

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 516**

51 Int. Cl.:

A61K 36/77 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007** **E 07786539 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2046345**

54 Título: **Uso de escina**

30 Prioridad:

04.08.2006 EP 06450109

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

16.03.2015

73 Titular/es:

**MARINOMED BIOTECHNOLOGIE GMBH (100.0%)
VETERINÄRPLATZ 1 GEBÄUDE HA/3/STG. 3
1210 VIENNA, AT**

72 Inventor/es:

**GRASSAUER, ANDREAS y
PRIESCHL-GRASSAUER, EVA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 531 516 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de escina

5 La presente invención se refiere al campo de la inmunología.

Una alergia se puede referir a varios tipos de reacciones inmunitarias indeseadas incluyendo hipersensibilidades de tipo I y de tipo III. En ambos tipos los granulocitos, un subconjunto de leucocitos, están implicados en la patogénesis de estas enfermedades. Los leucocitos constan de diferentes tipos celulares que se originan todos de células madre en la médula ósea. Se subdividen además en linfocitos (células T, células B; células citolíticas naturales), células mieloides (monocitos, macrófagos) y granulocitos (eosinófilos, neutrófilos y basófilos). Las células cebadas están muy relacionadas con los basófilos y con frecuencia se consideran como el tipo de granulocito que reside en tejidos. Por tanto, en lo siguiente los granulocitos se definen como eosinófilos, neutrófilos, basófilos y células cebadas. Los granulocitos son parte de la respuesta inmunitaria innata, una reacción inespecífica hacia patógenos, tal como bacterias. Esto también se refleja por el hecho de que la activación de granulocitos por lipopolisacárido (LPS, componente de la pared celular bacteriana) produce una liberación pronunciada de citoquinas, tal como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). La activación de los granulocitos con complejos de IgE (alergia de tipo I) o IgG (alergia de tipo III), produce una reacción fuerte y rápida contra agentes de otra manera inocuos (polen, alimentos, reacciones contra estructuras y tejidos propios tal como en enfermedades autoinmunitarias). Las células cebadas y los basófilos son la base celular para las alergias de tipo I (alergias mediadas por IgE a través de FcεRI), los neutrófilos están implicados en las alergias de tipo III (reacciones mediadas por complejos inmunitarios, a través de FcγRIII) incluyendo enfermedades autoinmunitarias tal como psoriasis, artritis, trombocitopenia inmunitaria (TPI), anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) y lupus eritematoso sistémico (LES), y contribuye a otras enfermedades autoinmunitarias tal como artritis reumatoide (AR), diabetes de tipo I y esclerosis múltiple. Las alergias de ambos tipos pueden producir síntomas tan benignos como goteo nasal, a enfermedades crónicas graves y también a choque anafiláctico o choque séptico potencialmente mortal.

Las alergias de tipo I comúnmente se tratan mediante corticoesteroides (cortisona), anti-histaminas, epinefrina, teofilina o estabilizantes de células cebadas. Estos compuestos bloquean la acción de mediadores alérgicos, lo que previene la activación de células y procesos de desgranulación. Estos fármacos ayudan a aliviar los síntomas de la alergia pero desempeñan un papel pequeño en el alivio crónico del trastorno. Todas estas clases terapéuticas tienen bastantes efectos secundarios sustanciales, especialmente después del uso a largo plazo. Las alergias tienen una incidencia creciente en el hemisferio occidental estando afectada aproximadamente el 20% de la población ahora. Se ha publicado una revisión y recomendación para el tratamiento de rinitis alérgica por el British National Prescribing Center: MeReC Bulletin Volumen 9, Número 3, 1998. Otra forma de tratamiento de las alergias implica la inyección intravenosa de anticuerpos monoclonales anti-IgE. La hiposensibilización es una forma de inmunoterapia donde el paciente se vacuna gradualmente contra dosis progresivamente mayores del alérgeno en cuestión. Esto bien puede reducir la gravedad o eliminar la hipersensibilidad del todo. Se basa en la desviación progresiva de la producción de IgG, opuesta a la producción excesiva de IgE vista en casos de hipersensibilidad de tipo I. Las enfermedades alérgicas de tipo III se tratan comúnmente con esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides, metotrexato, y bloqueantes de TNF-alfa (análogos del receptor o anticuerpos).

