0,26	4,6±0,27
Actividad	4,2±0,20	4,2±0,22
Estado de ánimo	5,0±0,16	5,2±0,13
Grupo DUB anti-S100 (M±SE)		
Bienestar	3,7±0,21	4,3±0,22
Actividad	3,6±0,17	4,0±0,19
Estado de ánimo	4,5±0,16	4,9±0,19

Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SE)		
Bienestar	3,9±0,25	4,1±0,26
Actividad	3,8±0,25	3,9±0,23
Estado de ánimo	4,4±0,19	4,6±0,19
Grupo placebo (M±SE)		
Bienestar	4,0±0,24	4,0±0,24
Actividad	3,8±0,20	3,7±0,26
Estado de ánimo	4,3±0,20	4,7±0,24

El análisis sobre la seguridad incluyó datos de todos los sujetos que participaron en el estudio. Durante el período de observación se registró un buen nivel de tolerancia de los preparados estudiados. No se identificaron eventos adversos asociados con la administración de los fármacos. Todos los sujetos de los grupos estudiados completaron el tratamiento en los términos sintasa establecidos en el protocolo del estudio; ninguno se retiró del estudio antes de tiempo.

De acuerdo con los resultados del examen físico, incluyendo los indicadores relativos a frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica y de acuerdo con los datos de la prueba de pasos de Harvard, no se registró ninguna anomalía en los sujetos durante el estudio (Tabla 8). Todos los cambios identificados se ubicaron dentro del rango normal. En este caso, todos los sujetos refirieron un nivel de bienestar satisfactorio subjetivo.

Tabla 8

15 Dinámica de los parámetros físicos y tolerancia al ejercicio de los participantes antes y después de la acción cinética

Parámetros	Consulta N° 1 (toma de un día)		Consulta N° 2 (toma del tratamiento)	
	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis
Grupo DUB anti-S100+anti-eNO sintasa (M±SE)				
FA (latidos/min)	74,6±3,36	68,4±3,67	74,1±3,10	67,7±2,62

Presión sanguínea sistólica (mmhg.)	123,4±2,83	125,9±4,08	121,8±2,65	128,3±4,25
Presión sanguínea diastólica (mmhg.)	74,0±3,09	79,3±2,62	76,2±2,43	80,3±3,30
Índice de prueba de pasos	–	53,6±2,60	–	52,3±2,09
Grupo DUB anti-S100 (M±SE)				
FA (latidos/min)	73,5±2,57	69,7±2,78	72,1±2,84	67,7±2,39
Presión sanguínea sistólica (mmhg.)	127,5±2,55	133,5±4,77	127,1±2,55	129,9±5,06
Presión sanguínea diastólica (mmhg.)	75,5±2,65	82,6±3,31	74,9±2,41	82,3±3,19
Índice de prueba de pasos	–	50,6±1,71	–	53,0±1,63
Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SE)				
FA (latidos/min)	76,5±2,59	67,3±1,98	77,3±2,02	70,1±3,23
Presión sanguínea sistólica (mmhg.)	127,3±3,14	131,5±5,16	123,5±3,06	129,3±4,13
Presión sanguínea diastólica (mmhg.)	75,2±2,24	80,3±2,66	73,9±2,83	81,0±3,22

Índice de prueba de pasos	–	51,8±2,12	–	51,2±2,21
Grupo placebo (M±SE)				
FA (latidos/min)	74,5±2,78	68,9±3,46	73,9±3,23	72,3±3,58
Presión sanguínea sistólica (mmhg.)	125,3±3,30	133,3±4,73	124,3±2,83	126,9±3,95
Presión sanguínea diastólica (mmhg.)	76,2±2,15	81,7±2,83	75,4±1,86	79,7±3,03
Índice de prueba de pasos	–	50,0±2,03	–	50,1±1,99

Además de los parámetros hemodinámicos, para la evaluación de la seguridad de los fármacos estudiados y su posible impacto positivo en las funciones del sistema nervioso central, se examinaron los siguientes parámetros fisiológicos: (ROM (reacción frente al objeto en movimiento), TRMS (tiempo de reacción motriz simple), RA (rango de atención), lapso de la atención (LA) y factor de estabilidad de la atención (FEA)). Además, se realizó la prueba Stange para evaluar la tolerancia a la hipoxia.

De acuerdo con los resultados recibidos (Tabla 9), ni la toma de un solo día o la administración del tratamiento tuvo un efecto significativo en los parámetros estimados. Los índices de coordinación motora sensorial (TRMS, ROM) no difieren de los resultados que obtuvo el grupo al que se le administró un placebo ni antes ni después de la prueba de las aceleraciones de Coriolis en ambas consultas. Al analizar funciones complejas como la duración y la estabilidad de la atención mostraron que los fármacos estudiados, tanto antes como después de la prueba de las aceleraciones de Coriolis, se observó que ni el grado de concentración y ni la variación de la atención son diferentes a los observados en el grupo al que se le administró un placebo.

