

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Mayo de 2007 (03.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/048356 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 36/185 (2006.01) A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01) A61K 36/68 (2006.01)
A61K 36/9068 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
A61K 36/19 (2006.01)

259 No.9026 entre 90 y 94., Reparto Cumbre San Miguel del Padrón, Ciudad de La Habana (CU).

(74) Mandatario: VERDECIA VALDES, Olga; Ave 1ra # 1001 esq. 10 Miramar, Playa, 11300 Ciudad de La Habana (CU).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/CU2006/000010

(22) Fecha de presentación internacional:

24 de Octubre de 2006 (24.10.2006)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

205/2005 25 de Octubre de 2005 (25.10.2005) CU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CENTRO INTERNACIONAL DE SALUD "LA PRADERA" [CU/CU]; Calle 230 entre 15 y 17, Reparto Siboney, Ciudad de La Habana (CU).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): REYES LORENTE, Roberto [CU/CU]; Calle 38 No. 507 entre 7ma y 5ta Avenida Miaramar, Playa de La Habana, 11300 Ciudad de La Habana (CU). LEÓN FERNÁNDEZ, Olga Sonia [CU/CU]; Calle 222 No. 104, entre 31 y 33 Bloque F, Apartamento F-6 La Coronela, La Lisa, Ciudad de La Habana (CU). MARTÍNEZ SÁNCHEZ, Gregorio [CU/CU]; Calle 222 No. 104, entre 31 y 33 Bloque F, Apartamento G-7 La Coronela, La Lisa, Ciudad de La Habana (CU). MOYA JURE, Miriam [CU/CU]; Calle

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

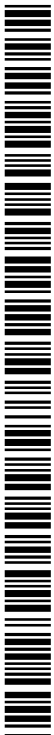
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON PLANT EXTRACTS FOR THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF MIGRAINES

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA A BASE DE EXTRACTOS DE PLANTAS PARA EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition which is based on plant extracts and which is used to treat migraines. The inventive composition comprises: Justicia pectoralis Jacq, Chamomilla recutita L, Passiflora incarnata L, Plantago major, Zingiber Officinale Roscoe and Orthosiphon grandiflorus. The invention also relates to treatment methods using said composition, which produce a noticeable improvement in patients suffering with migraines, as reflected by the indicators of the pain intensity, frequency and duration of migraine attacks.

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica a base de extractos de plantas para tratar la migraña que comprende Justicia pectoralis Jacq, Chamomilla recutita L, Pasiflora incarnata L, Plantago major, Zingiber Officinale Roscoe y Orthosiphon grandiflorus. Además se describen métodos de tratamiento en que emplean dicha composición y que dan como resultado una mejoría notable de los pacientes afectados por migraña, según lo reflejan los indicadores de intensidad del dolor, frecuencia y duración de las crisis migrañosas.



WO 2007/048356 A1

Composición farmacéutica a base de extractos de plantas para el tratamiento y/o prevención de la migraña.

Rama Técnica

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de origen natural para prevenir la migraña y/o para el tratamiento sintomático de esta enfermedad y otros tipos de cefaleas.

Antecedentes de la invención

- 10 La cefalea o cefalalgia, definida como dolor localizado en la frente, bóveda craneana, región occipital, cervical alta y hemicraneal es uno de los síntomas más comunes presentes en los seres humanos que compromete seriamente la calidad de vida de la persona que la padece. Se reporta estadísticamente que esta dolencia constituye el principal motivo de consulta en la práctica neurológica internacional.

- 15 La cefalea producida por alteraciones estructurales o modificaciones mecánicas de los elementos contenidos en la cabeza, o sea aquella que se produce como resultado de un proceso orgánico (tumor, hematoma, etc) o a un proceso infeccioso (meningitis, absceso etc) se le conoce como cefalea secundaria. Sin embargo en la mayoría de los casos la cefalea carece de una anatomía patológica concluyente y por tanto obedece a un proceso sin base estructural en el sistema nervioso
20 o en las formaciones craneoencefálicas. A este segundo tipo se le conoce como cefalea primaria.

