

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 223**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02	(2006.01)	A61K 36/736	(2006.01)
A61K 41/00	(2006.01)	A61K 36/81	(2006.01)
A61K 35/64	(2015.01)		
A61K 36/17	(2006.01)		
A61K 36/185	(2006.01)		
A61K 36/24	(2006.01)		
A61K 36/35	(2006.01)		
A61K 36/42	(2006.01)		
A61K 36/53	(2006.01)		
A61K 36/71	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2009 PCT/IB2009/007821**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10067199**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09828425 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2512444**

54 Título: **Mezclas de plantas en una tintura madre espagírica para la tos seca en bebés**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:
MARZANO ANCORA, MONICA (100.0%)
Via Zorzi 36
6500 Bellinzona, CH

72 Inventor/es:
MARZANO ANCORA, MONICA

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 628 223 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

Mezclas de plantas en una tintura madre espagírica para la tos seca en bebés

5 Objetivo y/o campo técnico

La presente invención se refiere a la producción de supositorios fabricados con una mezcla de plantas espagíricas para la tos seca en niños.

10 Exposición de la invención:**Estado de la técnica**

15 En el mercado están disponibles comercialmente diferentes productos alopáticos que contienen ingredientes que tienen la capacidad de suprimir la tos tal como los descongestivos, antihistamínicos, antitusivos y expectorantes. Desafortunadamente estas propiedades se asocian con distintos efectos secundarios. En el procedimiento de sedación de la tos se utilizan ampliamente ingredientes que se basan en los opioides. Solamente están disponibles unos pocos productos y escasa información de los ingredientes que tiene una base natural para niños. Se han expuesto numerosas formulaciones antitusivas en la bibliografía. Por ejemplo, Kuger y otros, Pat. de EE. U.U. N° 3.789.125, describe un antitusivo que contiene el principio activo alo-sustituto de 2 amino-benzilamina-amida. Stenger et al., Pat. de EE. UU. N° 3.958.002, describen un medicamento antitusivo que contiene derivados de orto-cresotamida.

25 Hay pocas referencias de derivados antitusivos que tengan un origen natural. Ninguna de las cuales hacen referencia a que se utilicen en niños pediátricos o recién nacidos: Raiko begs C., Pat. de EE. UU. N° 5.660.833, "antitussive composition". Esta invención incorpora extractos vegetales que suprimen el efecto de la tos antitusiva debido a distintas etiologías. Raiko C.Mendica, Pat. de EE. UU. N° 5.660.833,"Antitussive composition": Esta invención es una composición antitusiva que contiene extractos de plantas naturales que no es adictiva y suprime la tos debida a distintas etiologías. Panchapagesa Muthuswamy Murali, Pat. de EE. UU. N° 6.197.306, presenta una invención de una composición herbácea (y el procedimiento de fabricación) que se enfoca en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y trastornos respiratorios. Doshi et. al, Pat. de EE. UU. N° 2006,0257507 A1. Esta invención se refiere a una composición herbácea y un procedimiento de preparación de un jarabe para la tos homogéneo, que es no alcohólico, no sedante y no refrigerante para el tratamiento de trastornos respiratorios crónicos tales como resfriado, tos, asma alérgica, rinitis alérgica estacional, faringitis, laringitis y similares. Alvin Forester Rigby, Pat. de EE. UU. N° 6.582.702 B2, con esta invención el autor explica como producir una composición herbácea basada en extractos de diferentes plantas. La composición actúa como un tónico que mejora la respiración, ayuda a la eliminación de toxinas y mejora la vitalidad total. El documento CN 1 739 645 desvela una preparación medicinal que comprende siete materiales medicinales herbáceos entre los cuales la Ephedrae y Armeniacae amara son para utilizarse en el tratamiento de la tos. La preparación puede estar en forma de comprimido, cápsula, líquido oral, jarabe, formulación granular, píldora, polvos, inyección, supositorio, emulsión, parche, etc.

45 La mayoría de estas invenciones enfatizan la escasez de información disponible respecto a la combinación de mezclas de plantas incluso aunque sean de uso común en algunos países.

La mayoría de los productos alopáticos que se encuentran en el mercado contienen ingredientes supresores de la tos con una de las siguientes propiedades: descongestivas, antihistamínicas, antitusivas y expectorantes. Todas estas propiedades están asociadas con distintos efectos secundarios.

50 Solo unas pocas de ellas son para la tos seca de bebés desde cero meses y son de origen natural.

Objetivo

55 La presente invención tiene como objetivo desarrollar un producto que sea seguro para la administración rectal como se define en las reivindicaciones. Se refiere a supositorios fabricados con una mezcla de plantas espagíricas que se han creado siguiendo el método del Dr. Zimpel (Drosera, Ephedra, Hydrastis canadensis, Thymus vulgaris, Amigdala amara, Propóleo, Catharanthus roseus, Bryonia alba, Sambucus nigra, Mandragora officinalis y variantes de especies herbáceas). El producto tiene la intención de eliminar preferentemente la tos seca en niños desde cero meses en adelante y que se puede utilizar también en otros tipos de mezclas de toses.

60 Con la presente invención los inventores quieren resolver: el estado de irritación debido a la tos seca; iniciar/ayudar al proceso de alivio del catarro; evitar al menos los ataques de tos asmática que tienen algunos bebés; evitar la formación de ataques de tos convulsiva (tipo pertussoide) que en algunos casos lleva al vómito en bebés; evitar el cosquilleo irritante debido al inicio la formación de flemas que es incapaz de eliminar por sí mismo; transformar los estados de mezcla de toses en una forma expectorante resuelta.

65

Solución

El objetivo se consigue gracias a las características de la reivindicación 1.

5 Ventajas

Las reivindicaciones muestran los desarrollos beneficiosos. La invención tiene las siguientes ventajas: tiene una actividad antitusiva en niños de manera natural. Las plantas se procesan de manera que se eliminan distintos alcaloides que puedan producir efectos secundarios, la vía de administración permite la absorción apropiada y segura del principio activo disuelto en la planta.

El uso de hierbas y plantas para tratar enfermedades o resfriados se utiliza comúnmente en la mayoría de los países. En el momento presente no hay disponibles datos suficientes para hacer mezclas naturales para la tos seca en niños que van de 0 meses en adelante.

Para la presente invención los inventores consideran la siguiente mezcla de plantas espagíricas descritas además posteriormente que se pueden utilizar para productos por administración rectal. El uso de cada planta de la invención está documentado. Un sumario del uso individual de cada planta se describe posteriormente en el presente documento.

Introducción

Sumario del mecanismo de la tos

El mecanismo de la tos es una espiración explosiva que proporciona un medio para aclarar los árboles traqueal y bronquial de secreciones acumuladas y/o cuerpos extraños. La tos está entre los síntomas cardiorrespiratorios que se exponen más frecuentemente y quizá el síntoma más común para el que se demanda más atención. El mecanismo de la tos se inicia por un estímulo apropiado que da lugar a una inspiración profunda. La tos está causada por un amplio intervalo de diferentes factores. Por ejemplo, la tos se produce por mecanismos inflamatorios, trastornos mecánicos, estimulación química o térmica de los receptores de la tos.

Drosera rotundifolia: La Rosolida (*Drosera rotundifolia* L., 1753) es una planta carnívora de la familia Droseraceae. Es una planta herbácea de 10-20 cm de altura, con hojas aovadas con un largo tallo, dispuesto en una roseta basal, equipada con largos tentáculos con pelos púrpura que secretan unas gotas de un líquido viscoso, con el que atrapa pequeños insectos. Los tentáculos se pliegan sobre la presa tras la captura. Florece desde abril a septiembre con pequeñas flores blancas. Tiene una distribución cosmopolita, limitada en el hemisferio norte. Prefiere sitios inundados y pantanosos, y prados alpinos con un sustrato ácido húmedo, a altitudes de 300 a 1600 metros. Esta planta se encuentra en Norteamérica, Europa y Asia. *Indicaciones clínicas y actividad principal*: antitusiva, broncoespasmolítica, expectorante. La *Drosera rotundifolia* se utiliza en medicina con hierbas por sus propiedades y como remedio para la tos expectorante. Se utiliza en homeopatía por las siguientes actividades a diferentes concentraciones. *Indicaciones respiratorias*: laringitis o traqueobronquitis con ataques de tos espasmódicos, especialmente por la noche. A nivel de la laringe hay una irritación catarral de la membrana mucosa con una sensación de cosquilleo o de un cuerpo extraño que produce la estimulación de la tos; a nivel traqueal la irritación causa una tos con ahogo espasmódica, a menudo por la noche, con sensación de opresión en el pecho como si el aire al hablar y toser se retuviera y no se pudiera exhalar. En algunos casos la tos seca puede dar lugar a una sensación agonizante, los ataques de tos se suceden tan violentamente que el sujeto no puede tomar un respiro y tiene la sensación de ahogo; este tipo de tos es tan violenta que el paciente tiene respiración abdominal y a veces está seguida de náuseas, vómitos, y eventualmente hemorragia de los senos. La planta está indicada también en tos similar a tosferina, en vómitos desencadenados por accesos que producen congestión de la cara. También se ha propuesto para la cura de problemas osteoarticulares; por ejemplo la artritis inflamatoria debido a alguna forma de reumatismo vírico. Sensación de dolor o deformación de las articulaciones, dolor óseo, especialmente de huesos largos y vértebras, dolor articular y/o del hombro que puede magullar y/o pinchar y que puede empeorar a la palpación. El remedio descrito es particularmente útil en casos de "reumatismo de cadera" en niños jóvenes. Los síntomas en general empeoran por la noche, según la disposición, con el calor de la cama, risa, habla o canciones. Mejora con el movimiento y con la presión de las manos. *Otra utilización sugerida*: Asma (extrínseca con tos espasmódica y/o con sensación de opresión en el pecho), bronquitis (úlceras pépticas crónicas o gastritis), hemoptisis (causada por los esfuerzos de la tos), faringitis (estadios agudos), resfriado (subagudo con hipofonía o laringitis), traqueítis.