Al analizar las pruebas estándar de esfuerzo conteniendo la respiración se observó que la tolerancia a la hipoxia de los sujetos tiende a aumentar (Tabla 9). Al contener la respiración, la duración de la prueba Stange se incrementó después de tomar todos los medicamentos analizados en el estudio. Sin embargo, solo se observó una duración significativamente mayor al contener la respiración después del efecto cinético en el grupo que recibió una composición combinada de DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa (68,1 ± 18,8 segundos al inicio y 91,7 ± 27,4 segundos después de la prueba de las aceleraciones de Coriolis; p <0,05). El aumento de la tolerancia de hipoxia también se observó al usar la prueba Gench (prueba Stange) (contener la respiración al expirar, p > 0,05).

Tabla 9
La dinámica de los parámetros del estado psicofisiológico de los participantes antes y después de la acción cinética

Parámetros	Consulta N° 1 (toma de un día)		Consulta N° 2 (toma del tratamiento)	
	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis	Después de tomar el fármaco	Después de la prueba de Coriolis
Grupo DUB anti-S100+anti-eNO sintasa (M±SE)				
TRMS	257,5±8,67	268,9±10,18	269,6±9,75	279,9±12,24
ROM, c,u,	50,1±3,92	49,5±4,50	47,3±4,86	47,0±3,54
ROM, % de aciertos	3,0±0,95	4,5±1,15	5,3±1,58	4,0±1,11
LA, seg,	5,2±0,34	5,2±0,35	5,2±0,41	5,1±0,40
Rango de atención, seg,	41,7±2,36	39,9±2,38	38,1±2,17	37,5±2,04
FEA	17,4±1,66	17,2±1,51	18,0±1,71	18,8±1,72
Prueba de Stange	68,1±4,85	91,7±7,07*	71,8±6,02	85,5±9,36
Prueba de Gench	47,1±4,03	50,1±3,94	46,7±3,28	48,1±4,52
Grupo DUB anti-S100 (M±SE)				
TRMS	258,9±9,95	282,4±13,56	268,4±11,37	279,1±9,20
ROM, c,u,	58,1±6,40	57,5±6,34	55,1±5,06	53,8±5,02
ROM, % de aciertos	3,7±1,50	2,0±0,82	2,3±0,83	5,0±1,69

LA, seg,	6,0±0,40	6,4±0,52	6,2±0,42	6,0±0,41
Rango de atención, seg,	42,6±2,68	42,1±2,27	42,7±2,30	41,9±2,52
FEA	14,5±1,16	14,9±1,26	15,3±1,13	15,4±1,18
Prueba de Stange	59,0±4,09	72,6±6,19	64,5±4,93	75,9±5,67
Prueba de Gench	47,1±4,48	49,4±4,69	48,3±4,30	48,8±4,14
Grupo DUB anti-eNO sintasa (M±SE)				
TRMS	257,7±8,49	279,4±14,23	266,7±13,19	275,5±11,44
ROM, c,u,	48,3±3,67	51,9±4,39	52,5±4,79	49,6±4,22
ROM, % de aciertos	2,3±0,83	2,0±0,82	3,3±1,26	5,7±1,68
LA, seg,	5,9±0,25	6,0±0,34	5,5±0,24	5,9±0,33
Rango de atención, seg,	41,9±2,10	43,8±2,39	41,3±2,00	42,5±2,22
FEA	13,7±1,34	14,8±1,31	15,6±1,24	14,1±1,40
Prueba de Stange	62,5±5,49	69,5±5,09	56,7±3,34	73,1±7,98
Prueba de Gench	43,1±3,51	45,7±3,15	43,4±3,77	45,8±4,03
Grupo placebo (M±SE)				
TRMS	267,6±7,64	290,1±11,33	281,1±9,78	263,3±6,85
ROM, c,u,	60,7±8,31	54,1±5,57	51,1±3,69	52,6±5,38
ROM, % de aciertos	3,7±1,03	3,7±1,24	3,3±0,93	4,3±1,61
LA, seg,	6,1±0,71	5,7±0,36	5,5±0,32	5,9±0,71
Rango de atención, seg,	41,9±2,09	42,4±2,81	41,3±2,18	39,6±2,26
FEA	14,5±1,64	14,5±1,79	15,3±1,55	15,9±1,58
Prueba de Stange	63,7±4,71	67,9±6,90	64,8±5,94	83,0±12,24
Prueba de Gench	44,7±2,52	47,1±3,30	43,7±2,71	47,8±3,78