Entre las cefaleas primarias pueden citarse la migraña, la cefalea de tensión, y mezcla de ellas. La migraña es la que ha alcanzado una mayor entidad tanto por su magnitud epidemiológica como por su conocida capacidad invalidante.

- 25 La migraña es una dolencia caracterizada clínicamente por ataques que se repiten periódicamente y que generalmente implica un dolor de cabeza muy localizado y de manera pulsátil. Se estima que aproximadamente entre un 15 –20 % de la población mundial sufre de una o más serias formas de migraña.

- 30 Concurren con el dolor manifestaciones de palidez, náusea, diarrea, hipersensibilidad a los estímulos sensitivos, visuales, auditivos, olfativos, cutáneos y hasta manifestaciones depresivas y signos de disfunción neurológica focal o de tronco cerebral (aura), entre otros.

La migraña predomina en las mujeres y es más específica en mujeres adolescentes por lo que se ha vinculado a factores hormonales. Más del 50 % de los pacientes migrañosos inician sus migrañas durante la segunda década de su vida y un elevado por ciento de las mujeres migrañosas relacionan sus crisis de migraña con los cambios propios del ciclo menstrual, ocurriendo la crisis generalmente durante la menstruación o después de la ovulación.

El tratamiento correcto de la migraña está en estrecha relación con el diagnóstico que se establezca. La pauta de tratamiento depende de la preferencia de cada médico, del estado del enfermo y de la existencia o no de contraindicaciones para la administración de un determinado fármaco.

En la actualidad es conocido el uso de ciertos fármacos en la profilaxis de la migraña, así como múltiples prescripciones para mitigar el dolor. Estas se dividen en dos grupos: las preventivas y las abortivas o analgésicas, que se aplican cuando el paciente tiene el dolor.

En general los fármacos se agrupan en los siguientes cinco grupos farmacológicos: Bloqueadores beta-adrenérgicos; Calcio antagonistas; Antiserotoninérgicos; Antiinflamatorios no esteroides y Antidepresivos. Recientemente se han incorporado otros fármacos como el Valproato sódico. Todos ellos con diferentes niveles de efectividad, provocando tratamientos frecuentemente insuficientes y como factor común la aparición de considerables reacciones secundarias.

Por otro lado, también se describen otras técnicas y medicamentos para contrarrestar la migraña. Algunas de estas técnicas y medicamentos actúan específicamente en la etapa de jaqueca propiamente dicha y no previenen el malestar

Actualmente constituye una necesidad y una opción valiosa la obtención de preparados farmacéuticos a partir de extractos naturales para el tratamiento y prevención de la migraña y tres tipos de cefaleas.

En 1862 Moretti, con notable éxito trató casos de migraña con Cornezuelo del centeno. Análogas experiencias realizó Mollendorff en 1867. La indicación formal de este producto se implantó al ser aislada, por Athuer Stoll, la Ergotamina, primer alcaloide del Cornezuelo del Centeno.

Sin embargo, la Ergotamina tiene un mecanismo de acción fundamentalmente vasoconstrictor y se han descrito casos de vasoespasmio cerebral tras su utilización. Es también contraindicada en pacientes con trastornos cardio-vasculares.