La tos (aguda, espasmódica y paroxística, refleja faríngea y/o tos espasmódica en niños con sarampión o tosferina y/o tos irritativa y espasmódica). En el tratamiento del asma a menudo se combina con: Grindel, Euphorbia, Seneghe. La parte que se utiliza es la planta en flor completa. *Constituyentes principales*: naftoquinona (Plumbagina, su éter metílico); flavonoides. Detalle de sus constituyentes principales: 3-8-dihidroxi-Plumbagina de la hoja 100 ppm hidro, 7-metil juglona de hoja, 7-metil juglona de planta completa 250 ppm, 9 ppm en peltatona de planta completa, Biramentaceona de planta completa 14 ppm, 1.000 ppm de Droserona de hojas, Droserona-5-O-beta-d-glucósido de planta aérea, Grossipetina de hoja, Gossipina de hoja, gossipitrina de hoja Iso-500 ppm, Miricetina de planta entera,

Plumbagina de hoja 5.000 ppm, Plumbagonea de planta completa, polisacárido ácido (*Drosera capensis*) hojas, quercetina de planta completa, quercetol de planta completa. *Farmacología y farmacodinámica*: El extracto resultaba antiespasmódico contra el broncoespasmo inducido por acetilcolina y cloruro de bario, antitusivo y secretolítico (ablandamiento de flema). La Plumbagina es antimicrobiana in vitro contra Gram (+) y Gram (-), virus de influenza, hongos y protozoos. In vitro es inmunoestimulante. La presencia de Plumbagina y su acción antibacteriana explica la eficacia de la planta. También es útil en infecciones en otras partes del tracto respiratorio. *Contraindicaciones*: lactancia, gestación (sin supervisión), inflamación de la piel o membranas mucosas (aplicación de la planta fresca).

Ephedra sinica: perteneciente a la familia Ephedraceae. La más utilizada es la *Ephedra sinica* Stapf, pero también se utilizan otras especies: *Ephedra distachya* (Europea) trifurcata *Ephedra* (*E. viridis*), *Ephedra nevadensis* (Norteamericana), *Ephedra American* (Norteamericana), *Ephedra gerardiana* Wall. (India y Pakistán), *nebrodensis* Tineo *Ephedra*, *Ephedra intermedia* entre Schrenk y CA Mey, *Ephedra equisetina* Bge. La *Ephedra* es un arbusto de 40 cm a 1 m de alto. El tallo es oblicuo y luego ascendente; las ramas verde glauco, opuestas u ordenadas, consisten en dos segmentos rígidos de 2-4 cm. Los tallos jóvenes secos de la planta perenne tienen hasta 30 cm de largo y tienen un diámetro de hasta 2 mm, verde grisáceos y ligeramente rugosos. A partir de los nodos espaciados 3-6 cm se extienden las pequeñas hojas. La sección transversal del tallo muestra 6-10 manojos de fibras. Las partes que se utilizan normalmente son las partes aéreas (tallos y ramas). *Constituyentes principales*: Protoalcaloides (2,5-3 %) que incluyen: l-efedrina (0,75-1 %), d-efedrina pseudoefedrina, norefedrina, N-metilefedrina, benciletilamina, taninos, saponinas, flavonoides. *Indicaciones clínicas y actividad principal*: anoréxico, antialérgico, antiasmático, broncoespasmolítico, estimulante cardíaco, descongestivo, diaforético, hipertensor, simpaticomimético (alfa y beta adrenérgico), estimulante (del SNC). Una actividad probable adicional para la mezcla: descongestivo y alfa y beta adrenérgico. *Actividades secundarias*: antiinflamatoria y diurética. *Farmacología y farmacodinámica*: Esta planta es famosa especialmente por su contenido en efedrina – extraída por primera vez de *Ephedra sinica* – que se ha utilizado en biomedicina para tratar el asma bronquial, aunque ahora se utiliza raramente debido a sus efectos secundarios hipertensivos indeseables y significativos. La planta contiene muchos constituyentes que en combinación en su estado natural actúan sinérgicamente y se pueden utilizar en dosis más bajas para producir los efectos terapéuticos típicos (relajación del músculo bronquial, aumento del flujo sanguíneo periférico y aumento de la sudoración y la termogénesis) reduciendo el riesgo de efectos secundarios. La acción de la planta depende de su contenido en proto-alcaloides, particularmente l y d-efedrina y pseudoefedrina. La l-efedrina tiene un efecto similar a la adrenalina, pero es mucho menos activa, se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal y tiene una duración más larga. En comparación con la adrenalina, la efedrina tenía una acción mayor sobre el SNC, similar (pero menos fuerte) a la de las anfetaminas. Ejerce una acción alfa-adrenérgica significativa (interacción con el adrenerreceptor 1) estrechando el sistema vascular periférico y aumentando la presión sanguínea, disminuyendo el tono y la motilidad intestinal y aumentando el tono de los esfínteres, relajando el músculo liso bronquial, dilatando las pupilas, aumentando los niveles de azúcar en la sangre y contrayendo los músculos del sistema reproductor. Esto representa el primer estadio de la activación simpática (adrenalina) y es potencialmente hipertensiva. Este primer efecto, sin embargo, pronto es contrarrestado y se eclipsa por la acción de d-pseudoefedrina, que es fuertemente beta-adrenérgica. Por lo tanto aumenta la perfusión de la periferia y el músculo esquelético, se dilatan las vías aéreas bronquiales y hay una relajación de los músculos intestinales y el sistema reproductor. La D-norpseudoefedrina es un estimulante del SNC. La efedrina y la pseudoefedrina son anti-inflamatorias. Uno de los efectos de los alcaloides de *Ephedra* es la broncodilatación y esta propiedad se utiliza para tratar el asma. El efecto alcanza su pico en una hora y dura hasta 5 horas. La *Ephedra* se utiliza también como un descongestivo nasal en el caso de rinitis alérgica.

Hydrastis canadensis L.: Se puede encontrar comúnmente en las montañas de Norteamérica. Perteneciente a la familia de Berberidaceae o ranúnculos. Las partes que se utilizan son el rizoma y las raíces. ES una hierba perenne (*Hydrastis canadensis*) originaria de Norteamérica, que se cultiva en Europa por su raíz a partir de la cual se extrae un fármaco que contiene varios principios activos: *Sus constituyentes principales*: alcaloides isoquinólicos: Idrastina, berberina, berberastina, canadina, trazas de candalina y cannadalina, físteroles, lípidos, ácido clorogénico, aceites esenciales, resina y carbohidratos, vitaminas A, B y C, minerales (especialmente fósforo); todos estos elementos confieren diferentes propiedades: antiséptico, astringente, hemostático y anti-inflamatorio. Los alcaloides que están contenidos en la raíz tienen una actividad anti-inflamatoria y antiséptica. *Indicaciones clínicas y actividad principal*: En la medicina tradicional la raíz es una parte de muchas preparaciones, se usa en particular para promover la salud de las membranas mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal, urogenital, vaginitis. Principalmente utilizada por los nativos americanos y primeros colonos, la raíz del botón de oro se utiliza aún como sedante para la inflamación de las membranas mucosas y como un remedio natural para los resfriados y la gripe. Para su uso interno se emplea como amargante estomacal y para el control del sangrado uterino. Se puede utilizar en extracto líquido, comprimidos. se va a utilizar solo en cortos periodos de tiempo y solo a la dosis específica. Es un antibiótico natural, que es útil para normalizar las funciones de las membranas mucosas. La berberina también tiene una acción antihistamínica, actividad antimicrobiana de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoea*, meningitis, *Trichomonas vaginalis*, *Salmonella*. Los extractos y la idrastina en particular se utilizan para que contenga el sangrado uterino y alivie el dolor menstrual. El botón de oro también tiene acción antibiótica, inmunoestimulante, anticonvulsivo, sedante, uterotónico, colerético. El botón de oro se utiliza con buenos resultados en los siguientes casos: en presencia de catarro nasal, de garganta y bronquial. Actúa eficazmente en la regeneración de las células de las membranas mucosas y haciendo disminuir la secreción de mucus, reduce la congestión e inflamación que acompaña los estados catarrales. Se administra interna y externamente (gárgaras). Se utiliza para la menstruación copiosa y la metrorragia (sangrado uterino) actuando como un constrictor sobre el útero.