Algunas enfermedades autoinmunitarias tal como psoriasis o enfermedades ampollas están además complicadas por infecciones secundarias de la piel. En contraste a las lesiones agudas de la piel, donde habitualmente se aplican antibióticos, las infecciones secundarias que son el resultado de un trastorno crónico tal como psoriasis con frecuencia se dejan sin tratar. Como consecuencia el proceso inflamatorio empeora y la enfermedad progresa. En ambos tipos de hipersensibilidades, sin embargo, hay todavía una fuerte necesidad médica ya que muchas de estas sustancias no son adecuadas para una aplicación crónica o el tratamiento es demasiado caro para un uso amplio (sustancias biológicas). La psoriasis o artritis reumatoide pertenecen a las enfermedades autoinmunitarias más comunes estando afectado un 1-2% de la población.

Sirtori (Pharmacological Research 44 (3) (2001): 183-193) divulga un efecto antiinflamatorio de escina que se efectúa por la reducción de la permeabilidad vascular que puede reducir la densidad de leucocitos en el tejido afectado.

Matsuda et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7 (13) (1997): 1611-1616) menciona un efecto antiinflamatorio de compuestos de escina aislados de castaño de Indias que se basa en la constricción vascular medida por un efecto antihinchazón en edemas inducidos por carragenina en ratas.

Dattner (Dermatologic Therapy 16 (2003): 106-113) discute los castaños de Indias en el campo de la fitoterapia con un efecto antiinflamatorio y vasoprotector. Se atribuye una actividad inhibidora de elastasa a la escina.

Un fin de la presente invención es proporcionar medicamentos adicionales, que sean eficaces contra diversas enfermedades inmunológicas que se basan en una hiperrespuesta de granulocitos.

65

La presente invención proporciona el uso de escina para la producción de una preparación farmacéutica (o un medicamento) para el tratamiento de enfermedades caracterizadas en que el origen de las enfermedades está mediado o causado por granulocitos activados, preferiblemente alergia de tipo I o tipo III o choque séptico. Los leucocitos tal como los granulocitos desempeñan un papel en casi todas las enfermedades como el sistema de defensa del cuerpo. Algunos síntomas de cualquier enfermedad pueden estar relacionados a las funciones efectoras directas de los granulocitos. El término "enfermedad causada o medida por granulocitos" se debe entender en el contexto del origen de la enfermedad y no solo los síntomas de la enfermedad. Las enfermedades que se van a tratar mediante la preparación farmacéutica están por tanto relacionadas a una función anómala o excesiva de los granulocitos. Las alergias están causadas por contacto con un alérgeno (externo o interno) que media una reacción excesiva de granulocitos que se puede considerar la causa de la enfermedad ya que el alérgeno por sí mismo sería inocuo. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de escina para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, en donde el origen de la enfermedad está mediado o causado por granulocitos activados.

También se proporciona escina para el tratamiento (o prevención, tratamiento profiláctico) de enfermedades mediadas o causadas por granulocitos activados o para el tratamiento (o prevención) de una enfermedad, en donde el origen de la enfermedad está mediado o causado por granulocitos activados. En formas de realización particulares esto no se extiende al tratamiento de inflamación o de edemas. La prevención no se debe interpretar a un éxito absoluto en el sentido de que un paciente no pueda desarrollar nunca una enfermedad asociada sino a la reducción de la posibilidad de desarrollar la enfermedad en un tratamiento profiláctico.

En formas de realización particulares los granulocitos están hiperactivados. Esta activación excesiva puede producir efectos secundarios sistémicos graves como síndromes de choque, por ejemplo, choque alérgico. Los granulocitos, como se definen en el presente documento, preferiblemente se seleccionan independientemente de cualquiera de eosinófilos, neutrófilos, basófilos y células cebadas.

En un aspecto especial la presente invención divulga el tratamiento de una alergia de tipo I o tipo III, enfermedades autoinmunitarias o choque séptico con una preparación farmacéutica que comprende escina.

