

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 844**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 36/19 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2014** **E 14183537 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2845589**

54 Título: **Composición para la prevención y tratamiento de migraña o dolor neuropático**

30 Prioridad:

06.09.2013 IT MI20131474

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

07.11.2018

73 Titular/es:

**FB HEALTH S.P.A. (100.0%)
Vie dei Sabini, 28
63100 Ascoli Piceno, IT**

72 Inventor/es:

**MARCHETTI, MARCO;
SCAPAGNINI, GIOVANNI;
PORCARO, PIERO y
DE GROSSI MAZZORIN, FEDERICO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 688 844 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención y tratamiento de migraña o dolor neuropático

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una composición para la profilaxis o tratamiento de migraña o dolor neuropático.

10 [0002] La presente invención se origina en el campo de suplementos dietéticos y fármacos a base de hierbas. De forma específica, la presente invención se refiere a suplementos dietéticos o fármacos a base de hierbas para prevenir o tratar migraña aguda o crónica o dolor neuropático.

15 **Técnica anterior**

[0003] La migraña es un síndrome de dolor de cabeza primario que afecta de aproximadamente un 16 a un 20 % de la población mundial. Se conocen dos tipos principales de migraña. La migraña clásica también conocida como migraña con aura afecta de aproximadamente un 7 a un 9 % de la población. Este tipo se caracteriza por un solo síntoma, tales como síntomas visuales, sensoriales y motores que aparecen antes del ataque de migraña. El otro tipo de migraña, sin aura, es más común y afecta de aproximadamente un 14 a un 16 % de la población. En la migraña común, el dolor de cabeza suele ser unilateral, pulsátil, con una intensidad de moderada a grave que puede durar de unas pocas horas a tres días.

20 [0004] Muchos pacientes tienen una susceptibilidad fácilmente diagnosticada para el desarrollo de dolores de cabeza por migraña para los que las terapias farmacológicas conocidas intentan prevenir o reducir el número de dolores de cabeza por migraña o mitigar sus efectos debilitantes en el paciente.

[0005] En la actualidad se usan numerosos principios activos bien conocidos en la profilaxis y paliación de la migraña y sus síntomas. Estos principios activos incluyen agentes bloqueadores de receptor beta-adrenérgico tales como propranolol (Diamond, S. *et al.*, Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache*, 22: 268-271, 1982), antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina (Ziegler, D.K. *et al.*, Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch. Neurol.*, 44: 486-489, 1987), antagonistas del calcio tales como flunarizina (Diamond, S. y Freitag, F.G. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. En: *New Advances in Headache Research*: 2. 349-254, 1991, Clifford Rose, F. Ed. Smith-Gordon: London), divalproex sódico (Hering, R. y Kuritzky, A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: A double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*, 12: 81-84, 1992), agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxeno sódico (Bellavance, A.J. y Meloche, J.P. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache*, 30: 710-715, 1990), ergotamina, dihidroergotamina (Young, W.B. Appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine: current perspectives. *Headache*, 37 (supl.1): S42-S45, 1997), y agonistas del receptor de serotonina-1d tales como sumatriptán (Cady, R.K. *et al.*, Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA*, 265: 2831-2835, 1991).

30 [0006] TASSORELLI ET AL: "Parthenolide is the component of tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine", *CEPHALALGIA*, vol. 25, n.º 8, 17 de marzo de 2005 (17-03-2005), páginas 612-621, desvela una actividad anti-migraña de la partenólida. El documento US2006/0263449 desvela que un extracto de *Andrographis paniculata* que contiene un 1-3 % en peso de andrografolida es eficaz contra la neuralgia causada por la espondilitis anquilosante. Sin embargo no se ha demostrado que ninguno de los principios activos mencionados anteriormente sea satisfactorio para conseguir una gestión o prevención eficaces de los ataques de migraña. Una situación similar se encuentra con el dolor neuropático.

35 [0007] El dolor neuropático es un dolor determinado por daño o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. El dolor neuropático se puede asociar con sensaciones anómalas denominadas disestesia, y dolor producido por estímulos normalmente no dolorosos (alodinia). El dolor neuropático puede tener componentes continuos y/o episódicos (paroxístico). El dolor neuropático generalmente se manifiesta como sensación de ardor o frío, sensaciones de "hormigueo", entumecimiento y picazón. El dolor nociceptivo se describe más comúnmente como dolor.

40 [0008] Aunque múltiples afecciones pueden generar dolor neuropático, un mecanismo subyacente común es la presencia de inflamación en el sitio del nervio o nervios afectados. Esta respuesta inflamatoria inicia una cascada de sucesos que dan como resultado un aumento de la perfusión local, aumento de la permeabilidad capilar y la concentración y activación de células inmunes innatas en el sitio de lesión, irritación o infección tisulares. El entorno neuroinflamatorio resultante puede causar la activación de microglía y astrocitos localizados en la médula espinal y el cerebro, que parecen desempeñar un papel prominente en la nocicepción. La inflamación en cualquier parte del cuerpo humano se acopla con dolor, debido a la liberación de mediadores inflamatorios tales como la prostaglandina E2 (PGE2), las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β y el factor de crecimiento nervioso (NGF). Estos

mediadores, producidos por células no neuronales o células inmunes, pueden estimular terminales de nocicepción en el tejido periférico para aumentar la sensibilidad al dolor.

5 [0009] En la actualidad, todavía existe una necesidad de obtener remedios adecuados para prevenir el desarrollo de ataques de migraña y dolor neuropático y para aliviar o remediar la sintomatología que nos acompaña.

[0010] Un objeto general de la presente invención es proporcionar nuevos agentes que sean herramientas útiles para la gestión de ataques de migraña y para tratar o prevenir también el dolor neuropático.

10 [0011] Un objeto adicional de la presente invención reside en la provisión de una composición para tratar o prevenir el dolor neuropático o la migraña.

[0012] También es un objeto de la presente invención la provisión de principios activos o sustancias de origen natural para prevenir o tratar la migraña o el dolor neuropático.

15 **Sumario de la invención**

[0013] De acuerdo con ciertos aspectos de la presente invención, los inventores han descubierto que la administración de una combinación o mezcla de terpenos y terpenoides seleccionados es eficaz para reducir la sintomatología que acompaña a los ataques de migraña y/o dolor neuropático.

25 [0014] Los inventores también han encontrado que la asociación de extractos de plantas que contienen terpenos seleccionados, especialmente una lactona sesquiterpénica, y terpenoides seleccionados como se definen en las reivindicaciones adjuntas, es eficaz en la profilaxis y/o tratamiento de ataques de migraña y/o dolor neuropático.

30 [0015] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona de ese modo una composición para uso en la profilaxis y/o tratamiento de migraña y/o dolor neuropático que comprende una lactona sesquiterpénica y un terpenoide, ambos en una cantidad eficaz y opcionalmente un vehículo comestible en la que la lactona sesquiterpénica es la partenólida y el terpenoide vegetal es andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos.

[0016] En ciertas realizaciones precedentes los terpenos y terpenoides son de origen vegetal.

35 [0017] Generalmente, el terpenoide es una lactona diterpenoide.

[0018] De acuerdo con ciertas realizaciones la composición de la invención contiene extractos o porciones de plantas o tejidos vegetales de plantas que contienen a) la lactona sesquiterpénica partenólida y b) una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos.