- Para su uso externo se utiliza como: desinfectante, curativo, para vaginitis y descarga vaginal (en forma de lavados); enfermedad periodontal y gingivitis (inflamación de la encía); conjuntivitis (irritación del ojo): por lavado (actividad antimicrobiana). *Contraindicaciones:* No se recomienda durante la gestación ni a los que sufren hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Su toxicidad está relacionada con la dosificación, por lo tanto se prescribe durante un tiempo limitado, debido a que destruye la flora intestinal. Puede causar convulsiones, y es mejor no utilizar esta planta con fines terapéuticos. Sus alcaloides son potencialmente tóxicos y pueden tener efectos ulcerativos. Su uso prolongado puede disminuir la absorción de las vitaminas del grupo B. Interactúa con la heparina porque antagoniza el efecto anticoagulante.
- 5
- 10 *Thymus vulgaris:* familia Lamiaceae. El tomillo se origina en la región occidental del Mediterráneo. Crece naturalmente a lo largo del área mediterránea hasta 1500 m. Prefiere los suelos calizos y bien drenados. Crece en sitios soleados y no tolera el invierno frío y húmedo. El tomillo es una planta que florece de mayo a octubre. Tiene ramas y hojas muy densas, pequeño arbusto que es particularmente denso. Se cultiva en Francia, España, Grecia, Portugal y en los Estados Unidos. Otras especies: La fuente de aceite esencial de tomillo no es solo el *Thymus vulgaris* sino que también se pueden utilizar el *Thymus zygis* L. y *Thymus pulegioides* L. El aceite esencial de tomillo se deriva del *Thymus saturoides* marroquí, que es rico en borneol. *Constituyentes principales:* Aceite esencial, que varía en calidad: timol (45-48 % rojo, 0 % dulce), carvacrol (2,5-3,5 % rojo, 0,7 % dulce), 1,8-cineol (3,6-15,3 % rojo, 0 % dulce), geraniol (0 % rojo, 30,4 % dulce), acetato de geraniol (0 % rojo, 50,1 % dulce), beta-cariofileno (1,3-7,8 % rojo, 4,1 % dulce), alfa-pineno (0,5-5,7 % rojo, 0 % dulce), p-cimeno (18,5-21,4 % rojo, 0 % dulce), terpineoleno (1,8-5,5 % rojo, 0 % dulce), borneol, linalool, acetato de bornilo y linalil, metiléter de timol. Flavonoides: apigenina, luteolina, timonina, naringenina, y otros. *Indicaciones clínicas y principal actividad:* antibacteriano, antifúngico, antimicrobiano, antioxidante y antiespasmódico, carminativo, expectorante (estimulante), friegas. Otras: contiene ácido cafeico, taninos. Asma, bronquitis (seca), candidiasis, catarro, cólico gástrico, convalecencia, diarrea, dismenorrea, dispepsia, flatulencia, infección (del tracto respiratorio), infección (del tracto respiratorio con catarro seco), infección (gastrointestinal), inflamación (tracto respiratorio), hongos cutáneos, parásitos intestinales, tosferina, tonsilitis (localmente), tos. Actividades secundarias: antihelmíntico, astringente. *Toxicidad:* No tiene toxicidad en las dosis específicas. No hay un aumento probado en la frecuencia de malformaciones u otros efectos adversos en el feto a pesar de la consumición por muchas mujeres. También hay una falta de datos de estudios en animales. ES compatible con la lactancia. Reacciones alérgicas ocasionales. *Farmacología y farmacocinética:* Un estudio del metabolismo del timol y carvacrol en modelos animales indican que la excreción urinaria de metabolitos es rápida. Aunque cierta cantidad de ambos compuestos se excretan sin ser metabolizados, se detectó un alto nivel de metabolitos oxidativos. *Farmacodinámica Anti-espasmódica:* El timol y el carvacrol y el aceite esencial como un todo demostraron un efecto relajante en la tráquea y en el íleo (inhibe las contracciones fásicas del íleo). Pero el aceite esencial y sus componentes no son solo responsables de la actividad antiespasmódica del tomillo; Además, los extractos secos de tomillo con niveles muy bajos de timol y carvacrol muestran una actividad antiespasmódica in vitro. Es probable que los flavonoides sean responsables parcialmente de esta actividad, bloqueando el flujo de iones Ca. *Antibacteriana:* El aceite esencial es sin duda la parte más importante de esta actividad. El timol (más eficaz) y el carvacrol (menos eficaz) son antibacterianos potentes y actúan sobre la perforación de la membrana celular. Se ha demostrado una acción sinérgica entre el timol y el carvacrol. El aceite esencial es extremadamente activo sobre las bacterias. Inhibe o elimina *E. coli*, *Listeria monocytogenes* y muchas otras bacterias (1 parte en 800). El aceite esencial (1 parte en 500) inhibe el *Clostridium botulinum*. Incluso los vapores de aceite esencial son antibacterianos potentes. *Antifúngica:* El timol y el carvacrol y el aceite esencial del tomillo (CT sin especificar) tiene un espectro fungistático y fungitóxico (*Cryptococcus neoformans*, *Penicillium* spp., *Aspergillus flavus*). El aceite esencial es muy eficaz contra ocho cepas diferentes de dermatofitos y contra varios hongos (*Rhizoctonia solani*, *Pythium ultimum* var. *ultimum*, *Fusarium solani*, *Colletotrichum lindemuthianum*). Antioxidante: El extracto de metanol de tomillo tiene una potente actividad de neutralización de radicales hidroxilo (in vitro). Tanto la fracción volátil como flavonoides han demostrado ejercer una acción antioxidante. El timol y carvacrol y el para-cimeno-2,3-diol presentaban una actividad antioxidante excelente in vitro (el para-cimeno-2,3-diol es el más potente). El ácido del tomillo inhibe la lipoperoxidación, disminuye la producción de superóxidos e inhibe los efectos oxidativos de los compuestos exógenos. *Antialérgica y anti-inflamatoria:* In vitro, el ácido del tomillo inhibe la ruta clásica del complemento y por lo tanto la inmunohemólisis de los eritrocitos. En modelos animales el ácido del tomillo inhibía la anafilaxia cutánea pasiva. El timol inhibe la quimiotaxis neutrofílica in vitro. El aceite de tomillo inhibe in vivo la síntesis de prostaglandinas.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 *Propóleo.* Es una sustancia resinosa que las abejas recolectan de los capullos y corteza de las plantas. Este es por lo tanto un fármaco de origen puramente vegetal incluso si las abejas, tras la recolección, lo procesan con la adición de cera, polen y enzimas producidas por las mismas abejas. El color puede variar mucho en tonos de amarillo, rojo, marrón y negro. El olor es altamente aromático. Hay varias teorías acerca del origen del propóleo. La más aceptada actualmente es la formulada por Rosch. Él señaló que las abejas recolectan resinas de los árboles con sus mandíbulas y luego las procesan en sus patas frontales, medias y traseras para llevarlas a las bolas de polen en el último par de patas. La teoría que sume la fuente interna de propóleo en la colmena no está acreditada y no se ha demostrado todavía. *Indicaciones clínicas y actividad principal:* El propóleo tiene propiedades antibióticas (bacteriostáticas y bactericidas), anti-inflamatorias, antifúngica, antioxidante, antivírica, anestésica, curativa, antisépticas, inmunoestimulantes, vasoprotectoras y anticáncer. La propiedad más importante es que tiene todas las propiedades anteriores juntas en un único producto de origen natural. *Constituyentes principales:* Es imposible definir una composición exacta y universalmente válida para el propóleo ya que es altamente variable dependiendo
- 60
- 65

de la vegetación de origen, estación y muchos otros factores. A partir de varios estudios de distintas áreas sobre el propóleo se han identificado más de 150 compuestos bioquímicos diferentes y otros que están por descubrir incluso hoy día. Con el fin de simplificar los componentes principales, se pueden dividir en cinco grupos principales: resinas (45-55 %), ceras y ácidos grasos (25-35 %), aceites esenciales y sustancias volátiles (10 %), polen (5 %), compuestos orgánicos y minerales (5 %). Entrando en detalle entre los componentes de interés, incluyen: minerales (Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn y Fe). Vitaminas: B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B6 (piridoxina), C (ácido ascórbico) y E (tocoferol). Enzimas: succinato deshidrogenasa, glucosa 6-fosfatasa, ácido fosfatasa. Ácidos: El feniletiléster del ácido cafeico (CAPE) se encuentra en resinas y compuestos orgánicos, fenol, adenosina trifosfato (ATP). Derivados del ácido benzoico: ácido gentísico, ácido salicílico, protocatéquico, ácido 3-hidroxibenzoato, ácido-4-hidroxibenzoato, ácido gálico, ácido-4-metoxibenzoico. Derivados del ácido cinamínico: ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido hidrocafeico, ácido p-cumárico, ácido o-cumárico, ácido m-cumárico. Cumarinas: cumarina, esculetina, escopoletina. Alcoholes: alcohol bencílico, alcohol cinamílico, alcohol feniletilico, alcohol pentenílico, alcohol 3,5-dimetoxibencílico. Aldehídos: vanillina, isovanillina, aldehído cinámico. Flavonoides: flavonas: 5-hidroxi-y, 4'-dimetoxiflavona, acetina, metiléter 7,4' de apigenina, crisina, pectolaringenina, tetocrisina; flavoles: 3,5-dihidroxi-7-4'-dimetoxiflavona, betuletol, hermanina, galangina, isalpinina, isoramnetina, kaempferida, kaempferol, quercetina-3, 3'-dimetiléter, quercetina, ramnazina, ramnetina, ramnocitrina, Flavanona: 5-hidroxi-7, 4-dimetoxiflavanona, Isosakuranetina, Pinocebrina, pinostrobrina, sakuranetina, dihidroflavonol: pinobanksina, acetato de 3-pinobanksina. Los terpenos están contenidos en las resinas y aceites esenciales y dan el olor característico al propóleo; Hidrocarburos: cariofileno, α -Guayeno, β -selineno. Alcoholes sesquiterpenos: β -eudesmol, guayol. Aminoácidos, ácidos grasos, cetonas, esteroides, polisacáridos, lactonas. Se hace una mención especial al grupo de flavonoides que están contenidos en grandes cantidades en el propóleo (hasta un 20 % por peso). Las abejas modifican la estructura de los flavonoides, originalmente presentes en las plantas, retirando los azúcares contenidos en el compuesto orgánico con enzimas producidas en sus glándulas salivares. Los flavonoides tienen propiedades inhibitorias de enzimas que normalmente eliminan el revestimiento proteico de los virus. De manera similar pueden bloquear el proceso de reacción alérgica evitando la liberación de sustancias (histamina y serotonina) por las células, un fenómeno que se produce en presencia de alérgenos. Los flavonoides bloquean la producción de prostaglandinas causantes del proceso de envejecimiento.