La escina, también llamada aescina, es una mezcla de saponinas triterpénicas extraída de la semilla del castaño. Es un componente de varios fármacos en el mercado (en Austria: Reparil de Madaus, Opino de Wabosan, Venosin de Astellas y varios más). Con frecuencia los productos contienen compuestos farmacéuticamente activos adicionales tal como ácido dietilamoniosalicílico, bufenina y aceites esenciales. Su indicación primaria es insuficiencia venosa basado en el potencial inhibidor de escina sobre proteínas lisosómicas y posteriormente la permeabilidad reducida de capilares. Sus propiedades antiinflamatorias, antiedematosas y venotónicas, los extractos de castaño de Indias (ECI) o extractos de semillas de castaño de Indias (ESCI), estandarizados a escina, se han estudiado extensamente en modelos preclínicos de IVC y en pacientes con la enfermedad. Una visión global completa del conocimiento actual en escina así como las estructuras químicas de escina ha sido recopilada por Sirtori, *Pharmacological Research* 44 (3) (2001): 183-193; la revisión incluye datos extensos sobre el mecanismo de acción y sobre las propiedades clínicas del fármaco. Según este documento, la beta-escina es el componente activo de la mezcla y es la forma molecular presente en los productos farmacéuticos disponibles principales. La beta-escina es la forma preferida de escina según la presente invención. Además, productos que contienen escina están autorizados contra lesiones traumáticas, edema (incluyendo edema del cerebro), hematoma, contusiones, esguince, tendosinovitis, y dolor de la columna. La escina también se conoce como una sustancia antiinflamatoria, pero principalmente debido a su inhibición del edema. No se ha descrito hasta ahora una inhibición de una respuesta inflamatoria a nivel celular. Se puede encontrar una revisión detallada del uso de escina y extractos de castaño de Indias en: Tiffany et al., *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, Vol. 2(1) 2002:71-85. Además, el mecanismo antiedematoso de β -escina todavía es desconocido, especialmente a nivel molecular. Además existen algunas especulaciones sobre el mecanismo de acción de esta molécula, claramente se necesita más investigación.

Recientemente se estudiaron los efectos de β -escina sobre la expresión del factor nuclear κ B (NF- κ B) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) después de lesión cerebral traumática en ratas (Xiao et al., *J Zhejiang Univ SCI* 2005 6B(1):28 28-32). Los autores encontraron una reducción significativa del nivel de expresión de NF- κ B en tejido después de lesión cerebral traumática en ratas lo que apoya su reivindicación de que la escina podría ser útil en pacientes con lesión cerebral traumática. Se encontró que la escina puede inhibir NF- κ B, él mismo un activador de TNF- α proinflamatorio.

Según otras fuentes la escina tiene efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, se usa como adyuvante en varias preparaciones farmacéuticas (documentos US 7.049.063, US 7.033.827, US 6.943.236, US 6.894.146, US 6.858.204, US 6.800.746, US 6.759.515, US 6.630.305, US 6.509.448, US 6.504.010). Un adyuvante es un agente que, mientras que no tiene ningún efecto antigénico específico en sí mismo, puede estimular el sistema inmunitario, lo que aumenta la respuesta a una vacuna. Por tanto, la escina tiene en ciertas condiciones también usos inmunoestimuladores.

En lugar de tratar los síntomas de una alergia (es decir, tratar la formación de edema o picor) se encontró sorprendentemente que una alergia se puede tratar con escina a un nivel antes de la estimulación del sistema

inmunitario. En células cebadas los complejos IgE/antígeno provocarían la liberación de TNF-alfa. Sorprendentemente la activación de células cebadas (y liberación de TNF-alfa) también fue inhibida por escina en células cebadas que no se cuentan con la ruta de NF-κB. El tratamiento con escina produce un efecto antialérgico selectivo de una ruta diferente.

5 En el presente documento se mostró por primera vez que la escina se puede usar con éxito en el tratamiento de enfermedades alérgicas y más ampliamente como inhibidor de granulocitos activados ejemplificado por una reacción de choque inducida por LPS. La escina, por ejemplo, es capaz de reducir la reacción alérgica seguida por un estímulo de un complejo de inmunoglobulina E (IgE) y el antígeno correspondiente *in vitro*. La escina inhibe de forma dependiente de la dosis una liberación de TNF-alfa mediada por LPS en sangre humana primaria. Además la escina reduce drásticamente el efecto de un choque inmunológico en un modelo *in vivo* y se usó eficazmente para tratar una reacción alérgica en curso en un paciente que padecía urticaria pigmentosa. Los linfocitos ejemplificados por la línea de células T humanas Jurkat o las células mieloides ejemplificadas por la línea de células monocíticas murina DC18 no se inhibieron por la escina después de la estimulación (liberación de IL-2 o TNF-alfa, respectivamente). Al contrario que asunciones previas (Xiao et al., anteriormente) de dianas moleculares de escina el efecto antialérgico de escina es independiente de NF-κB. Según la presente invención se encontró que escina todavía tenía un efecto antialérgico en células cebadas independiente de la ruta de NF-κB (CFTL12). Según una forma de realización preferida la preparación farmacéutica que se va a usar según la presente invención contiene escina como el único componente inhibidor de granulocitos, preferiblemente como el único agente farmacéuticamente activo.

