

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 830**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/232</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/481</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/413</b>	(2015.01)	<b>A61K 36/537</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/646</b>	(2015.01)	<b>A61K 36/65</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/63</b>	(2015.01)	<b>A61K 36/69</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 35/36</b>	(2015.01)		
<b>A61K 35/62</b>	(2006.01)		
<b>A61K 36/88</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2009 PCT/SG2009/000416**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO10053456**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2009 E 09825079 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2349300**

54 Título: **Terapia combinada para el tratamiento de pacientes con trastornos neurológicos e infarto cerebral**

30 Prioridad:  
**10.11.2008 SG 200808340**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.05.2020**

73 Titular/es:  
**MOLEAC PTE LTD. (100.0%)  
11 Biopolis Way Helios No. 09-08  
Singapore 138667, SG**

72 Inventor/es:  
**PICARD, DAVID;  
SHI, XUE MIN y  
LAZDUNSKI, MICHEL**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 758 830 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

Terapia combinada para el tratamiento de pacientes con trastornos neurológicos e infarto cerebral

### Campo de la invención

5 La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento del infarto y trastornos neurológicos. Las composiciones de la presente invención reúnen aspectos de la Medicina Tradicional China (MTC) y la medicina occidental.

### Antecedentes

10 El infarto es una causa importante de muerte y discapacidad. La prevención primaria del infarto se centra en modificaciones del estilo de vida para los factores de riesgo, mientras que la prevención de un infarto secundario tiene como objetivo reducir el riesgo general de recurrencia en personas que han sufrido un infarto.

Actualmente en la medicina occidental existe una falta de métodos de tratamiento para la recuperación de un infarto, que con frecuencia se limitan a las siguientes opciones:

15 a) Trombolisis intraarterial con activador tisular del plasminógeno intravenoso (rt-PA), que se aplica solo del 3 al 5% de los pacientes con infarto (ya que se debe aplicar solo para formas isquémicas agudas, solo si los pacientes no presentan ninguna contraindicación, y solo de 3 a 6 horas después del inicio de los síntomas), puede restaurar la perfusión sanguínea y prevenir el daño neurológico y funcional en algún grado;

20 b) administración de aspirina / otros agentes antiplaquetarios / o a veces agentes anticoagulantes a la mayoría de los pacientes con infarto cerebral para la prevención de un infarto secundario, lo que proporciona un efecto de mejora en aproximadamente el 1% (The International Stroke Trial (IST) a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet. 31 de mayo de 1997; 349(9065): 1569-81);

c) medicamentos tales como analgésicos pueden ser necesarios para controlar los síntomas asociados;

d) una rehabilitación incluye una terapia física tal como fisioterapia, masajes, logopedia o terapia ocupacional.

25 Un producto conocido de la MTC es NeuroAid®. Estudios clínicos realizados en China en composiciones similares a NeuroAid® han mostrado que esta combinación de productos naturales aumenta la recuperación de la discapacidad neurológica y los resultados funcionales de pacientes con infarto, con muy pocos efectos secundarios u otros efectos adversos. La composición de NeuroAid® ha sido aprobada y registrada por la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos (SFDA) y se administra para el tratamiento de pacientes con infarto cerebral durante su recuperación en un estadio temprano o tardío, y las indicaciones en la Medicina Tradicional China son: complementar el Chi y activar la circulación sanguínea. Se aplica para tratar a aquellos pacientes que padecen infarto cerebral isquémico o hemorrágico (para este último, actualmente está indicado solo en la fase tardía) de deficiencia de Chi y estasis sanguínea con manifestaciones de hemiplejía, hemianestesia, boca torcida, afasia (inarticulación) y etc., durante su período de convalecencia canal y colateral de una apoplejía isquémica, y su eficacia está probada por datos de ensayos clínicos.

35 Puede ser útil para tratar otros tipos de infarto distintos del infarto cerebrovascular, como la enfermedad cardiovascular (infarto cardiaco debido principalmente a un infarto de la arteria coronaria), así como otros trastornos neurológicos. Los trastornos neurológicos son trastornos que afectan al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico y al sistema nervioso autónomo, como las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson), epilepsia, convulsiones, enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple), parálisis cerebral, lesiones traumáticas o tumores en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos.

NeuroAid® se puede emplear como una medicina occidental o un suplemento dietético para favorecer la nutrición de individuos sanos, así como de pacientes afectados por infarto o trastornos neurológicos.

45 NeuroAid® generalmente se administra por vía oral (por os) tal cual o diluyendo las cápsulas en agua o a través de un tubo gástrico, 3 veces al día y 4 cápsulas cada vez, durante un ciclo de tratamiento de 4 semanas. La duración del tratamiento es normalmente de 3 meses/3 cursos, adaptable con respecto al estado del paciente.

50 Sin embargo, el uso de la MTC es particularmente un desafío para los médicos europeos debido a la falta de indicaciones, datos clínicos y al bajo número de estudios realizados bajo indicaciones occidentales. Las posibles interacciones entre la MTC y la medicina occidental que pueden conducir a efectos secundarios adversos también son una preocupación importante entre los profesionales de la MTC y la medicina occidental. Una preocupación particular es el aumento o la disminución de los efectos de un agente anticoagulante como la warfarina, lo que puede provocar un episodio hemorrágico o la formación de un coágulo sanguíneo, y la disminución del efecto de un medicamento para la presión arterial, lo que puede conducir a hipertensión e infarto. Por ejemplo, la posible interacción entre la hierba china salvia con el fármaco occidental warfarina que conduce a una dilución excesiva de

la sangre con hemorragia, ha sido bien documentada con estudios de laboratorio confirmatorios. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en particular la aspirina, también tienen el potencial de interactuar con las hierbas chinas y aumentar los riesgos de hemorragia. Por estas y otras razones, la MTC generalmente no se usa junto con medicamentos occidentales.

- 5 Como las opciones de tratamiento actuales no abordan las necesidades de los pacientes de difícil tratamiento con discapacidades importantes por un infarto, como la hemiparálisis o la afasia, la presente invención busca combinar la MTC con agentes establecidos para el tratamiento de pacientes con infarto para presentar una nueva opción de tratamiento terapéutico para pacientes con infarto.

### Compendio

- 10 De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de infarto cerebral, infarto cardiaco, una enfermedad neurodegenerativa, traumatismo cerebral y traumatismo del sistema nervioso, que comprende:

(A) Dang Gui (Radix Angelica sinensis);

- 15 (B) al menos uno de los siguientes componentes: raíz de Radix Astragali (raíz de Astrágalo membranoso o Huang Qi), raíz de Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae (raíz de salvia roja o Dan Shen), raíz de Radix Paeoniae Rubra (raíz de peonía roja o Chi Shao), rizoma de Ligusticum Chuanxiong (Chuan Xiong), Radix et Rhizoma Notoginseng (Sanqi), Cortex moutan (peonía o Mudanpi), madera de palo de rosa oloroso (Jiang Xiang), cuerpo seco de escorpión (Quan Xie), raíz de Radix Polygalae (Yuan Zhi), rizoma de Acori graminei (Shi Changpu), sanguijuelas (Hirudo o Shuizhi), escarabajo de tierra (o Tu Bie Chong), cálculo biliar natural o artificial de vaca (calculus Bovis artifactus o Rengong Niuhuang), tallos de Uncaria con espinas (Ramulus uncariae cum uncis o Gou Teng); y

- 20 (C) un agente utilizado en la medicina occidental para el tratamiento del infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso, que es un agente antiplaquetario.

- 25 Opcionalmente, uno cualquiera de (A) y (B) está presente como una formulación separada. Además, una cualquiera de las composiciones como se han definido anteriormente y la medicina occidental pueden estar presentes como formulaciones separadas.

La composición de la invención tiene uso como medicamento, y también en la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que tiene una afección seleccionada a partir del grupo de infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral y traumatismo del sistema nervioso.

- 30 La composición de la invención se puede usar en un producto que comprende la composición y opcionalmente instrucciones para el uso del producto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que trata a un paciente debido a un infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso, comprendiendo el kit:

- 35 (i) una composición que consiste en (A) y (B) como se han definido anteriormente;

(ii) instrucciones para administrar dicha composición a un paciente; y

(iii) un agente usado en la medicina occidental que es un agente antiplaquetario, para uso simultáneo, por separado o secuencial con dicha composición.

- 40 La composición de la invención también se puede usar en un método para tratar a un paciente que tiene una afección seleccionada a partir del grupo de infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso, comprendiendo el método administrar al paciente una composición como se ha definido anteriormente.

- 45 El método puede comprender además administrar un agente usado en la medicina occidental para el tratamiento de infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso.

### Glosario de términos

Esta sección tiene por objeto proporcionar una orientación para la interpretación de las palabras y expresiones que se exponen a continuación (y, cuando corresponda, variantes gramaticales de las mismas).

- 50 Tal y como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" tal y como se usa en relación con un valor numérico significa, por ejemplo, +50% o +30% del valor numérico, preferiblemente +20%, más preferiblemente +10%, más preferiblemente aún +5%, y lo más preferiblemente +1%. Cuando sea necesario, la palabra

"aproximadamente" se puede omitir de la definición de la invención.

La expresión "que comprende" significa "que incluye" o "que consiste". Por tanto, por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir uno o varios componentes adicionales.

5 El término "tratamiento" incluye cualquiera y todos los usos que remedian un estado de enfermedad o los síntomas de una enfermedad, evitan el establecimiento de una enfermedad, o evitan, obstaculizan, retrasan o revierten de otra manera la progresión de una enfermedad u otros síntomas no deseables de cualquier otra forma. Por lo tanto, "tratamiento" incluye un tratamiento profiláctico y terapéutico.

10 En "paciente con infarto cerebral" incluimos a un paciente que ha sufrido un infarto cerebral isquémico o hemorrágico. Un infarto cerebral es una muerte súbita y permanente de células cerebrales que ocurre cuando el flujo de sangre está bloqueado y no se puede suministrar oxígeno al cerebro. El infarto isquémico tiene lugar más comúnmente cuando un coágulo evita el flujo sanguíneo (conocido como 'trombosis' de la arteria) o un coágulo desprendido que se aloja en una arteria (denominado "infarto embólico"). El infarto hemorrágico es el resultado de una ruptura de una pared arterial y de la sangre que se escapa al cerebro circundante. El infarto hemorrágico, como el infarto isquémico, causa la muerte de tejido al privar al cerebro de sangre y oxígeno, y da lugar a una serie de discapacidades neurológicas (motrices, del habla) así como a discapacidades funcionales.