Sambucus nigra L. Familia Adoxaceae. Es un arbusto o pequeño árbol de 2 a 5 m de alto. Tiene un tronco con corteza gris-marrón, verrugosa, con grandes grietas que muestran la superficie interna lisa blanca. Sus flores aparecen en mayo y son pequeñas, blanco crema con anteras amarillas. Las flores son hermafroditas y dan lugar a pequeñas bayas brillantes. El *Sambucus*, en forma de pequeño árbol o arbusto se encuentra naturalmente en bosques húmedos y es común en la mayoría de Europa. Vive en casi todas las regiones templadas, hasta 1000-1200 m. A menudo se cultiva por sus flores y frutos. Las flores se recolectan de mayo a junio. Las bayas se recolectan a principios de otoño. Las partes que se utilizan están representadas por: hojas, flores y frutos. *Constituyentes principales*: Los constituyentes principales dependen de la parte de la planta. Flores: flavonoides (hasta un 3 % como rutina, quercetina y kaempferol), ácidos fenólicos (por ejemplo, ácido clorogénico), triterpenos (ácido ursólico, ácido 30-beta-hidroxiursólico, ácido oleanólico, alfa y beta amirina), aceites, grasas (ácido linoleico, ácido linolénico y palmítico, alcanos), y esteroides. Hojas: triterpenos (véase anteriormente), glucósidos cianogénicos (por ejemplo, sambunigrina), flavonoides (rutina y quercetina) y distintos ácidos grasos, alcanos, taninos. Indicaciones clínicas y actividad principal: anti-catarral, anti-inflamatorio, diaforético. Se utiliza en: bronquitis, para el catarro (nasal crónico), fiebre, gripe, resfriados, rinitis alérgica, en sinusitis (aguda y crónica). Actividad secundaria: Antialérgico. *Farmacología y farmacodinamia*: hay pocas investigaciones de esta planta. Incluso su mecanismo de efecto diaforético es poco entendido. Algunos recientes estudios parecen confirmar que la acción anti-inflamatoria es probablemente debido al ácido ursólico.

Las bayas contienen niveles significativos de antocianinas y son fuertemente anti-oxidantes. Algunos compuestos (palmitato de sambuculina A, alfa y beta amirina) aislados de especies estrechamente relacionadas (*Sambucus formosana*) son anti-hepatotóxicos y se pueden utilizar contra el daño inducido por el tetracloruro de carbono. Algunos extractos parecen tener una acción hipoglucémica. Se utiliza como antirreumático en artritis, trastornos reumáticos ya que promueve la eliminación de metabolitos de desecho mediante la orina y el sudor. Las bayas son ricas en vitamina C y se han utilizado tradicionalmente para el reumatismo y erisipelas. También es ligeramente laxante, y se puede utilizar para la diarrea ligera. Para el trastorno respiratorio las flores son un tratamiento casero perfecto para toses, resfriados y gripe. También tienen un papel en la reducción de la fiebre. Son buenas diaforéticas aumentando la eliminación mediante la piel y equilibra la circulación. Las flores refuerzan el tono de las membranas mucosas de la nariz y garganta y aumentan la resistencia a las infecciones, irritaciones y alergias. La infusión habitualmente se toma durante 3-4 meses antes de la estación de rinitis alérgica y puede ayudar a reducir la gravedad de los ataques, aunque raramente es suficiente para resolver el problema. Combinada con *Echinacea* es un remedio útil para las infecciones óticas en niños y adultos. Como se indica por la investigación, las bayas son una pequeña decocción excelente para resfriados e infecciones respiratorias. Posibles combinaciones en fiebres e infecciones respiratorias: *Eupatorium perfoliatum*, *Mentha piperita* y *Achillea millefolium*. *Toxicidad*: No hay pruebas de aumento de frecuencia o malformaciones u otros efectos adversos en el feto a pesar del consumo en una gran cantidad de mujeres. Ha y una falta de datos en estudios animales. Es compatible con la lactancia.

Amygdala amara o almendra amarga de la familia de Roseaceae. El aceite de almendras amargas se obtiene presionando las semillas y es un líquido transparente cuando está recién preparado, con un característico olor

aromático y sabor amargo. El aceite de almendras amargas se utiliza en las preparaciones farmacéuticas debido a que es rica en cianuro de hidrógeno. La acción venenosa de este extracto se conoce desde la antigüedad, pero solo en 1803 se hizo oficial por Gehlen. El fármaco se hace a partir de las semillas de *Prunus Amygdalus* Stokes – variedades amargas- (Fam. Rosaceae), el árbol es nativo de Asia occidental y crece principalmente en Italia del sur y Sicilia. El número de semillas es uno, y está contenida en una drupa ovoide ligeramente aplanada. Las almendras son oblongo-ovoides, con piel rugosa; al mantenerse en agua hirviendo pierde fácilmente la piel. La conservación de almendras amargas tiene algunos problemas, ya que es necesario evitar el enranciamiento y el ataque de insectos.

Constituyentes principales: Los principios activos son: Aldehído benzoico, cianuro de hidrógeno (2-5 %), aceite graso 50 % (*Oleum amygdalarum*), proteína, oxalato cálcico, zinc, cobre, aminoácidos, vitaminas, amigdalina o amigdalósido (2-4 %) glucósido cianogénico. Las almendras amargas se destilan en agua. Tienen un fuerte olor. Esto se consigue en agua por presión fría y dejándolas en remojo durante 12-24 horas, después se añade alcohol y se destila evaporándolo: el agua obtenida contiene cianuro de hidrógeno (una pequeña parte libre y parcialmente en forma de cianuro del ácido benzoico) y aldehído benzoico. *Farmacología y farmacodinamia:* La *Amygdala* se considera ligeramente sedante del centro de la respiración, y sedante del centro de la tos. El ácido hidrociánico es un veneno potente con una acción eficaz sobre el centro respiratorio. *Indicaciones clínicas y actividad principal:* toses de cualquier clase, tosferina, asma, laringoespasma, toses espasmódicas. *Toxicología:* el ácido hidrociánico es el veneno que produce una muerte rápida por parálisis de los centros bulbares y el centro de la respiración. El envenenamiento accidental puede ocurrir por introducción de alimentos que contienen dicho ácido como las semillas de cereza, melocotones y judías de lima (*Pheaseolus lunatus* L.). Los síntomas de envenenamiento se expresan mediante convulsiones debidas a la asfixia, inconsciencia y muerte.

Brionia alba: La *Brionia* es una planta de la familia de las cucurbitáceas; *Constituyentes principales:* brionina, brioretina, briogenina, hidrobrioretina, bionidina, brioresina, aceites volátiles, gomas, taninos, fitosterina, azúcares, enzimas, resina. *Indicaciones clínicas y actividad principal:* La raíz de *Brionia* se utiliza como un falso enfermo, emético, y diurético, también en combinación para distintas enfermedades del tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio, para todas las formas de artritis, para trastornos metabólicos, para enfermedades del hígado y como profiláctico en la terapia de infecciones agudas y crónicas. La eficacia emética y laxante no se discute. La eficacia en otras aplicaciones no se ha verificado. En homeopatía se utiliza para tratar enfermedades que se manifiestan a sí mismas lentamente y es capaz de actuar positivamente en el estado mental. Para preparar el remedio se tritura y luego se vuelve en una pulpa. La *Brionia* está indicada en el tratamiento de enfermedades febriles que se desarrollan lentamente, tal como la gripe y la enfermedad aguda. La *Brionia* es útil para los trastornos reumáticos, dolores de cabeza, dolores de espalda, dolor muscular y articular. *Toxicidad:* Se han observado los siguientes efectos tras la ingestión de preparados de raíz de *Brionia*: mareos, vómitos, cólico grave, diarrea líquida y hemorrágica a veces grave, daño renal, aborto, excitación nerviosa, y convulsiones. La *Brionia* contiene cucurbitacinas, algunas de las cuales tienen fuertes propiedades citotóxicas.

Cathartus roseus: Pertenece a la familia Apocynaceae. Las hojas son oval-oblongas. Es una planta perenne de aproximadamente un metro de alto. *Indicaciones clínicas y actividad principal:* Se utiliza en muchas enfermedades como el síndrome de Hodgkin, diabetes y malaria. Tiene una acción antidiabética: se dice que tiene una eficacia similar a la insulina, pero es tóxica a dosis altas. El efecto también es similar a la digital y también tiene una acción medianamente laxante. *Constituyentes principales:* El principio activo consiste en vinblastina y vincristina – que se utilizan por su actividad anti-cáncer (particularmente para leucemia) -, reserpina, ibogaína, yohimbina, raubasina. Tiene un alcaloide que es tóxico para el corazón. Por su uso oral puede ser alucinógeno.

