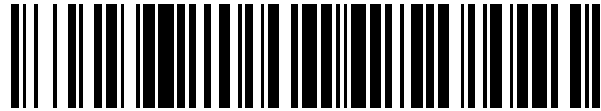


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 774**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2005 E 12161057 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2491936**

54 Título: **Composición y método para el tratamiento de los síntomas del asma**

30 Prioridad:

**01.07.2004 US 584929 P**

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

**28.09.2015**

73 Titular/es:

**AZMAZIN INC. (100.0%)  
105 Washington Street  
Michigan City, IN 46360, US**

72 Inventor/es:

**BAEK, SUNG H.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 546 774 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

**Composición y método para el tratamiento de los síntomas del asma****Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en términos generales al tratamiento del asma y, más concretamente, se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento del asma, que son eficaces para reducir y mitigar los síntomas del asma en seres humanos.

**Antecedentes**

10 Se puede apreciar que durante años se han utilizado diversos tratamientos para el asma. Típicamente, los tratamientos para el asma implican diversos dispositivos inhaladores y productos similares, una serie de fórmulas "naturales" para el tratamiento del asma comercializadas en forma de comprimidos o cápsulas, y diversos fármacos conocidos.

15 Un problema fundamental de los tratamientos convencionales para el asma es que esos productos resultan difíciles de utilizar de forma efectiva. Otro problema de los tratamientos convencionales para el asma es que esos productos no son efectivos o no resultan adecuados para reducir de forma significativa los síntomas del asma. Otro problema de los compuestos convencionales para el tratamiento del asma es que dichos productos resultan incómodos y difíciles de utilizar, tales como los productos convencionales que administran la medicación para el asma mediante inhalación, comprometiendo, por tanto, el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente asmático.

20 A pesar de que estos tratamientos utilizados hasta la fecha pueden resultar apropiados para el propósito concreto para el que se comercializan, no resultan idóneos para reducir y mitigar de forma efectiva los síntomas del asma en los seres humanos, especialmente porque dichos productos pueden resultar difíciles de utilizar de forma efectiva. Por otra parte, muchos de estos productos resultan incómodos y difíciles de utilizar, tales como los "inhaladores para el asma" convencionales.

25 A este respecto, la composición herbal para el tratamiento de los síntomas del asma de conformidad con la presente invención se desvía sustancialmente de los conceptos convencionales de las tecnologías empleadas en este campo hasta la fecha, y para ello proporciona una composición que ha sido principalmente desarrollada con el objetivo de reducir y mitigar los síntomas del asma en seres humanos.

**Resumen**

30 En vista de las anteriores desventajas inherentes a los tipos conocidos de tratamientos para el asma utilizados actualmente en este campo, la presente invención proporciona una nueva composición herbal que se compone de ingredientes de origen natural y que resulta fácil de utilizar, para el tratamiento de los síntomas del asma, y métodos con los que se puede utilizar dicha composición para reducir y mitigar los síntomas del asma en seres humanos.

35 El propósito general de la presente invención, que se describirá más adelante de forma detallada, consiste en proporcionar nuevas composiciones herbales y métodos para el tratamiento de los síntomas del asma que ofrecen muchas de las ventajas mencionadas anteriormente y muchas características nuevas que no se prevén, resultan obvias, se sugieren o se encuentran implícitas en ninguno de los compuestos o métodos de tratamiento del asma conocidos anteriormente, sea en mono-terapia o mediante alguna combinación de los mismos.

Para ello, la presente invención comprende por lo general los siguientes ingredientes herbales, extraídos y concentrados, en proporciones efectivas para reducir o mitigar los síntomas habitualmente asociados con el asma:

40	<i>Platycodi Radix</i>	<i>Sileris Radix</i>	<i>Trichosanthis Radix</i>
	<i>Poria Cocos</i>	<i>Forsythia Fructus</i>	<i>Atractylodis Alba Rhizoma</i>
	<i>Ligustici Wallichii Rhizoma</i>	<i>Ginseng Radix</i>	<i>Fritillariae Bulbus</i>
	<i>Auranti Fructus</i>	<i>Notoptergii Rhizoma et Radix</i>	<i>Scutellariae Radix</i>
	<i>Bupleuri Radix</i>	<i>Angelicae Pubescentis Radix</i>	<i>Rhei Rhizoma et Radix</i>
	<i>Peucedani Radix</i>	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	<i>Cirri Reticulatae Pericarpium</i>
45	<i>Menthe Herba</i>	<i>Zingiberis Recens Rhizoma</i>	<i>Massa Medicata Fermentata</i>
	<i>Schizonepetae Herba</i>	<i>Angelicae Radix</i>	

50 Por tanto, se han perfilado, en términos bastante generales, las características más importantes de la invención, al objeto de que se pueda entender mejor la descripción detallada de la misma y de que se pueda apreciar mejor la contribución que realiza al campo. Hay otras características de la invención que se describirán más adelante.