15 El término "infarto" se refiere a la muerte súbita de las células de los tejidos debido a una falta de oxígeno cuando el flujo sanguíneo se ve afectado por el bloqueo o la ruptura de una arteria. El infarto es un accidente vascular que puede ocurrir en el cerebro o en el sistema cardíaco. La última afección se conoce médicamente como "infarto de miocardio" y más comúnmente se conoce como "ataque cardíaco". Debido a la similitud de ambos mecanismos de infarto, puede ser útil usar NeuroAid® para ayudar a los pacientes con un infarto cardíaco a recuperarse mejor de su discapacidad.

#### Descripción detallada

25 La presente invención proporciona un nuevo tratamiento combinado para pacientes que tienen una o varias de las siguientes afecciones: infarto cerebral, infarto cardíaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso.

La presente invención proporciona métodos y composiciones para tratar pacientes que tienen una afección seleccionada a partir del grupo que consiste en infarto cerebral, infarto cardíaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral y traumatismo del sistema nervioso. A los pacientes se les administra:

(A) DanGui (Radix Angelica sinensis);

30 (B) al menos uno de una composición que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 de los siguientes ingredientes: raíz de Radix Astragali (raíz de Astrágalo membranoso o Huang Qi), raíz de Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae (raíz de salvia roja o Dan Shen), raíz de Radix Paeoniae Rubra (raíz de peonía roja o Chi Shao), rizoma de Ligusticum Chuanxiong (Chuan Xiong), Radix et Rhizoma Notoginseng (Sanqi), Cortex moutan (peonía o Mudanpi), madera de palo de rosa oloroso (Jiang Xiang), cuerpo seco de escorpión (Quan Xie), raíz de Radix Polygalae (Yuan Zhi), rizoma de Acori graminei (Shi Changpu), sanguijuelas (Hirudo o Shuizhi), escarabajo de tierra (o Tu Bie Chong), cálculo biliar de vaca natural o artificial (calculus Bovis artifactus o Rengong Niu Huang), tallos de Uncaria con espinas (Ramulus uncaria cum uncis o Gou Teng); y

(i) un agente utilizado en la medicina occidental para el tratamiento del infarto.

40 Esta invención se basa en el descubrimiento de que NeuroAid® no solo es eficaz en el tratamiento de pacientes con infarto, sino que se puede usar de forma segura en combinación con tratamientos utilizados comúnmente en la medicina occidental para tratar pacientes con infarto sin efectos secundarios adversos, tales como trastornos de la hemostasia o presión arterial elevada como se ha descrito anteriormente.

45 Como las formas crónicas de una neurodegeneración, tal como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson (asociadas con una disfunción cognitiva), comparten mecanismos comunes de muerte neuronal con formas agudas de neurodegeneración que se acompañan de infarto, traumatismo craneal, paro cardíaco y hemorragia subaracnoidea, NeuroAid® puede ser útil para mejorar o tratar esos trastornos cerebrales, ya que se cree que tiene una actividad potencial sobre la neuroprotección o la plasticidad. La neuroplasticidad (también conocida como plasticidad cerebral o plasticidad cortical) se refiere a cambios que tienen lugar en la organización del cerebro y sus circuitos de neuronas, en particular cambios que ocurren en el sitio de funciones específicas para el procesamiento de información. Este proceso sustenta el aprendizaje de nuevas funciones como resultado de la experiencia durante el desarrollo como animales maduros y la creación de nueva información con neuronas sanas que evitan las neuronas dañadas afectadas por un traumatismo o una afección médica.

55 Por lo tanto, además de tratar a pacientes con infarto cerebral, se prevé que NeuroAid® o una composición similar a NeuroAid® (por ejemplo, una composición de acuerdo con el apartado (i) anterior), opcionalmente en combinación con agentes disponibles utilizados en la medicina occidental, puede ser útil para el tratamiento de tales

enfermedades neurodegenerativas. Normalmente, la medicina occidental utilizada en combinación con NeuroAid® o una composición similar a NeuroAid®, es una que se dirige a un mecanismo diferente de NeuroAid® o una composición similar a NeuroAid®. Por ejemplo, la medicina occidental puede ser agentes antiplaquetarios y agentes anticoagulantes normalmente utilizados en la prevención de un infarto secundario, y agentes neuroprotectores normalmente utilizados para mejorar el potencial de recuperación en la fase aguda de un infarto a través de los mecanismos descritos a continuación.

#### NeuroAid® y composiciones similares

Los ingredientes establecidos en el apartado (i) anterior pueden estar presentes en la composición en una forma relativamente cruda (por ejemplo, hierbas sin procesar o trituradas) o en una forma más refinada (por ejemplo, extractos purificados).

En una realización, se usa NeuroAid®. NeuroAid® es un producto de la MTC en forma de cápsula que comprende 9 componentes vegetales y 5 componentes animales. NeuroAid® comprende la raíz de Radix Astragali (raíz de Astrágalo membranoso o Huang Qi), raíz de Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae (raíz de salvia roja o Dan Shen), raíz de Radix Paeoniae Rubra (raíz de peonía roja o Chi Shao), rizoma de Ligusticum Chuanxiong (Chuan Xiong), Radix et Rhizoma Notoginseng (Sanqi), Cortex moutan (peonía o Mudanpi), madera de palo de rosa oloroso (Jiang Xiang), cuerpo seco de escorpión (Quan Xie), raíz de Radix Polygalae (Yuan Zhi), rizoma de Acori graminei (Shi Changpu), sanguijuelas (Hirudo o Shuizhi), escarabajo de tierra (o Tu Bie Chong), cálculo biliar de vaca natural o artificial (calculus Bovis artifactus o Rengong Niuhuang), tallos de Uncaria con espinas (Ramulus uncariae cum uncis o Gou Teng). NeuroAid® puede comprender además uno o varios entre DanGui, Honghua, Taoren o cuerno de ciervo.

NeuroAid® que puede estar registrado con diferentes nombres en diferentes países (por ejemplo, en Sudáfrica se comercializa como Strocaid® o Danqi Piantan Jiaonang®) se fabrica y está disponible comercialmente en la República Popular de China en Tianjin Shitian Pharmaceutical Group Co., Ltd (localizado en el área industrial de Jianxin, ciudad de Wangwenzhuang, distrito de Xiqing, ciudad de Tianjin, China; código postal 300381). También está disponible en Moleac Pte Ltd (anteriormente Molecular Acupuncture Pte Ltd), el principal licenciario fuera de la República Popular de China (11 Biopolis Way, Helios # 09-08 Singapur 138667; Tel: 65 64789430; Fax: 6564789435).

Para evitar dudas, NeuroAid® no solo incluye NeuroAid® en la forma en que se comercializa actualmente, sino que también incluye formulaciones futuras de NeuroAid® que, por ejemplo, pueden estar comercializadas por Tianjin Shitian Pharmaceutical Group Co., Ltd o Moleac Pte Ltd. Tales formulaciones futuras pueden, por ejemplo, variar en las cantidades de la dosificación o la concentración de sus ingredientes activos, etc.

#### Terapia combinada con NeuroAid®

En la presente invención, NeuroAid® se puede emplear en combinación con uno o varios agentes usados en la medicina occidental para el tratamiento del infarto. Por "un agente utilizado en la medicina occidental", incluimos cualquier forma de medicina convencional o medicina occidental, incluidos los complementos dietéticos. Para evitar dudas, por "un agente utilizado en la medicina occidental", no incluimos medicamentos utilizados en medicamentos de la MTC o similares.

Los ejemplos de agentes adecuados incluyen agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes neuroprotectores, compuestos para tratar el infarto y compuestos para activar los canales de potasio TREK-1. Uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de esos agentes adicionales se pueden emplear, por ejemplo, en combinación con NeuroAid®. Por lo tanto, los siguientes ejemplos se consideran adecuados para el uso como compuesto asociado en la combinación (ii): un agente antiplaquetario; un agente anticoagulante; un agente neuroprotector; un compuesto para tratar el infarto; un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante; un agente antiplaquetario en combinación con un agente neuroprotector; un agente antiplaquetario en combinación con un compuesto para tratar el infarto; un agente antiplaquetario en combinación con un agente neuroprotector; un agente anticoagulante en combinación con un compuesto para tratar el infarto; un agente anticoagulante en combinación con un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente neuroprotector en combinación con un compuesto para tratar el infarto; un agente neuroprotector en combinación con un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un compuesto para tratar el infarto en combinación con un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante y un agente neuroprotector; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante y un compuesto para tratar el infarto; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente neuroprotector y un compuesto para tratar el infarto; un agente antiplaquetario en combinación con un agente neuroprotector y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente anticoagulante en combinación con un agente neuroprotector y un compuesto para tratar el infarto; un agente anticoagulante en combinación con un agente neuroprotector y un compuesto para activar los

canales de potasio TREK-1; un agente anticoagulante en combinación con un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente neuroprotector en combinación con un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante, un agente neuroprotector y un compuesto para tratar el infarto; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante, un agente neuroprotector y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante, un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente neuroprotector, un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante, un agente neuroprotector, un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1; y un agente antiplaquetario en combinación con un agente anticoagulante, un agente neuroprotector, un compuesto para tratar el infarto y un compuesto para activar los canales de potasio TREK-1.

#### Agentes antiplaquetarios

Los agentes antiplaquetarios son medicamentos que bloquean la formación de coágulos sanguíneos al evitar la acumulación de plaquetas. Los ejemplos de agentes antiplaquetarios incluyen, entre otros: aspirina, los derivados de tienopiridina tales como ticlopidina (Ticlid) y clopidogrel (Plavix), los inhibidores de la fosfodiesterasa III tales como cilostazol (Pletal), inhibidores de la recaptación de adenosina tales como dipiridamol (Persantin o Aggrenox (en combinación con aspirina)) y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa tales como Abciximab (ReoPro), Eptifibatida (Integrilin) y Tirofiban (Aggrastat) y profármacos miméticos de RGD activos por vía oral como Orbofiban, Sibrafiban, SR121566 o Roxifiban.

Estos agentes difieren en la forma en que evitan que las plaquetas se agrupen: por ejemplo, la aspirina (inhibidor de la ciclooxigenasa) bloquea el tromboxano A-2 al inhibir la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1), los derivados de tienopiridina (inhibidores de ADP) bloquean el receptor de adenosina difosfato (ADP) en la superficie de la membrana de las plaquetas, y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa evitan la agregación plaquetaria al inhibir un receptor diferente en la superficie de las plaquetas (la fijación de la glicoproteína IIb/IIIa a su receptor es la etapa final en todas las rutas que causan una agregación plaquetaria).

Se pueden emplear uno o varios agentes antiplaquetarios en la presente invención, por ejemplo, se puede emplear una combinación de, por ejemplo, 2 o 3 o más agentes antiplaquetarios.