20 Preferiblemente, la enfermedad alérgica es una enfermedad crónica o una hiperreacción indeseada de granulocitos. Los productos que contienen escina han estado en el mercado desde hace muchos años y tienen un excelente perfil de seguridad. Por tanto el uso de escina sea sola o en combinación con otros fármacos es una opción atractiva para pacientes crónicos.

25 En una forma de realización especial la enfermedad alérgica es una alergia de tipo I o III, preferiblemente mediada por células mieloides o granulocitos, o una reacción indeseada de granulocitos.

30 En formas de realización adicionales el medicamento se usa preferiblemente para tratar una enfermedad alérgica seleccionada de cualquiera de rinitis alérgica, urticaria pigmentosa, dermatitis atópica, asma alérgica, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica, alergia de aparato digestivo o urogenital y una alergia de los oídos. Además, el medicamento preferiblemente se usa para tratar enfermedades alérgicas de tipo III u otros trastornos autoinmunitarios, tal como psoriasis, artritis, trombocitopenia inmunitaria (TPI), anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) y lupus eritematosos sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), diabetes de tipo I y esclerosis múltiple.

35 En formas de realización adicionales el medicamento preferiblemente se usa para tratar enfermedades de la piel con una activación aumentada de granulocitos que también incluye enfermedades complicadas por infecciones bacterianas secundarias.

40 Preferiblemente la preparación farmacéutica está en forma de una preparación para uso tópico o mucoso, preferiblemente lociones de la piel, cremas, polvos, aerosoles o soluciones para gárgaras. La preparación de escina es especialmente adecuada para la aplicación tópica para tratar síntomas de la piel o mucosa de la enfermedad mediada por granulocitos tal como inflamación. Pero también es posible la administración sistémica, por ejemplo parenteral u oral (también para tratamiento mucoso específico).

45 En otra forma de realización la preparación está en forma para la ingesta oral, preferiblemente en forma de pastillas, comprimidos, gomas, tabletas, polvos o soluciones para beber. La distribución sistémica de la escina es especialmente preferida en casos con activación de granulocitos sistémica tal como choque anafiláctico o choque séptico.

50 La preparación también puede comprender soportes, excipientes, preferiblemente excipientes poliméricos, o aditivos farmacéuticos. El término "soporte" se refiere a un diluyente, por ejemplo, agua, solución salina, excipiente, o vehículo con el que se puede administrar la composición. Para una composición sólida o fluida los soportes o aditivos en la composición farmacéutica pueden comprender SiO₂, TiO₂, un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polividona o povidona), goma tragacanto, gelatina, almidón, lactosa o lactosa monohidrato, ácido algínico, almidón de maíz y similares; un lubricante o tensioactivo, tal como estearato de magnesio, o lauril sulfato de sodio; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina. Preferiblemente, la preparación comprende tampones o agentes ajustadores de pH, por ejemplo, seleccionados de ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, o combinaciones de los mismos. También se puede usar escina en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sal de sodio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de potasio, litio y amonio. Los excipientes preferidos son polímeros, especialmente celulosa y derivados de celulosa.

65 Preferiblemente la escina está en dosis entre 0,01 mg por kg de un paciente y 500 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg, lo más preferido entre 1 mg/kg y 40 mg/kg. La presente invención también proporciona el uso de

las preparaciones farmacéuticas. La administración de la preparación no se limita a las administraciones al mismo tiempo de una reacción alérgica sino que también se puede usar antes o después de la reacción, por ejemplo, para tratamiento profiláctico, es decir, tratamiento antes de una exposición esperada a un alérgeno para reducir la fuerza de la reacción.