La *Mandragora officinalis* pertenece a la familia de las Solanáceas. La parte que se utiliza es sobre todo las raíces y hojas. *Constituyentes principales:* Los principales constituyentes consisten los alcaloides tropánicos (atropina, escopolamina) que están presentes principalmente en la raíz, madragorina (un isómero de hiosciamina), atropina, escopolamina. Es una planta perenne. La mandrágora *officinarum* es una planta hermafrodita (tiene órganos tanto masculinos como femeninos). La mandrágora tiene una larga historia de uso medicinal, aunque la superstición ha tenido una gran parte en este uso. Contiene Hioscina que es la medicación pre-operatoria convencional que se da para tranquilizar pacientes que reduce las secreciones bronquiales. También se utiliza para tratar la enfermedad de los viajes. *Indicaciones clínicas:* La actividad principal como: tónico, colagogo, estimulante, sedante, narcótico. *Farmacología y farmacodinamia:* La raíz fresca o seca contiene alcaloides altamente venenosos que son catárticos, altamente eméticos, alucinógenos y narcóticos. En cantidades suficientes induce un estado de olvido. Se utilizó mucho en el pasado por sus propiedades analgésicas y soporíferas. El zumo de la raíz finamente molida se utilizó aplicada externamente para aliviar los dolores reumáticos, úlceras y cáncer escrofuloso. También se utilizó internamente para tratar la melancolía, convulsiones y manías. Cuando se toma internamente en grandes dosis, sin embargo, se dice que excita delirios y locura. La raíz debería utilizarse con precaución, y solamente bajo supervisión de un médico cualificado.

Resumen de excipientes para los supositorios

Se supone que los excipientes dan la textura necesaria y las características físicas y químicas al supositorio. Tienen una influencia determinante en la transferencia y absorción del fármaco. Los excipientes que se utilizan más comúnmente se pueden agrupar en 3 tipos: excipientes lipófilos, excipientes hidrosolubles y excipientes hidrófugos (con y sin tensioactivos). Los excipientes lipófilos se pueden fundir a la temperatura corporal para que esté

disponible el fármaco que contienen, pero debe ser suficientemente firme hasta cierto grado antes de esta temperatura. Los excipientes más comunes son manteca de coco y glicéridos sólidos semisintéticos (ambos caracterizados porque tienen una buena tolerabilidad local). En la preparación de los inventores prefieren utilizar glicéridos semisintéticos por 2 razones: 1) buena tolerabilidad para niños, 2) fáciles para trabajarlos a temperaturas muy bajas sin afectar la mezcla del fármaco activo y 3) vida de almacén más larga. En general los glicéridos sólidos semisintéticos son mezclas de mono y triglicéridos de ácidos grasos saturados de 10 a 18 átomos de carbono. Se agregan en masas blancas que se desmenuzan que se notan grasientas al tocarlas.

Se enumeran a continuación algunas características (según la Farmacopea Oficial italiana IX edición)

Índice	Cantidad
Punto de fusión	33 °C -36 °C
Valor ácido	No excede de 0,5
Valor de yodo	No excede de 3
Valor de saponificación	225-245
Sustancias saponificadas	No más del 0,5 %
Índice de peróxido	No excede de 6
Valor hidroxilo	No excede de 50

10 Por la ausencia virtual de ácidos con doble enlaces (valor de yodo < 3) los glicéridos semisintéticos tienen una estabilidad sorprendente y la presencia de mono y diglicéridos le da la capacidad para incorporar agua. Si la cantidad de agua es muy alta, pueden formar emulsiones A/O que liberaría el principio activo lentamente. Las características de solidificación e hidrofilia, los glicéridos semisintéticos, se pueden adaptar a distintos ámbitos cambiando la relación “triglicérido/glicéridos parciales” y ácidos grasos que son adecuados para la esterificación de glicerol. En el mercado hay diferentes productos con características similares a los glicéridos semisintéticos como el Witepsol H® 15. Otra categoría de productos que se hacen de una mezcla similar al Witepsol H® 15 son las que contienen grasa vegetal hidrogenada, aceite, alcohol cetílico y mirístico, etc. Los inventores consideran que el Witepsol H®15 el vehículo de referencia para la solubilización, dispersión y estabilización de su mezcla de plantas espagíricas.

20 Método espagírico en la Farmacopea Alemana: Los métodos 25 y 26 se utilizan para la producción de tinturas espagíricas madre. Los métodos del Dr. Zimpel se definen en la Farmacopea Homeopática Alemana (HAB);

Según el método HAB 26 (a partir de partes de plantas secas):

25 1 parte del fármaco disminuido (8000) se mezcla con 3 partes de agua purificada y 0,01 partes de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). Después de terminar la fermentación – con mezclado diario a temperaturas entre 20 y 25 °C -, la mezcla se destila en vapor de agua. A parte del destilado por cada 1 parte de fármaco se colocan 2 partes de etanol al 86 % (p/p) de antemano; la destilación finaliza cuando se obtienen 10 partes de mezcla destilada – destilado y etanol (remitido de antemano)- para 1 parte de fármaco. El resto de la destilación se prensa, se seca y se calcina a aproximadamente 400 °C. El resto de la calcinación (las cenizas) se añaden al destilado; tras 48 horas la mezcla se filtra. Esta es la tintura madre (Urtinktur), que es idéntica a una dilución decimal 1 (D1). La dilución decimal 2 (D2) se obtiene por: 1 parte de tintura madre (=D1) y 9 partes de una mezcla que se hace con 2 partes de etanol al 30 % (p/p) y 1 parte de agua purificada. La producción de diluciones adicionales es análoga.

35 Según el método HAB número 25 (partes de plantas frescas):

40 Para el método HAB 25 (de partes de plantas frescas) el procedimiento es similar al método HAB 26. Con las siguientes diferencias: Fermentación: una relación de 1 parte de planta finamente desmenuzada con una parte de agua purificada y 0,005 partes de levadura. Destilación: para cada 1 parte de fármaco, se colocan de antemano 0,4 partes de etanol 86 % (p/p). La destilación termina tan pronto como hay 2 partes de una mezcla hecha de destilado y el etanol preparado de antemano, por 1 parte de fármaco. La dilución decimal 1 (D1) se obtiene por: 2 partes de tintura madre y 8 partes de una mezcla hecha de 2 partes de etanol al 30 % (p/p) y 1 parte de agua purificada. La dilución decimal 2 (D2) está hecha por: 1 parte de tintura madre (D1) y 9 partes de una mezcla compuesta por 2 partes de etanol al 30 % (p/p) y 1 parte de agua purificada. La producción de diluciones adicionales es análoga.

Planta	Partes de la planta utilizadas inicialmente (B)	Partes de la planta utilizadas al principio de los métodos del Dr. Zimpel (-A-)	Partes obtenidas tras el procedimiento	Análisis realizado para el control de la “buena” calidad de la planta (-C-)
Drosera	Planta	Planta	Tintura	Macroscópico, Microscópico, Materia ajena, Cenizas totales

Planta	Partes de la planta utilizadas inicialmente (B)	Partes de la planta utilizadas al principio de los métodos del Dr. Zimpel (-A-)	Partes obtenidas tras el procedimiento	Análisis realizado para el control de la "buena" calidad de la planta (-C-)
Ephedra	Planta	Planta	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, Materia ajena, Pérdida con el secado, Cenizas totales, Ensayo
Hydrastis canadensis	Rizoma	Rizoma	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, Materia ajena, Pérdida con el secado, Cenizas totales, Cenizas insolubles en HCl, Ensayo
Thymus vulgaris	Planta	Planta	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, Materia ajena, Agua, Cenizas totales, Cenizas insolubles en HCl, Ensayo
Amygdala amara	Almendra	Almendra	Tintura	Macroscópico, Microscópico, Pérdida con el secado, Cenizas totales
Propóleo	Resina	Resina	Tintura	Macroscópico, TLC, Punto de fusión, Cenizas totales I
Catharanthus roseus	Planta completa	Planta completa	Tintura	Macroscópico, Microscópico, HPLC, Materia ajena, Pérdida con el secado, Cenizas totales
Bryonia alba	Raíz	Raíz	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, ensayo químico, Pérdida con el secado, Cenizas totales
Sambucus nigra	Flor	Flor	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, Materia ajena, Pérdida con el secado, Cenizas totales, Ensayo
Mandragora officinalis	Raíz	Raíz	Tintura	Macroscópico, Microscópico, TLC, 2 ensayos químicos Materia ajena, Cenizas totales

Para todas las plantas anteriores, se hace adición de controles para comprobar los límites microbiológicos, metales pesados, pesticidas y micotoxinas. Para todas las plantas que contienen alcaloides se hacen ensayos para probar su ausencia. En un método simplificado nº 25 del Dr. Zimpel se mezclaron juntos 10 kg de planta y 10 kg de agua destilada y 0,05 kg de levadura. La mezcla se deja fermentando durante 3 semanas a una temperatura de aproximadamente 20-25 °C. A la mezcla (20 kg), se le añade 80 kg de agua destilada. Entonces se destila todo. El resultado tiene un alcohol aproximado del 6 %. Se añade un 0,4 % de etanol al 86 % de la mezcla. La concentración alcohólica total se baja al 20 % (v/v). El residuo del destilado se coloca en una estufa y se calienta a 400 °C hasta que se vuelve cenizas. Las cenizas y el destilado se mezclan juntos y luego se filtra. Sobre toda la tintura madre con efectos potencialmente toxicológicos de alcaloides se lleva a cabo un control de su ausencia total (de acuerdo con el ensayo 2.3.1 de la Farmacopea Europea).

