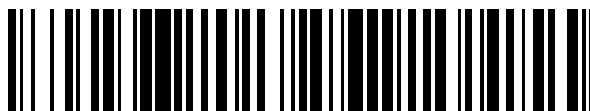


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 218**

51 Int. Cl.:

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10813434 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2473037**

54 Título: **Método de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o neuromusculares degenerativas y agente terapéutico para tratar las mismas**

30 Prioridad:

04.09.2009 IN CH21492009

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

27.06.2016

73 Titular/es:

**MEDASANI, MUNISEKHAR (100.0%)
S-1, Plot No. 31B, Vimal, Road No. 5, Jubilee Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**MEDASANI, MUNISEKHAR;
DIVI, SATYASAYEE BABU y
PALEMPATI, SATYA LAXMI PRIYANKA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 575 218 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

Método de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o neuromusculares degenerativas y agente terapéutico para tratar las mismas

5 Esta invención se refiere a una composición, y para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares degenerativas en sujetos humanos y animales.

Algunos de los trastornos y enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares degenerativas en sujetos humanos y animales a los que la composición y el método de la presente invención son particularmente aplicables son:

1. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA),
- 10 2. Esclerosis múltiple (EM),
3. Enfermedad de Alzheimer (EA),
4. Enfermedad de Parkinson (EP), y
5. Distrofia muscular (MD).

15 Los presentes inventores observan que la aplicabilidad de la composición y método de la invención se extiende a todos los trastornos y enfermedades dichos y en particular a los cinco mencionados anteriormente. Aunque la composición y el método de la invención tienen una amplia aplicabilidad en todo el campo de dichos trastornos y enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares degenerativas, la posterior descripción que sigue en la presente memoria se construye sobre la base de su aplicabilidad solamente a los cinco trastornos y enfermedades dichos. Esto es en aras de la concisión y sin limitación al alcance de la invención. Además, el término "trastornos" es
20 utilizado también en este documento como una abreviatura de "trastornos y enfermedades". Por lo tanto, siempre que dicho término se utilice en el presente documento, se quiere hacer referencia a los "trastornos" o a las "enfermedades" o a ambos. Se puede tomar el significado más amplio relevante para el contexto.

Se observa que en todos los trastornos anteriores y otros trastornos del cerebro y del sistema nervioso central, la neurodegeneración se asocia con degeneración neuromuscular. El término "neurodegenerativo", como se utiliza de
25 aquí en adelante, pretende referirse por lo tanto a ambas y puede ser considerado como una abreviatura de la frase: neurodegenerativo y neuromuscular degenerativo. Esto es de nuevo en aras de la concisión y se puede tomar el significado más amplio aplicable al contexto. Los trastornos mencionados antes se denominan de aquí en adelante por sus nombres abreviados dados anteriormente al final de sus nombres. Cada uno de los trastornos mencionados anteriormente, en particular, y dichos trastornos neurodegenerativos en general, son en realidad un grupo de
30 trastornos que tienen causas comunes o conjunto de síntomas comunes o ambas cosas. La composición y método de la invención son aplicables a cada miembro de tales grupos. Otras abreviaturas utilizadas en el presente documento, se indican entre paréntesis después del nombre/palabra sin abreviar.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa y se denomina también enfermedad de la neurona motora (CMD) y enfermedad de Lou Gehrig. En este trastorno tiene lugar la pérdida de neuronas motoras (MNs) en la corteza
35 motora, tallo cerebral y médula espinal, que lleva a la disfunción progresiva del sistema nervioso central (SNC). La ELA es atribuida a mutaciones de genes, en particular, la mutación de Cu.Zn superóxido dismutasa (SOD1). Se ha señalado la implicación del estrés oxidativo en la patogénesis de la ELA. El daño oxidativo se produce en el ADN, proteínas y lípidos dentro de las áreas afectadas del sistema nervioso central (SNC). Aparte de los daños directos causados por los radicales libres, el estrés oxidativo también puede alterar otros mecanismos que contribuyen a la
40 neurodegeneración en la ELA. Por lo tanto, el estrés oxidativo parece que causa daños tanto directos como indirectos en la neurodegeneración. Es por lo tanto un objetivo terapéutico importante y es el tema de esta invención. Existen tanto la ELA familiar (ELAF) como la ELA esporádica (ELAE).

La enfermedad de Parkinson (EP) es otro trastorno neurológico importante que afecta generalmente a las personas de edad avanzada por encima de aproximadamente 65 años. El término parkinsonismo se utiliza para los síntomas
45 de temblor, rigidez y lentitud de movimiento. La enfermedad de Parkinson es causada por niveles reducidos de dopamina. Es una enfermedad lenta, progresiva que es causada por la pérdida de neuronas productoras de dopamina y otros factores. Independientemente de si el estrés oxidativo es una causa primaria o secundaria en la enfermedad de Parkinson, se ha establecido que el daño oxidativo es un factor importante en el progreso de esta enfermedad. Por lo tanto, la administración efectiva de antioxidantes adecuados es una consideración importante en
50 la prevención, eliminación, tratamiento y control de este trastorno.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es otra enfermedad relacionada con la edad caracterizada por deterioro de la memoria y dislocación en el razonamiento, el lenguaje y la percepción. Tiene el potencial de causar graves trastornos en la vida normal de los sujetos, tanto laboral como socialmente. Se ha informado que la enfermedad de Alzheimer resulta de un aumento en la producción o acumulación de una proteína específica (proteína beta-amiloide) en el cerebro que lleva a la interrupción del funcionamiento y señalización de las células neuronales y que
55

termina con la muerte de las células neuronales. Otros factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer incluyen hipertensión, cardiopatía isquémica, diabetes y colesterol en sangre elevado. Aunque el estrés oxidativo no se menciona como un factor causal, se señala como un factor contribuyente y los tratamientos antioxidantes proporcionan un cierto alivio e inversión del progreso de la enfermedad.