40 [0019] En algunas realizaciones los extractos de plantas que contienen la lactona sesquiterpénica y la lactona diterpenoide están en forma de extractos vegetales secos.

45 [0020] La combinación de la lactona sesquiterpénica partenólida y una planta terpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos o de extractos de plantas que comprenden tales ingredientes/componentes bioactivos, proporciona un efecto analgésico sinérgico en los ataques de migraña y en el dolor neuropático.

50 [0021] Generalmente, los componentes/ingredientes bioactivos sinérgicos de la composición pueden ser de origen vegetal.

55 [0022] De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende extractos de plantas o porciones vegetales de una planta que contienen una lactona sesquiterpénica, de forma específica partenólida, y una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos. La composición mencionada anteriormente es adecuada para uso en la prevención o tratamiento de un ataque de migraña y/o dolor neuropático.

[0023] En ciertas realizaciones, el terpenoide vegetal es andrografólido.

60 [0024] De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición de la invención es una composición farmacéutica, una fitomedicina, suplemento o agente nutracéutico que se puede introducir en el régimen dietético de un sujeto que es susceptible de ataques de migraña o dolor neuropático.

65 [0025] De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, se proporciona un producto o kit que contiene la lactona sesquiterpénica partenólida y una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la profilaxis o tratamiento de migraña o dolor neuropático.

[0026] Los inventores también han encontrado por primera vez que una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido, andrografólido especialmente, es activa en la profilaxis o tratamiento de migraña y/o dolor neuropático.

5 [0027] De acuerdo con ciertos aspectos, se proporciona una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos para uso en la profilaxis o tratamiento de migraña y/o dolor neuropático.

10 [0028] Ciertas características y ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

15 [0029]

Fig. 1 muestra gráficos de barras que ilustran el efecto sinérgico de una composición que contiene partenólida (PAR) y andrografólido (AND) en la secreción de citoquinas inflamatorias en microglía cultivada, de acuerdo con el Ejemplo 3.

20 Figs. 2 muestra barras gráficas que ilustran la actividad de unión ADN inferior observada en células de microglía con estimulación con LPS en presencia de una combinación de partenólida (PAR) y andrografólido (AND) de acuerdo con el Ejemplo 4.

Fig. 3 muestra gráficos de barras que ilustran el aumento dependiente del tiempo en la expresión de proteína Nrf2 en los extractos nucleares del Ejemplo 5, después de tratamiento con partenólida y andrografólido solos y en combinación.

25 Fig. 4 ilustra gráficos de barras que avalan el efecto sinérgico de un tratamiento con una composición que contiene partenólida (PAR) y andrografólido (AND) con respecto a hiperalgesia en el ensayo de formalina en ratas de acuerdo con el Ejemplo 6.

30 Fig. 5 muestra gráfico de barras que ilustra el efecto sinérgico de un tratamiento con una composición que contiene partenólida (PAR) y andrografólido (AND) en hiperalgesia inducida por nitroglicerina en el ensayo de formalina en ratas, de acuerdo con el Ejemplo 6.

Descripción detallada de la invención

35 [0030] De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, los inventores encontraron que la administración de la lactona sesquiterpénica partenólida con una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos, reduce el número de ataques de migraña y también la intensidad de la sintomatología correlacionada y el dolor neuropático.

40 [0031] De acuerdo con un primer aspecto la presente invención proporciona una composición para uso en la profilaxis y/o tratamiento de migraña y/o dolor neuropático que comprende una combinación sinérgica o mezcla de una lactona sesquiterpénica y una lactona diterpenoide y opcionalmente un vehículo comestible, en la que la lactona sesquiterpénica es el partenólida y el terpenoide vegetal se selecciona entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos.

45 [0032] Uno de los ingredientes o componentes bioactivos de la composición de la invención es la lactona sesquiterpénica partenólida.

50 [0033] La partenólida es una lactona sesquiterpénica que generalmente se extrae de *Tanacetum parthenium*, una planta también conocida como matricaria, un miembro de la familia Asteraceae.

[0034] De forma conveniente, las lactonas sesquiterpénicas adecuadas, tales como partenólida, se pueden obtener mediante extracción a partir de *Tanacetum parthenium*.

55 [0035] La extracción de la lactona sesquiterpénica partenólida de una parte de la planta de *Tanacetum parthenium* se puede realizar mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante extracción con bencina de la parte aérea de la planta tal como informan Bohlman y Zdero en *Phytochemistry* 1982; 21: 2543-49.

60 [0036] Un partenólida adecuado se puede obtener por extracción de hojas o flores de plantas que contienen, en la naturaleza, lactonas sesquiterpénicas tales como *Tanacetum parthenium*.

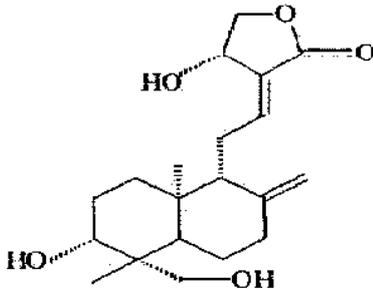
[0037] De acuerdo con ciertas realizaciones, la lactona sesquiterpénica partenólida está en forma de un extracto vegetal.

65 [0038] En ciertas realizaciones, un ingrediente de la composición de la invención es un extracto seco de *Tanacetum parthenium* también denominado Partenio, en particular un extracto de sus hojas. Generalmente, el extracto de

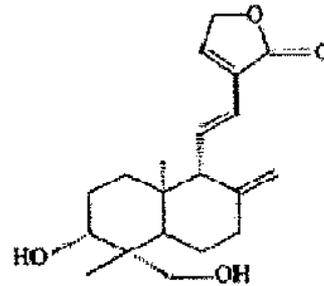
Tanacetum parthenium contiene la lactona sesquiterpénica partenólida como un principio activo.