El efecto farmacológico de las diferentes plantas aparece reportado en la literatura. Así por ejemplo, se conoce que el *Zingiber officinale* posee propiedades como antiemético, anti-convulsionante, analgésico y antidepressivo; (Latifah. Analgesic effect of *Zingiber officinale* Roscoe. Juice on mice. Thesis-ms-Dept Pharm.Fac Math & Sci-Uni Padjadjaran-Indonesia (1987)) y Mascolo N, Jain R, Jain SC, Capasso F: Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). J Ethnopharmacol 27 1/2:129-140 (1989). La *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, es reportada como relajante y anti-inflamatoria, (Heubner W, Grabe F: The anti-inflammatory activity of chamomile oil. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Patol Pharmacol 171: 329-339 (1933)) y Fuller E, Sosa S, Tubaro A: Anti-inflammatory activity of chamomile polysaccharides. Pharm Pharmacol Lett 10 2: 86-87 (2000). La *Justicia pectoralis* se reporta como anti-inflamatoria, ansiolítica e hipnótica, además de relajante; Lino CS, Taveira ML, Viana GS, Matos FJ: Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq. and its main constituents: coumarin and umbelliferone. Phytother Res 11 3: 211-215 (1997). El *Orthosiphon grandiflorus* está reportado como diurético; Lyckander IM, Malterud KE: Lipophilic flavonoids from *Orthosiphon spicatus* as inhibitors of 15-lipoxygenase. Acta Pharm Nordica 4 3: 159-166 (1992) y Sato T, Shinohara M, Kikuzawa M, Betsusho H: Antiallergic glycoproteins from *orthosiphon grandiflorus* for pharmaceutical, cosmetics, and health foods. Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho-03 07,234: 8pp- (1991).

El *Plantago major* es un relajante, vasodilatador, diurético y anti-inflamatorio; Guillen ME, Emim JA, Souccar C, Lapa AJ: Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *plantago major* L. Int J Pharmacog 35 2:99-104 (1997). Por su parte la *Pasiflora incarnata* es conocida por su efecto vasodilatador, neurosedante, tónico, anti-inflamatorio y relajante; Borrelli F, Pinto L, Izzo AA, Mascolo N, Capasso F, Mercati V, Toja E, Autore G: Anti-inflammatory activity of *Pasiflora incarnata* L. in rats. Phytother Res 10 : s104-s106 (1996).

La patente EP 1117417 está relacionada con una preparación farmacéutica a base de extractos de plantas, en la cual está contenido el *Zingiber officinale*, en una de sus preparaciones preferidas, junto a *Tanacetum parthenium*, *Vitex agnus-castus* y *Cimicifuga racemosa*. Esta composición fue diseñada, específicamente, para el tratamiento de la migraña.

La patente WO 03/033007 publicada el 24 abril de 2003, describe una composición farmacéutica que contienen sustancias medicinales extraídas de las plantas. Dicha formulación incorpora extractos de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, raíces de *Althaea officinalis* L., flores de *Malva*

sylvestris, flores de *Tillia platyphyllos*, y flores de *Achillea millefolium L.* Es indicada como anti-inflamatorio y con propiedades cicatrizantes.

Otro documento que reporta el uso de plantas para la preparación de composiciones naturales es la patente WO 02/066041 publicada el 29 de agosto de 2002. Dicho documento cita una formulación que comprende la combinación de un ingrediente activo extraído de una planta de la familia *Apiceae*, preferiblemente de la planta *Angelica archangelica* y al menos un ingrediente activo de la planta de la familia *Passifloraceae*, preferiblemente *Passiflora incarnata L.* y al menos un agente activo de la planta *Leonurus cardiaca*. Esta composición es usada como medicamento para el tratamiento de los síntomas de la desintoxicación.

La patente FR 9014245 publicada el 15.5.92 indica que para el tratamiento de patologías linfocíticas puede ser usado un gel que contiene un extracto hidroalcohólico de la planta *Justicia pectoralis Jacq (Acanthaceae)*.

Sin embargo, aunque el uso de algunos extractos de plantas ha sido reportado con diversos fines, hasta el momento no se ha encontrado en la literatura de patente y no patente ninguna formulación para el tratamiento preventivo intermitente de la migraña, que combine los extractos de las plantas propuestas en la presente invención.