A este respecto, antes de explicar al menos una realización de la invención de forma detallada, se entenderá que la aplicación de la presente invención no se limita a los detalles ni a la disposición de los componentes reflejada en la

siguiente descripción. La invención puede ser objeto de otras realizaciones y practicarse y aplicarse de diversas maneras. Por otra parte, se entenderá que la redacción y la terminología empleadas en el presente tienen el único propósito de describir la presente invención y no se considerará que tiene un carácter limitador.

5 Un objetivo fundamental de la presente invención consiste en proporcionar composiciones herbales y métodos para el tratamiento de los síntomas del asma que superarán las carencias existentes en este campo hasta la fecha, como se ha descrito anteriormente.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones herbales y métodos para el tratamiento de los síntomas del asma, que sean efectivos para reducir o mitigar los síntomas del asma en seres humanos.

10 Otro objetivo consiste en proporcionar composiciones herbales para el tratamiento de los síntomas del asma que resultan efectivas y fáciles de utilizar.

Otro objetivo consiste en proporcionar composiciones herbales y métodos para el uso de dichas composiciones para el tratamiento de los síntomas del asma, que resultan efectivas y favorecen el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte de los pacientes asmáticos.

15 Otros objetivos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para el lector y está previsto que estos objetivos y ventajas también se incluyan en el ámbito de aplicación de la presente invención tal como se describe en el presente.

20 Para el cumplimiento de los objetivos anteriores y relacionados, esta invención se puede realizar en las formas preferibles descritas en el presente, llamándose la atención sobre el hecho, sin embargo, de que tales descripciones se ofrecen a título ilustrativo únicamente, y que se pueden introducir modificaciones en los detalles específicos de la misma, sin desviarse del ámbito de aplicación de la presente invención.

25 Varios otros objetivos, características y ventajas relacionadas de la presente invención resultarán plenamente evidentes cuando ésta se entienda mejor, al considerarla conjuntamente con las representaciones gráficas que la acompañan de los resultados de los estudios de investigación clínica que implican las composiciones nuevas de la invención, en las que los caracteres de referencia similares designan partes iguales o similares en las distintas vistas, como sigue:

**Descripción de las realizaciones preferibles**

A continuación se describe una realización preferible de la composición herbal para el tratamiento de los síntomas del asma, de conformidad con la presente invención, que comprende los ingredientes en las proporciones de la composición total indicadas en la tabla siguiente:

Tabla 1

Número aproximado de partes (de la composición total)	Nombre de la planta
14	<i>Platycodi Radix</i>
10	<i>Poria Cocos</i>
10	<i>Ligustici Wallichii Rhizoma</i>
10	<i>Auranti Fructus</i>
10	<i>Bupleuri Radix</i>
10	<i>Peucedani Radix</i>
12	<i>Menthe Herba</i>
12	<i>Schizonepetae Herba</i>
10	<i>Sileris Radix</i>
10	<i>Forsythia Fructus</i>
8	<i>Ginseng Radix</i>
8	<i>Notoptergii Rhizoma et Radix</i>
5	<i>Angelicae Pubescentis Radix</i>
6	<i>Glycyrrhizae Radix</i>
10	<i>Zingiberis Recens Rhizoma</i>
5	<i>Angelicae Radix</i>

3	<i>Trichosanthis Radix</i>
3	<i>Atractylodis Alba Rhizoma</i>
2	<i>Fritillariae Bulbus</i>
2	<i>Scutellariae Radix</i>
1	<i>Rhei Rhizoma et Radix</i>
0,5	<i>Cirri Reticulatae Pericarpium</i>
0,5	<i>Massa Medicata Fermentata</i>

Se apreciará que las anteriores partes de la composición total de cada ingrediente no son absolutas y que hasta seis de cualquiera de los anteriores ingredientes de la realización preferible de la invención anteriormente descrita se pueden sustituir por otros de los ingredientes anteriores, o por ingredientes inertes, y la composición de la invención continuará ofreciendo un efecto beneficioso para la reducción de los síntomas del asma. De acuerdo con la presente invención, se ha averiguado que el porcentaje de cada ingrediente en la composición de la invención se puede variar hasta un 33 por ciento aproximadamente, es decir aumentar o reducir hasta un 33 por ciento aproximadamente, y la composición seguirá siendo eficaz para reducir o mitigar los síntomas del asma. Por tanto, dado que las partes de la composición anteriormente enumeradas y proporcionadas por la invención no llegan a sumar 100, se apreciará que la cantidad de cada uno de los ingredientes se podrá variar en la composición, de modo que se podrá aumentar o reducir hasta en un 33 por ciento aproximadamente con respecto al número de partes indicado en la anterior tabla, y que la composición resultante total seguirá siendo eficaz para reducir o mitigar los síntomas del asma. Más preferiblemente, el porcentaje de estos ingredientes se puede incrementar o reducir hasta un 10 por ciento aproximadamente, con el objeto de conseguir el intervalo de ingredientes más preferible con la reducción más efectiva de los síntomas del asma cuando se utiliza la composición de la invención.