Ejemplo del certificado de análisis de cada planta.

Producto	Drosera	Código de ensayo: EDRO.06
PROPIEDADES		
Apariencia	Edro.06	transparente
Olor	Edro 06	Típicamente oleoso-frutado, acre
Sabor	"	Típicamente salado, ligeramente acre-oleoso, picante

ES 2 628 223 T3

Producto	Drosera	Código de ensayo: EDRO.06
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	"
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	4,5-10,5	6,8
Contenido de etanol en % (v/v)	17-30	21
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,974
Residuo seco en % (p/p)	0,05-0,75	0,10
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,04
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Producto	Catharanthus roseus	Código de ensayo: ECATH.02
PROPIEDADES		
Apariencia	ECATH.02	transparente
Olor	ECATH.02	Leve a madera -herbáceo - terroso
Sabor	"	Amargo, picante, terroso-picante
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,5-13,00	10,2
Contenido de etanol en % (v/v)	16-30	20
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,973
Residuo seco en % (p/p)	0,05-0,80	0,36

ES 2 628 223 T3

Producto	Catharanthus roseus	Código de ensayo: ECATH.02
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)		
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)		
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Un ensayo adicional de la presencia de alcaloides utilizando GC-MS era negativo, es decir no había alcaloides detectables	

Producto	Mandragora officinalis	Código de ensayo: EMAN.02
PROPIEDADES		
Apariencia	EMAN.02	Transparente
Olor	EMAN.02	TÍPICAMENTE MADRÁGORA - Almendra
Sabor	"	TÍPICAMENTE MADRÁGORA - Almendra
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	8,2-10,8	10,4
Contenido de etanol en % (v/v)	17-22	21
Densidad relativa d 20 20	0,973-0,977	0,975
Residuo seco en % (p / p)	0,08-0,40	0,26
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,01
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)	<0,05	<0,01

ES 2 628 223 T3

Producto	Mandragora officinalis	Código de ensayo: EMAN.02
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	El ensayo para alcaloides siguiendo SOP,QK,034 (análogo de F,Eur, EXAM 2,3,1) con 10 ml evaporados hasta la esencia seca era negativo, es decir no había alcaloides	

Producto	Hydrastis canadensis	Código de ensayo: EHYD.04
PROPIEDADES		
Apariencia	EHYD.04	Transparente
Olor	EHYD.04	Específico de la especie leve a, madera-terroso
Sabor	"	Específico Rauth - amargo-terroso
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,3-11,9	8,8
Contenido de etanol en % (v/v)	17-30	21
Densidad relativa d 20 20	0,970-0,980	0,975
Residuo seco en % (p / p)	0,05-0,85	0,22
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,02
2-Propanol contenido en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	El ensayo para alcaloides siguiendo SOP,QK,034 (análogo de F,Eur, EXAM. 2,3,1) con 10 ml evaporados hasta la esencia seca era negativo, es decir no había alcaloides	

ES 2 628 223 T3

Producto	Sambucus nigra	Código de ensayo: ESAM 26.08
PROPIEDADES		
Apariencia	ESAM 26.08	Un poco verde-amarillo-marronáceo
Olor	ESAM 26.08	Aromático, dulzón
Sabor	"	Leve a picante-herbáceo, amargo, picante
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,5-13,00	11,5
Contenido de etanol en % (v/v)	16-30	19
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,977
Residuo seco en % (p/p)	0,15-1,20	0,53
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,1
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Producto	Tymus vulgaris	Código de ensayo: ETHY.05
PROPIEDADES		
Apariencia	ETHY.05	Marrón rojizo-amarillo-verde
Olor	ETHY.05	Típicamente aromático y picante
Sabor	"	picante y especiado, tomillo
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,0-12,00	10,4
Contenido de etanol en % (v/v)	16-30	19
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,977

ES 2 628 223 T3

Producto	Tymus vulgaris	Código de ensayo: ETHY.05
Residuo seco en % (p/p)	0,05-0,85	0,56
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,07
2-Propanol contenido en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Producto	Ephedra	Código de ensayo: EEPH 26.01
PROPIEDADES		
Apariencia	EEPH 26.01	Amarillo-verde pálido
Olor	EEPH 26.01	Aromático, dulce
Sabor	EEPH 26.01	Intenso picante-amargo, ligeramente acre
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	"
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	8,3-12,5	12,0
Contenido de etanol en % (v/v)	17-23	21
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,972-0,977	0,974
Residuo seco en % (p/p)	0,06-0,4	0,13
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1 KBE/ml	Cumple
Reacción con FeCl ₃ (HAB)	EEPH 26,01	Color naranja
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Un ensayo adicional de alcaloides sobre estearato de alcaloides 2002, ensayo 2,3,1 con 10 ml evaporados hasta la esencia seca era negativo, es decir no se detectaron alcaloides	Los ensayos de estabilidad siguientes y los resultados del análisis según los hallazgos del protocolo S/0225 permite una extensión de la fecha de caducidad e incluye 03,2010

ES 2 628 223 T3

Producto	Propóleo	Código de ensayo: EPRO.08
PROPIEDADES		
Apariencia	EPRO.08	Transparente
Olor	EPRO.08	Típicamente dulzón cera, ligeramente picante
Sabor	"	Típicamente dulzón cera, ligeramente amargo, picante
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	3,5-11,5	8,00
Contenido de etanol en % (v/v)	16-30	20
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,968-0,982	0,975
Residuo seco en % (p / p)	Máx. 0,40	0,19
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,1
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Producto	Amigdalá amara	Código de ensayo: EAMY 26.06
PROPIEDADES		
Apariencia	EAMY 26.06	Transparente
Olor	EAMY 26.06	Típicamente of amargo Almendras
Sabor	"	Típicamente of amargo Almendras, ligeramente picante
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,0-12,0	7,8
Contenido de etanol en % (v/v)	17-30	21
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,974

ES 2 628 223 T3

Producto	Amigdalá amara	Código de ensayo: EAMY 26.06
Residuo seco en % (p / p)	0,03-0,6	0,10
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Contenido de Metanol en % (v/v)	<0,1	0,1
Contenido de 2-Propanol en % (v/v)	<0,05	<0,01
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Producto	Bryonia alba	Código de ensayo: EBRY.05
PROPIEDADES		
Apariencia	EBRY.05	Transparente
Olor	EBRY.05	Dulzón, acre-frutado
Sabor	"	Amargo, picante
ENSAYO DE IDENTIDAD		
Cromatografía de película fina (TLC)	"	Cumple
Espectroscopia UV	"	Cumple
ENSAYO DE PUREZA		
Valor de pH	7,0-12,0	8,00
Contenido de etanol en % (v/v)	16-30	21
Densidad relativa d_{20}^{20}	0,970-0,980	0,975
Residuo seco en % (p / p)	0,1-1,00	0,33
Microbiología en KBE/ml	GKZ<1	Cumple
Evaluación:	En los puntos examinados anteriormente la muestra ensayada se corresponde con los requisitos fijados	
Comentarios	Ninguno	

Metodología del procedimiento

- 5 Tintura madre espagírica de plantas tratadas de acuerdo con el método del Dr. Zimpel: Drosera, Catharanthus roseus, Mandragora officinalis, Hydrastis canadensis, Sambucus nigra, Tymus vulgaris, Ephedra, Propóleo, Amigdalá amara, Bryonia alba.

- 10 Se mezclan 1-2 ml de todas las sustancias juntas de la tintura madre espagírica (1 ml para la producción de supositorios para niños pequeños menores de 36 meses, 2 ml para los supositorios para niños mayores de 36 meses). Este procedimiento da lugar a botellas con 10-20 ml de solución espagírica. La solución se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con un mezclador muy débil poniendo atención en no crear burbujas de aire e incorporar por tanto aire. La solución se deja en reposo durante aproximadamente 2 minutos y si empieza crear depósitos se hace una ligera agitación adicional (2-3 minutos). La velocidad de la mezcla debería ser igual a la que se utiliza para los cultivos celulares (casi la velocidad manual). Mientras tanto, en un baño de agua se funde la solución de Witepsol H®15 (masa de supositorio) en estas proporciones: La concentración de la mezcla como
- 15

ingrediente activo se supone que es de 0,1 g (10 g:100 g de la masa total = x: volumen de 1 g de supositorio). Se llenan dos tipos de supositorios: para niños menores de 36 meses se utiliza un supositorio de 1 g como máximo, mientras que para los niños mayores de 36 meses y para los adultos se utiliza un supositorio de 2 g.