5 La presente invención se ilustra además mediante las siguientes figuras y ejemplos, sin estar limitada a los mismos.

Figuras:

10 Figura 1: Inhibición de la producción de TNF-alfa de células de sangre humana estimuladas con LPS. La sangre humana se incubó con las concentraciones indicadas de escina. Las células se estimularon con 100 ng/ml de LPS (Sigma) y se determinó el TNF-alfa en el sobrenadante con un kit de ELISA comercial (Bender-Med-Systems) después de 18 horas de estímulo. El eje x da la concentración de escina en µg/ml, el eje y da la concentración de TNF-alfa en pg/ml.

15 Figura 2: Inhibición de la producción de TNF-alfa de células cebadas estimuladas con IgE/antígeno. Las células cebadas CFTL12 se incubaron con concentraciones que variaban de 3,1 µM a 0,03 µM de β-escina y dexametasona 0,3 µM, respectivamente. 60 minutos después las células se estimularon con un complejo IgE/antígeno. Las células se incubaron a 37°C durante 6 horas y se determinó el TNF-alfa en el sobrenadante mediante un ELISA de TNF-alfa de ratón comercial (Bender-Med-Systems). Las barras de error indican la desviación estándar entre 4 pocillos independientes. 1, dexametasona; 2, no estimuladas; 3, estimuladas con IgE/antígeno; 4, escina 3,1 µM; 5, escina 1 µM; 6, escina 0,31 µM; 7, escina 0,1 µM; 8, escina 0,031 µM; 1, y 4-8 se estimularon con IgE/antígeno; el eje y da la concentración de TNF-alfa en pg/ml.

25 Figura 3: Se trataron ratones Balb/c (n=8) con 15 mg/kg de lipopolisacárido (Sigma). Los ratones se trataron simultáneamente con una única dosis de 15 mg/kg de β-escina. 1 hora después del tratamiento los ratones se sacrificaron y se obtuvo el suero. Los niveles de TNF-alfa se determinaron usando un kit de ELISA comercial (Bender-Med-Systems). El eje y refleja la cantidad de TNF-alfa en suero de ratón en ng/ml. La barra 1 indica los ratones tratados con vehículo y la barra 2 muestra el resultado de ratones tratados con escina.

30 Figura 4: Puntuación de síntomas de una paciente con urticaria pigmentosa: Una paciente de 49 años de edad con urticaria pigmentosa se trató en las áreas afectadas de ambas piernas con un gel que contenía escina al 1,5%. La puntuación de los síntomas para cada área se registró y documentó por fotografía digital. El tratamiento para la pierna izquierda empezó en el punto 0. Los rombos indican la puntuación de la pierna izquierda. Debido a la respuesta sorprendente rápida de la pierna izquierda el tratamiento de la pierna derecha se inició después de una hora (cuadrados). Se dejó sin tratar un área similar de la piel (triángulos). El eje x da los puntos de tiempo después del inicio del tratamiento en horas;

Ejemplos:

40 *Ejemplo 1:* La escina es activa contra la liberación de TNF-alfa inducida por LPS.

45 TNF-alfa es un mediador que es central en un proceso inflamatorio como se observa durante infecciones, y enfermedades autoinmunitarias. Es liberado por los glóbulos blancos, el endotelio y varios otros tejidos en el curso del daño, por ejemplo, por infección pero también durante una reacción alérgica. Su liberación es estimulada por varios otros mediadores, tal como interleuquina 1 y endotoxina bacteriana. Ensayos celulares usando células sanguíneas primarias humanas estimuladas con lipopolisacárido demostraron que la escina inhibe de una manera dependiente de la dosis la liberación de TNF-alfa (Fig. 1).

50 *Ejemplo 2:* La escina previene la liberación de TNF-alfa de células cebadas alérgicas estimuladas.

55 Las células cebadas murinas estimuladas bien con IgE y el antígeno correspondiente responden con la producción de varios mediadores incluyendo TNF-alfa que sirve como un indicador para la identificación de sustancias antialérgicas. La aplicación de escina reduce la liberación de este mediador de una manera dependiente de la dosis. Se observó una inhibición de la producción de TNF-alfa de al menos el 50% a concentraciones de 0,31 µM. A una concentración de 30 nM el efecto inhibitor era significativo. Este resultado indica que aunque el efecto inhibitor no era tan eficaz como se observó para el corticoesteroide control dexametasona, la escina tiene propiedades antialérgicas potentes (Fig. 2).