- 5 [0039] Generalmente, se puede realizar la extracción de una lactona sesquiterpénica tal como partenólida de una planta tal como *Tanacetum parthenium*, con un disolvente orgánico polar. En ciertas realizaciones especialmente una partenólida adecuada, lactona sesquiterpénica, se obtiene por contacto de un tejido vegetal por ejemplo de *Tanacetum parthenium* en un disolvente orgánico polar seleccionado por ejemplo entre un alcohol C₁-C₃, éter, acetonitrilo, acetato de etilo, acetona o mezclas de los mismos. El etanol es un disolvente preferente debido a su toxicidad muy baja.
- 10 [0040] Generalmente, durante la extracción de partes de una planta, generalmente las hojas de *Tanacetum parthenium*, se ponen en contacto con un disolvente orgánico polar adecuado tal como etanol, y se dejan en reposo de modo que se permite que se produzca la extracción de lactonas sesquiterpénicas adecuadas tales como partenólida. Como alternativa los sesquiterpenos se pueden extraer con un disolvente orgánico polar en un aparato Soxhlet o aparato similar. El tejido vegetal útil para extracción puede estar recién preparado, seco o congelado y
15 puede estar en forma desmenuzada. Generalmente, el extracto vegetal que contiene lactonas sesquiterpénicas se separa del tejido vegetal y el disolvente se retira mediante técnicas convencionales. Después de la retirada del disolvente, el estrato básico restante que contiene lactonas sesquiterpénicas se puede purificar con técnicas convencionales, tales como cromatografía en columna, recristalización o extracción disolvente adicional. El extracto vegetal restante se puede extraer adicionalmente usando el mismo disolvente orgánico o disolventes alternativos.
- 20 [0041] El extracto que contiene lactona sesquiterpénica, especialmente partenólida, se puede usar como material primario para su procesamiento en una preparación farmacéutica acabada. A modo de ejemplo, el extracto se puede mezclar con un terpenoide de origen vegetal tal como andrografólido o un extracto vegetal que contiene andrografólido como principio activo y con al menos un excipiente y/o vehículo fisiológicamente aceptable para la
25 preparación de un fitomedicamento, suplemento o producto farmacéutico.
- [0042] De acuerdo con ciertas realizaciones, uno de los principios activos de la composición es un extracto seco de *Andrographis Paniculata*. Generalmente, el extracto de *Andrographis Paniculata* contiene una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxi-andrografólido y mezclas de los mismos.
- 30 [0043] En ciertas realizaciones, la lactona sesquiterpénica tal como partenólida o un extracto vegetal que contiene partenólida puede estar presente en la composición de la invención en una cantidad de un 0,001 a un 35 % en peso, de un 0,01 a un 20 % en peso o de un 0,1 a un 10 % en peso.
- 35 [0044] Una lactona diterpenoide seleccionada entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxi-andrografólido y mezclas de los mismos o un extracto vegetal, porción o tejido de una planta que contiene un terpenoide vegetal de ese tipo es un ingrediente/componente bioactivo de la composición de la invención.
- 40 [0045] Una lactona diterpenoide adecuada puede ser de origen vegetal o sintético.
- [0046] En ciertas realizaciones preferentes, la lactona diterpenoide es de origen vegetal, en particular se obtiene mediante extracción de una planta.
- 45 [0047] En cierta realización, la lactona diterpenoide vegetal está contenida o se extrae de *Andrographis paniculata*, una planta herbácea de la familia Acanthaceae. En particular, las hojas de *Andrographis paniculata* son ricas en los terpenoides de la composición de la invención.
- [0048] En ciertas realizaciones, la lactona diterpenoide está en forma de un extracto vegetal que contiene una lactona diterpenoide.
- 50 [0049] Generalmente, los terpenoides adecuados son las lactonas diterpenoides: andrografólido (a), neo-andrografólido (b), desoxiandrografólido (c) que tienen las siguientes fórmulas

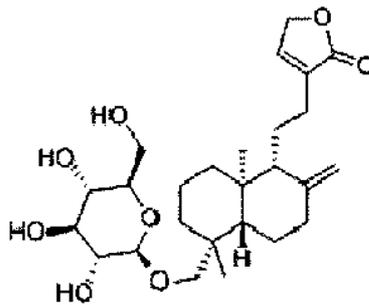
(a)



(b)



(c)



[0050] En ciertas realizaciones la lactona diterpenoide es andrografólido, una trihidroxi lactona insaturada que tiene la fórmula molecular de $C_{20}H_{30}O_5$.

5 **[0051]** Las lactonas diterpenoides vegetales de la composición de la invención se pueden obtener mediante extracción de sólido-líquido convencional de los componentes bioactivos, especialmente andrografólido, de una parte vegetal de una planta que contiene uno o más de los mismos, tal como *Andrographis paniculata*.

10 **[0052]** En el campo de extracción de plantas, se conocen bien métodos basados en técnicas de extracción para obtener las lactonas diterpenoides bioactivas mencionadas anteriormente y para separarlas a partir de fuentes naturales.

15 **[0053]** En general, las técnicas adecuadas para extraer los ingredientes bioactivos (a), (b) y (c) de porción de planta, en particular hojas, son las que se han descrito anteriormente en el presente documento para la extracción de partenólida de una parte de planta.

[0054] Los disolventes adecuados incluyen disolvente polar orgánico, en particular etanol.

[0055] La extracción en Soxhlet es una técnica adecuada para extraer y separar los terpenoides bioactivos de fórmulas (a), (b) o (c) a partir de fuentes naturales.

[0056] En general la muestra vegetal de *Andrographis paniculata* se puede poner en contacto con una o más porciones de un disolvente orgánico polar de los tipos que se han mencionado anteriormente, opcionalmente elevando la temperatura del sistema a un intervalo de 30 a 70 °C de modo que el calor aplicado al matraz de destilación alcance la calidad de extracción. Normalmente no es necesaria filtración después de la etapa de lixiviación. En ciertas realizaciones, el rendimiento de la muestra se puede aumentar mediante extracción simultánea en paralelo.

[0057] Una extracción de sólido-líquido adecuada de terpenoides de planta, en particular andrografólido es desvelada por R. Wong-kittipong *et al.*, en Solid-liquid extraction of Andrographolide from Plants-Experimental Study, Kinetic Reaction and Model; Sepn. Purifn. Technol. 40: 147-154. En ciertas realizaciones, el terpenoide mencionado anteriormente o un extracto vegetal, porción o tejido de una planta que contiene un terpenoide de planta de ese tipo puede estar presente en la composición de la invención en una cantidad de un 0,001 a un 35 % en peso, de un 0,01 a un 20 % en peso o de un 0,1 a un 10 % en peso.

[0058] Los inventores han encontrado que una mezcla de partenólida con una o más de las lactonas diterpenoides de planta que se han mencionado anteriormente, como tal o en forma de extractos herbales, atenúa la hiperalgesia, reduce la inflamación en el contexto neuronal, inhibe la ruta del factor nuclear kappa B (Nf-kb) pro-inflamatorio, y la activación de la ruta de Nrf2 anti-inflamatorio.

[0059] Por medio de acciones de ese tipo, la composición de la invención es eficaz para prevenir y tratar el dolor neuropático agudo y recurrente y los ataques de migraña.

[0060] En general, la asociación de un extracto de *Tanacetum parthenium* y un extracto de *Andrographispaniculata* inhibe de forma inesperada la activación de Nf-kb y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, e induce la translocación de Nrf2 y sus genes anti-inflamatorios relacionados, en un modelo celular de inflamación. Además, se ha mostrado que la mezcla de los extractos mencionados anteriormente tiene la capacidad de reducir de forma eficaz la hiperalgesia y el dolor neuropático, en un modelo de migraña *in vivo* bien establecido. Los inventores encontraron de forma sorprendente que la asociación de partenólida con al menos uno de terpenoides de planta seleccionados entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido, da como resultado una actividad sinérgica contra la migraña y el dolor neuropático.

[0061] Además, la asociación de ingredientes bioactivos de la composición de la invención reduce la incidencia de migraña recurrente.

[0062] En general, con los términos ingredientes o componentes bioactivos de la composición se designan las lactonas sesquiterpénicas y/o las lactonas diterpenoides que se han mencionado anteriormente.

[0063] El solicitante ha encontrado de forma sorprendente evidencias científicas de sinergia de los componentes bioactivos de la composición de la invención con respecto a parámetros biológicos mensurables específicos, tanto al nivel de la célula como del organismo.

[0064] En el presente contexto, con la expresión "sinergia o actividad sinérgica" se pretende hacer referencia a una actividad que es superior a la suma de las actividades del ingrediente bioactivo cuando se toma solo. De forma específica, la sinergia se produce cuando al menos dos componentes bioactivos interactúan en formas que aumentan o amplían uno o más efectos, o efectos secundarios, de los mismos. Por lo tanto, en ocasiones dos componentes o fármacos bioactivos que producen efectos abiertamente similares producirán una exageración o disminución de los efectos cuando se usan de forma simultánea, y una evaluación cuantitativa es necesaria para distinguir estos casos de la acción simplemente aditiva (Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. J Pharmacol Exp Ther. Sep de 2001; 298 (3): 865-72).