En consecuencia, por medio del estudio experimental del mareo por movimiento demostró la efectividad de la composición combinada de una DUB de anti-S100+anti-

eNO sintasa y el preparado monocomponente de una DUB de S100. Los fármacos estudiados aumentaron la estabilidad de los sujetos frente al efecto cinético después de simular los efectos clínicos y fisiológicos del mareo por movimiento y contribuyen a moderar el proceso clínico de los mareos por movimiento y lograr una pronta recuperación después de interrumpir el tratamiento. Además, se demostró que el efecto 5 contra el mareo por movimiento de la composición combinada (composiciones de DUB de anti-S100+anti-eNOS) aumenta la eficacia de los componentes individuales. La efectividad de la composición combinada de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa en el control de las reacciones sensoriales y vestibulares-autonómicas de un organismo sometido al mareo por movimiento en condiciones experimentales aumenta con la ingesta del tratamiento. Cabe señalar que una DUB de anti-eNO sintasa en la forma de monopreparado no tiene un efecto protector contra el mareo por movimiento, pero cuando se combina con una DUB de anti-S100 aumenta considerablemente el efecto contra el mareo por movimiento de este último fármaco, lo cual se manifiesta en la toma 10 de un día, es decir, con un tratamiento de corta duración. Los mejores resultados en cuanto al ajuste de los procesos transitorios —es decir, la influencia en la reacción en el sistema nervioso simpático y el parasimpático así como la capacidad de adaptación del sistema nervioso autónomo en un estado de mareo por movimiento, a fin de aumentar la tolerancia a cambios repentinamente en la posición del cuerpo— se observó con la composición de una DUB de anti-S100+anti-eNOS, la cual constituye un componente importante de las propiedades contra el mareo por movimiento que tiene el fármaco. La 20 composición de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y el preparado monocomponente de una DUB de anti-S100, cuando se utilizan como preparados contra el mareo por movimiento, incluyendo cuando se realizan las funciones de operador, son seguros y no tienen ningún impacto adverso sobre los parámetros físicos y psicofisiológicas. 25

La composición combinada de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y una DUB de anti-S100 puede recomendarse para la profilaxis y el alivio de la cinetosis en los mareos por movimiento (como mareos por viajes marítimos, aéreos y terrestres) a las personas 30 con niveles bajos y moderados de estabilidad. La composición combinada tiene un alto grado de seguridad y no tiene efectos adversos en la calidad de la actividad profesional.

Ejemplo N° 3.

Para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) causado por un desequilibrio psicofisiológico y hormonal, se utilizaron 35 tabletas de 300 mg de peso con la composición farmacéutica combinada de una DUB de

anti-S100+anti-eNO sintasa y una DUB de anti-S100. Las tabletas se saturaron con una composición farmacéutica que contiene soluciones de alcohol acuoso (6 mg/tableta) de las formas activadas-potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad contra la proteína S-100 específica del cerebro (anti-S100) y la NO sintasa
5 endotelial (anti-eNOS) en dosis ultrabajas (DUB), obtenidas por ultradisolución de la solución inicial (concentración: 2,5 mg/ml) (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces), equivalente a una mezcla de las diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB de anti-S100+anti-eNOS).

El grupo de referencia incluyó sujetos que recibieron tabletas de 300 mg de peso
10 saturadas con soluciones de alcohol acuoso (3 mg/tableta) de la forma activada-potenciada de anticuerpos policlonales de conejo de la proteína S-100 específica del cerebro, purificada en el antígeno, en dosis ultrabajas (DUB de anti-S100), obtenida por medio de ultradisolución de la solución inicial (concentración de 2,5 mg/ml) en 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, equivalente a la mezcla de diluciones homeopáticas centesimales
15 C12, C30, C200.

La investigación se realizó por medio de un estudio clínico comparativo, monocentrado, aleatorizado y con rótulos a la vista para evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos que contienen una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y una DUB de anti-S100 como monoterapia, para el tratamiento de pacientes con síndrome de disfunción vegetativa
20 (SDV) de origen psicofisiológico o causado por desequilibrio hormonal.

En el estudio participaron 12 pacientes con SDV de origen psicofisiológico y SDV por desequilibrio hormonal, con edades comprendidas entre los 23 y los 61 años. La edad media de los sujetos fue de $49,25 \pm 12,63$ años.

Después de confirmar que los sujetos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión,
25 se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de estudio: Grupo 1: DUB de anti-S100+anti-eNOS. Incluyó 6 sujetos (3 con SDV de origen psicofisiológico y 3 con SDV causado por un desequilibrio hormonal). La edad media del grupo 1 fue $41,33 \pm 12,5$ años (17,7% sujetos del sexo masculino y 82,3% del sexo femenino). Grupo 2: DUB de anti-S100. Incluyó 6 sujetos (3 con SDV de origen psicofisiológico y 3 con SDV causado
30 por un desequilibrio hormonal). La edad media de los sujetos del grupo 2 fue $57,16 \pm 4,35$ años (17,7% sujetos del sexo masculino y 82,3% del sexo femenino).

Durante este estudio los sujetos tuvieron que asistir a cuatro consultas en el sitio donde se realizó el estudio. El tratamiento se administró de la Consulta N° 1 a la Consulta N° 3.

La Consulta N° 3 (día 56 ± 5) fue el primer punto final del estudio, que marcó el inicio de la fase de seguimiento. La fase de seguimiento duró hasta la Consulta N° 4 (día 84 ± 5).

El análisis de seguridad incluyó datos de todos los sujetos que participaron en el estudio ($n = 12$). Durante todo el período de observación se registró un buen nivel de tolerancia de los fármacos. No se reportaron eventos adversos. Uno de los sujetos no asistió a la Consulta N° 2, por lo que no se incluyó en el análisis. Los demás sujetos del estudio completaron el tratamiento dentro de los términos sintasa establecidos en el protocolo del estudio. Ningún sujeto se retiró del estudio antes de lo previsto.