#### Terapias anticoagulantes

Los agentes antiplaquetarios forman parte de las terapias anticoagulación. Hay otros dos grupos de agentes anticoagulantes que también se pueden emplear en la presente invención:

- Inhibidores de la síntesis del factor de coagulación, tales como, sin limitación, antagonistas de la vitamina K como cumarinas o derivados de indanediona (warfarina o coumadin).
- Inhibidores de la trombina que incluyen varios productos como, entre otros, heparina (heparina no fraccionada convencional (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) como enoxaparina, tinzaparina) o formas recombinantes de hirudina tales como desirudina y lepirudina (Refludán).

#### Agente neuroprotectores

Usando diversos mecanismos, los agentes neuroprotectores son compuestos que protegen el tejido neuronal de un riesgo de morir durante el infarto y después del infarto. Algunos agentes neuroprotectores se usan a veces para tratar pacientes humanos con infarto e incluyen antioxidantes (por ejemplo, selenio, 30 vitamina E, vitamina C, glutatión, cisteína, flavinoides, quinolinas, enzimas con actividad reductora, etc.), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (dextrorfanol, Selfotel, magnesio), antagonista del receptor de narcóticos (nalmefeno (Cerveno), bloqueadores de los canales de Ca, moduladores de los canales de Na (Lubeluzol), agonista del ácido alfa-aminobutírico (clometiazol), moduladores del receptor de glutamato, agonistas del receptor de serotonina (repinotán), fosfolípidos, captador de radicales libres (Tirilazad y NXY-059), inhibidor de la activación de astrocitos (ONO 2506), anticuerpos monoclonales como anti-ICAM-1 (Enlimomab), anticuerpo antileucocitario humano, Hu23F2G, agente de estabilización de la membrana CDP-colina (Citicolina), factor de crecimiento de fibroblastos (Fiblast), ácidos grasos insaturados y poliinsaturados, estrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SEAMS), progestinas, hormona tiroidea y compuestos que imitan la hormona tiroidea, ciclosporina A y derivados, talidomida y derivados, metilxantinas, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), bloqueadores de la captación de serotonina, noradrenalina y dopamina, agonistas de dopamina I, L-DOPA, nicotina y derivados, y moduladores de NO sintasa.

#### Compuestos para tratar el infarto

Los compuestos utilizados para tratar pacientes humanos con infarto incluyen bloqueadores de los canales de calcio (D-600, Diltiazem, Nitrendipina, Nimodipina, Nifedipina, Flunarizina, Fluspirileno, Isradipina, Nicardipina, PY 108-068, Verapamil y Triapamil), quelante de calcio (DP-b99), captadores de radicales libres (Ebselen, Tirilazad, NXY-059),

agonistas del receptor GABA (Diazepam, Baclofeno), agonistas de AMPA (ZK 200775/MPQX), antagonistas competitivos de NMDA (aptiganel / cerestat, CP 101,606, dextrofán, MK 801/dizocilpina, remacemida), antagonistas del sitio de glicina (GV 150526, ACEA 1021), antagonistas del sitio de poliamina (eliprodil), factores de crecimiento (bFGF), bloqueadores de los canales de sodio (fosfenitoína, 619C89), abridor de canales de potasio (BMS 204352, cromakalim, levcromakalim, aprikalim, pinacidil, diazóxido, nicorandil, minoxidil), piracetam, inhibidor del transporte de adenosina (propentofilina), gangliósidos GM (antagonista de no NMDA), inhibidores presinápticos de la liberación de glutamato, clazosentán, desmoteplasa, viprinex (ancrod), tenecteplasa (TNKasa; Metalisa), alteplasa, nitrones cíclicos, receptor de TWEAK (inductor débil de la apoptosis similar al TNF), tratamientos trombolíticos (urocinasa, estreptocinasa, t-PA / activador de plasminógeno tisular o urocinasa recombinante), anistreplasa, riluzol y disufenton sodio (NXY 059), candesartán, AX-200 (G-CSF, Fligrastim), cafeinol (cafeína + etanol), enecadina, microplasma, sonólisis + tPA, V-10153, HTUPA, solulina, piclozotán, S-0139, S-18986, AEOL-10150, AL-208, KN-38-7271, phridoxal 5-fosfato, Neu-2000KL, ONO-2231, PGX-100, RVX-208, SUN-N4057, SUN-N8075, TAT-NR2B9c, terapia con células madre que expresan GLP-1, Msc-1 (SA-4503, AGY-94806)), NH-02D, S-0139 259, citocinas protectoras de tejidos (Lu-AA24493), V10153 270 (BB-10153, TAPgen), uso combinado de estatinas y otros fármacos reductores del colesterol, eritropoyetina, cerebrolisina y CDP-colina (citidina-5'-difosfocolina).

#### Compuestos para activar los canales de potasio TREK-1

Otros agentes adecuados utilizados en la medicina occidental incluyen compuestos capaces de activar los canales de potasio TREK-1. Se ha encontrado que la activación de TREK-1 tiene un efecto neuroprotector. Además, se ha mostrado que TREK-1 desempeña un papel importante en la neuroprotección contra la epilepsia y la isquemia de la médula espinal y cerebral. Dado que NeuroAid® no activa los canales de potasio TREK-1, se pueden emplear compuestos que son capaces de activar los canales de potasio TREK-1 en combinación con NeuroAid® para mejorar el efecto neuroprotector de NeuroAid®.

Un ejemplo de un compuesto que es capaz de activar los canales de potasio TREK-1 son los ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs). Los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos que contienen más de un doble enlace. Los AGPIs se pueden clasificar como polienos interrumpidos por metileno o ácidos grasos conjugados.

Los polienos interrumpidos por metileno son ácidos grasos que tienen dos o más dobles enlaces en cis que están separados entre sí por un solo grupo metileno. Los ácidos grasos esenciales son todos ácidos grasos omega-3 y 6 interrumpidos por metileno. Ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen, sin limitación: ácido alfa-linolénico (ALA), ácido estearidónico (STD), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido clupanodónico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico o ácido nisínico. Ejemplos de ácidos grasos omega-6 incluyen, sin limitación: ácido linoleico (LIN), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomogamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrénico, ácido docosapentaenoico o ácido de osbond. Los ácidos grasos omega-9 también son polienos interrumpidos por metileno, y pueden estar monosaturados o polisaturados. Ejemplos de ácidos grasos omega-9 incluyen, sin limitación: ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúcico o ácido nervónico.

Los ácidos grasos conjugados son ácidos grasos que tienen dos o más dobles enlaces conjugados. Entre los ejemplos de ácidos grasos conjugados se incluye, sin limitación: ácido reménico, ácido  $\alpha$ -caléndico, ácido  $\beta$ -caléndico, ácido jacárico, ácido  $\alpha$ -eleosteárico, ácido  $\beta$ -eleosteárico, ácido catálpico, ácido punícico, ácido rumelénico, ácido  $\alpha$ -parinárico, ácido  $\beta$ -parinárico, ácido bosseopentaenoico.

Algunos otros AGPIs que no están clasificados como polienos con interrupción por metileno o ácidos grasos conjugados incluyen, sin limitación: ácido pinolénico y ácido podocárpico.

Otros compuestos que pueden ser capaces de activar los canales de potasio TREK-1, incluyen el fármaco Riluzol (Rilutek®), lisofosfolípidos (LPLs), ésteres de ácido cafeico y xenón. Estos compuestos también se pueden usar en combinación con NeuroAid® para mejorar el efecto neuroprotector de NeuroAid®.

#### Modos de administración

Los compuestos asociados en la combinación (i) e (ii) pueden estar presentes en una formulación única o pueden estar presentes como formulaciones separadas. En una realización, puede haber un efecto sinérgico. Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto asociado en la combinación (ii) puede comprender más de un agente, por ejemplo, dos agentes antiplaquetarios, o se puede usar un agente antiplaquetario y un agente neuroprotector.

Los compuestos asociados en la combinación (i) e (ii) se pueden administrar al paciente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma simultánea) o en diferentes momentos (por ejemplo, secuencialmente) y durante diferentes períodos de tiempo, que pueden estar separados entre sí o ser solapantes. Los compuestos asociados en la combinación (i) e (ii) se pueden administrar en cualquier orden.

El compuesto asociado en la combinación (ii) utilizado y la ruta de administración apropiada y el nivel de la dosis serán conocidos por los expertos en la materia o los podrá determinar fácilmente un experto en la materia. Normalmente, como es bien sabido en la técnica médica, los regímenes de dosificación pueden depender de varios

factores, incluyendo el tamaño del paciente, el área de la superficie corporal, la edad, el compuesto particular que se va a administrar, el sexo, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se están administrando simultáneamente. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la técnica ordinaria. La dosificación será similar a la administrada cuando el agente se usa sin NeuroAid®.

Las cantidades de la dosificación de ticlopidina y dipiridamol se describen en "Physicians' Desk Reference", al igual que las cantidades de la dosificación de otros agentes antiplaquetarios y agentes neuroprotectores. Los expertos en la técnica médica conocen las cantidades de una dosificación de aspirina para obtener los efectos indicados, y generalmente oscilan entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 325 mg por día. Por ejemplo, una formulación puede contener aproximadamente 20 mg, 30 mg, 80 mg, 160 mg, 250 mg, 300 mg, 325 mg o 350 mg de aspirina.

NeuroAid® se puede administrar por vía oral como tal, normalmente tomando cuatro cápsulas de 0,4 g 3 veces al día. Para los pacientes con dificultades para tragar, las cápsulas se pueden abrir y el polvo se diluye en agua que se puede beber como tal o inyectar a través de un tubo gástrico. Por lo tanto, se prevé una dosis diaria de aproximadamente 4,8 g. En una realización, la dosis diaria para el paciente de NeuroAid® (o de otra composición de acuerdo con el apartado (i) anterior) es de aproximadamente 2 g a 8 g; 3 g a 7 g; 4 g a 6 g; 4,25 g a 5,75 g; 4,5 g a 5,25 g; 4,5 g a 5 g; 4,6 g a 4,10 g; o 4,7 g a 4,9 g. Una "dosis diaria" puede ser una sola pastilla o cápsula, etc., o múltiples pastillas o cápsulas, etc., que se deben tomar en un día dado. Adecuadamente, la composición de acuerdo con (i) se toma oralmente.

En una realización, cada ciclo de tratamiento con NeuroAid® dura aproximadamente 4 semanas. Por lo general, se administran 3 cursos, más comúnmente de forma consecutiva. No se requiere una ventana terapéutica, pero se pueden añadir cursos adicionales, incluso después de unos días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, en una realización, cada tratamiento con NeuroAid® dura aproximadamente 12 semanas. En otra realización, el curso de tratamiento con NeuroAid® (u otra composición de acuerdo con el apartado (i) anterior) es de aproximadamente 4 a 24 semanas; 7 a 16 semanas; 9 a 15 semanas; 10 a 14 semanas; u 11 a 13 semanas.