[0065] Los efectos biológicos en los que se han centrado los inventores son: 1) inhibición de la activación de nfkB y posterior reducción de inducción de citoquinas pro-inflamatorias; 2) población positiva de nrf2 y posterior inducción de genes antioxidantes y anti-inflamatorios.

[0066] La definición farmacológica de sinergia, cuando se traduce en términos de sucesos moleculares, a menudo se refiere a la capacidad de dos sustancias bioactivas que producen sinergia para aumentar las funciones celulares obteniendo rutas que originalmente son distintas pero que convergen a los niveles más elevados en las actividades celulares elementales que coinciden con el mismo programa celular principal. En otras palabras, si hay dos maneras para que una célula evite la muerte controlada por dos rutas A y B sin relacionar o mínimamente relacionadas, es probable que la potenciación solamente de A o B mediante dos sustancias bioactivas se produzca a la saturación de la ruta en dosis más elevadas, y por lo tanto, un efecto combinado que es menos que aditivo. La estimulación total

de A y B, en su lugar, podría producir aditividad o incluso sinergia (a) porque todas las actividades que llevan a esa respuesta están ocupadas, (b) porque las comunicaciones cruzadas que se producen cuando las rutas convergen pueden llegar a estar mutuamente potenciadas, o, por último, (c) porque la activación sincronizada de ambas permite que la célula se mueva en etapas de actividad separadas pero secuenciales.

5 **[0067]** De acuerdo con ciertos aspectos, la presente invención proporciona una composición para uso en la profilaxis o tratamiento de migraña o dolor neuropático que comprende una combinación sinérgica de un extracto seco de *Tanacetum parthenium* y un extracto seco de *Andrographis paniculata*.

10 **[0068]** El modelo usado por los inventores se ha diseñado para demostrar que un extracto de *Tanacetum parthenium*, titulado en partenólidas, y un extracto de *Andrographis paniculata*, titulado en andrografólidos, o una combinación/mezcla de partenólida y un terpenoide de planta seleccionado entre andrografólido, neo-andrografólido y desoxiandrografólido, tienen una actividad sinérgica en la prevención de ataques de migraña, y más generalmente, dolor neuropático, incluso porque cada uno de ellos activa una ruta de respuesta celular a la inflamación y facilitan la modulación de genes anti-inflamatorios. Con más detalle, tienen, en una forma sinérgica, una capacidad específica para inhibir la actividad de Nf-kb y para reducir la expresión de citoquinas, y la capacidad para inducir la actividad de Nrf2 y para sobreexpresar niveles intracelulares de genes anti-inflamatorios y antioxidantes.

15 **[0069]** Además los dos extractos de plantas de la composición son sinérgicos en la reducción de sintomatología de hiperalgesia y dolor, inducida mediante ensayo de formalina (un modelo de rata bien establecido de dolor somático persistente) seguido por administración de nitroglicerina (usada ampliamente para investigar las correlaciones neurobiológicas del dolor por migraña) en roedores.

20 **[0070]** Se ha mostrado que un extracto de *Tanacetum parthenium* y un extracto de *Andrographis paniculata* cuando se combinan por ejemplo en una mezcla, tienen la capacidad de reducir la hiperalgesia y el dolor neuropático de forma eficaz, en un modelo de migraña *in vivo* bien establecido. Por medio de una acción de ese tipo, la fórmula objeto de la presente solicitud es eficaz para disminuir la incidencia de migraña recurrente, prevenir los ataques de migraña, y en general para la reducción del dolor neuropático.

25 **[0071]** Generalmente, la composición de la invención ejerce un efecto preventivo, a medio/largo plazo de la entrada sistemática, para retrasar, prevenir y tratar parcialmente la migraña.

[0072] Además, la composición de acuerdo con la presente invención se usa para reducir la tensión muscular.

30 **[0073]** En ciertas realizaciones, uno o más de los principios activos de la composición de la invención que se han desvelado anteriormente se proporcionan en forma de extractos vegetales secos.

[0074] En ciertas realizaciones, la composición de la invención comprende adicionalmente principios activos adicionales.

35 **[0075]** En ciertas realizaciones, la composición de la invención comprende adicionalmente un ingrediente bioactivo adicional seleccionado entre riboflavina, magnesio, Co-Q10 y mezclas de los mismos.

40 **[0076]** En ciertas realizaciones, la composición de la invención incluye adicionalmente una o más vitaminas, tal como vitaminas del grupo B, niacina, vitamina A, vitamina C, vitamina PP y otras.

[0077] De acuerdo con algunas realizaciones la composición de la invención también incluye uno o más micronutrientes y/o minerales o micronutrientes tales como sales de Mg, K, Na, Zn, Fe, Cr, Se, Mn y otros.

45 **[0078]** El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a un vehículo, excipiente, diluyente, o adyuvante con el que se administra la asociación de ingredientes terapéuticos o activos. Se contempla cualquier vehículo y/o excipiente adecuado para la forma de preparación deseada para su administración a seres humanos para uso con los compuestos que se desvelan en el presente documento.

50 **[0079]** Para fines de la presente solicitud, el término "comestible" pretende indicar materiales de calidad alimentaria que están aprobados por las autoridades reguladoras para su uso en aplicaciones farmacéuticas o alimentarias.

[0080] Generalmente, un vehículo comestible adecuado es un vehículo fisiológica o farmacéuticamente aceptable.

55 **[0081]** Las composiciones de la presente invención incluyen cualquier composición preparada por mezcla de la asociación de principios activos de origen vegetal de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de ese tipo son adecuadas para uso nutricional, farmacéutico o dietético en un mamífero, de forma específica en seres humanos.

60 **[0082]** El vehículo puede adquirir una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos. Para preparar las composiciones para forma

- de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios nutricionales o farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, con las preparaciones orales sólidas siendo preferentes con respecto a las preparaciones líquidas.
- 5
- [0083]** En ciertas realizaciones, los extractos o ingredientes bioactivos contenidos en la composición de la presente invención se pueden combinar como los principios activos en mezcla íntima con un vehículo comestible y/o excipiente adecuado de acuerdo con técnicas farmacéuticas/nutricionales o procesamiento de alimentos convencionales.
- 10
- [0084]** Una vía de administración de la composición de la invención a modo de ejemplo es la vía oral.
- 15
- [0085]** Las composiciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia o procesamiento de alimentos.
- 20
- [0086]** Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsión, polvos, y como formulaciones de liberación sostenida.
- [0087]** Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas convencionales.
- 25
- [0088]** En ciertas realizaciones, las composiciones o preparaciones de ese tipo de la invención pueden contener al menos un 0,1 por ciento de cada uno de los ingredientes/sustancias bioactivos. El porcentaje de principio activo en estas composiciones puede variar, por supuesto, y de forma conveniente puede estar entre aproximadamente un 1 por ciento y aproximadamente un 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en las composiciones de ese tipo es tal que se obtendrá una dosificación profiláctica o terapéuticamente eficaz.
- 30
- [0089]** Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo que se ha mencionado anteriormente, un vehículo líquido tal como un aceite graso.
- 35
- [0090]** En ciertas realizaciones, la composición de la invención incluye adicionalmente uno o más componentes adicionales, tales como aditivos, cargas, estabilizantes, agentes emulsionantes, texturizantes, filmogénicos, plastificantes, humectantes, y espesantes.
- 40
- [0091]** Otros materiales diversos pueden estar presentes en forma de revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como un agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja. Para prevenir la descomposición durante el tránsito a través de la parte superior del tracto gastrointestinal, la composición puede ser una formulación revestida entérica.
- 45
- [0092]** En algunas realizaciones, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención los ingredientes bioactivos se formulan generalmente en unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede contener de 0,1 a 1000 mg de principio activo o extracto de planta por unidad de dosificación para administración diaria.
- 50
- [0093]** En algunas realizaciones, las cantidades eficaces para formulación dependerán de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del individuo y la respuesta a la asociación de principios activos. En algunas realizaciones, la dosis está en el intervalo de un 0,001 % en peso a aproximadamente un 60 % en peso de la formulación.
- 55
- [0094]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición de la invención es un fármaco a base de hierbas es decir un producto que contiene materiales de plantas o partes de plantas como principios activos en el estado sin procesar o procesado y uno o más vehículos.
- 60
- [0095]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición de la invención es un producto suplementario o nutricional.
- [0096]** Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente para ilustrar la presente invención.
- 65