5 Formación de supositorios para niños menores de 36 meses:

La proporción para cargar aproximadamente 98-100 unidades de supositorio de 1 g son: 10 g de solución espagírica por cada 90 gramos de Witepsol H® 15. La concentración de solución espagírica con respecto al peso de los supositorios debe ser igual al 10 %. (La diferencia de carga de número de unidades de supositorios depende de las condiciones y la contracción de la mezcla entre el peso y la solución espagírica). La concentración del principio activo en la mezcla es de 0,1 g por supositorio. (10 g: 100 g de peso total = x: 1 g volumen de un supositorio). La dosificación recomendada varía basándose en el peso y edad de los niños. La dosis máxima que se puede administrar diariamente es de 20 mg/kg. No exceder nunca la dosis de 2 supositorios por día para niños menores de 36 meses. Ejemplos de administración: -0 meses a 2 meses (peso mínimo de 5 kg a 8 kg): 1 supositorio al día de 0,1 g (20 mg/kg): -4 meses-6 meses (peso 9 kg/12 kg): 2 supositorios para un total de 0,2 gramos por día (20 mg/kg) -8-12 meses hasta 15 kg: 2 supositorios para un total de 0,2 gramos por día.

20 Formación de supositorios para niños de más de 36 meses y adultos:

La proporción es: 15 g de solución cada 80 gramos de Witepsol H®15 espagírico. Esta proporción puede cargar aproximadamente 48-50 unidades de supositorios individuales de 2 g. La concentración de la solución espagírica con respecto al peso de supositorios debe ser igual al 20 %. La concentración del principio activo en la mezcla es de 0,4 g para cada supositorio: (15 g: 100 g de peso total = x: volumen de un supositorio de 2 g). No exceder nunca la administración de una dosis de 2-3 supositorios por día (20-40 mg/kg por día). Antes de verter la solución espagírica en el Witepsol H®15 se tiene que hacer un control de la temperatura que no tiene que exceder los 38 °C. La masa del supositorio se tiene que fundir gradualmente y tener un aspecto, transparente, claro y uniforme. Después se tiene que verter la solución espagírica en la masa de la unidad de supositorio hasta que se termina la solución. Mientras se lleva a cabo el vertido puede señalarse que la solución de la masa de supositorios tiende a volverse lenta y luego blanca, un poco espesa y opalescente. La mezcla se debe agitar durante 30-45 segundos de manera que no se incorpore demasiado aire. En este punto es posible llenar los envases apropiados. Cuanto mayor es el tiempo que se toma para el llenado, mayor es la probabilidad de tener una contracción inapropiada del supositorio (y que no se completen las 2 últimas unidades de supositorio). Se tiene que evitar el rápido enfriamiento del supositorio. Es preferible que la operación se produzca a temperatura ambiente. Para sellar los supositorios es recomendable pero no imprescindible, esperar después de que la solución empiece a solidificarse en la superficie. El material no se debería cerrar con material que contenga metal (por ejemplo, aluminio). La vida en almacén del supositorio es aproximadamente de 2 años. Se tiene que almacenar en un sitio fresco y seco. La dosificación es de 1-3 supositorios por día, hasta un máximo de 5 al día dependiendo del peso y la edad (véase anteriormente). Las comprobaciones en el control de calidad que se van a llevar a cabo son: -comprobar cualquier goteo del envase de los supositorios y la parte de la cabeza del supositorio y que no contenga la presencia de líquido. -las comprobaciones son requeridas por la farmacopea.

Bibliografía:

- 45 1. De Boer, A. G., Moolenaar, F., de Leede, J. y Breimer, D. D. (1982). Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics* 7,285 - 311.[ISI][Medline]
2. Van Hoogdalem, E. J., De Boer, A. G. y Breimer, D. D. (1991). Pharmacokinetics of rectal drug administration. Part 1. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 21, 11-26. [ISI] [Medline]
- 50 3. Moës, A. (1980). Biodisponibilité des formes d' administration rectale. *Science and Technical Pharmaceutics* 9, 263-88.
4. Henrich, M. (1980). Clinical topography of the proctodeum. *Acta Anatomica* 106, 161-70. [ISI] [Medline]
5. Dellmann, H. D. & Brown, E. M. (1987). *Textbook of Veterinary Histology*, 3ª edn. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
- 55 6. Simanowski, U. A., Suter, P., Russel, R. M., Heller, M., Waldherr, R., Ward, R. et al. (1994). Enhancement of ethanol induced rectal mucosal hyper-regeneration with age in F344 rats. *Gut* 35, 1102-6. [Extracto/texto completamente libre]
7. Kakemi, K., Arita, T. & Muranishi, S. (1965). Absorption and excretion of drugs. XXV. On the mechanism of rectal absorption of sulfonamides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 13, 861-9.
- 60 8. Bahia, M. F. (1991). Absorption of some cephalosporins by rectal route in rabbits. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 130, 128-32. [Medline]
9. Nishimura, K. I., Nozaki, Y., Yoshimi, A., Nakamura, S., Kitagawa, M., Kakeya, N. et al. (1985). Studies, on the promoting effects of carboxylic acid derivatives on the rectal absorption of β -lactam antibiotics in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 33, 282-91.
- 65 10. Curry, S. H. (1977). *Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationship*, 2nd edn. Blackwell Scientific, Oxford.

11. Matsumoto, Y., Watanabe, Y., Tojima, T., Murakoshi, R., Murakawi, C. & Matsumoto, M. (1989). Rectal absorption enhancement of gentamicin in rabbits from hollow type suppositories by sodium salicylate or sodium caprylate. *Drug Design and Delivery* 4, 247-56. [Medline]
- 5 12. Yata, N., Higashi, Y., Murakami, T., Yamajo, R., Wu, W.M., Taku, K. et al. (1983). A possible mechanism of absorption promoters. *Journal of Pharmacobiodynamics* 6, S78.
13. Nishihata, T., Rytting, J. H., Higuchi, T., Caldwell, L. J. y Selk, S. J. (1984). Enhancement of rectal absorption of water-soluble antibiotics in dogs. *International Journal of Pharmaceutics* 21, 239-48.
14. Kakeya, N. (1985). Development of new adjuvants for enhanced rectal absorption. In *Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto*, p. 2711.
- 10 15. Kawashima, S., Nishiura, N., Noguchi, T. & Fujiwara, H. (1989). Studies on sustained-release suppositories. Effect of alginic acid addition on rectal absorption of bacampicillin in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 37, 766-70.
16. Nakanishi, K., Masukawa, T., Masada, M. & Nadai, T. (1994). Improvement of the rectal bioavailability of latamoxef sodium by adjuvants following administration of a suppository. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 17, 1496-500.
- 15 17. Van Hoogdalem, E. J., Geerts, J. A. M., De Boer, A. G. & Breimer, D. D. (1988). The influence of components on the rectal absorption of cefazolin in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40, 815-7. [ISI] [Medline]
18. Van Hoogdalem, E. J., Wackwitz, A. T. E., De Boer, A. & Breimer, D. D. (1989). 3-Amino-1-hydroxypropylidene-1,1-diphosphonate (APD): a novel enhancer of rectal cefoxitin absorption in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 41, 339-41. [ISI] [Medline]
- 20 19. Unowsky, J., Behl, C. R., Beskid, G., Sattler, J., Halpern, J. & Cleeland, R. (1988). Effect of medium chain glycerides on enteral and rectal absorption of β -lactam and aminoglycoside antibiotics. *Chemotherapy* 34, 272-6. [ISI] [Medline]
20. Briedigkeit, W., Güßres, E., Schneeweiss, B., Wachholz, E. y Wiegand, U. (1972). Zur Problematik einer rektalen Chloramphenikol-Applikation. *Pädiatrie und Grenzgebiete* 11, 241-51.
- 25 21. Farouk, A., Regdon, G., Mallalatif, G. y Abdel Hadi, I. A. (1984). Comparative study on ampicillin bioavailability from capsule and suppositories. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 54, 193-9. [Medline]
22. Sjöévall, J., Westerlund, D., Alvan, G., Magni, L., Nord, C. E. & Sjöéstad, J. (1984). Rectal bioavailability of bacampicillin hydrochloride in man as determined by reversed-phase liquid chromatography. *Chemotherapy* 30, 137-47. [ISI] [Medline]
- 30 23. Bergström, B. K. V., Bertilson, S. O. & Movin, G. (1988). Clinical evaluation of rectally administered ampicillin in acute otitis media. *Journal of International Medical Research* 16, 376-85.
24. Davis, S. S., Burnham, W. R., Wilson, P. & O'Brien, J. (1985). Use of adjuvants for enhancement of rectal absorption of cefoxitin in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28, 211-5. [Abstract/Free Full Text]
- 35 25. Van Hoogdalem, E. J., Wackwitz, A. T. E., De Boer, A. G., Cohen, A. F. & Breimer, D. D. (1989). Rate-controlled rectal absorption enhancement of cefoxitin by co-administration of sodium salicylate or sodium octanoate in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27, 75-81. [ISI] [Medline]
26. Pozzi, E., Luisetti, M. & Coppi, G. (1983). Sputum levels of erythromycin after rectal administration in adult patients with bronchitis. *Current Therapeutic Research* 33, 681-5.
- 40 27. De la Pierre, L., Acerbi, L., Gargantini, G., Manzoni, D. & Coppi, G. (1984). Livelli sierici di eritromicina dopo somministrazione rettale nella pratica pediatrica. *Giornale Italiano di Chemioterapia* 31, 229-32. [Medline]
28. Acerbi, L., De La Pierre, L., Perietti, L. & Coppi, G. (1983). Bioavailability studies of erythromycin administered by rectal route in paediatric patients. *Chemotherapy* 2, 200-2.
29. Strachunsky, L. S., Nazarov, A. D., Firsov, A. A. & Petrachenkova, N. A. (1991). Age dependence of erythromycin rectal bioavailability in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Spec.* N° 3, 321-3.
- 45 30. Luke, D. R., Foulds, G., Going, P. C., Melnik, G. & Lawrence, V. (1997). Rectal azithromycin in healthy subjects. In *Expanding Indications of the New Macrolides, Azalides and Streptogramins* (Zinner, S. H., Lowell, L. S., Acar, J. F. & Neu, H. D., Eds), pp. 474-7. Marcel Dekker, New York.
- 50 31. Bergan, T. & Arnold, E. (1980). Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. *Chemotherapy* 26, 231- 41. [ISI] [Medline]
32. Mattila, J., Männistö, P. T., Mätylä, R., Nykänen, S. & Lamminsivu, U. (1983). Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23, 721- 5. [Extracto/Texto completamente libre]
- 55 33. Liedtke, R. y Haase, W. (1979). Steady-state pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim in man after rectal application. *Arzneimittel-Forschung* 29, 345-9. [Medline]
34. Abd Ej-Gawad, A. H., Ramadan, E. y Nouh, A. T. (1988). Formulation and evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole suppositories. *Pharmaceutical Industry* 50, 257 -60.
- 60 35. Wagner, J. G., Carter, C. H. & Martens, I. J. (1968). Serum concentrations after rectal administration of lincomycin hydrochloride. *Journal of Clinical Pharmacology and the Journal of New Drugs* 8, 154 -63.
36. Wagner, J. G., Leslie, L. G. & Gove, R. S. (1969). Relative absorption of both tetracycline and penicillin G administered rectally and orally in aqueous solution. *Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie und Toxikologie* 2, 44-51.
37. Pfaff, G., Zimmermann, T., Lach, P., Yeates, R., Simon, G. & Wildfeuer, A. (1993). Pharmacokinetics and tolerance of fluconazole suppositories in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 43, 391-5. [Medline]
- 65 38. Joannides, L., Somogyi, A., Spicer, J., Heinzon, B., Tong, N., Franklin, C. et al. (1981). Rectal administration