En los casos de infarto isquémico, el tratamiento con fármacos antiplaquetarios generalmente comienza lo más pronto posible después del inicio de los síntomas del infarto, mientras que en los casos de infarto hemorrágico, los tratamientos anticoagulantes como Coumadin o Heparina están altamente contraindicados y se suspenden de inmediato si formaban parte del tratamiento habitual del paciente. Se puede administrar protamina y vitamina K para reducir una hemorragia en pacientes con hemorragia inducida por agentes anticoagulantes.

Además de los compuestos asociados en la combinación (i) e (ii), se pueden administrar otros compuestos, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones tales como Nexium, Protonix y Aciphex. Las dosis diarias de inhibidores de la bomba de protones generalmente se administran para reducir el riesgo de desarrollo de úlceras y hemorragias en pacientes con una terapia a largo plazo de dosis bajas de aspirina o antiplaquetaria.

### 35 Breve descripción de los Dibujos

\* Figura 1 Resultados del ensayo clínico de fase II sobre el uso de NeuroAid® frente a BNJ (a) Mejora del déficit neurológico (puntuaciones de DTER) antes y después del tratamiento con NeuroAid® o BNJ (b) Resultados funcionales antes y después del tratamiento con NeuroAid® o BNJ.

40 \* Figura 2 Resultados del ensayo clínico de fase III sobre el uso de NeuroAid® frente a BNJ (a) Mejora del déficit neurológico (puntuaciones de DTER) antes y después del tratamiento con NeuroAid® o BNJ (b) Resultados funcionales antes y después del tratamiento con NeuroAid® o BNJ.

Figura 3 Resultados del estudio clínico sobre la interacción entre NeuroAid® y aspirina en voluntarios sanos y su efecto sobre la presión arterial. (a) Presión arterial sistólica (b) presión arterial diastólica.

\* Para las Figuras 1 y 2:

45 Nivel de gravedad del infarto (puntuaciones de DTER) = BAJO, LEVE, COMÚN, GRAVE

Resultados funcionales: 0 punto = capaz de valerse por sí mismo y hablar sin trabas; 2 puntos = capaz de vivir de manera independiente y realizar alguna tarea simple con algunas funciones incompletas; 4 puntos = capaz de caminar y de valerse por sí mismo, pero requiere una ayuda parcial; 6 puntos = capaz de estar de pie y dar un paso pero debe ser atendido en todo momento; 8 puntos = confinado a la cama.

### 50 Ejemplos

En los siguientes ejemplos, tablas y dibujos, el término "NeuroAid®" se refiere a una composición que es la misma que NeuroAid®.

Ejemplo 1

#### Ensayo de fase II: NeuroAid® frente a Buchang Naoxintong Jioanang (BNJ)

Se adoptó un diseño de control aleatorizado, doble ciego, estratificado, para el ensayo clínico sobre la eficacia de NeuroAid® en el tratamiento de pacientes que padecen apoplejía en comparación con BNJ, que es conocido por su eficacia en el tratamiento de pacientes que padecen apoplejía (véase el Ejemplo 3). Participaron un total de 200 sujetos; 100 casos fueron tratados con NeuroAid® mientras que 100 casos fueron tratados con BNJ (control). BNJ es producido y suministrado por Xianyang Buchang Pharmaceutical Co., Ltd. Se administraron cuatro cápsulas de cada fármaco, 3 veces al día, y cada ciclo de tratamiento duraba 4 semanas.

Los criterios de evaluación para la recuperación neurológica y funcional de la apoplejía (patrón de diagnóstico de la puntuación de DTER) y los efectos terapéuticos de los síntomas de MTC (patrón de la puntuación de síntomas de diagnóstico de MTC) se evaluaron de acuerdo con los Principios de orientación clínica para el tratamiento de la apoplejía con nuevas hierbas chinas promulgados por el Ministerio of Salud de la República Popular de China (RPC) en 1993. La gravedad de los síntomas en el patrón de la puntuación de DTER se clasificó de acuerdo con 4 niveles (GRAVE, COMÚN, LEVE Y BAJO) mientras que los resultados funcionales se clasificaron con puntuaciones de 0 a 8.

Los datos (Figura 1) demostraban la eficacia clínica y la superioridad de NeuroAid® para mejorar el déficit neurológico de los pacientes y los resultados funcionales (autonomía/dependencia post-infarto) frente al tratamiento de control con BNJ.

#### Ejemplo 2

##### Ensayo de fase III: NeuroAid® frente a BNJ

Se adoptó un diseño de control aleatorizado, doble ciego, estratificado. Participaron un total de 405 sujetos, de los cuales 300 casos fueron tratados con NeuroAid®, mientras que 105 casos fueron tratados con el fármaco de control BNJ producido y suministrado por Xianyang Buchang Pharmaceutical Co., Ltd. Se administraron cuatro cápsulas de cada fármaco 3 veces al día, y cada curso de tratamiento duraba 4 semanas.

Los criterios de evaluación para la recuperación neurológica y funcional de la apoplejía (patrón de diagnóstico de la puntuación de DTER) y los efectos terapéuticos de los síntomas de MTC (patrón de la puntuación de síntomas de diagnóstico de MTC), se evaluaron como en el ensayo de fase II.

Los datos (Figura 2) demostraban que NeuroAid® era superior a BNJ para mejorar el déficit neurológico de los pacientes, particularmente para ayudar a los pacientes a recuperarse de su hemiparálisis. Con respecto a los resultados funcionales, incluso si NeuroAid® no podía demostrar ninguna superioridad sobre BNJ, ambos tratamientos tenían un efecto comparable y aproximadamente el 50% de los pacientes con infarto incluidos en el estudio volvía a un estado dependiente de la funcionalidad después de 4 semanas de tratamiento (puntuación de la función integral similar a la puntuación de Rankin utilizada en occidente igual a 0 o 2).

No se observaron efectos adversos del tratamiento con NeuroAid® en los ensayos de fase II o fase III. El hallazgo de una amplia ventana terapéutica (>14 días después del inicio del infarto) en ambos ensayos también brinda una gran ventaja sobre los agentes fibrinolíticos, que se deben administrar en las primeras 3 a 6 horas.

#### Ejemplo 3

##### Estudio comparativo de la eficacia de BNJ frente a citicolina y aspirina

Se adoptó un diseño de control aleatorizado, doble ciego, estratificado, para el estudio comparativo sobre la eficacia de BNJ y citicolina en el tratamiento de pacientes con apoplejía. La citicolina es el único agente neuroprotector putativo que ha mostrado resultados en ensayos aleatorizados, doble ciego, occidentales, administrado dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas. Davalos et al. (Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke. An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials (2002) Stroke 33:2850) documentan la capacidad de citicolina para mejorar una recuperación completa a los 3 meses.

Un primer estudio comparativo realizado en la RPC incluía a 150 sujetos tratados con citicolina (0,5 g IV) durante 15 días en combinación con una MTC (Xueshuan tong) y 160 sujetos tratados con citicolina (0,5 g IV) durante 15 días en combinación con Xueshuan tong y BNJ. El último grupo tratado con BNJ mostraba una mejora de las puntuaciones en una escala de defectos neurofuncionales, nivel de viscosidad plasmática y nivel de colesterol.

Un segundo estudio comparativo comparaba 30 sujetos tratados con aspirina (150 mg), inyección de citicolina (0,75 g IV) y salvia miltiorrhizae (60 ml), con 30 sujetos tratados con aspirina (150 mg), citicolina (0,75 g IV), inyección de salvia miltiorrhizae (60 ml) y BNJ durante 1 mes. El grupo tratado con BNJ mostraba unos resultados neurológicos y funcionales significativamente mejores.

La citicolina (CDP-colina) es un intermediario clave en la biosíntesis de fosfatidilcolina, un componente importante de la membrana celular neural que estabiliza las membranas celulares e inhibe la formación de ácidos grasos libres citotóxicos. Se ha mostrado que produce efectos beneficiosos tanto en modelos animales como en ensayos clínicos

- 5 de infarto. Se ha observado una diferencia significativa entre los grupos, que favorece el tratamiento con citicolina, en términos de los resultados funcionales tal y como se miden por el índice de Barthel y la escala de Rankin, la evaluación neurológica tal y como se mide por la escala de infarto de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la función cognitiva tal y como se mide por el Mini Examen de Estado Mental. <sup>1</sup>Ya que se ha demostrado a partir de ensayos de eficacia con citicolina que es superior al placebo, se puede inferir de los dos estudios comparativos anteriores que el tratamiento con BNJ también sería superior a un placebo.

Ejemplo 4

Estudio de seguridad: estudio abierto de fase IV sobre el efecto de NeuroAid® sobre la hemostasia

- 10 Se recogieron muestras de sangre de 30 individuos sanos antes de recibir NeuroAid® y 2 y 8 horas después del inicio de NeuroAid® (4 cápsulas). Se realizaron cinco pruebas de coagulación en las muestras de sangre.

Tabla 1.

Tiempo de protrombina rápido			
<i>Muestra de sangre</i>	<i>Primera (%)</i>	<i>Segunda (%)</i>	<i>Tercera (%)</i>
Promedio	12,75	12,71	12,92
Desviación estándar	0,68	0,72	0,67
Tiempo de protrombina parcial activado			
<i>Muestra de sangre</i>	<i>Primera (%)</i>	<i>Segunda (%)</i>	<i>Tercera (%)</i>
Promedio	37,64	37,15	38,66
Desviación estándar	4,28	4,44	4,26
Fibrinógeno			
<i>Muestra de sangre</i>	<i>Primera (%)</i>	<i>Segunda (%)</i>	<i>Tercera (%)</i>
Promedio	2,98	3,05	3,06
Desviación estándar	0,61	0,59	0,57
Agregación plaquetaria			
<i>Muestra de sangre</i>	<i>Primera (%)</i>	<i>Segunda (%)</i>	<i>Tercera (%)</i>
Promedio	63,01	62,19	61,52
Desviación estándar	15,50	12,08	13,37
Dímero D			
<i>Muestra de sangre</i>	<i>Primera (%)</i>	<i>Segunda (%)</i>	<i>Tercera (%)</i>
Dispositivo de control	2,7	2,4	1,9

Los resultados confirmaban que NeuroAid® no tiene ningún efecto sobre los factores sanguíneos de la hemostasia y, por lo tanto, no aumenta los riesgos de hemorragia.

Ejemplo 5

- 15 Estudio de seguridad: Estudio abierto de fase IV sobre la interacción potencial entre NeuroAid® y ácido acetilsalicílico (aspirina) en voluntarios sanos y su efecto sobre la hemostasia y la presión arterial

- 20 Se realizó un estudio aleatorio abierto de un día con 11 voluntarios sanos que recibían tratamiento con NeuroAid® (12 cápsulas por día) y aspirina (ASA 300 mg por día) desde el día 1 hasta el día 5, y 11 voluntarios sanos que recibieron solo aspirina (300 mg por día) desde el día 1 al día 5. Se recogieron muestras de sangre de los sujetos antes de recibir el tratamiento y 2 y 8 horas después del inicio del tratamiento. Las muestras de sangre se analizaron con 5 pruebas de coagulación, a saber, tiempo de protrombina rápido, tiempo de protrombina parcial activado, dosificación de fibrinógeno, agregación plaquetaria y dímero D, para identificar los mecanismos de coagulación desencadenados por la interacción potencial entre NeuroAid® y aspirina. La presión arterial de los 22 sujetos también se midió antes del tratamiento y 2, 4, 6 y 8 horas después del inicio del tratamiento.