Ejemplo 1

[0097] Composición sinérgica para prevenir o tratar migraña de la siguiente formulación:

Principio activo	Intervalo de dosificación
<i>Andrographis Paniculata</i> (extracto seco)	50-500 mg
<i>Tanacetum Parthenium</i> (extracto seco)	50-500 mg

5

Ejemplo 2

[0098] Una composición para la prevención y tratamiento de migraña que tiene la siguiente formulación:

Principio activo	Intervalo de dosificación:
<i>Andrographis Paniculata</i> (extracto seco)	50-500 mg
<i>Tanacetum Parthenium</i> (extracto seco)	50-500 mg
Magnesio (hidróxido)	100-600 mg
Coenzima Q10	5-400 mg
Riboflavina	5-800 mg

10

Ejemplo 3

Evidencia experimental

15 Efecto de una composición que contiene partenólida y andrografólido en la secreción de citoquinas inflamatorias en microglía cultivada.

20 [0099] La microglía, uno de los tipos de células de la glía en el SNC, es un componente integral importante de la red de células de la neuroglía. Existe una evidencia acumulativa de que la microglía está implicada en una diversidad de procesos fisiológicos y patológicos en el cerebro mediante interacción con neuronas y otras células de la glía y a través de producción de sustancias biológicamente activas tales como factores de crecimiento, citoquinas, y otros factores. Recientemente se ha reconsiderado el papel de la inflamación en la activación de la microglía como un agente causal potencial de los ataques de migraña, y los fármacos que bloquean la activación de las células de la glía y la posterior liberación de sustancias neuroexcitatorias/neuroinflamatorias podría tener potencial terapéutico en el tratamiento de migraña aguda y su prevención.

30 [0100] Se usó microglía de rata primaria de ScienCell Research Laboratories. Las células se trataron previamente o no durante 1 h con 5 µm de partenólida, 5 µm de andrografólido o 5 µm de partenólida + andrografólido, y a continuación se expusieron a 500 ng/ml de LPS durante otras 24 h. IL-1β, IL-6 y TNF-α se detectaron mediante kits de ELISA adquiridos en Abcam, Cambridge, (MA) USA. Los datos se expresan como media ± ETM, n = 4; *p < 0,001 con respecto a LPS, **p < 0,001 con respecto a partenólida o andrografólido solo.

35 [0101] En primer lugar, una exposición de 24 h de células de microglía a 500 ng/ml LPS indujo la secreción máxima de IL-1β, IL-6 y TNF-α, todos los cuales se liberan en pequeñas cantidades en condiciones basales, como se muestra en la Fig. 1.

40 [0102] El lipopolisacárido aumentó fuertemente la secreción de citoquinas. La incubación previa (1 h) con 5 µm de partenólida o 5 µm de andrografólido 5 µm redujo de forma significativa la secreción de citoquina estimuladas con LPS. De forma sorprendente después de un periodo de incubación de 1 h con una composición con la combinación (mezcla) de partenólida + andrografólido, redujo de forma drástica la secreción de IL-1β, IL-6 y TNF-α, lo que demuestra un efecto sinérgico de los dos compuestos en la inhibición de producción de citoquinas.

Ejemplo 4

45 Evidencia experimental

Partenólida y Andrografólido reducen la actividad de unión a ADN de NF-kB p65 en microglía cultivada

50 [0103] Muchos estudios encontraron que la ruta de NF-kB desempeñó un papel fundamental en la etiogénesis de los ataques de migraña. La familia NF-kB de factores de transcripción desempeña un papel fundamental en la regulación de la expresión de una gran diversidad de genes, en particular en los procesos inflamatorios, incluidas citoquinas tales como IL-1β, IL-6 y TNF-α.

55 [0104] Para evaluar la capacidad de la composición sinérgica de la invención para inhibir la actividad de nf-kb en células de microglía de rata, los inventores usaron el Ensayo de Actividad de Unión a ADN de NF-kB p65 con el kit

de ELISA de factor de transcripción p65 de TransAM (Active Motif, Carlsbad, CA). Las células se estimularon con 500 ng/ml de LPS en presencia y ausencia de 5 μ m de partenólida, 5 μ m de andrografólido o una combinación de 5 μ m de partenólida + andrografólido, durante 12 horas, de acuerdo con la invención. A continuación, se determinó la actividad de unión a ADN de NF-kB p65.

5 [0105] Cada barra representa la media \pm DT (n = 4). *p < 0,001 con respecto a LPS, **p < 0,001 con respecto a partenólida o andrografólido solos. 12 horas después la estimulación con LPS favoreció de forma notable la actividad de unión a ADN de NF-kB p65. Sin embargo, una actividad de unión ADN inferior se observó en células de microglía con estimulación con LPS en presencia tanto de partenólida (PAR) como de andrografólido (AND), como se muestra en la Fig. 2. De forma sorprendente, la combinación de PAR + AND redujo en gran medida la actividad de unión a ADN de NF-kB p65, lo que demuestra un efecto sinérgico conseguido por la combinación de los dos compuestos.

Ejemplo 5

15 Evidencia experimental

Activación de expresión de Nrf2 en astrocitos mediante partenólida o/y andrografólido

20 [0106] Los astrocitos cultivados se expusieron a Partenólida (PAR), Andrografólido (AND) o una combinación de los dos compuestos, de acuerdo con la invención, a la concentración final de 5 μ M para evaluar la expresión de la proteína Nrf2 en el tiempo.

25 [0107] Los astrocitos de tipo 1 de rata (DI TNC1) se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA, USA) y se cultivaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se cultivaron en matraces de 75 cm² y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera húmeda de aire y un 5 % de CO₂.