5 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria en la que las vainas de mielina alrededor de los axones del sistema del cerebro y la médula espinal sufren daños. Es también una enfermedad progresiva que puede empezar con debilidad muscular en las extremidades, dificultades de visión, problemas con la coordinación y el equilibrio y puede llevar a una discapacidad cognitiva severa y a parálisis casi total. Las causas pueden ser de naturaleza auto-inmune o el trastorno puede ser vírico. En este trastorno también, los presentes inventores observan
10 que el estrés oxidativo y el tratamiento anti-oxidación son importantes, tal vez no en la curación, pero sí en el control y gestión del mismo.

La distrofia muscular (MD) se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para producir las proteínas requeridas para mantener la salud de los músculos. Es un trastorno genético que lleva a la muerte de las células y tejidos musculares y su efecto no se limita a los músculos esqueléticos. Afecta principalmente a los lactantes y a los niños, pero una forma de la enfermedad aparece en edades más tardías. Los presentes inventores creen que el estrés oxidativo es un factor que contribuye al despliegue y desarrollo de este trastorno y, por tanto, el tratamiento antioxidación tiene importancia en la prevención, tratamiento y control del mismo.
15

Como es sabido, el estrés oxidativo surge de la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células y tejidos. Otra especie que causa daño celular y tisular es el óxido de nitrógeno (NO). Ambos son factores causales o factores contributivos o las dos cosas, en dichos trastornos neurodegenerativos. Tanto las especies reactivas de oxígeno como el NO causan la agregación de proteínas y la peroxidación de los lípidos. Dicha degradación de proteínas y lípidos es más pronunciada cuando está presente un aumento de los niveles de glutamato, de cloruro y de calcio. Estos procesos y los desequilibrios fisiológicos causados por ellos, llevan finalmente a la muerte celular.
20

Un factor en el proceso degenerativo neuromuscular es la acidosis metabólica y muscular. Los efectos de la acidosis son: la resorción de Ca de los huesos que lleva a un debilitamiento del sistema esquelético; fallo del acoplamiento de ATP + Ca que lleva a la fatiga muscular; desintegración de las membranas mucosales en la misma; y el fallo de la transducción de señales de los tejidos. El proceso puede terminar en deterioro de la coordinación muscular. En esta etapa, el sistema autoinmune puede causar daños adicionales en el tejido muscular.
25

Muchos de estos factores son manifestaciones de estrés oxidativo, o surgen de estrés oxidativo y requieren tratamiento antioxidación. Los inconvenientes de los enfoques de la técnica anterior al problema del estrés oxidativo en dicha neurodegeneración son cómo conseguir los niveles séricos requeridos de los antioxidantes (particularmente ácido ascórbico) y cómo asegurar que estos antioxidantes alcanzan la región diana en el cerebro y en el sistema nervioso central en concentraciones adecuadas.
30

Se han realizado estudios sobre la eficacia de la vitamina C (ácido ascórbico) en dichos trastornos neurodegenerativos, pero no han sido concluyentes debido al problema de conseguir dichos niveles séricos elevados y de alcanzar dicha región diana. Dichos niveles séricos tienden a estabilizarse en respuesta a los mecanismos de equilibrio fisiológico.
35

Los presentes inventores consideraron que es necesario buscar un componente que sea un vehículo adecuado para que el ácido ascórbico cruce la barrera encefálica. Preferiblemente, el componente debe ser capaz de modificar dicho mecanismo de control fisiológico de tal modo que se aumenten los niveles séricos de ácido ascórbico. El vehículo debe ser capaz de acumular altas concentraciones de ácido ascórbico en las regiones diana del cerebro. Preferiblemente, dicho segundo componente debe complementar la actividad terapéutica del ácido ascórbico o debe tener una eficacia terapéutica alternativa en el contexto del daño de las células y tejidos en la neurodegeneración. Dicha eficacia alternativa puede ser por un mecanismo diferente.
40

Además de hacer frente a las consecuencias del estrés oxidativo en dichos trastornos, los experimentos realizados por los presentes inventores establecen que la administración de ácido ascórbico es importante para otros trastornos/enfermedades tales como ictus, traumatismos, y convulsiones. Dichos experimentos también han puesto de manifiesto los siguientes beneficios adicionales de la terapia de la invención
45

- i. protección contra la peroxidación de los ácidos grasos insaturados;
- 50 ii. aumento de la síntesis de colágeno y glutatión;
- iii. aumento de la síntesis de dopamina en las células neuronales generadoras de dopamina (células SK-N-SH) en sujetos afectados AS o PS;
- iv. contrarrestar la excitotoxicidad provocada por el calcio, cloruro, glutamato y especies reactivas de oxígeno, mediante la síntesis de glutatión, que neutraliza la excitotoxicidad;
- 55 v. restaurar la capacidad antioxidante de la vitamina E; y

- vi. ayudar a la recuperación en casos de hemorragia, atrofia neurogénica de los músculos y desmielinización de los nervios.