- 25 Los resultados de este ensayo muestran que NeuroAid® se puede asociar de forma segura con aspirina y no tiene ninguna interacción con la aspirina con respecto a la coagulación sanguínea (Tabla 2) y la presión arterial (Figura 3).

Tabla 2.

Tiempo de protrombina rápido (segundos)	
Aspirina sola	Media
T = 0	12,9
T + 2 horas	12,6
T + 8 horas	12,4
Aspirina + NeuroAid®	Media
T = 0	12,7
T + 2 horas	12,6
T + 8 horas	12,4
Tiempo de protrombina parcial activado (segundos)	
Aspirina sola	Media
T = 0	38,8
T + 2 horas	39,0
T + 8 horas	38,2
Aspirina + NeuroAid®	Media
T = 0	37,1
T + 2 horas	38,2
T + 8 horas	37,2
Fibrinógeno (G/L)	
Aspirina sola	Media
T = 0	3,2
T + 2 horas	3,2
T + 8 horas	3,0
Aspirina + NeuroAid®	Media
T = 0	3,2
T + 2 horas	3,0
T + 8 horas	2,9
Agregación plaquetaria (porcentaje)	
Aspirina sola	Media
T = 0	62,82
T + 2 horas	62,87
T + 8 horas	48,01
Aspirina + NeuroAid®	Media
T = 0	61,82
T + 2 horas	58,28
T + 8 horas	46,98
Dímero D (µG/L)	
Aspirina sola	Media
T = 0	0,16

T + 2 horas	0,16
T + 8 horas	0,16
Aspirina + NeuroAid®	Media
T = 0	0,13
T + 2 horas	0,09
T + 8 horas	0,15

Ejemplo 6

Estudio de seguridad: estudio piloto abierto sobre la posible interacción entre NeuroAid® y los fármacos occidentales en pacientes con infarto isquémico y su efecto sobre la hemostasia y la presión arterial

5 Se realizó un estudio piloto abierto con 10 pacientes con infarto isquémico durante la primera semana después del inicio del infarto (fase temprana). Los pacientes de la prueba se seleccionaron basándose en los siguientes criterios:

- a) mayores de 18 años;
- b) han tenido un infarto cerebral con formación de imágenes compatibles con tomografía computarizada (TC) o formación de imágenes por resonancia magnética (MRI); y
- c) la ventana de tiempo entre el inicio del infarto y el estudio abierto era inferior a una semana.

10 Por el contrario, los pacientes que se excluyeron del estudio incluyen:

- a) pacientes mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o amamantando;
- b) pacientes que muestran signos de hemorragia intracerebral en una tomografía computarizada (TC) o una formación de imágenes por resonancia magnética (MRI);
- c) pacientes que tienen un historial de propensión a hematomas fáciles o trastornos de la coagulación sanguínea;
- 15 d) pacientes que reciben otra medicina tradicional china distinta de NeuroAid®;
- e) pacientes que han recibido trombolisis;
- f) pacientes que han empleado NeuroAid® durante un período de 3 meses antes del examen y la inscripción en el estudio abierto.

20 Cada paciente recibió 4 cápsulas de NeuroAid® 3 veces al día durante un mes, además de la otra medicina occidental que el paciente estaba recibiendo. La medicina occidental incluye inhibidores de la agregación plaquetaria, nitratos, fármacos antihipertensivos orales, fármacos reguladores de lípidos, fármacos antidiabéticos o anticonvulsivos orales.

25 Se realizaron pruebas de determinación de la seguridad en muestras de sangre recogidas de los pacientes de la prueba en tres intervalos: a) antes de la ingesta de NeuroAid® (para formar el valor inicial); b) 1 semana después del inicio de NeuroAid®; y c) 4 semanas después del inicio de NeuroAid®. Las muestras de sangre se analizaron utilizando las siguientes pruebas analíticas de laboratorio hematológicas y bioquímicas:

- a) tiempo de protrombina (PT);
- b) tiempo de protrombina parcial activado (APPT);
- c) dosificación de fibrinógeno;
- 30 d) agregación plaquetaria;
- e) prueba de dímero D;
- f) recuento de células sanguíneas;
- g) creatinina;
- h) SGOT SGPT;
- 35 i) glucemia; y
- j) proteína C reactiva CRP.

5 Los resultados del estudio abierto (Tabla 3) demostraban que NeuroAid® no tiene ningún efecto sobre las funciones hepáticas y renales, la glucemia y la proteína C reactiva, cuando se usa en combinación con una medicina occidental para controlar los factores de riesgo de un infarto secundario. Por ejemplo, en las cinco pruebas de coagulación (tiempo de protrombina (PT), tiempo de protrombina parcial activado (APPT), dosificación de fibrinógeno, agregación plaquetaria, prueba de dímero D) realizadas en los pacientes 4 y 5 (ambos habían recibido NeuroAid® y cuatro tipos diferentes de medicina occidental) (Tabla 3, columnas 5 y 6), las lecturas de las pruebas tomadas 1 semana y 4 semanas después del inicio de NeuroAid® no difieren significativamente de las lecturas del valor inicial tomadas antes del inicio de la ingesta de NeuroAid®.

10 El análisis estadístico de las lecturas para el estudio abierto (Tabla 4) también muestra que las lecturas procedentes de los 10 pacientes no difieren significativamente de los valores medios. Por ejemplo, en la prueba de tiempo de protrombina (PT), los valores de la desviación estándar (DE) 1 semana y 4 semanas después del inicio de NeuroAid® son 1,09 y 0,77, respectivamente, los cuales no se desvían significativamente del valor inicial de 0,88. De manera similar, en la prueba de dosificación de fibrinógeno, los valores de la desviación estándar (DE) 1 semana y 4 semanas después del inicio de NeuroAid® son 1,22 y 1,11, respectivamente, los cuales no se desvían significativamente del valor inicial de 1,13.

15 Por lo tanto, los resultados del estudio abierto demostraban que NeuroAid® se puede usar de forma segura en combinación con una medicina occidental, tal como inhibidores de la agregación plaquetaria, nitratos, fármacos antihipertensivos orales, fármacos reguladores de lípidos, antidiabéticos orales o fármacos anticonvulsivos.

Tabla 3.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
Género	F	F	F	M	F	F	F	M	M	M
Años	79	69	61	58	53	60	64	85	48	69
Día(s) desde el inicio del infarto	3	4	1	2	7	7	1	1	4	7
¿Toma aspirina?	N	S	N	S	N	N	N	S	S	S
Otro tratamiento administrado	NeuroAid <sup>®</sup> , ISMN, nimodipino	NeuroAid <sup>®</sup> , aspirina, nimodipino, gemfibrozilo	NeuroAid <sup>®</sup> , ISMN, metformina, glipizida	NeuroAid <sup>®</sup> , aspirina, nimodipino, glicazida, indapamida	NeuroAid <sup>®</sup> , ISMN, nimodipino, amlodipino, KCl	NeuroAid <sup>®</sup> , digoxina, isosorbida mononitida, nimodipino, fenitoína	NeuroAid <sup>®</sup> , fenitoína sódica, nimodipino	NeuroAid <sup>®</sup> , aspirina, ISMN	NeuroAid <sup>®</sup> , aspirina, ISMN, amlodipino	NeuroAid <sup>®</sup> , aspirina, ISMN, amlodipino
NIHSS										
Valor inicial	19	1	16	7	6	4	6	4	3	2
1 Semana	17	0	8	4	4	12	4	3	3	1
1 Mes	15	1	7	4	3	10	2	2	2	1
Puntuación de Rankin										
Valor inicial	5	1	5	4	3	4	4	2	3	1
1 Semana	5	1	4	2	1	5	2	2	2	1
1 Mes	5	1	4	1	1	4	1	1	1	1
PT (segundos)										
Valor inicial	14,3	13,0	11,6	12,8	13,8	11,3	13,3	13,9	12,1	12,6
1 semana	12,7	11,6	11,1	12,4	14,4	11,5	12,8	13,9	12,0	11,6
1 Mes	13,7	12,0	11,5	11,8	13,6	11,2	11,9	12,2	12,4	12,6
APTT (segundos)										

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
Valor inicial	27,1	32,1	29,0	33,5	33,1	27,9	29,3	33,5	30,3	30,7
1 Semana	31,8	29,5	28,6	31,5	38,2	30,8	34,3	33,2	32,1	29,7
1 Mes	29,6	29,9	30,5	32,2	28,5	24,9	29,8	30,2	34,7	30,7
Dosificación de fibrinógeno (g/L)										
Valor inicial	5,25	4,12	5,34	3,01	5,77	6,92	2,52	4,02	3,29	3,60
1 Semana	6,76	3,03	3,38	3,80	4,64	3,42	4,78	3,01	3,09	3,77
1 Mes	3,36	4,24	3,75	6,71	4,75	6,18	3,11	3,27	3,69	3,67
Agregación plaquetaria										
Valor inicial	61,62	51,20	77,21	74,40	60,47	53,3	57,83	69,55	66,29	53,90
1 Semana	47,80	68,83	70,22	38,98	56,41	48,51	37,53	54,97	45,68	50,37
1 Mes	60,82	71,92	33,11	37,30	42,59	63,37	51,27	51,93	45,98	41,07
Dímero D (ng/mL)										
Valor inicial	0,34	0,08	0,65	0,22	0,16	0,5	0,20	0,30	0,20	0,10
1 Semana	1,80	0,15	0,97	0,18	0,17	5,2	0,22	0,30	0,10	0,18
1 Mes	2,38	0,24	0,71	0,20	0,20	0,3	0,22	0,10	0,18	0,22
SGPT-ALT (U/L)										
Valor inicial	17,3	14,6	18,0	9,4	11,9	18,8	20,3	8,9	14,5	9,9
1 Semana	15,3	28,0	38,7	15,2	20,1	17	28,9	8,1	21,4	11,5
1 Mes	19,9	19,2	12,3	19,7	13,8	12	33,4	9,7	21,1	10,8
SGOT-AST (U/L)										
Valor inicial	20,6	44,0	16,9	12,4	12,5	18,3	12,5	23,2	17,4	12,8