30 [0108] Las células confluentes se expusieron a Partenólida, Andrografólido o una combinación de los dos compuestos a la concentración final de 5 μ M, para diferentes tiempos (0, 1, 3, 6 y 12 h). Los astrocitos se lavaron dos veces con PBS 1X. A continuación las células se cosecharon en 1 ml de PBS 1X y se centrifugaron a 3000 rpm durante 3 min a 4 °C. El sedimento celular se volvió a suspender con cuidado en 200 μ l de tampón frío que contenía HEPES 10 mM (pH 7,9), KCl 10 mM, EDTA 0,1 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, y cóctel inhibidor de proteasa completa (Roche, Mannheim, Alemania). A continuación el sedimento se incubó en hielo durante 15 min para permitir que las células se hincharan. Después de este periodo de tiempo, se añadieron 15 μ l de NP-40 al 10 % y el tubo se agitó de manera vorticial durante 10 s. A continuación el homogenado se centrifugó a 3000 rpm durante 3 min a 4 °C y el sedimento nuclear se volvió a suspender en 30 μ l de tampón frío que consistía en HEPES 20 mM (pH 7,9), NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, e inhibidores de proteasa. A continuación el sedimento se incubó en hielo durante 15 min y se sometió a agitación vorticial durante 10-15 s cada 2 min. Por último el extracto nuclear se centrifugó a 13.000 rpm durante 5 min a 4 °C. El sobrenadante que contenía las proteínas nucleares se resolvió mediante gel de SDS-poliacrilamida y se sometió a análisis de inmunotransferencia puntual usando anticuerpos anti-Nrf2 (dilución a 1:500) y anti-Sp1 (dilución a 1:500).

45 [0109] Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento con partenólida produjo un aumento dependiente del tiempo significativo en la expresión de proteína Nrf2 en los extractos nucleares. La cuantificación de tres transferencias puntuales independientes, mostró que después de 1 h de exposición a Par 5 μ M, la expresión de Nrf2 aumentaba de forma significativa y permanecía con regulación positiva hasta 12 h, mientras que los niveles del factor de transcripción constitutivo Sp1 eran estables. El andrografólido indujo un incremento menor de la Nrf2 nuclear. La combinación de los dos compuestos indujo la expresión de Nrf2 de una forma masiva.

50 [0110] El experimento demuestra que una combinación de PAR y AND activa en gran medida la ruta de Nrf2 y en consecuencia, expresa genes de defensa y de reparación, como las enzimas de desintoxicación de tipo II. Además los ensayos muestran un efecto sinérgico de la combinación de los dos compuestos (PAR y AND) en la capacidad para activar esta ruta de señalización.

Ejemplo 6

55 Evidencia experimental

Respuesta del comportamiento de ratas a ensayo de formalina en condición basal y después de administración de nitroglicerina.

60 [0111] El ensayo de formalina es un modelo de rata bien establecido de dolor somático persistente. Después de la inyección de 100 μ l de formalina al 1 % en la superficie plantar de la pata trasera derecha, los animales se colocaron, de uno en uno, en una cámara de observación de Plexiglas (10 9 20 9 24 cm) en la que un espejo (con un ángulo de 45) permitía la observación sin impedimentos de las patas del animal. Se hizo el recuento del número total de encogimientos/sacudidas por min durante el periodo de 1 a 5 min después de la inyección (fase 1) y, posteriormente, durante periodos de 1 min a intervalos de 5 min durante el periodo de 15 a 60 min (fase 2) después de inyección de

formalina. Los encogimientos/sacudidas, caracterizados como una retirada rápida y breve o flexión de la pata inyectada, se identificaron fácilmente. La inyección de formalina incompleta constituyó un criterio de exclusión para el estudio. El efecto analgésico del partenólida y andrografólido se evaluó mediante la comparación de la respuesta al ensayo de formalina de ratas tratadas con agentes fitoquímicos con respecto a ratas sin tratar, en condiciones basales y después de administración de nitroglicerina (NTG) (4 h después de la administración).

[0112] La administración sistémica de NTG, un dador de NO, provoca ataques de migraña de tipo espontáneo en los pacientes con migraña. La NTG también induce la condición de hiperalgesia en la rata, a través de la activación de estructuras espinales y del bulbo raquídeo implicadas en la nocicepción. Como tal, la NTG se ha usado ampliamente para investigar las correlaciones neurobiológicas del dolor por migraña, en roedores. En la presente investigación los inventores usaron ratas Sprague-Dawley macho adultas, con un peso de 180-220 g. Las ratas se dividieron de forma aleatoria en grupos formados por 4-6 animales cada uno, y se sometieron a los siguientes protocolos experimentales. La nitroglicerina (Astra Company, Italia), disuelta en solución salina de alcohol y propilenglicol, se inyectó por i.p. a una dosis de 10 mg/kg. Grupos experimentales

- Control: inyección i. p. de solución salina 4 h antes del ensayo de formalina;
- Partenólida (PAR): inyección i. p. de suspensión salina de extracto de *Tanacetum parthenium* (titulado en partenólida) 50 mg/kg, 4 h antes del ensayo de formalina;
- Andrografólido (AND): inyección i. p. de suspensión salina de extracto de *Andrographis paniculata* (titulado en andrografólidos) 50 mg/kg, 4 h antes del ensayo de formalina;
- PAR + AND: inyección i.p. de suspensión salina de los dos compuestos 25 mg/kg de PAR+ 25 mg/kg de AND, 4 h antes del ensayo de formalina;
- NTG: inyección i.p. de NTG (10 mg/kg) 4 h antes del ensayo de formalina;
- PAR/NTG: inyección i.p. de NTG (10 mg/kg) y PAR (50 mg/kg) 4 h antes del ensayo de formalina
- AND/NTG: inyección i.p. de NTG (10 mg/kg) y AND (50 mg/kg) 4 h antes del ensayo de formalina
- PAR + AND/NTG: inyección i.p. de NTG (10 mg/kg) y PAR (25 mg/kg) + AND (25 mg/kg) 4 h antes del ensayo de formalina

[0113] En el ensayo de formalina, se hizo el recuento del número total de encogimientos/sacudidas por inyección de formalina en las fases I y II del ensayo de formalina, como se ha descrito anteriormente. Las diferencias entre grupos se analizaron con el ensayo t de Student y un nivel de probabilidad de < 5 % se contempló como valioso.

[0114] La inyección de formalina dio como resultado un patrón de encogimientos/sacudidas de la pata inyectada bifásico, habitual, altamente confiable, siendo caracterizado por una fase aguda inicial de nocicepción dentro de los primeros 5 min, seguido de una respuesta tónica prolongada de 15 a 60 min después de inyección de formalina. La administración tanto de partenólidas como de andrografólidos redujo el comportamiento nociceptivo en ambas fases del ensayo de formalina como se muestra en la Fig. 5.

[0115] De forma sorprendente, la combinación de And + Par mostraba la actividad más fuerte. *p < 0,05 con respecto al grupo de For. ** p < 0,05 con respecto a For + And y For + Par. Los datos se expresaron como media ± DT.

[0116] La administración de NTG, 4 horas antes del ensayo de formalina, aumentó de forma significativa el número total de encogimientos/sacudidas en la fase II del ensayo de formalina. El tratamiento previo tanto con partenólidas como con andrografólidos inhibió de forma eficaz el comportamiento nociceptivo inducido por la administración de NTG durante la fase II del ensayo (Fig. 6). La combinación de And + Par de nuevo mostró la actividad más fuerte. *p < 0,05 con respecto al grupo Ntg/For. ** p < 0,05 con respecto a Ntg/For + And y Ntg/For + Par. Los datos se expresaron como media ± DT.