60 *Ejemplo 3:* La escina es activa en un modelo animal *in vivo* que imita el efecto de un choque inmunológico.

La inducción de TNF en la administración a ratones de lipopolisacárido es un modelo bien establecido para reacciones inmunológicas rápidas y un modelo para choque séptico. Como se muestra en la figura 3 el tratamiento de ratones con 15 mg/kg de escina reduce el nivel de TNF-alfa al 30%.

65 *Ejemplo 4:* Tratamiento de una paciente con urticaria pigmentosa con una reacción alérgica de la piel:

5 Una paciente diagnosticada con urticaria pigmentosa, una enfermedad que se caracteriza por reacciones alérgicas inespecíficas causadas por una sobrerreacción de células cebadas. La paciente femenina de 49 años de edad tenía antecedentes de reacciones alérgicas principalmente de la piel y en algunos casos manifestaciones sistémicas que se trataron con antihistaminas y corticoesteroides. Antes del tratamiento una fuerte reacción alérgica estaba en marcha en la piel de grandes áreas de ambas piernas y manos. La paciente describió picazón y dolor de la piel. Claramente la inflamación de la piel era visible. Se usó la siguiente puntuación para medir la gravedad de los síntomas: 5 = reacción completa incluyendo rojez de la piel, picazón y dolor, heridas abiertas parcialmente visibles, 4 = rojez reducida, sin picazón y dolor leve, heridas cerradas, 3 = rojez aún visible, ausencia de dolor, 2 = color de la piel comparable a áreas no afectadas, síntomas leves, 1 = áreas afectadas indistinguibles de las áreas sanas, las heridas cicatrizan, 0 = piel sana no afectada.

10 Ambas piernas de la paciente se trataron con un gel que contenía escina al 1,5% y algunos excipientes de formulación. La puntuación de síntomas para cada área se registró y documentó por fotografía digital (Fig. 4). El tratamiento para la pierna izquierda empezó en el punto 0. Debido a la sorprendente y rápida respuesta la paciente pidió un tratamiento de la segunda pierna que empezó después de una hora. De nuevo la respuesta fue muy eficaz. Las áreas afectadas en la piel de la mano izquierda sirvieron como control.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Uso de escina para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, **caracterizado en que** el origen de la enfermedad está mediado o causado por granulocitos activados.
2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la escina es beta-escina.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado en que** los granulocitos están hiperactivados.
- 10
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado en que** la enfermedad es una alergia o una enfermedad secundaria de una alergia.
- 15
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado en que** la enfermedad es una alergia de tipo I o tipo III o choque séptico, preferiblemente una alergia de tipo I.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado en que** la enfermedad se selecciona de cualquiera de rinitis alérgica, urticaria pigmentosa, dermatitis atópica, asma alérgica, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica, alergia del aparato intestinal y alergia de los oídos.
- 20
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado en que** la enfermedad se selecciona de cualquiera de psoriasis, artritis, trombocitopenia inmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes de tipo I y esclerosis múltiple.
- 25
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado en que** los granulocitos se seleccionan de eosinófilos, neutrófilos, basófilos y células cebadas.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado en que** la preparación está en forma de una preparación para uso tópico o mucoso, preferiblemente lociones para la piel, cremas, polvos, aerosoles o soluciones de gárgaras.
- 30
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado en que** la preparación está en forma de una preparación para la ingesta oral, preferiblemente en forma de pastillas, comprimidos, gomas, tabletas, polvos o soluciones para beber.
- 35
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado en que** la preparación comprende soportes, excipientes, preferiblemente excipientes poliméricos, o aditivos farmacéuticos.
- 40
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado en que** la escina está en dosis entre 0,01 mg/kg y 500 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg, lo más preferido entre 1 mg/kg y 40 mg/kg.
13. Escina para uso en un tratamiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