5 Dicho aumento en la generación de dopamina se produce por dos mecanismos: uno a nivel metabólico después de la incubación a corto plazo y mediante el aumento de la expresión del gen de la tirosina hidroxilasa después de la incubación a largo plazo.

10 La técnica anterior parece que había asumido que las dosis más altas de ácido ascórbico por encima de aproximadamente 1000 mg/día no tienen sentido porque los controles fisiológicos del cuerpo metabolizan el exceso de ácido ascórbico. Debido a esto o por otras razones, la técnica anterior generalmente ha llegado también a la conclusión de que dichas dosis más altas no tienen ningún valor terapéutico en relación con los trastornos

15 Los presentes inventores observan que las dosis más altas son realmente vitales para los trastornos mencionados antes y son la clave para su curación y control. Además, es necesario administrar continuamente dichas dosis más altas durante un período considerable de tiempo para asegurar la absorción adecuada por las neuronas. El riesgo de cálculos renales, en su caso, puede ser contrarrestado por aditivos adecuados tales como, por ejemplo, citrato de zinc.

20 Es por lo tanto, el objeto de esta invención proporcionar dicho componente vehículo que pueda ser administrado junto con el ácido ascórbico para aumentar los niveles séricos de este último y para facilitar y aumentar la administración del mismo a dichas regiones diana en el cerebro y en el sistema nervioso central.

Es un objeto adicional de la invención idear las dosis de ácido ascórbico y de dicho segundo componente de tal manera que se puedan alcanzar niveles más altos de ácido ascórbico en suero y una absorción más alta por las neuronas del cerebro.

25 Es un objeto adicional más de la invención proporcionar dichos componentes adicionales para reducir/minimizar el riesgo de cálculos renales.

30 Por lo tanto, la consideración crítica es localizar dicho componente vehículo que facilite dicho acceso al tejido del cerebro y del SNC. Este componente debe estabilizar también el ácido ascórbico en suero a niveles más altos en los sujetos que el nivel que se puede alcanzar por la administración de ácido ascórbico por sí solo. Debe ser no tóxico, no reactivo con el ácido ascórbico y debe tener una buena solubilidad en un disolvente fisiológicamente compatible que tiene una buena solubilidad para el ácido ascórbico. Preferiblemente dicho disolvente debe ser agua o soluciones acuosas con el fin de aplicación intravenosa. La composición debe ser administrable a sujetos humanos y animales por vía intravenosa, intramuscular, transdérmica y por otras vías.

35 Los presentes inventores ensayaron una serie de compuestos y sustancias teniendo en cuenta estas consideraciones. Se descubrió de forma casual que el manitol es un compuesto que cumple dichos requisitos en un grado muy alto. Se ensayaron otros compuestos diferentes y se encontró que también eran adecuados, pero no cumplían los requisitos en la medida en que lo hacía el manitol, que era acumular rápidamente la concentración de ácido ascórbico en las células cerebrales afectadas. Los ensayos se realizaron en especies acuáticas que al igual que los seres humanos no sintetizan internamente ácido ascórbico. Este sorprendente descubrimiento de que el manitol facilita el transporte y la administración de ácido ascórbico al tejido diana en cantidades adecuadas, aparte de llevar a cabo un papel terapéutico suplementario y complementario en la neurodegeneración, es una sinergia muy importante que, aunque no se dirige específicamente hacia la eficacia terapéutica es, sin embargo, importante. Se observa por estos inventores que dicho papel facilitador es una sinergia importante y útil y hace que la composición sea una composición sinérgica. Además, estos inventores observan que también está presente una

40 cierta cantidad de sinergia de eficacia en la medida en que el efecto curativo de la composición de la invención y la inversión obtenida de la enfermedad es más pronunciado que la suma de los efectos posibles con la aplicación de manitol y ascórbico por separado.

45 Estos inventores han encontrado que el manitol ayuda a reducir la agregación de proteínas; reduce la formación de radicales libres; mejora el suministro de oxígeno al cerebro y regula los niveles de fluidos corporales, además de su mencionado papel facilitador en el transporte y administración de ácido ascórbico.

50 Según la invención, por lo tanto, se proporciona una composición terapéutica sinérgica para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares degenerativos en sujetos humanos y animales, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otros, que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente manitol en cualquiera de sus formas, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, y siendo dicho segundo componente ácido ascórbico en cualquiera de sus formas tal como la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico y otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas.

55

Según la invención, por lo tanto, se proporciona además la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otros, en sujetos humanos y animales, que comprende la administración de una dosis adecuada de una composición durante un período de tiempo predeterminado y, opcionalmente, seguida por una dosis de mantenimiento de la misma durante un período de tiempo predeterminado, comprendiendo dicha composición un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente manitol en cualquiera de sus formas, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, y siendo dicho segundo componente ácido ascórbico o cualquiera de las formas/derivados del mismo tales como la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico y otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas.