- of metronidazole provides therapeutic plasma levels in postoperative patients. *New England Journal of Medicine* 305, 1569-70. [ISI] [Medline]
39. E. Bergogne-Berezina,* y A. Bryskierb : " The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application"; *The British Society for Antimicrobial Chemotherapy- Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1999) 43, 177-185©, 1999
- 5 40. <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/b/brywhi77.html>
41. <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/m/mandra10.html>
42. http://findarticles.com/p/articles/mi_g2603/is_0002/ai_2603000234/pg_1?tag=artBody;col1
43. <http://www.herbs2000.com/homeopathy/bryonia.htm>
- 10 44. <http://www.henriettesherbal.com/eclectic/kings/bryonia.html>
45. <http://www.naturalstandard.com/monographs/references/refs-bryonia.asp>
46. <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/ova/?q=node/544>
47. <http://fichas.infojardin.com/perennes-anuales/catharanthus-roseus-catarantus-pervinca-dominica.htm>
48. <http://www.drugdigest.org/DD/DVH/HerbsWho/0,3923,552391,%7CEuropean+Mandrake,00.html>
- 15 49. <http://www.vithoukias.com/content/view/104/9/lang,en/>
50. <http://www.pfaf.org/database/plants.php?Mandragora+officinarum>
51. http://www.ibiblio.org/pfaf/cgi-bin/arr_html?Mandragora+officinarum#WEBREFS
52. <http://ca.wikipedia.org/wiki/Pervinca>
53. Sandro Pignatti, *Flora d'Italia, Edagricole, Bologna 1982. ISBN 8850624492*
- 20 54. T.G. Tutin, V.H. Heywood et Alii, *Flora Europea, Cambridge University Press 1976. ISBN 052108489X*
55. R. Dujany (2004), 291 p., *Manuale pratico di omeopatia familiare e d'urgenza Red edizioni*
56. D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, V. Saint Jean., *Farmacologia e materia medica omeopatica Tecniche Nuove* (1999), 480 p
57. George Britton ,*The Biochemistry of Natural Pigments, By, Published by CUP Archive, 1983, ISBN 0521248922, 9780521248921, 366 p*
- 25 58. Dewick Paul M., *Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali, Piccin-Nuova Libreria 2000, 500 p.*
59. Capasso Francesco; Grandolini Giuliano; Izzo Angelo A. *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali, Springer Verlag 2006, XXX-1032 p., brossura, 3 ed.*
60. www.farmacovigilanza.org:
- 30 61. <http://www.valtaro.it/erbeofficiali/timo.php>
62. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&id e=209
63. <http://it.wikipedia.org/wiki/Propoli>
64. http://en.wikipedia.org/wiki/Rosy_Periwinkleouthern_Herbals_Limited
65. http://www.erbeofficiali.org/dati/q_scheda_res.php?nv_erba=MANDORLO
- 35 66. Sandro Pignatti, *Flora d'Italia, Edagricole, Bologna 1982. ISBN 8850624492*
67. T.G. Tutin, V.H. Heywood et Alii, *Flora Europea, Cambridge University Press 1976. ISBN 052108489X*
68. R. Dujany *Manuale pratico di omeopatia familiare e d'urgenza Red edizioni*
69. D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, V. Saint Jean *Farmacologia e materia medica omeopatica Tecniche Nuove*
- 40 70. Max tétau *La materia medica omeopatica clinica e associazioni bioterapiche IPSA Editore*
71. Paul M. Dewick "*Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali*", Edizione Italiana, Piccin2001
72. F.Capasso, G. Grandolini, A.A.Izzo, "*Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali*", Springer 2006
73. <http://www.farmacovigilanza.org>
74. <http://www.valtaro.it/erbeofficiali/timo.php>
- 45 75. www.infoerbe.it
76. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&id e=209
77. <http://it.wikipedia.org/wiki/Propoli>
78. http://en.wikipedia.org/wiki/Rosy_Periwinkleouthern_Herbals_Limited
79. http://www.erbeofficiali.org/dati/q_scheda_res.php?nv_erba=MANDORLO
- 50 80. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&id e=209
81. Marzio Pedretti, *l'erborista moderno: manuale teorico-pratico di fitoterapia con spiegazione dell'effetto farmacologico delle piante medicinali, Studio Edizione, 1998*
82. *The complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines, American Botanical Council Austin, Texas e in coll. Integrative Medicine Communicatins Boston, Massachusetts, 1998, Pag. 316-317*
- 55 83. http://www.pfaf.org/cgi-bin/pfaf/arr_html?Mandragora+officinarum (UK)
84. <http://www.pfaf.org/database/plants.php?Mandragora+officinarum>
85. http://www.ibiblio.org/pfaf/cgi-bin/arr_html?Mandragora+officinarum (US)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Unas formas farmacéuticas tipo supositorio de 1 a 2 gramos compuestas por una masa de supositorio y la siguiente tintura madre espagírica: Drosera, Ephedra, Hydrastis canadensis, Thymus vulgaris, Amigdala amara, Propóleo, Catharanthus roseus, Bryonia alba, Sambucus nigra, Mandragora officinalis.
2. Las formas farmacéuticas de supositorio de acuerdo con la reivindicación 1 en la que los compuestos espagíricos se producen utilizando el método del Dr. Zimpel en el que la planta se produce utilizando el método homeopático.
- 10 3. Las formas farmacéuticas de las reivindicaciones 1-3 que comprenden excipientes sólidos lipófilos semisintéticos.
4. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas en las que los excipientes utilizados son dispersables en agua, con y/o sin la presencia de tensioactivos no iónicos capaces de formar emulsiones O/A.
- 15 5. Las formas farmacéuticas de acuerdo de cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden excipientes seleccionados de entre polioxietileno, monoestearato de sorbitan, ésteres de ácidos grasos sorbitan, ésteres de ácidos grasos polioxietileno, lipófilos de glucogelatina o glucoestearato, excipientes semisintéticos.
- 20 6. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden ácidos grasos saturados, monoinsaturados, diglicéridos y triglicéridos y/o mezclas de los mismos.
7. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden uno o más de grasas, aceites vegetales hidrogenados, alcohol cetílico y mirístico como excipientes en la formulación.
- 25 8. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden mezclas de excipientes que no se funden a la temperatura rectal, pero que se separan por dispersión o disolución en el mucus rectal: por ejemplo, polietilenglicoles.
- 30 9. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden al menos uno de entre aceite de coco, aceite de palma, frutos secos, aceitunas, habas de soja, semillas, germen de trigo, girasol, semillas de algodón, sebo de vaca o aceite de sardinas.
- 35 10. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que se producen por un método en el que se utilizan diluciones homeopáticas que se corresponden con 1DH, 2 DH.
- 40 11. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden cualquier combinación de diluciones homeopáticas y mezclas de plantas espagíricas de acuerdo con el método del Dr. Zimpel y/o Krauss, que son adecuadas para fitoterapia, ayurvédica y otras formas de medicina alternativa y medicina alopática.
- 45 12. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas en la que la Ephedra es Ephedra distachya, Ephedra trifurcata, Ephedra nevadensis, Ephedra americana, Ephedra gerardiana Wall, Ephedra nebrodensis Tineo, Ephedra equisetina Bge.
13. Las formas farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprenden las partes aéreas, flores, hojas o raíces de Ephedra.