Fig. 1

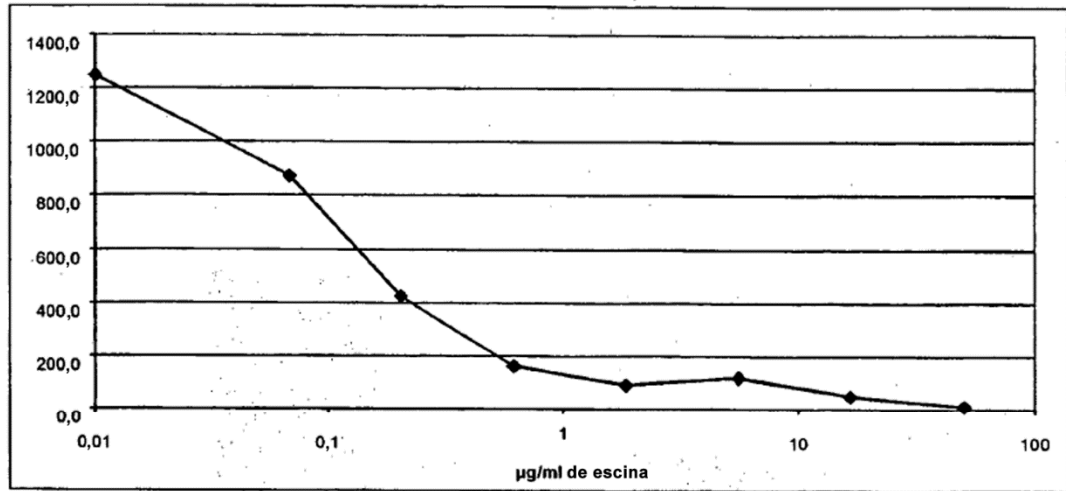


Fig. 2

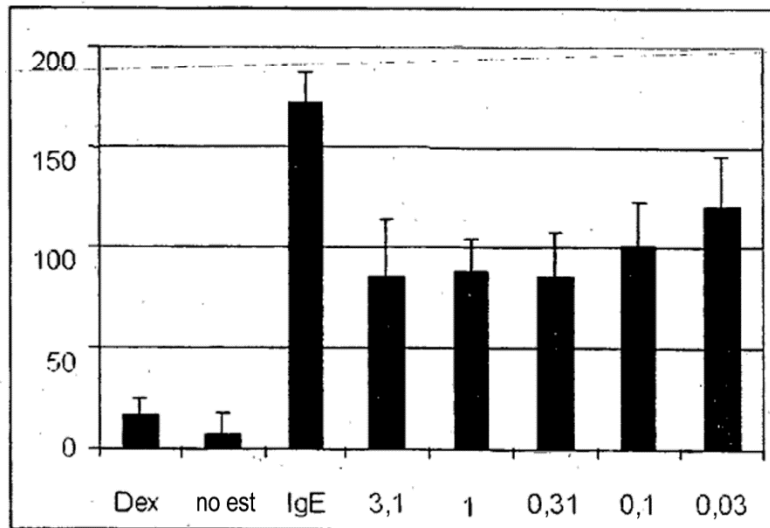


Fig. 3

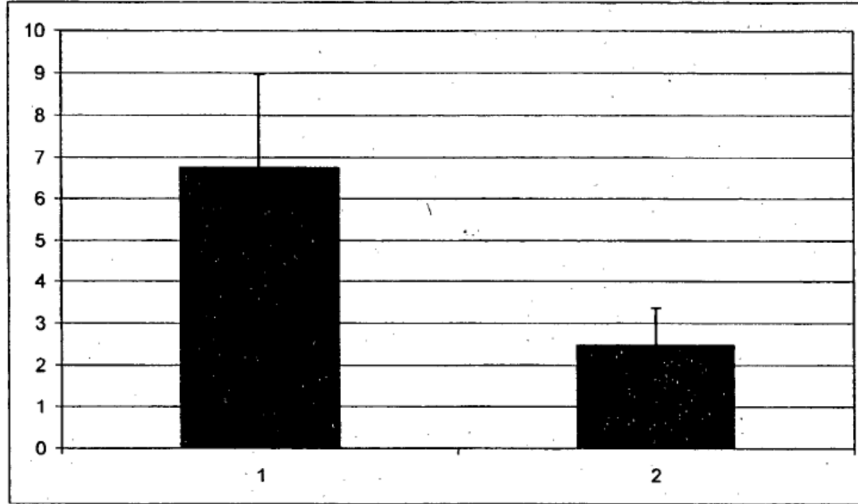


Fig. 4