Por otra parte, muchos de los métodos y formulaciones conocidos se aplican cuando el paciente sufre la migraña. Cuando la cascada patogénica de la migraña se desencadena son muy pocos los recursos para su detención, es por ello que la presente invención está dirigida a prevenir la migraña administrando el medicamento cuando el paciente no está en crisis y tomar las medidas sintomáticas personalizadas durante la crisis alérgica.

Divulgación de la Invención

Es entonces un objetivo de la presente invención el uso de una composición farmacéutica de origen natural a partir de la combinación exitosa de extractos fluidos de determinadas plantas en proporciones adecuadas, para combatir la cefalea y específicamente para prevenir la cefalea migrañosa.

Un objetivo de la invención es lograr una formulación que al ser aplicada preventivamente al paciente, el mismo mejore los indicadores de intensidad del dolor, la frecuencia en que se suceden

las crisis y la duración de la migraña una vez que el paciente tiene la crisis. Es importante hacer notar que dicho preparado no provoca efectos adversos en los pacientes, tras su uso continuado.

Otro objetivo de la invención es describir la preparación de una composición farmacéutica de origen natural garantizando los requisitos necesarios de calidad que deben cumplir las materias primas de partida, los productos intermedios y finales, con vistas a garantizar preparaciones farmacéuticas estándares capaces de ejercer el efecto farmacológico planteado.

El inventor descubrió que los objetivos antes propuestos son resueltos de manera eficaz con las combinaciones preferidas de la composición farmacéutica anti-migrañosa propuesta; las cuales se describirán a continuación y que básicamente contienen como ingredientes fundamentales extractos de las plantas que al mezclarse generan un extracto de composición química más compleja y cuyos componentes son capaces de actuar de manera multifactorial y sinérgica, sobre diferentes rutas patogénicas generadoras de la migraña y de esta forma previenen su aparición. La composición farmacéutica contienen extractos fluidos de las plantas *Justicia pectoralis* Jacq., *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, *Passiflora incarnata* L., *Plantago major* L., *Zingiber officinale* Roscoe y *Orthosiphon grandiflorus*.

La combinación exitosa de dichos extractos, a determinadas concentraciones y administrada a una dosis aceptable y clínicamente evaluada, ha permitido la prevención de la migraña en la población estudiada, reduciendo de manera significativa la intensidad del dolor, la frecuencia o repetición en el tiempo de la crisis y la duración de la misma.

Ejemplo 1. Procedimiento para la recolección y control de calidad del material vegetal.

Todas las especies botánicas empleadas fueron identificadas por el Herbario del Instituto de Ecología y Sistemática ubicado en la Ciudad de La Habana, Cuba.

Las plantas fueron cultivadas en terrenos no fertilizados con fertilizantes inorgánicos, sin la aplicación de pesticidas sintéticos.

La recolección del material vegetal se realiza aplicando métodos tradicionales, de acuerdo a la especie en cuestión, de manera que se garantice la calidad del mismo. El almacenamiento se realiza en condiciones adecuadas, en aras de asegurar su conservación.

Las partes de las plantas recolectadas fueron los capítulos florales, follaje y rizomas de las mismas.

Los procedimientos para el control de la calidad agrícola y de recolección se realizaron según la metodología descrita en WHO (2003). Directrices de la OMS buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. Ginebra ISBN 92 4 354627 9. 79pp.

5

Los procedimientos para el control de la calidad de las drogas vegetales se realizaron según la metodología descrita en WHO (1998). Quality control methods for medicinal plants materials. Ginebra ISBN 92 4 1545100. 115pp.

10

Ejemplo 2. Procedimiento para la preparación y control de calidad de los extractos.

Obtención de los extractos: Los extractos fluidos se obtuvieron por el método de reperlación o relxivación, empleando como menstuo mezclas de agua destilada y etanol, con una concentración final de etanol de entre 30-70%. El procedimiento seguido se correspondió con el descrito por Migdalia Miranda Martínez y Armando Cuellar Cuellar (2001) Farmacognosia y Productos Naturales. Editorial Félix Varela ISBN 959-258-129-0, Ciudad de La Habana, p166.