Según la invención, por lo tanto, se proporciona además un procedimiento para preparar una composición que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dichos componentes manitol y ácido ascórbico respectivamente, que comprende proporcionar dicho primer componente, manitol, en cualquiera de sus formas, o como cualquiera de las mezclas de dichas formas, y dicho segundo componente, ácido ascórbico, en cualquiera de sus formas tales como la forma oxidada o la forma reducida, los ascorbatos minerales y los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico u otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, seguido por mezcla del primero y el segundo para dar dicha composición.

Según la invención, por lo tanto, se proporciona además la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otros, en sujetos humanos y animales, que comprende la administración de dosis altas de ácido ascórbico durante un periodo de tiempo predeterminado y, opcionalmente, seguido de una dosis de mantenimiento del mismo durante un período de tiempo predeterminado, siendo dicha dosis de un gramo al día y superior, y comprendiendo ácido ascórbico o cualquiera de sus formas/derivados tales como las formas oxidadas y reducidas o los ascorbatos minerales o los ésteres de ácidos grasos del mismo o cualquiera de sus mezclas.

Como se ha mencionado, la composición de la invención comprende esencialmente manitol y ácido ascórbico. Dentro del alcance de la invención, el manitol puede estar en cualquiera de sus formas, tales como D-manitol u otras o en cualquier forma conocida transformada, pero farmacéuticamente aceptable. El ácido ascórbico puede estar en la forma de vitamina C o DHA, la forma oxidada de ácido ascórbico, como un ascorbato y otros o en una forma transformada, farmacéuticamente aceptable. Las formas preferidas de los dos constituyentes son D-manitol y ácido ascórbico.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende además citrato de zinc. El citrato de zinc lleva a un aumento de generación de la superóxido dismutasa (SOD) y la esterasa diana de la neuropatía (NTE) y otras enzimas y aumenta los niveles de energía.

Preferiblemente, la composición de la invención está en la forma IV adecuada para la administración intravenosa. El líquido IV comprende preferiblemente un tampón de fosfato de potasio que ayuda a mantener el pH de la sangre preferiblemente a un nivel de pH 7,4.

En la realización IV preferida que comprende los componentes adicionales, es decir, citrato de zinc y tampón de fosfato de potasio pH 7,4, la composición de la invención asegura una mejor homeostasis y minimiza la acidosis respiratoria y metabólica en sujetos neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos.

Dentro del alcance de la invención, la composición de la invención puede estar en cualquier forma farmacéutica adecuada para administración por vía oral, intravenosa, intramuscular, por parche transdérmico, por vía nasal o por cualquiera de las otras vías conocidas. Preferiblemente, dicha composición está en forma IV (intravenosa), IM (intramuscular), forma subcutánea o parche y más preferiblemente en la forma IV. Las formas preferidas son ventajosas desde el punto de vista de varios objetivos, en particular, evitan el control fisiológico que entra en acción cuando el ácido ascórbico se administra por vía oral. Con la administración oral los niveles séricos alcanzados son bajos ya que el cuerpo metaboliza el exceso de ácido ascórbico y lo mantiene en un nivel sérico bajo. Para una acción adecuada y eficaz de eliminación de los radicales libres, es esencial tener niveles altos de ácido ascórbico en el suero y en las células diana. Similarmente, la composición de la invención puede estar en cualquiera de las formas conocidas, tales como comprimidos, cápsulas, geles, solución, parche y otros, y puede comprender uno o más factores adicionales, tales como para una acción terapéutica adicional suplementaria o complementaria, para nutrición adicional, para color, textura, olor, sabor y aroma y otras propiedades deseables.

La administración de la composición de la invención modifica la acción de control fisiológico, de tal modo que permite un nivel más alto de ácido ascórbico en suero. Proporciona mejor transporte y administración del componente ácido ascórbico en la región de la célula diana del cerebro y del sistema nervioso central por medio de un mejor acceso a través de la barrera hematoencefálica. Esto da como resultado una mejor eliminación y neutralización de los radicales libres y prevención de la muerte celular.

ES 2 575 218 T3

Todas las proporciones de los tres componentes, a saber, manitol, ácido ascórbico y citrato de zinc, presentan eficacia terapéutica. Preferiblemente, la relación de manitol a ácido ascórbico en la composición de la invención es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 80:1 en peso. Preferiblemente, la relación de citrato de zinc a manitol es de aproximadamente 0,007:1 a aproximadamente 0,014:1 en peso. La composición de la realización de líquido IV preferida de la invención es:

- 5
- | | |
|----------------------------|---|
| Manitol | de aproximadamente 1,8 % a aproximadamente 25 % p/v |
| Ácido ascórbico | de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5,0 % p/v |
| Citrato de zinc | de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % p/v |
| Tampón de fosfato potásico | pH 7,4. |

- 10 La composición de la invención se puede preparar por el procedimiento de mezcla de los componentes de la misma. La invención proporciona dosis altas de ácido ascórbico, tales como un gramo del mismo al día y más. Con el fin de proporcionar una comprensión más clara de la invención y sin limitación para el alcance de la invención, se describen a continuación unas realizaciones/ejemplos de la misma.