Se han realizado estudios con el fin de testar la efectividad de las nuevas composiciones proporcionadas por la presente invención para reducir los síntomas del asma en sujetos humanos. Los resultados se recogen en las páginas siguientes:

#### **Centro clínico:**

#### **Bangor, Maine:**

Marshall-Blum: Clinical Outcomes Specialists (Sociedad matriz)

Clínica de investigación herbal

Centro de investigación médica independiente

James M. Blum, Ph.D., CEO

25 Ronald I. Blum, M.D., Director médico

**Título oficial del proyecto de la Junta de Revisión Institucional:** *Herbal Support for Asthma: A Pilot, Prospective, Non-Randomized, Open-label Clinical Trial to Test for Efficacy and Short-Term Safety* de Jiang Jing's Azmazin.

#### **Protocolo**

#### **Diseño**

- 30 • Un ensayo clínico piloto, prospectivo, no aleatorizado, de etiqueta abierta y no controlado por placebo.
- Este ensayo obtuvo la aprobación de la Junta de Revisión Institucional (IRB) [debido a los reglamentos de la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA), los detalles solamente están disponibles bajo petición].
- Este estudio se dividió en tres fases.
- En la Fase 1, la duración fue de dos (2) semanas en total; se administró una única dosis del producto el día 1 seguida de dos semanas de mediciones y observación.
- 35 • Para la Fase 2, todos los sujetos que habían completado la Fase 1 comenzaron un periodo dos (2) adicional; se administraron dosis diarias del producto durante 1 semana junto con 1 semana adicional de mediciones y observación.
- Para la Fase 3, todos los sujetos que completaron la Fase 2 fueron invitados a tomar el producto diariamente durante un mes. Regresaron a la clínica al concluir el periodo de un mes para su evaluación.
- 40 • Fue necesaria una extracción de sangre al comienzo del estudio (periodo basal), en las semanas 2, 4, y 8.
- Dado que se trataba de un ensayo de etiqueta abierta, no se realizó ninguna aleatorización.

- Los sujetos se reclutaron entre la población general de Bangor, en la región de Maine (EE.UU.), seleccionándolos entre los oyentes que respondieron a un anuncio de este ensayo emitido por la radio.
  - Este centro clínico es una instalación de investigación independiente.
  - Un enfermero/a autorizado o el investigador principal vio a todos los sujetos en cada visita.
- 5
- Los sujetos percibieron 100 dólares estadounidenses tras completar la Fase 2 del ensayo; y 25 dólares más tras completar la Fase 3.
  - Entre los principales criterios de exclusión se incluyeron el abuso del alcohol y los problemas de salud importantes.

10 **Criterios de exclusión:**

- Sujetos que no cumplen los regímenes de pruebas y tratamiento.
  - Sujetos que manifiestan tener problemas con ingredientes del producto activo.
  - Sujetos menores de 18 años o mayores de 70.
  - Sujetos con una enfermedad mórbida moderadamente grave, incluyendo enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, hepática o cáncer activo (determinado en colaboración con el médico del estudio).
- 15

**Criterios cautelares:**

- Sujetos con cualquier condición médica
  - Sujetos que toman cualquier medicación prescrita, medicación de venta sin receta y/o suplementos nutricionales.
- 20

**Factores que inducen a confusión:**

- Edad
  - Sexo
  - Índice de masa corporal (IMC)
- 25
- Medicación actual
  - Tratamiento previo de la condición y/o síntomas
  - Consumo de alcohol

**Criterios de valoración**

**Criterios principales:**

- Espirometría de flujo máximo
  - Frecuencia y cantidad de medicación relacionada con el asma
  - Estado funcional pulmonar general
  - Evaluación de enfermería
  - Estado de salud general
- 35
- Cantidad de energía diaria
  - P53 (análisis de sangre empleado como marcador de enfermedad pulmonar)

**Criterios secundarios:**

- Tensión arterial
  - Pulso
- 40
- Frecuencia respiratoria
  - Porciones seleccionadas del SF-12 (calidad de vida)
  - Bienestar general
  - "Recomendación de uso" y "Continuación del uso de este producto"

**Métodos analíticos**

**Análisis del flujo máximo**

Alto/bajo

5 Se comparó tanto el alto como el bajo para el periodo basal de 2 días con el respectivo alto y bajo al final de la Fase 1, Fase 2 y Fase 3.

Media

Se calculó la media para cada punto de medición (Periodo basal, Fase 1, Fase 2 y Fase 3) utilizando las ocho lecturas de los dos días (AM y PM)

Ejemplo:

10 Periodo basal: Día 1:

AM: 360 y 370

PM: 340 y 330

Día 2:

AM: 360 y 380

15 PM: 340 y 340

Fase 2: Día 1:

AM: 470 y 480

PM: 450 y 450

Día 2:

20 AM: 480 y 490

PM: 460 y 440

Bajo del periodo basal AM = 360

Alto del periodo basal AM = 380

Bajo del periodo basal PM = 330

25 Alto del periodo basal PM = 340

Media del periodo basal =  $(360 + 370 + 340 + 330 + 360 + 380 + 340 + 340)/8 = 352,5$

Bajo de la Fase 2 AM = 470

Alto de la Fase 2 AM = 490

30 Bajo de la Fase 2 PM = 440

Alto de la Fase 2 PM = 460

Media de la Fase 2 =  $(470 + 480 + 450 + 450 + 480 + 490 + 460 + 440)/8 = 465,0$

Diferencia del nivel bajo AM =  $470 - 360 = 110$

35 Diferencia del nivel alto AM =  $490 - 380 = 110$

Diferencia del nivel bajo PM =  $440 - 330 = 110$

Diferencia del nivel alto PM =  $460 - 340 = 120$

Diferencia media =  $465,0 - 352,5 = 112,5$

Mejora porcentual =  $112,5/352,5 = 31,9\%$

40 **Cuestionarios:**

- Las respuestas de los cuestionarios se codificaron de 0 a 5, donde 0 indica ausencia de síntomas y 5 significa que el paciente se siente todo lo mal que podría sentirse.