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
1 Semana	21,9	18,8	32,0	14,8	16,8	30,2	16,7	13,1	17,6	11,1
1 Mes	23,4	21,4	13,8	16,0	14,1	22,7	15,4	15,9	13,8	11,3
Glucemia (mmol/l)										
Valor inicial	9,28	4,71	10,14	6,36	3,93	6,34	4,38	4,60	4,51	5,03
1 Semana	8,49	4,17	7,34	5,36	4,07	5,45	3,59	4,44	4,23	5,07
1 Mes	6,83	4,50	5,89	5,26	3,99	6,4	3,53	5,24	4,05	4,78
Creatinina (µmol/l)										
Valor inicial	53	53	46	81	43	72	100	90	86	83
1 Semana	57	68	54	95	51	47	93	105	85	72
1 Mes	44	55	51	87	47	52	89	88	82	68
Glóbulos rojos de la sangre										
Valor inicial	4,32	4,15	4,57	5,10	3,48	4,13	4,29	4,79	5,14	3,90
1 Semana	4,18	4,07	4,67	5,31	3,73	4,33	4,64	4,60	5,16	4,24
1 Mes	3,70	4,50	4,71	4,74	3,76	4,4	4,67	5,36	5,13	4,50
Volumen medio de glóbulos rojos										
Valor inicial	92,7	96,5	83,6	88,0	89,1	89,6	92,0	85,6	89,7	99,2
1 Semana	92,5	97,7	83,3	88,8	89,9	89,2	91,4	85,2	91,7	97,9
1 Mes	92,7	96,5	83,6	86,7	89,1	88,4	92,1	83,2	86,9	100,0
Glóbulos blancos de la sangre										
Valor inicial	9,0	5,9	9,4	8,8	3,8	7,8	4,2	7,7	7,2	3,7
1 Semana	9,4	5,9	8,1	8,3	3,7	11,7	6,9	5,1	5,2	3,8

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
1 Mes	5,1	6,0	10,0	12,8	3,5	7,2	6,2	6,0	5,7	4,8
granulocitos										
Valor inicial	7,9	4,1	6,4	4,9	2,4	5,3	2,8	5,0	5,7	2,8
1 Semana	7,8	3,5	4,6	4,0	2,3	7,7	5,4	3,1	3,2	3,0
1 Mes	3,6	3,7	6,3	8,8	1,9	3,9	4,7	3,6	3,7	3,6
linfocitos										
Valor inicial	0,7	1,3	2,2	3,0	0,9	1,3	1,0	1,6	1,3	0,7
1 Semana	1,1	1,7	2,8	3,4	1,0	2,9	0,9	1,8	1,7	0,7
1 Mes	1,0	1,6	3,0	2,8	1,3	2,8	1,3	2,1	1,6	1,0
Monocitos										
Valor inicial	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1	0,5	0,2	0,6	0,2	0,2
1 Semana	0,3	0,3	0,3	0,6	0,2	0,6	0,3	0,2	0,3	0,1
1 Mes	0,3	0,3	0,4	0,7	0,3	0,5	0,2	0,3	0,4	0,2
eosinófilos										
Valor inicial	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,1
1 Semana	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
1 Mes	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
basófilos										
Valor inicial	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
1 Semana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1
1 Mes	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1
hemoglobina (Hb) en g/l										
Valor inicial	138	140	134	163	109	141	130	137	162	132
1 Semana	131	139	138	167	120	147	132	137	161	146

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
1 Mes	119	148	138	142	116	153	133	162	157	158
Hematocrito (Hct) en %										
Valor inicial	40,1	40,1	38,2	44,9	31,0	39,5	37	41,0	46,1	38,7
1 Semana	45,8	39,8	38,8	47,1	33,5	42,4	38,7	39,2	47,3	41,5
1 Mes	34,3	43,4	39,4	41,1	33,5	43,0	38,9	44,6	44,6	45,0
CRP (mg/dL)										
Valor inicial	6,34	0,99	6,42	0,49	0,96	0,14	3,53	2,17	0,69	0,17
1 Semana	11,10	0,48	0,64	0,44	0,16	3,73	2,1	0,35	0,13	0,10
1 Mes	0,64	0,40	0,65	5,44	0,74	1,10	1,88	0,10	0,38	0,10

Tabla 4.

RESUMEN	MEDIA	DE -	DE +	DE
Género	F = 5	M = 4		
Edad	65,11	53,24	76,98	11,87
Día(s) desde el inicio del infarto	3,33	0,94	5,73	2,40
¿Toma aspirina?	S = 5	N = 4		
Otro tratamiento administrado				
NIHSS				
Valor inicial	7,11	0,86	13,36	6,25
1 Semana	4,89	-0,17	9,95	5,06
1 Mes	4,11	-0,37	8,60	4,48
Puntuación de Rankin				
Valor inicial	3,11	1,57	4,65	1,54
1 Semana	2,22	0,83	3,62	1,39
1 Mes	1,78	0,21	3,34	1,56
PT (segundos)				
Valor inicial	13,04	12,17	13,92	0,88
1 Semana	12,50	11,41	13,59	1,09
1 Mes	12,41	11,64	13,18	0,77
APTT (segundos)				
Valor inicial	30,96	28,70	33,21	2,26
1 Semana	32,10	29,17	35,03	2,93
1 Mes	30,68	28,87	32,48	1,80
Dosificación de fibrinógeno (g/L)				
Valor inicial	4,10	2,97	5,23	1,13
1 Semana	4,03	2,81	5,25	1,22
1 Mes	4,06	2,95	5,18	1,11
Agregación plaquetaria				
Valor inicial	63,61	54,67	72,55	8,94
1 Semana	52,31	40,68	63,94	11,63
1 Mes	48,44	36,31	60,58	12,14
Dímero D (ng/mL)				
Valor inicial	0,25	0,08	0,42	0,17
1 Semana	0,45	-0,12	1,02	0,57
1 Mes	0,49	-0,23	1,22	0,73
SGPT-ALT (UI/L)				
Valor inicial	13,87	9,75	17,98	4,11
1 Semana	20,80	11,13	30,47	9,67
1 Mes	17,77	10,48	25,06	7,29
SGOT-AST (UI/L)				

ES 2 758 830 T3

RESUMEN	MEDIA	DE -	DE +	DE
Valor inicial	19,14	9,03	29,26	10,11
1 Semana	18,09	12,00	24,18	6,09
1 Mes	16,12	12,26	19,99	3,87
Glucemia (mmol/L)				
Valor inicial	5,88	3,60	8,16	2,28
1 Semana	5,21	3,44	6,98	1,77
1 Mes	4,91	3,81	6,02	1,10
Creatinina (µmol/l)				
Valor inicial	70,56	48,97	92,14	21,58
1 Semana	75,56	55,81	95,30	19,75
1 Mes	67,89	48,94	86,84	18,95
glóbulos rojos de la sangre				
Valor inicial	4,42	3,87	4,96	0,55
1 Semana	4,51	4,00	5,02	0,51
1 Mes	4,56	4,01	5,11	0,55
Volumen medio de eritrocitos %				
Valor inicial	90,71	85,73	95,70	4,99
1 Semana	90,93	86,00	95,86	4,93
1 Mes	90,09	84,36	95,82	5,73
glóbulos blancos de la sangre				
Valor inicial	6,63	4,33	8,94	2,30
1 Semana	5,88	4,10	7,65	1,77
1 Mes	6,68	3,79	9,57	2,89
granulocitos				
Valor inicial	4,67	2,83	6,51	1,84
1 Semana	4,10	2,43	5,77	1,67
1 Mes	4,43	2,43	6,44	2,01
linfocitos				
Valor inicial	1,41	0,65	2,17	0,76
1 Semana	1,68	0,77	2,59	0,91
1 Mes	1,74	1,01	2,48	0,74
monocitos				
Valor inicial	0,31	0,15	0,47	0,16
1 Semana	0,29	0,15	0,43	0,14
1 Mes	0,34	0,19	0,50	0,15
eosinófilos				
Valor inicial	0,11	0,05	0,17	0,06
1 Semana	0,13	0,08	0,18	0,05
1 Mes	0,13	0,06	0,20	0,07

RESUMEN	MEDIA	DE -	DE +	DE
basófilos				
Valor inicial	0,03	-0,02	0,08	0,05
1 Semana	0,02	-0,02	0,07	0,04
1 Mes	0,04	-0,01	0,10	0,05
hemoglobina (Hb) en g/L				
Valor inicial	139,56	123,41	155,70	16,15
1 Semana	142,89	128,42	157,36	14,47
1 Mes	143,67	126,96	160,38	16,71
hematocrito (Hct) en %				
Valor inicial	39,96	35,65	44,26	4,31
1 Semana	41,71	37,19	46,23	4,52
1 Mes	40,99	36,58	45,40	4,41
CRP (mg/dL)				
Valor inicial	2,04	-0,49	4,57	2,53
1 Semana	1,90	-1,73	5,54	3,63
1 Mes	1,06	-0,61	2,73	1,67

## Ejemplo 7

## Efecto de NeuroAid® sobre los canales específicos de potasio

El polvo de NeuroAid® se disolvió en agua destilada a una concentración de 1 µg/ml. Después de 30 minutos de infusión, el líquido se filtró con un filtro de 0,22 µm.

- 5 Células Cos-7, cultivadas en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco, Invitrogen, San Diego, CA) complementado con suero bovino fetal al 10% (Perbio, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina (Gibco, Invitrogen, San Diego, CA) en una incubadora humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C, se utilizaron para procedimientos electrofisiológicos. Las células se transfectaron usando DEAE-dextrano (Sigma-Aldrich Corporation, St-Louis, MO) con 0,5 µg de TREK 1 o TREK 2 clonados en el plásmido pIRES-EGFP (Clontech Palo Alto, CA) que expresaba la proteína verde fluorescente.

- 10 Los registros se realizaron 48 horas después de la transfección. Para los registros electrofisiológicos, la solución interna contenía KCl 155 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, EGTA 5 mM y HEPES 10 mM (Sigma-Aldrich Corporation, St-Louis, MO) a pH 7,2 con KOH y la solución externa contenía NaCl 150 mM, KCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, CaCl<sub>2</sub> 1mM y HEPES 10 mM a pH 7,4 con NaOH. Los efectos de NeuroAid® sobre las corrientes TREK se midieron en las corrientes de células completas, provocadas por incrementos del voltaje (de -100mV a + 100mV, 1,5 segundos de duración) antes y durante la aplicación de NeuroAid® (5 minutos). Las corrientes de TREK 1 y TREK 2 no eran diferentes antes y después de 5 minutos de la aplicación de NeuroAid®, en comparación con las células de control transfectadas solo con EGFP.