Ejemplo 7

[0117] Un comprimido para la profilaxis de la migraña y para reducir la tensión muscular que tiene la siguiente composición

Extracto seco de Partenio (<i>Tanacetum parthenium</i>)	150 mg
Extracto seco de <i>Andrographis paniculata</i>	100 mg
Magnesio	281,25 mg
Coenzima Q	20 mg
Vitamina B 2	4,8 mg

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición para uso en la profilaxis y/o tratamiento de migraña y/o dolor neuropático que comprende una lactona sesquiterpénica y una lactona diterpenoide en una cantidad eficaz y un vehículo comestible en la que la lactona sesquiterpénica es la partenólida y la lactona diterpenoide se selecciona entre andrografólido, neo-andrografólido, desoxiandrografólido y mezclas de los mismos.
- 10 **2.** Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la lactona sesquiterpénica partenólida está contenida en un extracto vegetal de *Tanacetum parthenium*.
- 3.** Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que la lactona sesquiterpénica partenólida está en forma de un extracto vegetal.
- 15 **4.** Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que la lactona diterpenoide está contenida en un extracto vegetal de *Andrographis paniculata*.
- 5.** Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 en la que la lactona diterpenoide está en forma de un extracto vegetal.
- 20 **6.** Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que la lactona diterpenoide es andrografólido.
- 7.** Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende adicionalmente un principio activo adicional seleccionado entre riboflavina, magnesio, Co-Q10 y mezclas de los mismos.
- 25 **8.** Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la forma de un comprimido o de un polvo opcionalmente encapsulado.
- 30 **9.** Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de una fitomedicina, suplemento, fármaco nutracéutico o herbal.
- 10.** Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una combinación sinérgica de un extracto seco de *Tanacetum parthenium* y un extracto seco de *Andrographis paniculata*.
- 35

FIG 1

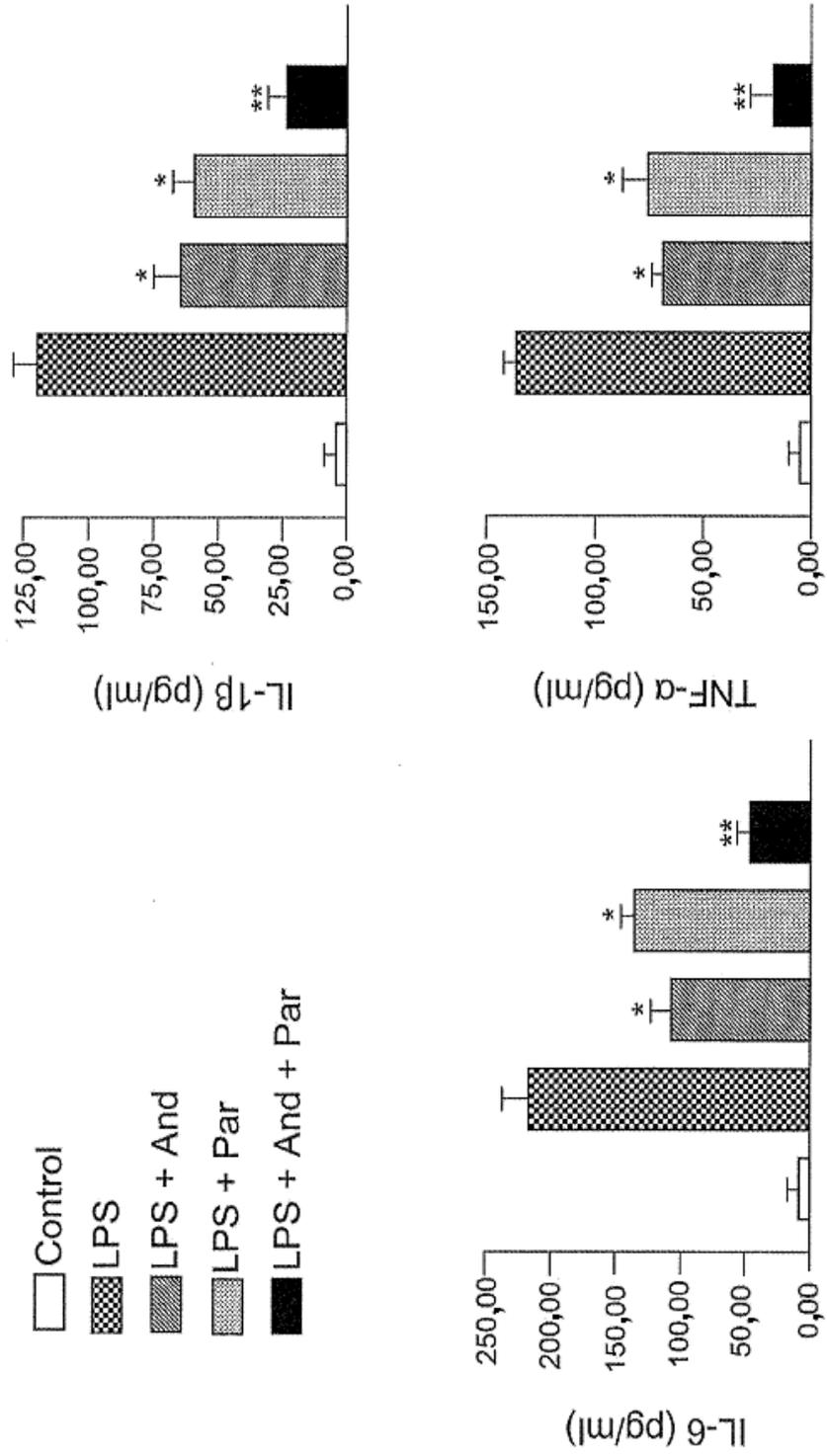
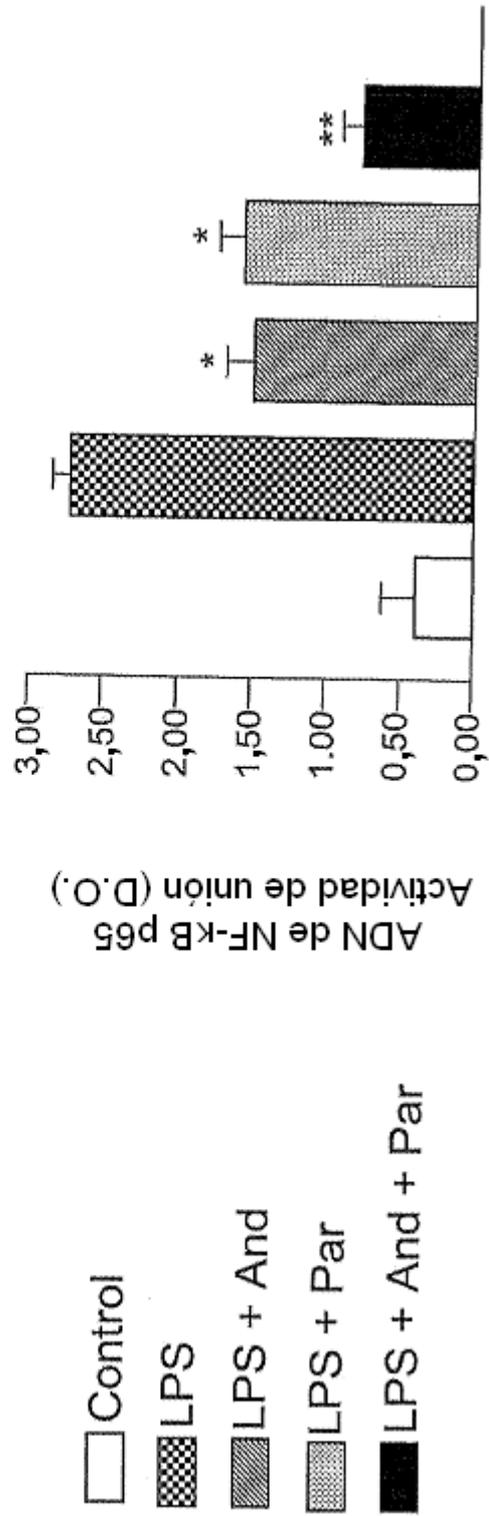