- Para cada sujeto, se restaron las respuestas de los dos periodos de tiempo para obtener las mediciones de los resultados [hay tres periodos de tiempo diferentes que se compararon con el periodo basal: Fase 1-Periodo basal, Fase 2-Periodo basal, y Fase 3-Periodo basal]

**Ejemplo**

5 "¿Con qué frecuencia puede subir dos tramos de escaleras sin sentir que le falta la respiración?"

- 0 Ninguna vez
- 1 Alguna vez
- 2 La mitad de las veces
- 3 La mayoría de las veces
- 10 4 Siempre
- 5 No lo he intentado

*Por ejemplo, un sujeto que responde a la pregunta sobre las escaleras después de la Fase 2 y en el Periodo basal proporciona las respuestas siguientes.*

15	<b><u>Tiempo</u></b>	<b><u>Respuesta</u></b>
	<b>Periodo basal</b>	<b>1</b>
	<b>Fase 2</b>	<b>3</b>

*La resta de las respuestas proporciona los puntos de mejora de este sujeto con respecto a esta pregunta:*

$3 - 1 = 2$  puntos de mejora

- 20
- Se sumaron las respuestas de los dos marcos temporales (Periodo basal y al final de la Fase 2)relativas a esta pregunta. Esto sienta la base para los resultados.

**Porcentaje de mejora:**

25 El porcentaje de mejora se calcula basándose en el nivel del periodo basal y es la diferencia dividida por el número del periodo basal.

De nuestro ejemplo anterior:

$[(3 - 1)/1] * 100 = 200\%$  de mejora

**Análisis categórico (basado en el porcentaje de mejora):**

- 30
- Se establecieron tres categorías en función de la distribución de los porcentajes de mejora. A continuación, se describen los tres grupos:

- Ninguna mejora: Menos del 40% de mejora
- Entre el 40 y el 80%
- Un 80% o más

35 El primer grupo se compone de todos aquellos con respuestas negativas (mejores puntuaciones en el periodo basal) o con una ligera mejora. Los individuos que no experimentaron un síntoma determinado se asignaron al grupo más bajo.

**Significancia estadística**

Antes del análisis, se establecieron los siguientes criterios:

Altamente significativo -  $p < 0,05$

40 Significativo: -  $p < 0,10$

Tendencia estadística: -  $p < 0,15$

**Medicaciones**

El número y la frecuencia de las medicaciones se evaluaron y calificaron retrospectivamente para cada fase con una puntuación de 0 a 9.

45 **Niveles de energía:**

Utilizando la valoración subjetiva del sujeto sobre la energía media, la puntuación de la energía se creó utilizando el nivel del periodo basal como parámetro habitual.

**Flujos máximos:**

5 El flujo máximo medio para cada sujeto se calculó utilizando la metodología descrita anteriormente en esta sección.

**Evaluación de enfermería:**

La evaluación de enfermería se tomó de las notas de enfermería en el gráfico del sujeto. Esta evaluación se creó durante una conversación en profundidad entre el sujeto y el enfermero/a. Desde el punto de vista de una evaluación realista, este parámetro puede ser el más importante de todas las variables sumarias.

10 **Estado funcional:**

El estado funcional es una combinación de todas las preguntas relativas a la capacidad funcional del sujeto. Entre ellas se incluyeron las preguntas siguientes:

- ¿Cuánto es capaz de caminar sin sentir que le falta la respiración?
- ¿Con qué frecuencia puede subir un tramo de escaleras sin sentir que le falta la respiración?
- 15 • ¿Con qué frecuencia puede subir dos tramos de escaleras sin sentir que le falta la respiración?
- ¿Con qué frecuencia tiene dolor en el pecho sin sentir falta de respiración?
- ¿Cuántas veces ha llamado o visitado a un proveedor de atención sanitaria por sus síntomas del asma?
- ¿Cuántos episodios de asma ha padecido en una semana media?
- ¿Con qué frecuencia la presencia de polvo ha desencadenado sibilancias?
- 20 • ¿Con qué frecuencia el tabaco ha desencadenado sibilancias?
- ¿Cuántas almohadas ha utilizado para poder dormir bien?
- ¿Con qué frecuencia se levanta sintiendo que le falta la respiración?
- ¿Con qué frecuencia se despierta debido a que le falta la respiración?

Las respuestas se registran en una opción de seis respuestas.

25 **Resultados del ensayo clínico**

**Cifras de sujetos**

Treinta y dos (32) sujetos fueron incluidos en este ensayo. Veinticinco sujetos (25) comenzaron y completaron la Fase 1, veintitrés (23) completaron la Fase 2, y once (11) completaron la Fase 3.