La evaluación del efecto de la DUB de anti-S100+anti-ENO sintasa en los principales síntomas del SDV, así como los trastornos sintasa de ansiedad y depresivos (cuestionario de depresión Beck), revelaron una mejora de la calidad de vida de los sujetos, demostrada por medio de un aumento estadísticamente significativo en la puntuación total en el cuestionario SF-36 (subescala de "salud física": de $38,04 \pm 2,44$ a $47,84 \pm 1,27$, $p = 0,005$; subescala de "salud mental": de $57,88 \pm 3,94$ a $72,75 \pm 1,64$, $p < 0,01$), así como una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total del cuestionario de depresión Beck (de $11,0 \pm 1,4$ a $5,5 \pm 1,37$, $p < 0,02$)

La evaluación del efecto de la DUB de anti-S100+anti-ENO sintasa en los principales síntomas del SDV, así como los trastornos sintasa de ansiedad y depresivos (cuestionario de depresión Beck), revelaron una mejora de la calidad de vida, demostrada por medio de un aumento estadísticamente significativo en la puntuación total en el cuestionario SF-36 (subescala de "salud física": de $56,107 \pm 1,36$ a $70,7 \pm 1,39$, $p < 0,001$). En este grupo no se reportó una tendencia a un aumento en la puntuación total de la subescala de "salud física".

El análisis de los cambios en los trastornos sintasa depresivos y de ansiedad en los grupos que recibieron DUB de anti-S100 reveló una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total del cuestionario de depresión Beck (de $10,5 \pm 1,04$ a $5,33 \pm 1,5$, $p < 0,02$) (Tabla 10).

Tabla 10

	SF-36 (salud física)	SF-36 (salud mental)	Cuestionario de depresión Beck
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa antes del tratamiento	38,04±2,44	57,88±3,94	11,0±1,4
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa después del tratamiento	47,84±1,27*	72,75±1,64**	5,5±1,37***
DUB de anti-S100 antes del tratamiento	46,99±8,09	56,107±1,36	10,5±1,04
DUB de anti-S100 después del tratamiento	49,17±2,68	70,7±1,39****	5,33±1,5***

* - p vs. punto de referencia = 0,005

** - p vs. punto de referencia <0,01

5 *** - p vs. punto de referencia <0,02

**** - p vs. punto de referencia <0,0001

10 No se identificaron diferencias significativas entre los diversos grupos en estos parámetros después del tratamiento. Durante la planificación del estudio y la inscripción de los sujetos en el estudio, los grupos se dividieron en los siguientes subgrupos:

1. pacientes con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) de origen psicofisiológico (estrés crónico), que recibieron una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa como monoterapia;
2. pacientes con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) de origen psicofisiológico
15 (estrés crónico), que recibieron una DUB de anti-S100 como monoterapia;
3. pacientes con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) causado por un desequilibrio hormonal (menopáusico), que recibieron una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa como monoterapia;
4. pacientes con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) causado por un
20 desequilibrio hormonal (menopáusico), que recibieron una DUB de anti-S100 como monoterapia;

Las tendencias de los subgrupos en el análisis de los datos correspondieron a los de análisis del grupo en general, aunque fueron meNO sintasa significativas (probablemente por el pequeño número de observaciones) (Tablas 11, 12).

Tabla 11. SDV por desequilibrio hormonal (menopausia)

	SF-36 (salud física)	SF-36 (salud mental)	Cuestionario de depresión Beck
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa antes del tratamiento	38,5±2,99	57,9±4,42	11,0±2,0
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa después del tratamiento	47,99±1,48*	72,75±1,85*	5,33 ±0,57***
DUB de anti-S100 antes del tratamiento	47,39±8,35	56,79±1,23	10,0±1,0
DUB de anti-S100 después del tratamiento	48,96±3,16	70,71±1,68**	4,66±0,057****

5 * - p vs. punto de referencia <0,05

** - p vs. baseline <0,005

*** - p vs. baseline =0,053

**** - p vs. baseline =0,01

Tabla 12. SDV por desequilibrio hormonal (estrés crónico)

	SF-36 (salud física)	SF-36 (salud mental)	Cuestionario de depresión Beck
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa antes del tratamiento	37,57±2,31	57,85±4,39	11,0±1,0
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa después del tratamiento	47,69±1,32*	72,73±1,82**	5,66 ±2,08****
DUB de anti-S100 antes del tratamiento	47,39±8,35	55,42±1,31	11,0±1,0
DUB de anti-S100 después del tratamiento	48,96±3,16	70,69±1,65***	6,0±2,0****

10 * - p vs. punto de referencia <0,02

** - p vs. punto de referencia <0,05

*** - p vs. punto de referencia <0,002

**** - p vs. punto de referencia <0,082

Los análisis inter e intragrupal de los cambios en la presión arterial, los parámetros vegetativos complementarios y los valores de variación pulsometría no revelaron tendencias estadísticamente significativas, salvo una reducción en el índice de equilibrio vegetativo (IEV), causada probablemente por el número de observaciones, que fue insuficiente.