Realización 1:

- 15 Una composición IV
- | | |
|-----------------|---------------------------------|
| Base: | 1 litro de solución intravenosa |
| Manitol | 1,8 % - 25 % p/v. |
| Citrato de zinc | 0,01 % - 0,2 % p/v. |
| Ácido ascórbico | 0,2 a 5,0 % p/v. |
- 20 Tampón de fosfato potásico – pH 7,4
- | | |
|-------------|------|
| Agua | c.s. |
| Conservante | c s. |

Nota: Es necesaria una monitorización de los electrolitos séricos inicialmente durante 30 minutos después de la administración. También se pueden comprobar los electrolitos en orina.

- 25 Realización 2:

- Una composición IM
- | | |
|-----------------|-------------------|
| Base: | 10 ml de solución |
| Manitol | 500-1000 mg |
| Citrato de zinc | 10-100 mg |
| Ácido ascórbico | 250-2000 mg |
- 30 Agua c.s.
- Alcohol bencílico - conservante
- Hidróxido de sodio y HCl para ajustar el pH.

Realización 3:

- 35 Composición para un parche transdérmico
- | | |
|-----------------|-------------|
| Manitol | 500-1000 mg |
| Citrato de zinc | 15-75 mg |
| Ácido ascórbico | 500-2000 mg |
| Gel absorbente | c.s. |
- 40 Conservante c.s.

Realización 4:

Base: 30 ml de solución de pulverización

Composición de una pulverización nasal

	Manitol	100-500 mg
5	Citrato de zinc	2-15 mg
	Ácido dehidroascórbico	200-500 mg

Otros ingredientes: ácido cítrico, citrato de sodio, glicerina y cloruro de benzalconio, agua purificada.

10 Las neuronas olfativas tienen un mecanismo de absorción directa a través de sus receptores olfativos/bulbo olfativo, por lo que el ácido dehidroascórbico requerido puede llegar a las neuronas del cerebro al instante y puede tener más efecto terapéutico en dosis muy pequeñas.

Realización 5:

Composición de un jarabe oral 30 ml

	Manitol	5-15 g
	Citrato de zinc	120-500 mg
15	Ácido ascórbico	5-12 g

Otros ingredientes: BHT, alcohol etílico, agua, agente colorante, agente aromatizante, ajustadores de pH.

Los expertos en la técnica pueden llevar a cabo realizaciones y variaciones diferentes a las descritas anteriormente en este documento.

Referencias:

1. The Influence of Mannitol on Myoglobinuric Acute Renal Failure: Functional, Biochemical, and Morphological Assessments 1 Richard A. Zager, 2 Charles Foerder, and Charles Bredl (J. Am. Soc. Nephrol. 1991; 2:848-855).
- 5 2. The Early Response of Mannitol Infusion in Traumatic Brain Injury Kao-Chang Lin¹, Chih-Ho Chou¹, Wei-Lung Chang¹, Der-Shin Kel and Jinn-Rung Kuo² (Acta Neurol Taiwan 2008; 17:26-32) (Acta Neurologica Taiwanica Vol 17 No 1 March 2008).
- 10 3. Mannitol, Furosemide, and Dopamine Infusion in Postoperative Renal Failure Complicating Cardiac Surgery Srikrishna Sirivella, MD, Isaac Gielchinsky, MD, and Victor Parsonnet, MD Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Newark Beth Israel Medical Center, Newark, New Jersey (SIRIVELLA ET AL Ann Thorac Surg MANNITOL INFUSION IN ACUTE RENAL FAILURE 2000; 69:501-6).
4. Effect of Mannitol on serum and Urine Electrolyte in Neurosurgical patients. Jong Hoon Kim, M.D., Kabsu Kim, M.D., and Yong Tack Nam, M.D. and Kwang Won Park, M.D. Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. The Journal of the Korean society of Anesthesiologists: V1.25, No. 3, 1992
- 15 5. Zinc Deficiency in the Rat: Effect on serum and intestinal alkaline phosphatase activities¹2 RICHARD W. LUECKE, MARY E. OLMAN AND BETTY V. BALTZER Department of Biochemistry, Michigan State University, East Lansing, Michigan (J. NUTRITION, 94: '68.)
6. Lowry, O. H., N. R. Roberts, M-L. Wu, W. H. Hixon and E. J. Crawford 1954 The quantitative histochemistry of brain. II. Enzyme measurements. J. Biol. Chem., 207:
- 20 7. Zinc Deficiency Exacerbates loss in Blood-Brain Barrier Integrity Induced by Hyperoxia Measured by Dynamic MRI (4477). Michael D. Noseworthy and Tammy M. Bray. Department of Human Biology and Nutritional Sciences, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada N1G 2W1; and Department of Human Nutrition, The Ohio state University, Columbus, Ohio 43210-1295. (P.S.E.B.M. 2000, vol 223).
- 25 8. Effect of Zinc on Lipid Peroxidation and Metal content in some Tissues of Rats. MILOS CHVAPIL, YEIMEI PENG ARTHUR L. ARONSON and CHARLES ZUKOSKI. Division of surgical Biology, Department of surgery, University of Arizona, College of Medicine, Tucson, Arizona 85724. Jn. nutrition.org by on Aug. 7, 2009.
9. Effect of Dietary Zinc on Endogenous Free Radical production in rat Lung Microsomes. TAMMY M. BRAY, STAN KUBOW and WILLIAM BETTGER. Department of Nutrition, college of Biological Science, University of Guelph, Ontario, Canada N1G 2W1. Jn. nutrition.org Aug. 7, 2009.
- 30 10. Antioxidant-Like Properties of Zinc in Activated Endothelial Cells. Bernhard Hennig, PhD, FACN, Purushothaman Meerarani, PhD, Michel Toborek, MD, PhD, FACN and Craig J. McClain, MD, FACN Departments of Nutrition and Food Science (B.H., P.M.), Neurosurgery (M.T.), and Medicine (C.J.M.), University of Kentucky, Lexington, Kentucky.
- 35 11. Copper- and Zinc-containing Super oxide Dismutase Can Act as a Superoxide Reductase and a Superoxide Oxidase*. Stefan I. Liochev and Irwin Fridovich. From the Department of Biochemistry, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 275, No. 49, Issue of December 8, pp. 38482-38485, 2000
12. Essential role of Ascorbic acid Neural differentiation and Development: High levels of ascorbic acid 2-glucoside effectively enhance nerve growth factor-induced neurite formation and elongation in PC12 cells (journal of health science: 54(1) 43-49 (2008).)
- 40 13. Efficacy of Dietary Antioxidants to Prevent Oxidative Damage and Inhibit Chronic Disease^{1,2} Balz Frei, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis OR 97331-6512 (J. Nutr. 134:3196S-3198S, November 2004).
14. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. Ravindra Pratap Singh, Shashwat Sharad, Suman Kapur (JIACM 2004; 5(3): 218-25).
- 45 15. Myenteric neurons and intestinal mucosa of diabetic rats after ascorbic acid supplementation. Priscila de Freitas, Maria Raquel Marçal Natali, Renata Virginia Fernandes Pereira, Marcilio Hubner Miranda Neto, Jacqueline Nelisis Zaroni. (World J Gastroenterol 2008 Nov. 14; 14(42): 6518-6524, World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327, ©2008 The WJG Press. All rights reserved.).
- 50 16. OXIDATIVE STRESS IN PARKINSON'S DISEASE Shashikant Nikam, Padmaja Nikam, S K Ahaley and Ajit V Sontakke Department of Biochemistry, Government Medical College, Miraj and KIMS, Karad Maharashtra, India (Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2009/24 (1) 98-101).
17. Kontush A, Mann U, Arlt S, Ujeyl A, Luhrs C, Muller-Thomsen T, Beisiegel U. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. (Free Radic Biol Med. 2001; 31:345-354.).