- 20 Los resultados muestran que NeuroAid® no tiene ningún efecto sobre los canales de potasio TREK-1. Por lo tanto, los resultados sugieren que los agentes que activan los canales de potasio TREK-1 y NeuroAid® tienen diferentes mecanismos y diferentes dianas. En consecuencia, puede ser beneficioso combinar agentes que activen los canales de potasio TREK-1 con NeuroAid® para mejorar el efecto neuroprotector de NeuroAid®.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para uso en el tratamiento de infarto cerebral, infarto cardiaco, una enfermedad neurodegenerativa, traumatismo cerebral y traumatismo del sistema nervioso, que comprende:
  - (A) Dang Gui (Radix Angelica sinensis);
  - 5 (B) al menos uno de los siguientes componentes: raíz de Radix Astragali (raíz de Astrágalo membranoso o Huang Qi), raíz de Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae (raíz de salvia roja o Dan Shen), raíz de Radix Paeoniae Rubra (raíz de peonía roja o Chi Shao), rizoma de Ligusticum Chuanxiong (Chuan Xiong), Radix et Rhizoma Notoginseng (Sanqi), Cortex moutan (peonía o Mudanpi), madera de palo de rosa oloroso (Jiang Xiang), cuerpo seco de escorpión (Quan Xie), raíz de Radix Polygalae (Yuan Zhi), rizoma de Acori graminei (Shi Changpu), sanguijuelas
    - 10 (Hirudo o Shuizhi), escarabajo de tierra (o Tu Bie Chong), cálculo biliar de vaca natural o artificial (calculus Bovis artifactus o Rengong Niuhuang), tallos de Uncaria con espinas (Ramulus uncariae cum uncis o Gou Teng); y
    - (C) un agente utilizado en la medicina occidental para el tratamiento del infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas, traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso que es un agente antiplaquetario.
- 15 2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en donde para (B), la composición comprende al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 de los componentes.
3. Una composición para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que uno cualquiera de (A), (B) y (C) está presente en forma de formulaciones separadas.
4. Un kit para uso en el tratamiento de infarto cerebral, infarto cardiaco, enfermedades neurodegenerativas,
  - 20 traumatismo cerebral o traumatismo del sistema nervioso, comprendiendo el kit:
    - (i) una composición que consiste en (A) y (B) según la reivindicación 1;
    - (ii) instrucciones para administrar dicha composición a un paciente; y
    - (iii) un agente usado en la medicina occidental que es un agente antiplaquetario, para uso simultáneo, separado o secuencial con dicha composición.
- 25 5. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que (A) y (B) están presentes en una sola formulación y (C) es una formulación separada.
6. Una composición para uso según la reivindicación 5, en la que la formulación que comprende (A) y (B) se administra al paciente al mismo tiempo que la formulación que comprende (C).
- 30 7. Una composición para uso según la reivindicación 5, en la que la formulación que comprende (A) y (B) se administra al paciente en un momento diferente al de la formulación que comprende (C).
8. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente antiplaquetario se selecciona a partir de aspirina, ticlopidina, clopidogrel, un inhibidor de PDE III, un inhibidor de la recaptación de adenosina, un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa o un profármaco mimético de RGD activo por vía oral.
- 35 9. Una composición para uso según la reivindicación 8, en donde el agente antiplaquetario es aspirina.