15

20

Control de calidad: Para el control de calidad de los extractos se tuvieron en cuenta los aspectos siguientes:

Variable	Intervalo de referencia según la norma
Características organolépticas	Característico de cada especie
PH	5,0 – 7,0
Densidad	0,970 – 1,030
Índice de Refracción	1,365 – 1,385
Sólidos Totales	Mínimo 10,0 %
Contenido Alcohólico	Mínimo 35,0 %
Análisis capilar	Específico según la especie

Los procedimientos seguidos para el control de calidad de los extractos son los que describen las normas ramales del Ministerio de Salud Pública de Cuba:

25

NRSP 311. Medicamentos de origen vegetal. Extractos Fluidos y Tinturas. Procesos tecnológicos.
NRSP 312. Medicamentos de origen vegetal. Extractos Fluidos y Tinturas. Métodos de ensayo.

Almacenamiento de los extractos: Los extractos se almacenaron en frascos ámbar, tapados, a temperatura ambiente, protegidos de la incidencia directa de la luz.

5

Ejemplo 3. Procedimiento para la preparación y control de calidad de las tabletas.

2

10

Los extractos que componen cada una de las formulaciones obtenidas se mezclaron para lograr un extracto único, se le determinó a esta mezcla el contenido de fenoles totales, el extracto se adicionó a la mezcla de excipientes en una proporción adecuada para lograr una concentración de fenoles finales en las tabletas de (1-5) mg.

15

Control de calidad de las tabletas: Características organolépticas, determinación de metales pesados (no presencia de plomo, cadmio, manganeso o cromo), determinación de fenoles totales, Contenido de agua según el método de Karl Fischer (entre 5 -8%), Control microbiológico (no presencia de gérmenes patógenos), Peso Promedio Teórico (600-800 mg). Los procedimientos seguidos para el control de calidad de las formulaciones y de los excipientes se corresponden con los citados en la USP 23, NC 26- 121- 1985 Medicamentos no estéril. Límites microbiano. Determinaciones.

20

Envasado de los productos terminados: Frasco plástico de polietileno de alta densidad, blanco: Capacidad: 50 mL, Altura: $73 \pm 0,5$ mm, Ancho: $37 \pm 0,5$ mm, Diámetro interior de la boca: 19,4 a 19,8 mm, Tapa de polietileno de alta densidad con anillo de inviolabilidad, boca $25 \pm 0,5$ mm

25

Proceso de fabricación y parámetros de control: Todas las pesadas y comprobaciones de las materias primas como el resto de las operaciones, se realizaron amparadas en el modelo de control de lotes hecho bajo las especificaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Operaciones:

30

- 1- Micropulverizar las materias primas empleando un molino de conminución con malla # 0
- 2- Humectar, granular y desecar los polvos del paso anterior
- 3- Controlar la humedad residual en equipo infrarrojo
- 4- Comprimir en tabletas rotativas controlando el peso, la altura y la dureza cada cierto tiempo y utilizar troqueles de diámetro de 12,7 mm biconvexo
- 35 5- Envasar protegido de la humedad a temperatura ambiente

Parámetros de Control: Peso Promedio: Teórico = 700 mg \pm 5%, Degradación: Teórico = 30 min, Dureza: 4 \pm 1%, Altura: Los límites se establecerán de acuerdo a las especificaciones de la máquina., Friabilidad: Teórico: \leq 1%

5

La combinación preferida para el tratamiento intermitente preventivo de la migraña incluye extractos fluidos de varias plantas en un excipiente adecuado. En la presente esta formulación debe entenderse como Formulación I.