30 Un sujeto que completó solamente la primera fase y que se consideró que había conseguido una mejora suficiente, abandonó el estudio en este punto. Este sujeto se debería incluir en las cifras de los sujetos que completaron el estudio. Tres sujetos, que completaron la Fase 2, no pudieron participar en la Fase 3 (2 debido a molestias menores y uno porque su trabajo le exigía viajar). Estos tres se restaron de los elegibles para la Fase 3. Por tanto, 12 sujetos completaron el estudio de 22 posibles que comenzaron el estudio y no fueron eliminados (25 - 3 = 22).

**Características del periodo basal**

35 Al tratarse de un estudio de etiqueta abierta, no existen diferencias entre grupos a valorar. Las características en el periodo basal se recogen en la sección inmediatamente anterior a los gráficos de resultados.

	<b>N(de 32)</b>	<b>Porcentaje</b>
Edad (media)	37,3	—
Artritis reumatoide	3	9,4
Asma	32	100
Cafeína >3 tazas/día	9	28,2
Cáncer (historial de)	4	12,5
Cardíaco	0	0
Colesterol (elevado)	7	21,9



EPOC	2	6,3
Diabético	1	3,1
Depresión	8	25
GI	2	6,3
Hipertensión	5	15,6
Lesión (grave)	11	34,4
Hígado	1	3,1
Migraña	9	28,1
Renal	0	0
Fumador, ex fumador	9	29,1
Fumador, actualmente	5	16,1
Cirugía mayor	18	56,3
Enfermedad tiroidea	2	6,3

**Perfil de riesgo médico:** Asignación de un punto por cada una de las anteriores condiciones médicas. Esta puntuación no incluye riesgos conductuales (consumo de tabaco, cafeína o abuso del alcohol). Esta puntuación del riesgo se utiliza para valorar la salud médica del sujeto.

Puntuación de riesgo	Número de Sujetos	Porcentaje
1	3	3,1
2	8	25,0
3	6	18,8
4	3	9,4
5	4	12,5
6	3	9,4
7	3	9,4
8	1	3,1
9	1	3,1
	32	100

Riesgo bajo:	0-2 puntos	34,4%
Riesgo intermedio:	3-5 puntos	40,6%
Riesgo alto:	Más de 6 puntos	25,0%

Los perfiles de riesgo de los siete sujetos que fueron incluidos en el estudio (firmaron un formulario de consentimiento) pero que no lo comenzaron no fueron diferentes de los de los veinte sujetos que comenzaron el ensayo.

**Resultados:**

5 **Lecturas del flujo máximo:**

	N	Mínimo	Máximo	Medio	Desviación estándar
--	---	--------	--------	-------	---------------------

Periodo basal	25	160	650	356,7	122
Fase 1 (final)	25	185	600	377,0	128
Fase 2 (final)	23	195	750	404,0	160
Fase 3 (final)	11	298	794	489,2	180

**Flujo máximo: Diferencia desde el periodo basal:**

Marco temporal	Diferencias	Mejora porcentual respecto del periodo basal
Periodo basal - Fase 1	20,3 litros/minuto	5,7%
Fase 1 - Fase 2	27,0 l/m	7,6%
Periodo basal - Fase 2	47,3 l/m	13,3%
Fase 2 - Fase 3	85,2 l/m	23,9%
Periodo basal - Fase 3	132,5 l/m	37,1%

**Evaluación de enfermería:**

0 = Ausencia de mejora

10 = Nivel de mejora máximo

	N	Mínimo	Máximo	Medio	Desviación estándar
Periodo basal	25	0	0	0	0
Fase 1 (final)	25	0	8	2,0	1,8
Fase 2 (final)	23	0	7	3,7	1,9
Fase 3 (final)	11	0	9	6,3	2,3

**Evaluación de las medicaciones:**

10 = El sujeto utiliza la máxima cantidad posible de medicación para el asma

0 = El sujeto no utiliza ninguna medicación para el asma

	N	Mínimo	Máximo	Medio	Desviación estándar
Periodo basal	25	0	10	5,1	2,7
Fase 1 (final)	25	0	9	4,5	2,6
Fase 2 (final)	23	0	9	4,1	2,5
Fase 3 (final)	11	0	8	4,0	2,1

**Niveles de energía:**

	N	Mínimo	Máximo	Medio	Desviación estándar
Periodo basal	25	0	8	5,0	2,0
Fase 1 (final)	25	2	9	6,2	1,7
Fase 2 (final)	23	3	9	6,6	1,4
Fase 3 (final)	11	4	8	6,0	1,2

**Niveles funcionales: Diferencias respecto del periodo basal**

	N	Mínimo	Máximo	Medio	Desviación
--	---	--------	--------	-------	------------

ES 2 546 774 T3

					estándar
Fase 1 (final)	25	-2,0	22	8,4	6,7
Fase 2 (final)	23	-2,0	26	9,4	7,2
Fase 3 (final)	11	-2,0	17	7,1	5,8

**Resumen de los criterios de valoración**

Más de 3 = "Mejora excepcional"