18. Hitomi Takanaga et al., Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23, Pflugers Arch—Eur J Physiol (2004) 447:677-682

19. T. Caprile et Al., The Na⁺-dependent L-Ascorbic acid transporter SVCT2 expressed in brainstem cells, neurons and neuroblastoma cells is inhibited by flavonoids, J. Neurochem. (2009) 108, 563-577

- 5 1. Una composición terapéutica sinérgica para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos en sujetos humanos y animales, tales como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y la distrofia muscular (DM) y otros, que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente manitol en cualquiera de las formas del mismo, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, y siendo dicho segundo componente ácido ascórbico en cualquiera de las formas del mismo, tales como la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos del ácido ascórbico y otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas.
- 10 2. La composición terapéutica sinérgica según la reivindicación 1 precedente y que comprende además citrato de zinc.
- 15 3. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 y 2 y que comprende adicionalmente uno o más de cualquiera de los compuestos terapéuticos conocidos, incluyendo adyuvantes, para proporcionar una acción terapéutica complementaria y / o suplementaria.
- 20 4. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 3 y que comprende más alimentos y / o factores nutricionales y / o aditivos para dar color, textura, sabor, tales como extractos de plantas, aminoácidos y otros.
5. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 y 4 y que está en cualquiera de las formas conocidas adecuadas para la administración a través de una de las vías oral, nasal, intramuscular, intravenosa, transdérmica, sublingual, subcutánea y otras.
- 25 6. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 y 5 y que está en cualquiera de las formas conocidas para la administración tales como polvo, jarabe, bebida, comprimido, comprimido oblongo, cápsula blanda, cápsula, nanogel, nano-partículas, inyecciones, parenteral, parches transdérmicos, geles absorbentes, aerosoles nasales y otros.
7. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, en donde la relación de manitol al ácido ascórbico es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 80:1 en peso.
- 30 8. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, en donde dicha composición está en la forma de un líquido intravenoso (IV) y la composición del mismo es manitol desde alrededor de 1,8% p/v a aproximadamente 25% p/v , citrato de zinc de aproximadamente 0,01% p / v hasta alrededor de 0,2% p/v y ácido ascórbico de aproximadamente 0,1% p/v hasta alrededor de 5% p/v, agua csp, conservante csp, tampón de fosfato de potasio pH 7,4, en aproximadamente 100 ml de dicho fluido y de forma proporcional para otros volúmenes.
- 35 9. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, donde dicha composición está en forma de un jarabe para administración oral, y que comprende manitol de aproximadamente 5 g a aproximadamente 15 g, ácido ascórbico de aproximadamente 5 g a aproximadamente 12 g y citrato de zinc de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 500 mg en aproximadamente 30 ml de dicho jarabe y a prorrateo para otros volúmenes, dicha composición comprende, además, BHT, alcohol etílico, agua, agente colorante, agente aromatizante, ajustadores de pH, agua purificada según sea necesario.
- 40 10. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, donde dicha composición está en forma de una solución adecuada para administración intramuscular, comprendiendo dicha solución manitol de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, ácido ascórbico de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg, citrato de zinc de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, cs de agua, conservante alcohol bencílico e hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH en aproximadamente 10 ml de la solución y de forma proporcional para otros volúmenes.
- 45 11. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, donde dicha composición está en la forma de un aerosol nasal y comprende manitol de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, citrato de zinc de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg, ácido deshidroascórbico de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, en aproximadamente 30 ml de la solución de pulverización y de forma proporcional para otros volúmenes, comprendiendo dicha composición además ácido cítrico, citrato de sodio, glicerina y cloruro de benzalconio cuando sea necesario.
- 50 12. La composición terapéutica sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, donde dicha composición para la administración por medio de un parche transdérmico conocido en la técnica comprende manitol
- 55