El IEV es un parámetro integrador calculado como la amplitud Mo (número de intervalos cardíacos correspondientes al alcance del modo) y el rango de variación (diferencia entre los valores máximo y mínimo de R-R). La reducción de este parámetro demuestra un desplazamiento del equilibrio vegetativo de la simpaticotonía a la normotonía y la vagotonía, es decir, un mayor efecto de los segmentos parasimpáticos del sistema nervioso vegetativo.

En el grupo de pacientes con SDV por desequilibrio hormonal se observó una reducción del IEV estadísticamente significativa en el subgrupo que recibió una DUB de anti-S100+anti-eNOS. También se observó una diferencia estadísticamente significativa (p <0,05) entre los subgrupos que recibieron una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa y una DUB de anti-S100 (Tabla 13).

Tabla 13. SDV por desequilibrio hormonal

	IEV antes del tratamiento	IEV después del tratamiento
DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa	721,1±38,52	416,86±73,72*#
DUB de anti-S100 después del tratamiento	48,96±3,16	696,26±61,85

* - p vs. punto de referencia <0,05

- p vs. DUB de anti-S100. <0,05

Por lo tanto, el estudio clínico de la composición farmacéutica combinada de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa demostró un efecto positivo en la calidad de vida de los sujetos con síndrome de disfunción vegetativa (SDV) de origen psicofisiológicos y por causas hormonales, un efecto positivo en la ansiedad y en los trastornos depresivos de los sujetos. El efecto positivo de la composición farmacéutica combinada de la presente invención en el sistema nervioso vegetativo ha quedado registrado.

Además, se observó una alta tolerancia de la composición farmacéutica combinada de la presente invención. No se reportaron eventos adversos.

Ejemplo 4.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la disminución
5 de las funciones cognitivas, deterioro de la memoria, confusión en la conciencia y cambios emocionales. Aunque actualmente se considera que la principal causa de esta patología es la acumulación de la proteína beta-amiloide, que conduce a la formación de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares en los tejidos del cerebro, AD también viene acompañada por una deficiencia del sistema colinérgico. Esto constituye la base
10 más común de los modelos de Alzheimer en animales, y se desarrolla con la ayuda de los antagonistas del sistema colinérgico de la escopolamina. Inyectar escopolamina en animales de experimentación (generalmente ratas o ratones) interrumpe la capacidad de aprender y conduce a un deterioro de la memoria.

Se utilizaron varios métodos para evaluar las funciones cognitivas de las ratas y ratones,
15 incluyendo el laberinto de agua de Morris. La esencia de esta prueba es que los animales que se liberan en un recipiente con agua turbia procedente de diferentes puntos se ven obligados a buscar una plataforma fija oculta. La ventaja de este método es que permite al investigador para supervisar el proceso de adiestramiento de los animales (la formación de ideas acerca de la alineación espacial de la plataforma, sin importar donde
20 se colocó el animal al ponerlo en el agua) a fin de evaluar la fuerza de la memoria (por esta razón, la prueba se lleva a cabo el se retira la plataforma).

Se estudió la efectividad en ratas con amnesia por escopolamina de la composición farmacéutica combinada de la presente invención, la cual contiene formas activadas-
25 potenciadas de anti-eNO sintasa policlonales de conejo purificados por afinidad contra las proteínas S-100 específicas del cerebro (anti-S100) y NO sintasa endotelial (anti-eNOS) en dosis ultrabajas (DUB) obtenidas por ultradisolución de la solución matriz (con una concentración de 2,5 mg/ml) en 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, lo que equivale a las diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB anti-S100+anti-eNOS).

En un estudio de la eficacia del fármaco en DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa en ratas
30 con amnesia por escopolamina (un modelo de la enfermedad de Alzheimer), se usaron 48 ratas macho de la línea Wistar Han (peso: 180-280 g). Durante 4 días, se les aplicó a las ratas una inyección subdérmica con solución salina normal (n = 12, intacta) o la escopolamina en dosis de 0,5 mg/kg (n = 36) (amnesia inducida por escopolamina). Las ratas con amnesia inducida por escopolamina se dividieron en tres grupos y se les

administró agua destilada (7,5 ml/kg, n = 12, grupo de control 1), o una DUB de anti-S100 (7,5 ml/kg, n = 12, grupo 2) o una DUB de anti-S100+anti-ENO sintasa (7,5 ml/kg, n = 12, grupo 3) por vía intragástrica durante 9 días (4 días antes de la inyección de escopolamina, 4 días en el contexto de la escopolamina y 1 día después la última inyección de escopolamina).