Más de 2 = "Mejora significativa"

Más de 1 = "Cierta mejora"

5 0 = Ninguna mejora

ID	Semanas completadas	Más de 3	Más de 2	Más de 1	0	Perfil de riesgo	Factores que inducen confusión
1	2	+				9	Terminó el estudio
21	2			+		3	
5	4	+				6	
6	4			+		6	Fuera de la ciudad, abandono
8	4		+			4	
10	4					2	
15	4	+				3	
19	4		+			2	
22	4			+		7	
23	4	+				3	
26	4		+			8	Erupción cutánea, abandono
27	4	+				3	
28	4		+			1	
29	4			+		7	
30	4		+			2	Irritación de ojos, abandono
2	8	+				5	
3	8	+				7	
4	8	+				3	
11	8	+				3	
14	8	+				2	
16	8		+			6	
17	8		+			4	
20	8			+		1	
31	8	+				5	
32	8	+				4	

Totales	N	12	7	5	1		
	Porcentaje	48%	28%	20%	4%		
Resultados de un "buen" estudio típico		30%	25%	20%	25%		
Diferencias entre "Azmazin" y otros productos "buenos"		18%	3%	0	21%		

5 En la valoración sumaria, el cuarenta y ocho por ciento (12/25) de los sujetos fue calificado con un nivel de mejora superior a 3, considerado espectacular. El veintiocho por ciento (7/25) fue calificado con un nivel de mejora superior a 2, mientras que el veinticinco por ciento (5/25) fue calificado con un nivel de mejora superior a 1 y el cuatro por ciento (1/25) no experimentó ninguna mejora.

#### Parámetros fisiológicos:

##### Diferencias respecto del periodo basal al final del estudio:

Parámetro	Diferencia media	Inferior 95% I.C.	Superior 95% I.C.
TA sistólica	2,4 torr	-4,06	8,86
TA diastólica	-0,133 torr	-7,20	6,40
Pulso	-0,80 / minuto	-7,53	5,93
Respiración	-1,0 / minuto	-2,55	0,55
Peso	72,5 gramos	-3,21	3,53

#### I.C. = Intervalos de confianza

##### 10 Continuación del uso y recomendación del producto

El setenta y ocho por ciento (18/23) de los sujetos en su última visita clínica afirmó que continuaría utilizando el producto, mientras que otro nueve por ciento (2/23) no estaba seguro. El trece por ciento (3/23) señaló que no continuaría utilizando el producto. Dos sujetos no rellenaron este campo.

15 El setenta y nueve por ciento (19/24) de los sujetos en su última visita clínica afirmó que recomendaría el producto, mientras que otro diecisiete por ciento (4/24) no estaba seguro. El cuatro por ciento (1/24) señaló que no recomendaría el producto. Un sujeto no rellenó este campo.

#### Informes de acontecimientos adversos

20 En este ensayo no se documentaron acontecimientos adversos graves. Hubo dos sujetos que comunicaron pequeñas molestias durante la Fase 2 del ensayo. Uno de ellos informó sobre irritación de ojos y otro sobre una erupción cutánea. Estos episodios fueron de naturaleza breve, aunque los sujetos decidieron abandonar el estudio.

No existieron diferencias clínicas entre los diferentes marcos temporales por lo que respecta a la tensión arterial sistólica y diastólica, el pulso y las respiraciones, lo que indica que estos parámetros fisiológicos no experimentaron cambios producidos por el producto, a pesar de la mejora de los diversos criterios de valoración.

#### Conclusiones

25 La eficacia del producto "Azmazin" que había sido formulado de conformidad con la presente invención parece ser muy potente por lo que respecta al tratamiento de los síntomas del asma, basándose en las tres fases de este ensayo clínico. Todos los principales síntomas asociados con el asma de estos sujetos experimentaron una mejora mientras se tomaba el producto y muchos demostraron una relación dependiente de dosis. El incremento fue aproximadamente igual para la Fase 1 y 2 (a 20,3 y 27,0 puntos de incremento, respectivamente), aunque aumentó drásticamente al final de la Fase 3 (un mes con el producto).

30 Excluyendo las variaciones del flujo máximo, la evaluación de enfermería es el parámetro más importante de este estudio, porque implica una evaluación profesional. El nivel de enfermería del periodo basal se estableció expresamente en 0. Aumentó hasta 2,0 al final de la Fase 1, hasta 3,7 al final de la Fase 2 y experimentó un incremento espectacular, hasta el 6,3, al final de la Fase 3. Este valor triplicado entre la Fase 1 y la Fase 3 demuestra un patrón de mejora lineal, coherente con una relación dosis-respuesta.

35 El nivel de medicaciones del periodo basal era ligeramente superior a 5 y cayó ligeramente durante el transcurso del estudio para acabar en 4,0. A pesar de que se produjeron mejoras espectaculares en las evaluaciones del flujo

máximo y de enfermería, la mejora de la medicación no fue demasiado importante. Hay varias razones que explican estos resultados. En primer lugar, a los sujetos se les dijo que no modificasen sus medicaciones basales, a menos que debatiesen sobre las posibles modificaciones con su proveedor de atención sanitaria. En segundo lugar, varios sujetos padecieron resfriados y exacerbaciones estacionales durante el ensayo, que exigieron un mayor uso de los inhaladores que en el periodo basal.