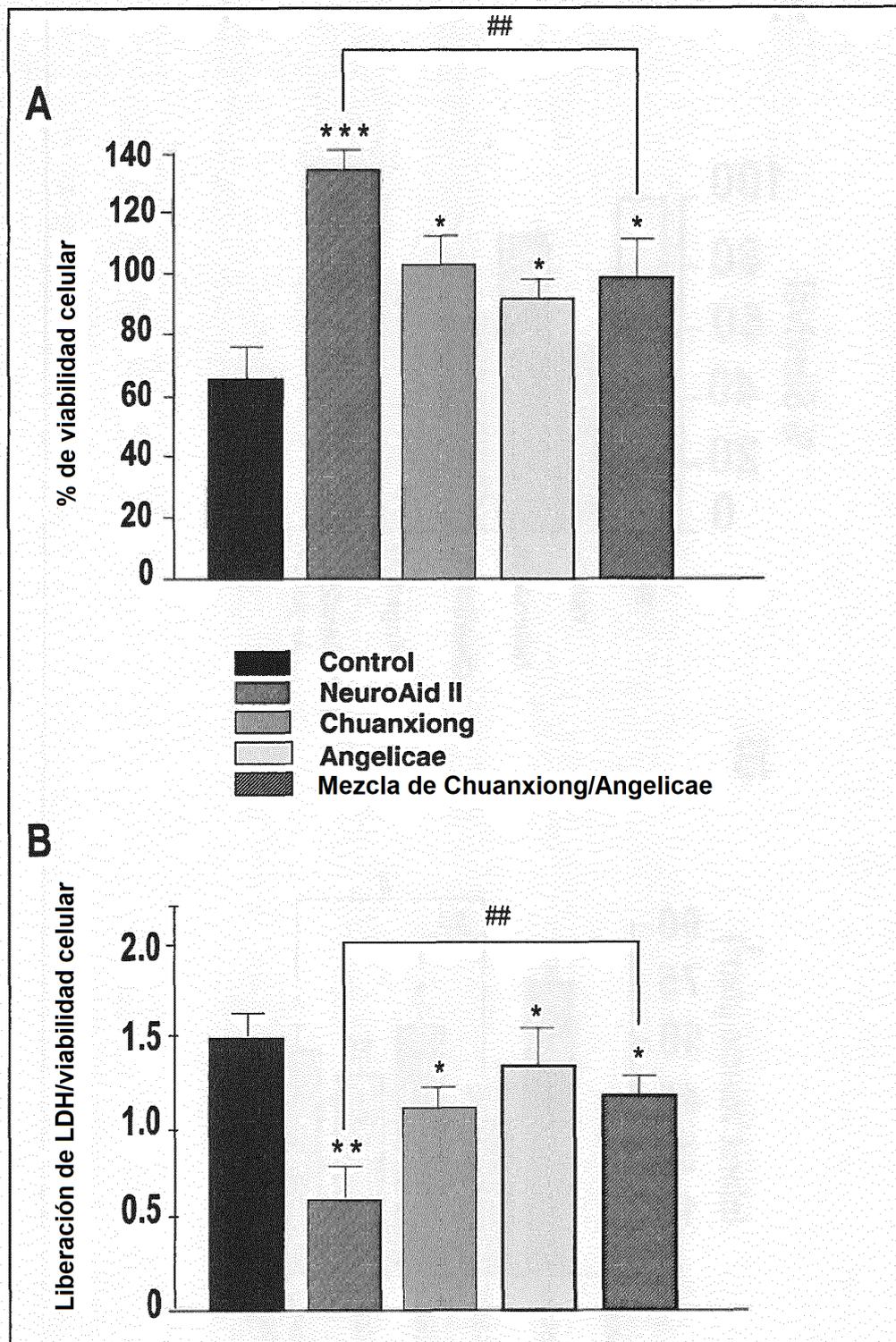


Fig. 1

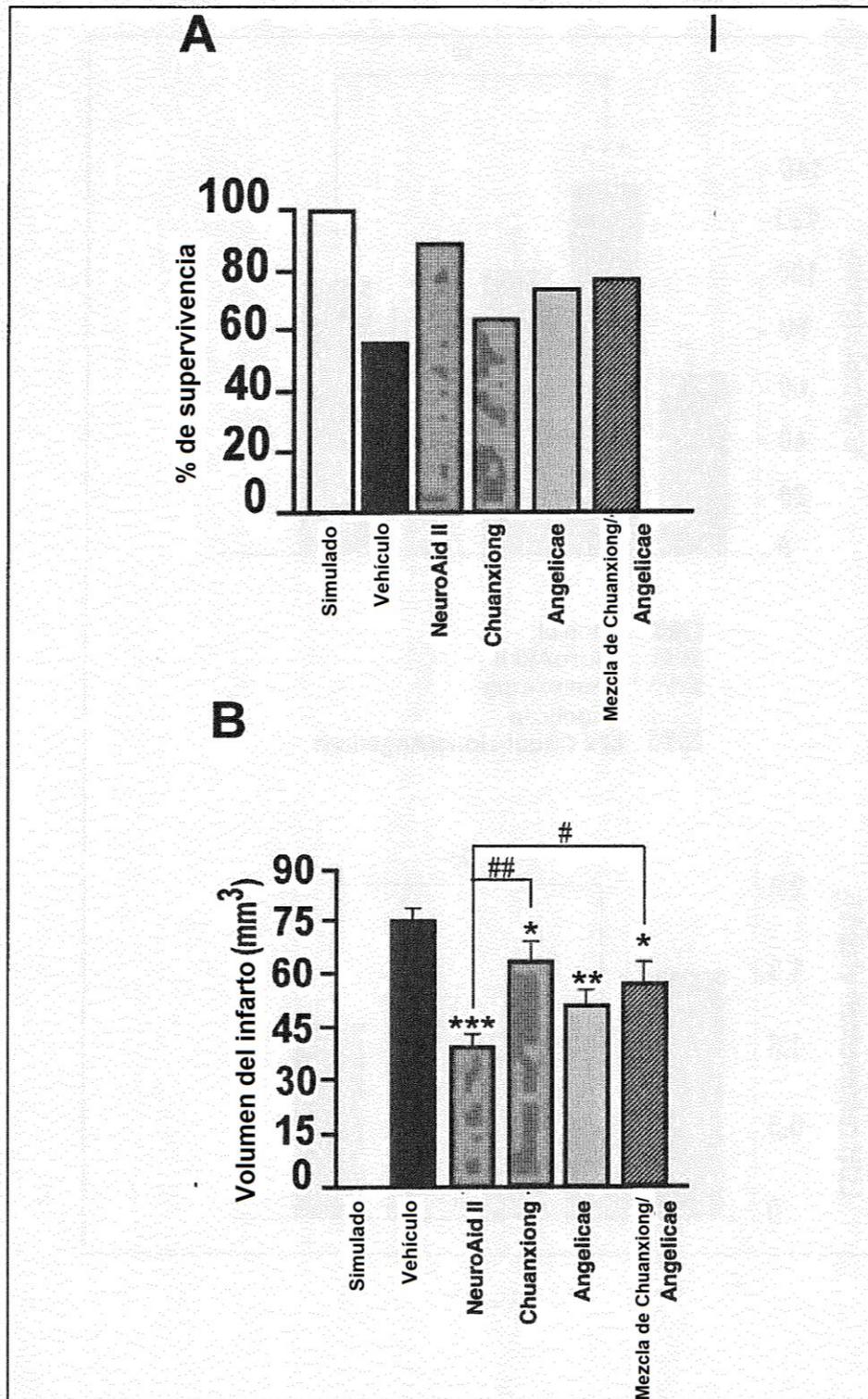


Fig. 2

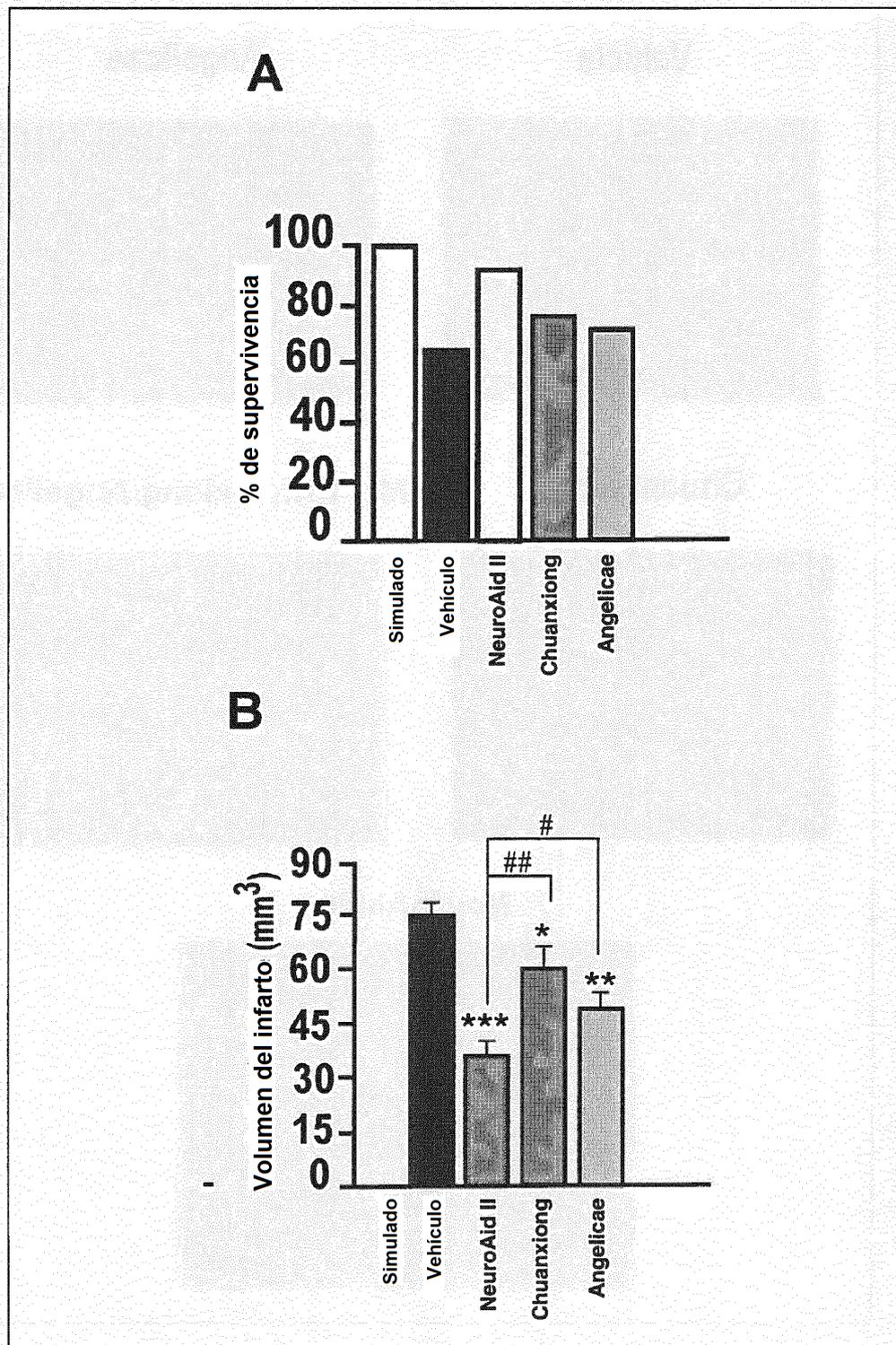


Fig. 3

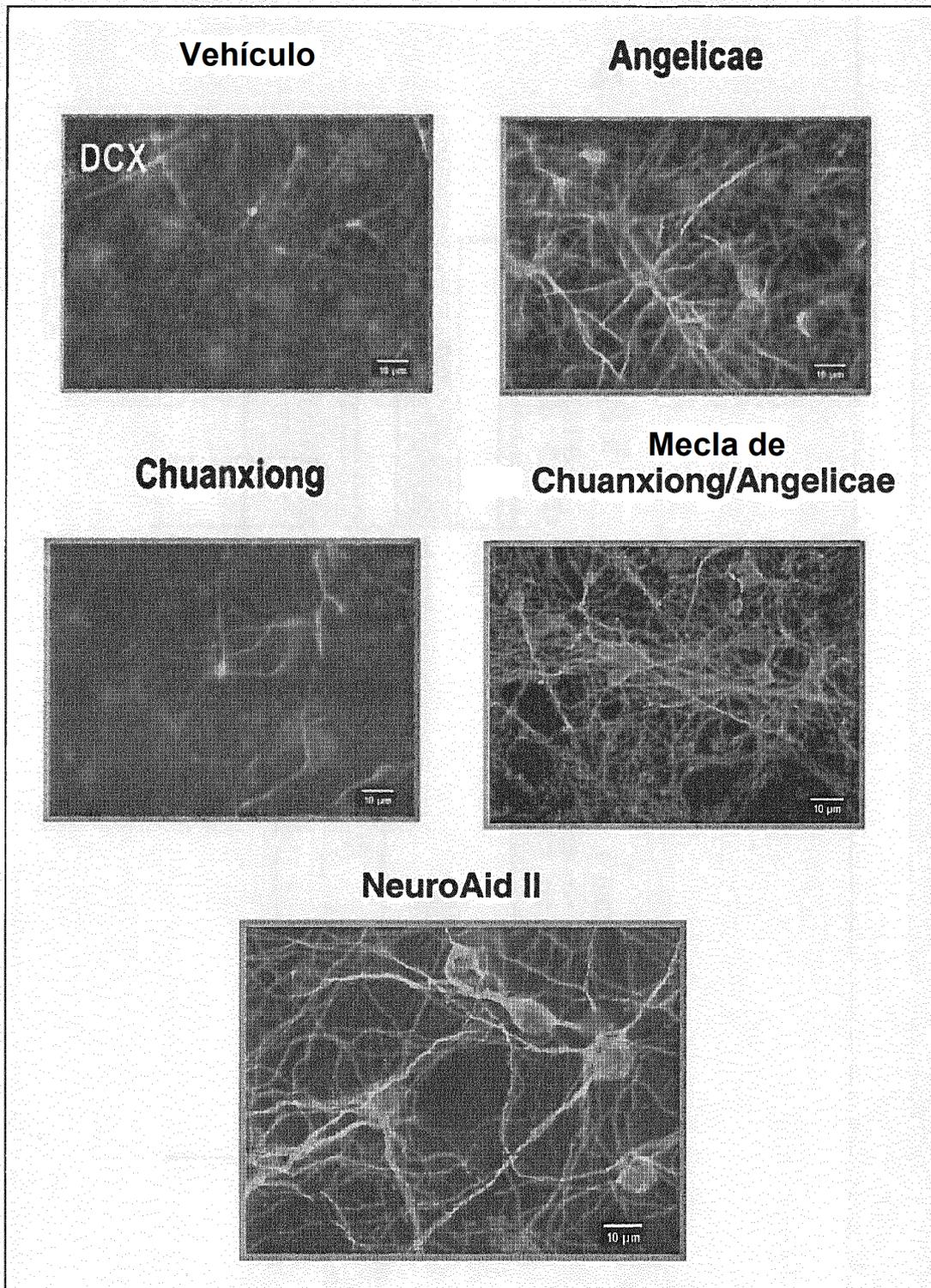


Fig. 4

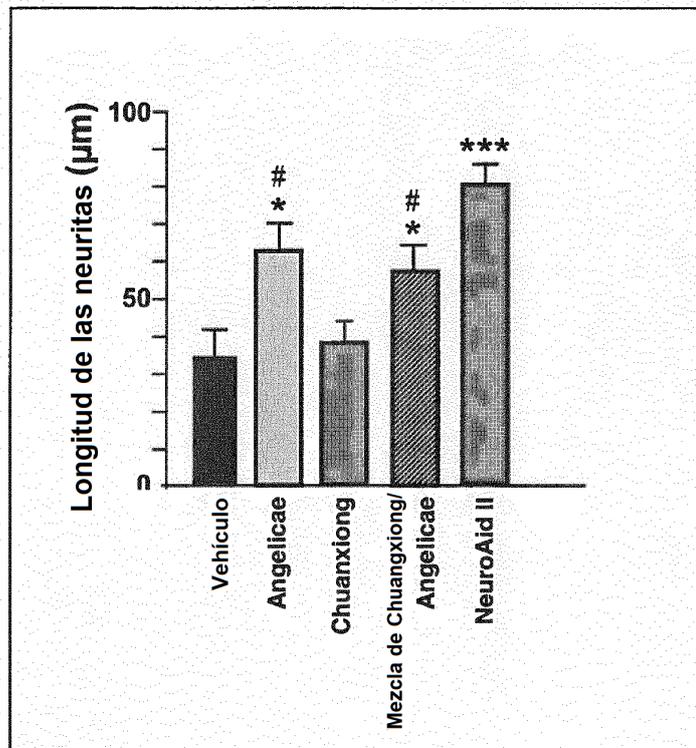
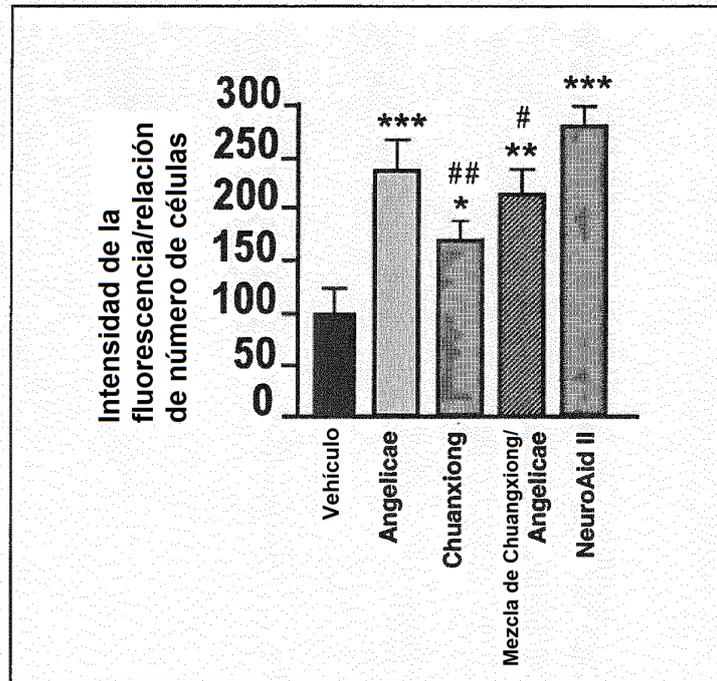


Fig. 5