La sesión de entrenamiento en el laberinto de agua de Morris se llevó a cabo dentro de 4 días en que se aplicó la inyección de escopolamina, dentro de los 60 minutos siguientes a la administración de los fármacos estudiados y 30 minutos después de la administración de la escopolamina (4 pruebas secuenciales a intervalos de 60 segundos). El laberinto de Morris es un depósito redondo (diámetro: 150 cm; alto: 45 cm) lleno 30 cm de agua (26-28 ° C). A 18 cm del borde del recipiente hay una plataforma oculta (diámetro: 15 cm) sumergida a 1,5 cm debajo del nivel del agua. Se obtuvo agua turbia mediante la adición de un colorante no tóxico (por ejemplo, leche en polvo) para que la plataforma fuera invisible. En cada prueba, se colocó al animal en un laberinto en uno de los puntos iniciales que se encuentran equidistantes de la plataforma oculta, y se le permitió al animal encontrar la plataforma. Si el animal no podía encontrar la plataforma en 120 segundos, se colocaba en la plataforma y se dejaba allí por 60 segundos, para luego reiniciar la prueba. Durante las cuatro pruebas realizadas en orden aleatorio, los animales comenzaron a caminar por el laberinto dos veces en cada uno de los puntos de partida. Las pruebas se grabaron en video y luego se analizaron para observar los resultados en la búsqueda de la plataforma en cada intento y el período de latencia en la búsqueda de la plataforma. El día 5 se realizó la prueba: se sacó la plataforma del laberinto y se dejó que las ratas flotaran libremente durante 60 segundos. Se registró el tiempo que permanecieron en el lugar donde estaba la plataforma.

La administración de escopolamina empeoró considerablemente la capacidad de los animales para aprender. En el grupo control, el tiempo dedicado por los animales a buscar la plataforma y la distancia que los animales nadaron en busca de la plataforma aumentaron significativamente (Tablas 14 y 15). La prueba muestra que la memoria de los animales del grupo de control empeoró: los animales de este grupo pasaron meNO sintasa tiempo que los animales intactos en el lugar donde estaba la plataforma (Tabla 16). La administración de una DUB de anti-S100 no se tradujo en una mejora de los parámetros estudiados (Tablas 14, 15 y 16). La administración de una DUB de anti-S100+anti-eNO sintasa dio lugar a una cierta mejora en el aprendizaje, que resultó en una reducción del tiempo de latencia de búsqueda de la plataforma (Tabla 14) y distancia recorrida (Tabla 15) dentro de los 4 días de entrenamiento y una mejora de la memoria tal

como se refleja en el aumento del tiempo empleado en el lugar donde se encontraba la plataforma (Tabla 16).

Tabla 14

Período de latencia de búsqueda de la plataforma, seg.

Grupo	Entrenamiento			
	1 ^{er} día	2 ^{do} día	3 ^{er} día	4 ^{to} día
Intacto, n = 12	54,7±6,2	30,8±2,8	26,9±5,1	20,5±3,6
Control, n=12	100,1±6,8***	92,4±9,3***	81,4±10,7***	77,7±9,4***
DUB anti-S100, n=12	106,8±7,0	99,3±7,8	95,6±9,0	80,4±11,1
DUB anti-S100+anti-eNOS, n=12	94,4±7,2	90,7±8,2	78,3±8,6	60,1±10,2

5 *** - diferencia frente al grupo intacto es significativa, p<0,05

Tabla 15

Distancia a superar para buscar la plataforma, cm

Grupo	Entrenamiento			
	1 ^{er} día	2 ^{do} día	3 ^{er} día	4 ^{to} día
Intacto, n = 12	1055,7±94,6	659,5±62,2	564,8±119,3	406,1±61,2
Control, n=12	2587,1±217,2***	2559,6±250,5***	2397,9±312,6	2366,1±293,8***
DUB anti-S100, n=12	2797,2±208,9	2865,2±255,1	2857,0±300,8	2457,4±344,4
DUB anti-S100+anti-eNOS, n=12	2434,3±222,8	2529,9±282,7	2344,2±283,0	1905,1±343,7

*** - diferencia frente al grupo intacto es significativa, p<0,05

10

Tabla 16

Tiempo en el lugar donde estaba la plataforma, seg.

Grupo	Intento		
	0-30 seg.	30-60 seg.	0-60 seg.
Intacto, n = 12	40,8±4,1	36,8±3,6	38,5±2,6
Control, n=12	18,4±2,8***	18,8±1,9***	18,8±1,7***

DUB anti-S100, n=12	13,3±2,1	21,5±2,6	17,6±1,3
DUB anti-S100+anti-eNOS, n=12	19,1±4,8	23,8±2,2	21,2±2,5

*** - diferencia frente al grupo intacto es significativa, $p < 0,05$

Por consiguiente, en una simulación de la enfermedad de Alzheimer, la administración del complejo de DUB anti-S100+anti-eNO sintasa fue más efectiva si se compara con la administración de una DUB de anti-S100+medio.

5

Lo que se reivindica es:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica combinada que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial.
- 5 2. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro corresponde a la proteína S-100 bovina completa específica del cerebro.
3. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro
10 corresponde a la proteína S-100 bovina completa específica del cerebro, con las siguientes secuencias: SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 o SEQ ID NO: 12 .
4. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa corresponde a NO sintasa completa.
- 15 5. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a NO sintasa humana completa.
6. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro
20 corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C50 fijadas en un soporte sólido y la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C50 fijadas en un soporte sólido.
7. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro
25 corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C50 fijadas en un soporte sólido y la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 fijadas en un soporte sólido.
- 30 8. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C50 fijadas en un soporte sólido y la

forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro corresponde a una mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 fijadas en un soporte sólido.