10 Ejemplo de Formulación (I) en tabletas contiene:

<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	1-20 mg
<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert	2-15 mg
<i>Pasiflora incarnata</i> L	1-15 mg
<i>Plantago major</i> L	1-20 mg
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	1-5 mg
Celulosa MC pH 101	20-140 mg
Almidón de maíz	15,5-72,6 mg
Lactosa monohidratada	200,2-411,1 mg
Polivinil Pirrolidona	10,0-14,0 mg
Croscarmelosa Sódica	1,0-7,0 mg
Magnesio Estearato	2,1-3,3 mg
Talco	0,9-7,0 mg

Nota: 10-200 μ L de Alcohol y 50-300 μ L agua son usados como solventes en el proceso de producción de la tableta.

15

La composición en mg se refiere a los mg de sólidos totales de los extractos fluidos de la especie correspondiente contenidos en una dosis unitaria (tableta).

Una combinación preferida para el tratamiento de la migraña vinculada al proceso menstrual, debe entenderse en la presente como Formulación II, e incluye extractos fluidos de las plantas que se enuncian a continuación en un excipiente adecuado.

20

Ejemplo de la formulación (II) en tabletas contiene:

<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert	1-15 mg
<i>Pasiflora incarnata</i> L	2-20 mg
<i>Zingiber Officinale</i> Roscoe	2-20 mg
<i>Orthosiphon grandiflorus</i>	0,5-10 mg
Celulosa MC pH 101	20-140 mg
Almidón de maíz	34,5-72,6 mg
Lactosa monohidratada	200,1-402,96 mg
Polivinil Pirrolidona	10,3-22,14 mg
Croscarmelosa Sódica	2,4-7,0 mg
Magnesio Estearato	0,5-3,3 mg
Talco	1,2-7,0 mg

Nota: 10-200 µL de Alcohol y 50-300 µL agua son usados como solventes en el proceso de producción de la tableta.

La composición en mg se refiere a los mg de sólidos totales de los extractos fluidos de la especie correspondiente contenidos en una dosis unitaria (tableta).

Estabilidad del producto

Con vista a la realización de los estudios de estabilidad para un fitofármaco al que, por su propia naturaleza y diversidad de metabolitos con actividad biológica, resulta complejo atribuirle a un principio activo en particular la responsabilidad de sus acciones farmacológicas, se seleccionó para darle seguimiento a la estabilidad de la formulación la concentración de fenoles, tomando como fundamento los siguientes elementos:

1. La presencia de flavonoides en algunas de las especies seleccionadas.
2. La reconocida participación del estrés oxidativo en la migraña [Shimomura T, Kown H, Nakano T, (1994). Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. Cephalgia 14 (3), 215-218.], [Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S (2002). Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. Ann. Nuerol. 51 (4), 499-506.], [Ciancarlli T, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C (2003). Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. Cephalgia 23 (1), 39-42.] y las acciones antioxidantes de los grupos fenoles, en particular los flavonoides.

Atendiendo a los antecedentes antes referidos se seleccionó, para darle seguimiento a la estabilidad de la formulación, la cuantificación de fenoles totales. La técnica utilizada es espectrofotométrica,

ha sido empleada para otros productos naturales de carácter vegetal. Este método analítico se refiere a continuación.

Técnica para la Determinación de Polifenoles

5

Fundamento del método: Se basa en la propiedad que tienen los polifenoles presentes en la muestra de análisis de reaccionar con el reactivo tungstofosfomolibdico, formando un complejo de color verde el cual en presencia de carbonato de sodio adquiere una coloración azul que presenta absorbancia a 700 nm .

10

Reactivos:

- Reactivo desarrollador de color. Mezclar 10 g de tungstato de sodio con 0,2 g de ácido fosfomolibdico y llevar a balón de reflujo. Adicionar 5 mL de ácido fosfórico al 85 % y 75 mL de agua desionizada y colocar a reflujo durante 2 h
- Enfriar a temperatura ambiente y transferir a matraz de un trazo de 100 mL, llevar a volumen con agua
- Solución de carbonato de sodio al 20 % m/v
- Ácido tánico

15

Preparación de la muestra: Pesar 20 tabletas y determinar la masa promedio de las tabletas. Pulverizar a polvo fino y pesar polvo equivalente a una tableta; transferir cuantitativamente a matraz de un trazo de 50 mL, adicionar aproximadamente 20 mL de agua y colocar en baño ultrasónico durante 2 min. Llevar a volumen con agua (M₁).