de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, citrato de zinc de aproximadamente 15 mg a sobre 75 mg, ácido ascórbico de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg, cs de gel absorbente y cs de conservante, y de forma proporcional para parches más grandes.

5 13. Una composición terapéutica sinérgica para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos en sujetos humanos y animales, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras sustancialmente como se describen aquí.

10 14. Un método de tratamiento para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras en sujetos humanos y animales que comprende la administración de una dosis adecuada de una composición durante un período predeterminado de tiempo y, opcionalmente, seguida de una dosis de mantenimiento de la misma durante un período predeterminado de tiempo, comprendiendo dicha composición un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente manitol en cualquiera de las formas del mismo, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, y siendo dicho segundo componente el ácido ascórbico o cualquiera de las formas/derivados del mismo tales como la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico y otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas.

15 15. El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación anterior 14, en el que dicha composición comprende además citrato de zinc.

20 16. El método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 14 y 15, donde dicha composición se administra por una vía oral, nasal, intramuscular, intravenosa, transdérmica, sublingual, subcutánea y otras vías.

25 17. Un método de tratamiento para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras en sujetos humanos y animales que comprende la administración de una dosis adecuada de una composición durante un período predeterminado de tiempo y, opcionalmente, seguida de una dosis de mantenimiento de la misma durante un período predeterminado de tiempo, siendo dicha composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 13.

30 18. Un método de tratamiento para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras en sujetos humanos y animales que comprende la administración de una dosis adecuada de una composición durante un período predeterminado de tiempo y, opcionalmente, seguida de una dosis de mantenimiento del mismo durante un período predeterminado de tiempo, comprendiendo dicha composición un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente manitol en cualquiera de las formas del mismo, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, y siendo dicho segundo componente el ácido ascórbico o cualquiera de los derivados del mismo tales como la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico y otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, sustancialmente como se describen aquí.

40 19. Un método para preparar una composición que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dichos componentes manitol y ácido ascórbico respectivamente, que comprende proporcionar dicho primer componente, manitol en cualquiera de las formas del mismo, o como cualquiera de las mezclas de dichas formas, y dicho segundo componente, el ácido ascórbico en cualquiera de las formas del mismo tales como la forma oxidada o la forma reducida, los ascorbatos minerales y los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico u otros, o cualquiera de las mezclas de dichas formas, seguido por mezcla del primero y el segundo para producir dicha composición.

45 20. El método según la reivindicación precedente 19, en el que dicho ácido ascórbico o manitol o ambos son cualquier mezcla de las diversas formas o derivados de los mismos.

50 21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19 y 20, en el que se añaden uno o más compuestos terapéuticos adicionales a dicha mezcla de manitol y ácido ascórbico para proporcionar una acción terapéutica complementaria o suplementaria adicional.

22. El método según la reivindicación precedente 21, donde dicho compuesto adicional es el citrato de zinc.

55 23. Un método para preparar una composición que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dichos componentes manitol y ácido ascórbico respectivamente, que comprende proporcionar dicho primer componente, manitol en cualquiera de las formas del mismo, o como cualquiera de las mezclas de dichas formas, y dicho segundo componente, el ácido ascórbico en cualquiera de las formas del mismo tales como la forma oxidada o la forma reducida, los ascorbatos minerales y los ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico u otros, o cualquiera

de las mezclas de dichas formas, seguido por mezcla del primero y el segundo para producir dicha composición sustancialmente como se describen aquí.