5 9. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro corresponde a un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural.

10. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 9, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro corresponde a un anticuerpo policlonal.

10 11. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural.

15 12. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 11, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial corresponde a un anticuerpo policlonal.

13. Uso de la composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1 para preparar un medicamento destinado al tratamiento del vértigo de diversas causas, la cinetosis y la distonía vegetativa vascular.

20 14. El uso de la reivindicación 13, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada en una a dos formas posológicas de dosis unitarias y para administrar cada una de las formas posológicas de una a cuatro veces al día.

25 15. El uso de la reivindicación 14, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada en una a dos formas posológicas de dosis unitarias y para administrar cada una de las formas posológicas dos veces al día.

30 16. Un método para preparar la composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en el que tanto la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro como la forma activada-potenciada de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial son preparadas por medio de diluciones consecutivas repetidas y agitación múltiple de cada solución obtenida, de conformidad con la tecnología homeopática, y posteriormente, o se combinan las soluciones potenciadas al mezclarlas o, alternativamente, se impregna la masa de un soporte con dicha solución combinada o con

las soluciones por separado.

17. El método de la reivindicación 16, en el que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteína S-100 específica del cerebro se prepara por medio de diluciones centesimales sucesivas agitándose cada dilución.

- 5 18. El método de la reivindicación 16, en el que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa se prepara por medio de diluciones centesimales sucesivas agitándose cada dilución.

ES 2 446 643 A2

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<120> Composiciones farmacéuticas combinadas y método de tratamiento del vértigo, la cinetosis y la distonía vegetativa-vascular

<130> 841-034-PCT

<140> PCT/IB2011/002378

<141> 2011-07-15

<150> RU2010130356

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127052

<151> 2011-07-01

<150> RU2010130353

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127058

<151> 2011-07-01

<160> 12

<170> BISSAP 1.0

<210> 1

<211> 1205

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..1205

<223> /tipo_molécula="proteína"
/organismo="Bos taurus"

<400> 1

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Gly Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly
1 5 10 15
Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala
20 25 30
Ser Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Pro Ala Thr Pro His
35 40 45
Ala Pro Asp His Ser Pro Ala Pro Asn Ser Pro Thr Leu Thr Arg Pro
50 55 60
Pro Glu Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Leu Gly Ser
65 70 75 80
Ile Thr Tyr Asp Thr Leu Cys Ala Gln Ser Gln Gln Asp Gly Pro Cys
85 90 95
Thr Pro Arg Cys Cys Leu Gly Ser Leu Val Leu Pro Arg Lys Leu Gln
100 105 110
Thr Arg Pro Ser Pro Gly Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Leu Ser Gln
115 120 125
Ala Arg Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly
130 135 140
Ser Gln Ala His Glu Glu Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala
145 150 155 160
Ser Thr Gly Thr Tyr His Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala
165 170 175
Lys Gln Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp
180 185 190
Gly Lys Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Ser Ser Ala Gln Glu
195 200 205

ES 2 446 643 A2

Met Phe Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly
 210 215 220
 Asn Leu Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Ala Pro Gly Arg
 225 230 235 240
 Gly Asp Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr
 245 250 255
 Arg Gln Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile
 260 265 270
 Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe
 275 280 285
 Asp Val Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Ala Pro Glu Leu
 290 295 300
 Phe Val Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro
 305 310 315 320
 Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Ser Ala
 340 345 350
 Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn
 355 360 365
 Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys
 370 375 380
 Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Ile Asn Leu Ala Val Leu His Ser Phe Gln Leu Ala Lys
 405 410 415
 Val Thr Ile Val Asp His His Ala Ala Thr Val Ser Phe Met Lys His
 420 425 430
 Leu Asp Asn Glu Gln Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala
 435 440 445
 Trp Ile Val Pro Pro Ile Ser Gly Ser Leu Thr Pro Val Phe His Gln
 450 455 460
 Glu Met Val Asn Tyr Ile Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp
 465 470 475 480
 Pro Trp Lys Gly Ser Ala Thr Lys Gly Ala Gly Ile Thr Arg Lys Lys
 485 490 495
 Thr Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met
 500 505 510
 Gly Thr Leu Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Ala Ser
 515 520 525
 Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg Leu Phe
 530 535 540
 Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu Tyr Asp Val
 545 550 555 560
 Val Ser Leu Glu His Glu Ala Leu Val Leu Val Val Thr Ser Thr Phe
 565 570 575
 Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser Phe Ala Ala Leu
 580 585 590
 Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser Pro Arg Pro Glu Gln His
 595 600 605
 Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser Val Ser Cys Ser Asp Pro Leu
 610 615 620
 Val Ser Ser Trp Arg Arg Lys Arg Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser
 625 630 635 640
 Ala Gly Ala Leu Gly Thr Leu Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu Gly Ser
 645 650 655
 Arg Ala Tyr Pro His Phe Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg
 660 665 670
 Leu Glu Glu Leu Gly Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp
 675 680 685
 Glu Leu Cys Gly Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Lys Ala Ala
 690 695 700
 Phe Gln Ala Ser Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Glu Ala Lys Ala