Los niveles de energía aumentaron de 5 hasta un máximo de 6,6 al final de la Fase 2 y cayeron hasta 6 al final de la Fase 3. De forma similar, el parámetro sumario funcional se incrementó en 8 puntos con respecto al periodo basal en la Fase 1 y posteriormente hasta 9,4 puntos en la Fase 2. A continuación, se produjo una ligera caída, hasta 7, en la Fase 3. La cuestión es por qué estos dos parámetros experimentaron una caída al final. Se sospecha que los individuos tienden a olvidar sus niveles en el periodo basal en condiciones de enfermedad crónica y varían sus expectativas durante el tratamiento. Por ejemplo, un individuo con dolor crónico podría expresar un nivel de dolor 8 (de 10 puntos) antes del tratamiento. A medida que esta persona va mejorando, varían sus expectativas. Tras varias semanas, olvidan que comenzaron con un 8 y rebajan la puntuación a 6, aún cuando han conseguido un importante alivio. Este escenario de variación de las expectativas se encuentra bien documentado en la bibliografía médica.

La puntuación total de los cinco criterios de valoración demostró que prácticamente la mitad de los sujetos alcanzó el nivel más alto (más de 3) y otro 28% más de 2. Solamente la puntuación de un 4% no registró ninguna mejora. A pesar de que esta calificación fue subjetiva, se basó en una combinación de datos subjetivos (enfermería, energía y datos funcionales) y objetivos (flujo máximo, medicaciones). La evaluación de enfermería fue fundamental para este parámetro sumario, dado que representa una evaluación profesional. La impresión general de estos diversos indicadores es que el producto funcionó excepcionalmente bien para reducir los síntomas del asma crónico y permitiendo a los sujetos recuperar sus capacidades funcionales.

Al examinar el conjunto individual de gráficos de los 25 sujetos, existe una serie de incoherencias que suceden habitualmente en los ensayos clínicos con seres humanos. Existen numerosos factores responsables de estos altibajos de los datos. Una de las causas fundamentales es que el asma es una condición crónica que tiende a experimentar altibajos con independencia del tratamiento. Como se ha debatido anteriormente, la variación de las expectativas durante el proceso de mejora puede ser una de las causas de este fenómeno. Se cree que la lectura del flujo máximo debería ser supervisada por un enfermero/a para reducir la variabilidad.

No parece existir ninguna desventaja de este producto con respecto a la seguridad, tal y como determina este ensayo piloto.

Los puntos fuertes del ensayo incluyen un tamaño de la muestra moderadamente amplio, unos criterios de inclusión que permitieron un rango amplio de condiciones médicas (características en el periodo basal) indicativas de una población adulta normal y relativamente saludable, la combinación de resultados subjetivos y objetivos, y una normalización del protocolo que refleja a un paciente asmático típico. Dado que este estudio ha sido evaluado por un neumólogo autorizado por la junta, éste afirmó estar impresionado por estos resultados preliminares y ha sugerido que, con una restricción de los criterios de inclusión, los resultados podrían ser incluso más impresionantes.

Las limitaciones de este estudio incluyen la ausencia de un placebo, la ausencia de diversificación racial, la corta duración de la administración del producto, la ausencia de mediciones del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), y la inclusión de individuos mayores de 50 años, así como otros criterios que pueden haber diluido los resultados.

Se apreciará que los ingredientes de las nuevas composiciones proporcionadas por la invención son comercializados por distribuidores bien conocidos de sustancias herbales. Algunos ejemplos de estos distribuidores que incluyen en sus catálogos o inventarios uno o más de los ingredientes descritos en el presente son:

1.- Herbalcom

4124 Browns Valley Road, Napa, CA, 94558, 1-877-818-4115

2.- Ancient Way Herbs

905 Main Street, #409, Klamath Falls, OR, 97601. 1-541-884-6377

3.- Herb Pharm

20260 Williams Hwy., Williams OR, 97544, 1-541-846-6262

4.- San Francisco Herb

47444 Kato Road, Fremont, CA 94538, 1-415-861-7174

5.- Starwest Botanicals

11253 Trade Center Drive, Rancho Cordova, CA 95742, 1-888273-4372

6.- Frontier Natural Products

3021 7StH St., Norway, IA 52318, 1-800-669-3275

5 Cada uno de los ingredientes de las composiciones proporcionadas por la invención, siendo producidos antes de estar formulados en las composiciones de la invención, se obtienen de productos herbales en bruto utilizando procesos de extracción convencionales y bien conocidos, y se concentran utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en el campo, entre tres y cuatro veces antes de ser introducidos en la composición y mezclados con los demás ingredientes de las composiciones descritas en el presente. Por consiguiente, cabe esperar que exista hasta un 33 por ciento aproximadamente de variación en la cantidad de cada ingrediente herbal en bruto original cuando se introduce en una composición concreta. Las descripciones de los principales ingredientes herbales en bruto y sus propiedades conocidas y publicadas se recogen en las páginas siguientes.