FIG 2



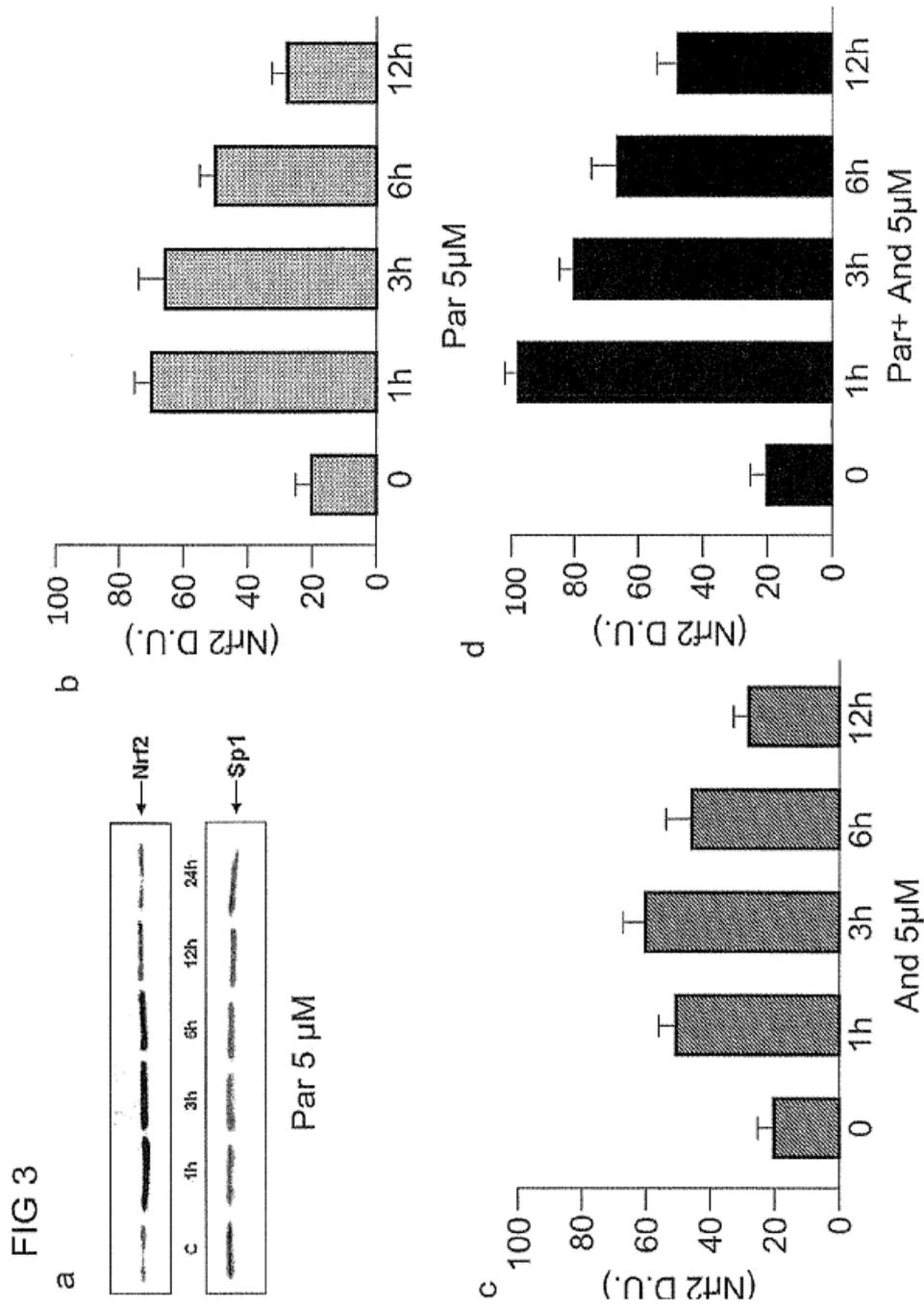


FIG 4

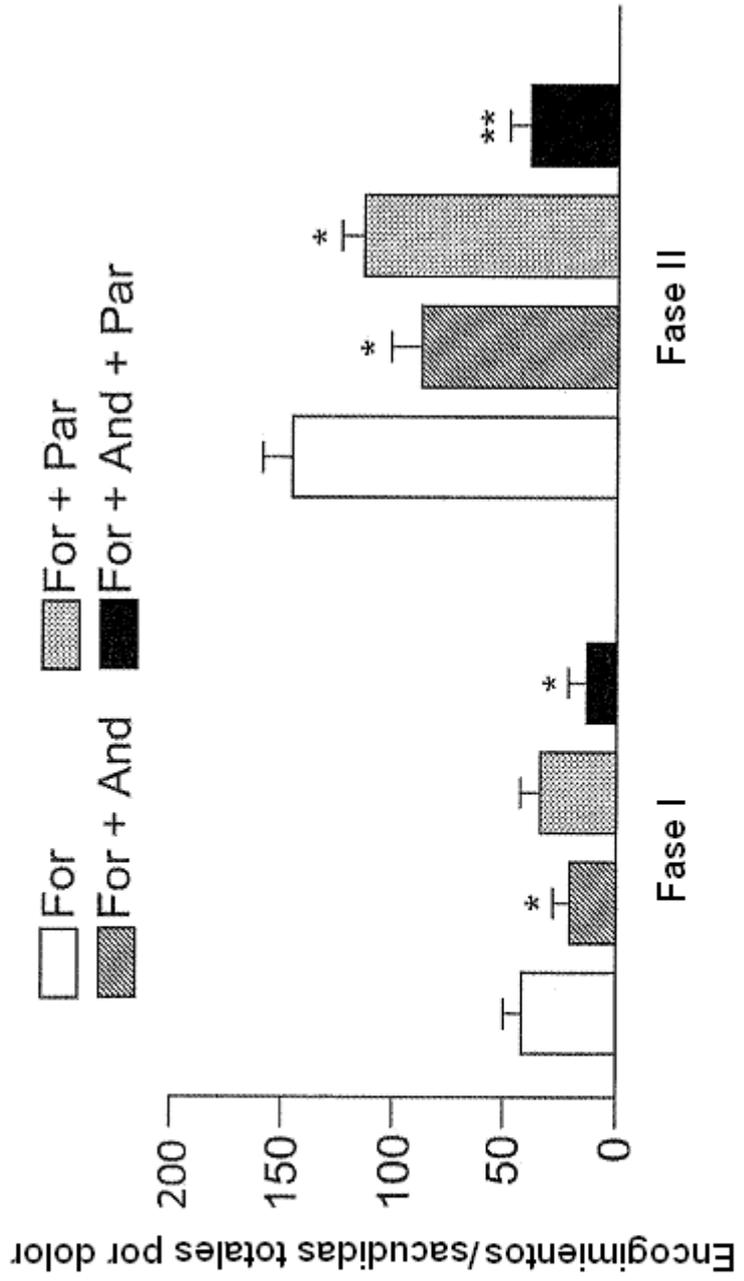


FIG 5