ES 2 446 643 A2

<210> 2
 <211> 1203
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..1203
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 2
 Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly
 1 5 10 15
 Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala
 20 25 30
 Thr Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Ser Leu Leu Pro Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu His Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Thr Gln Pro Pro Glu
 50 55 60
 Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Val Gly Ser Ile Thr
 65 70 75 80
 Tyr Asp Thr Leu Ser Ala Gln Ala Gln Gln Asp Gly Pro Cys Thr Pro
 85 90 95
 Arg Arg Cys Leu Gly Ser Leu Val Phe Pro Arg Lys Leu Gln Gly Arg
 100 105 110
 Pro Ser Pro Gly Pro Pro Ala Pro Glu Gln Leu Leu Ser Gln Ala Arg
 115 120 125
 Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly Ser Gln
 130 135 140
 Ala His Glu Gln Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Thr Tyr Gln Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln
 165 170 175
 Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys
 180 185 190
 Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Arg Ser Ala Gln Glu Met Phe
 195 200 205
 Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn Leu
 210 215 220
 Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Cys Pro Gly Arg Gly Asp
 225 230 235 240
 Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr Arg Gln
 245 250 255
 Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile Thr Glu
 260 265 270
 Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe Asp Val
 275 280 285
 Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Pro Pro Glu Leu Phe Leu
 290 295 300
 Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro Thr Leu
 305 310 315 320
 Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro Ala Val
 325 330 335
 Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Pro Ala Ala Pro
 340 345 350
 Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys
 355 360 365
 Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp
 370 375 380
 Leu Asp Thr Arg Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val

ES 2 446 643 A2

Pro Arg Arg Tyr Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu
 900 905 910
 Glu Val Leu Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro Leu Leu
 915 920 925
 Leu Thr Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val Ser Ser
 930 935 940
 Ala Pro Ser Thr His Pro Gly Glu Ile His Leu Thr Val Ala Val Leu
 945 950 955 960
 Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr Gly Val Cys
 965 970 975
 Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Pro Gly Asp Pro Val Pro Cys Phe
 980 985 990
 Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro Asp Pro Ser Leu Pro
 995 1000 1005
 Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro Phe Arg Gly Phe
 1010 1015 1020
 Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly Leu Gln Pro Thr
 1025 1030 1035 1040
 Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys Arg Cys Ser Gln Leu Asp His Leu
 1045 1050 1055
 Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asn Ala Gln Gln Arg Gly Val Phe Gly Arg
 1060 1065 1070
 Val Leu Thr Ala Phe Ser Arg Glu Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val
 1075 1080 1085
 Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu
 1090 1095 1100
 Cys Leu Glu Arg Gly His Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala
 1105 1110 1115 1120
 Thr Asn Val Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp
 1125 1130 1135
 Met Glu Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln
 1140 1145 1150
 Gln Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu
 1155 1160 1165
 Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln
 1170 1175 1180
 Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr
 1185 1190 1195 1200
 Asn Ser Pro

<210> 3
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..4
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Bos taurus"

<400> 3
 Pro Trp Ala Phe
 1

<210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

ES 2 446 643 A2

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..4
<223> /tipo_molécula="proteína"
/organismo="Bos taurus"

<400> 4
Gly Ala Val Pro
1

<210> 5
<211> 21
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..21
<223> /tipo_molécula="proteína"
/organismo="Bos taurus"

<400> 5
Arg His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
1 5 10 15
Asp Thr Pro Gly Pro
20

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..12
<223> /tipo_molécula="proteína"
/organismo="Bos taurus"

<400> 6
Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp Thr Pro Gly Pro
1 5 10

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..11
<223> /tipo_molécula="proteína"
/organismo="Bos taurus"

<400> 7
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
1 5 10

<210> 8

ES 2 446 643 A2

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..20
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Bos taurus"

<400> 8
 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp
 1 5 10 15
 Thr Pro Gly Pro
 20

<210> 9
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..92
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Bos taurus"

<400> 9
 Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Val Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His
 1 5 10 15
 Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu
 20 25 30
 Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile
 35 40 45
 Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Ser Asp
 50 55 60
 Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met
 65 70 75 80
 Ile Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu
 85 90

<210> 10
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..92
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 10
 Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Met Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His
 1 5 10 15
 Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu
 20 25 30
 Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile
 35 40 45
 Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Asn Asp
 50 55 60

ES 2 446 643 A2

Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met
 65 70 75 80
 Val Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu
 85 90

<210> 11
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..94
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 11
 Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe
 1 5 10 15
 His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys
 20 25 30
 Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala
 35 40 45
 Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu
 50 55 60
 Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala
 65 70 75 80
 Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser
 85 90

<210> 12
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..94
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /organismo="Bos taurus"

<400> 12
 Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe
 1 5 10 15
 His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys
 20 25 30
 Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala
 35 40 45
 Gln Lys Asp Ala Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu
 50 55 60
 Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala
 65 70 75 80
 Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser
 85 90