10 En la práctica, la composición proporcionada por la invención se utiliza tal y como se describe en las páginas siguientes:

**Posología:**

**Fase 1:**

- Seis cápsulas entre las comidas con agua
- Fue un acto único; las cápsulas se tomaron en la clínica bajo observación del enfermero/a o el investigador principal

**Fase 2:**

- Posología: Se administraron dosis diarias durante la primera semana (7 días hasta un total de 42 cápsulas)
- Las dosis se administraron aproximadamente a la misma hora cada día •
- Dosis: Seis (6) cápsulas entre las comidas con agua

**Fase 3:**

- Posología: Se administraron dosis diarias durante todo el mes (aprox. 30 días hasta un total de 180 cápsulas)
- Las dosis se administraron aproximadamente a la misma hora cada día
- Dosis: Seis (6) cápsulas entre las comidas con agua

**Criterios de inclusión:**

25 • Hombres o mujeres con asma diagnosticado y no controlado, y que expresan su interés en participar en un ensayo para evaluar el producto;

- Rango de edades: 18 - 70;
- Sujetos que pasan una prueba de selección del cumplimiento;
- Sujetos que creen que son capaces de tolerar el producto activo;
- Sujetos que firman un formulario de consentimiento.

Nota: El asma no controlado se define como aquellos individuos que precisan una inhalación de rescate al menos dos veces a la semana.

35 Por tanto, se apreciará que también se proporciona un nuevo método para el tratamiento de los síntomas del asma en un paciente. Este método comprende los pasos de tratar al paciente con una cantidad efectiva de la composición de la invención descrita en el presente, de conformidad con las enseñanzas de la presente invención.

Por lo que respecta a otro debate de los métodos proporcionados por la invención y la manera de uso de la invención, la anterior descripción hará que éstos resulten evidentes para las personas expertas en el campo. Por consiguiente, no se proporcionará ningún otro debate relativo a la manera de uso.

40 Por tanto, con respecto a la anterior descripción, se apreciará que la composición óptima de la invención, incluyendo las variaciones de la misma que resultan posibles sin desviarse de su utilidad, se considera fácilmente evidente y obvia para un experto en el campo, y se entiende que todas las relaciones equivalentes a las descritas en la especificación están abarcadas por la presente invención.

45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que contiene *Platycodi Radix*, *Poria Cocos*, *Ligustici Wallichii Rhizoma*, *Auranti Fructus*, *Bupleuri Radix*, *Peucedani Radix*, *Menthe Herba*, *Schizonepetae Herba*, *Sileris Radix*, *Forsythia Fructus*, *Ginseng Radix*, *Notoptergii Rhizoma et Radix*, *Angelicae Pubescentis Radix*, *Glycyrrhizae Radix*, *Zingiberis Recens Rhizoma*, *Angelicae Radix*, *Trichosanthis Radix*, *Atractylodis Alba Rhizoma*, *Fritillariae Bulbus*, *Scutellariae Radix*, *Rhei Rhizoma et Radix*, *Citri Reticulatae Pericarpium* y *Massa Medicata Fermentata*.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, donde cada ingrediente se encuentra presente en partes de la composición total, consistente en 15 partes de *Platycodi Radix*, 10 partes de *Poria Cocos*, 10 partes de *Ligustici Wallichii Rhizoma*, 10 partes de *Auranti Fructus*, 10 partes de *Bupleuri Radix*, 10 partes de *Peucedani Radix*, 12 partes de *Menthe Herba*, 12 partes de *Schizonepetae Herba*, 10 partes de *Sileris Radix*, 10 partes de *Forsythia Fructus*, 8 partes de *Ginseng Radix*, 8 partes de *Notoptergii Rhizoma et Radix*, 5 partes de *Angelicae Pubescentis Radix*, 6 partes de *Glycyrrhizae Radix*, 10 partes de *Zingiberis Recens Rhizoma*, 5 partes de *Angelicae Radix*, 3 partes de *Trichosanthis Radix*, 3 partes de *Atractylodis Alba Rhizoma*, 2 partes de *Fritillariae Bulbus*, 2 partes de *Scutellariae Radix*, 1 parte de *Rhei Rhizoma et Radix*, 0,5 de *Citri Reticulatae Pericarpium*, 0,5 partes de *Massa Medicata Fermentata*, y combinaciones de las mismas, donde el porcentaje de cada ingrediente extraído y concentrado se puede incrementar o reducir hasta un 33% respecto del número de partes anteriormente indicado.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de los síntomas del asma en un sujeto.
- 20 4. La composición para el uso de la reivindicación 3, donde dichos ingredientes son pre-tratados a través de un medio seleccionado de un grupo consistente en la extracción, concentración y combinaciones de estos.
- 25 5. La composición para el uso de la reivindicación 3, donde dicha composición incrementa la medición del flujo máximo del sujeto.
- 30 6. La composición para el uso de la reivindicación 5, donde dicho sujeto padece al menos un síntoma del asma.
7. La composición para el uso de la reivindicación 3 o 6, donde dicha composición mejora el resultado de la evaluación de enfermería de dicho sujeto.