- 5 24. Un método de tratamiento para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras en sujetos humanos y animales que comprende la administración de dosis elevadas de ácido ascórbico durante un periodo predeterminado de tiempo y, opcionalmente, seguida de una dosis de mantenimiento del mismo durante un período predeterminado de tiempo, siendo dicha dosis de un gramo por día y más y que comprende ya sea el ácido ascórbico o cualquiera de las formas / derivados del mismo tal como las formas oxidadas y reducidas o los ascorbatos minerales o los ésteres de ácidos grasos de los mismos o cualquiera de las mezclas de los mismos.
- 10
25. Un método de tratamiento según la reivindicación precedente 24, donde dicha dosis comprende además manitol en cualquiera de las formas del mismo o cualquiera de las mezclas de dichas formas.
26. Un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 24 y 25, donde dicha dosis comprende, además, citrato de zinc.
- 15 27. Un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 24 a 26, donde dicha dosis se administra a través de una vía oral, nasal, intramuscular, intravenosa, transdérmica, sublingual, subcutánea y otras vías.
- 20 28. Un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 24 a 27, donde dicha dosis está en forma de uno de polvo, jarabe, bebida, comprimido, comprimido oblongo, cápsula blanda, cápsula, nanogel, nano-partículas, inyecciones, parenteral, parches transdérmicos, geles, aerosoles nasales absorbentes y otros.
- 25 29. Un método de tratamiento para la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras en sujetos humanos y animales que comprende la administración de dosis elevadas de ácido ascórbico durante un periodo predeterminado de tiempo y, opcionalmente, seguida de una dosis de mantenimiento del mismo durante un período predeterminado de tiempo, siendo dicha dosis de un gramo por día y más y que comprende ya sea el ácido ascórbico o cualquiera de las formas / derivados de los mismos tales como las formas oxidadas y reducidas o los ascorbatos minerales o los ésteres de ácidos grasos del mismo o cualquiera de las mezclas de los mismos
- 30 sustancialmente como se describe aquí.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición terapéutica sinérgica para uso en la prevención, eliminación, tratamiento y control de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y neuromusculares degenerativos en sujetos humanos y animales, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y distrofia muscular (DM) y otras, que comprende un primer componente y un segundo componente, siendo dicho primer componente D-manitol, y siendo dicho segundo componente ácido ascórbico en cualquiera de las formas seleccionadas entre la forma oxidada, la forma reducida, los ascorbatos minerales, los ésteres de ácidos grasos del ácido ascórbico, vitamina C o DHA, o cualquiera de las mezclas de dichas formas.
- 10 2. La composición terapéutica sinérgica para uso según la reivindicación 1, y que comprende además citrato de zinc.
- 15 3. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-2, y que adicionalmente comprende uno o más adyuvantes, para proporcionar una acción terapéutica complementaria y/o suplementaria.
4. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-3, y que comprende factores adicionales alimenticios y/o nutricionales y/o aditivos para color, textura, sabor, aroma, tales como extractos de plantas y aminoácidos.
- 20 5. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-4, y que está en cualquiera de las formas conocidas adecuadas para administración tal como por una de las vías oral, nasal, intramuscular, intravenosa, transdérmica, sublingual y subcutánea
6. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-5, y que está en cualquiera de las formas conocidas para administración tal como polvo, jarabe, bebida, comprimido, comprimido en forma de cápsula, gel suave, cápsula, nanogel, nanopartículas, inyecciones, parenteral, parches transdérmicos, geles absorbentes y pulverizaciones nasales.
- 25 7. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-6, en donde la relación de D-manitol a ácido ascórbico es de 5:1 a 80:1 en peso.
- 30 8. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-7, en donde dicha composición está en la forma de un líquido intravenoso (IV) y la composición del mismo es D-manitol de 1,8 % p/v a 25 % p/v, citrato de zinc de 0,01 % p/v a 0,2 % p/v y ácido ascórbico de 0,1 % p/v a 5 % p/v, agua c.s., conservante c.s., tampón de fosfato de potasio a pH 7,4, en 100 ml de dicho fluido y de forma proporcional para otros volúmenes.
- 35 9. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-8, en donde dicha composición está en la forma de un jarabe para administración oral y que comprende D-manitol de 5 g a 15 g, ácido ascórbico de 5 g a 12 g y citrato de zinc de 120 mg a 500 mg en 30 ml de dicho jarabe y de forma proporcional para otros volúmenes, comprendiendo además dicha composición BHT, alcohol etílico, agua, agente colorante, agente aromatizante, ajustadores de pH, agua purificada, según necesidades.
- 40 10. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-9, en donde dicha composición está en la forma de una solución adecuada para administración intramuscular, comprendiendo dicha solución D-manitol de 500 mg a 1000 mg, ácido ascórbico de 250 mg a 2000 mg, citrato de zinc de 10 mg a 100 mg, agua c.s., conservante alcohol bencílico e hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de pH en 10 ml de la solución y de forma proporcional para otros volúmenes.
- 45 11. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-10, en donde dicha composición está en la forma de una pulverización nasal y comprende D-manitol de 100 mg a 500 mg, citrato de zinc de 2 mg a 15 mg, ácido dehidroascórbico de 200 mg a 500 mg, en 30 ml de la solución de pulverización y de forma proporcional para otros volúmenes, comprendiendo además dicha composición ácido cítrico, citrato de sodio, glicerina y cloruro de benzalconio, según necesidades.
12. La composición terapéutica sinérgica para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-11, en donde dicha composición para administración por medio de un parche transdérmico conocido en la técnica comprende D-manitol de 500 mg a 1000 mg, citrato de zinc de 15 mg a 75 mg, ácido ascórbico de 500 mg a 2000 mg, gel absorbente c.s. y conservante c.s. y de forma proporcional para parches más grandes.