20

Preparación de la solución de referencia: Pesar exactamente alrededor de 25 mg de ácido tánico previamente secado a 105 °C hasta peso constante y transferir a matraz de un trazo de 100 mL, adicionar 25 mL de agua desionizada y agitar hasta disolver. Llevar a volumen con agua. De la solución anterior transferir cuantitativamente 20 mL a matraz de un trazo de 100 mL y llevar a volumen con agua (SR₁).

25

Preparación del blanco: Transferir 5 mL de agua desionizada a matraz de un trazo de 25 mL y continuar como en la determinación a partir de "... 2 mL de solución desarrolladora de color..."

30

Determinación: Filtrar aproximadamente 10 mL de la solución M₁. Transferir cuantitativamente 3 mL del filtrado a matraz de un trazo de 25 mL, paralelamente transferir cuantitativamente 3 mL de la solución SR₁ a otro matraz de 25 mL. adicionar a cada uno 2 mL de agua desionizada, 2 mL de

solución desarrolladora de color, agitar y reposar 5 min, adicionar 1 mL de solución de carbonato de sodio, agitar y llevar a volumen con agua. Leer a 700 nm antes de los 10 min.

Método para el cálculo:

$$X = \frac{A_m \cdot P_{SR} \cdot mp}{A_{SR} \cdot P_m \cdot 10}$$

Donde:

X cantidad de polifenoles en la muestra (mg/tableta)

A_m absorbancia de la muestra

10 P_{SR} masa de la solución de referencia (mg)

mp masa promedio de las tabletas (mg/tableta)

A_{SR} absorbancia de la solución de referencia

P_m masa de la muestra (mg)

10 factor de dilución

15

Información Preclínica

Dichas combinaciones fueron sometidas a estudios farmacológicos y toxicológicos. Se realizó el estudio de la Toxicidad Oral en conejos y ratas de la formulación I y II, cumpliendo con todos los requerimientos establecidos.

20

Toxicidad Oral en Conejos

Procedimiento general para el ensayo por vía oral en conejos: El ensayo se realizó en un cubículo de experimentación animal con cobertura lavable (pintura epóxica) en las paredes, con rodapiés sanitarios, condiciones climatizadas por aire acondicionado centralizado con filtro EPA, controles de humedad y control para los ciclos luz/oscuridad.

25

Se realizó un ensayo límite con 5 animales de cada sexo con una dosis de 2 000 mg/kg de peso corporal de la formulación I y II suspendido en polivinil pirrolidona (PVP) en medio acuoso al 5%. Se empleó además un grupo control al cual se le suministró solo PVP 5% en agua.

30

La dosis está referida a sólidos totales de la mezcla de extractos que componen la formulación. Se usó para el ensayo un extracto blando, eliminando por evaporación el etanol que contenía el extracto fluido originalmente usado para preparar las tabletas.

35

La muestra objeto de ensayo, o sea, el extracto fluido de las formulaciones I y II, consistió en 120 mL del lote 1, fabricado en el mes de enero de 2003. Dicha muestra había sido sometida a análisis físico-químico (pH, índice de refracción, sólidos totales, contenido alcohólico y análisis capilar).

- 5 Para el ensayo de toxicidad aguda vía oral se usaron conejos NZ blancos sanos con un peso entre 1,7-2 kg de ambos sexos. Los animales se mantuvieron 7 días antes y durante el ensayo (14 días), con el pienso de la misma composición y agua *ad libitum*, a una temperatura de $20 \pm 4^\circ\text{C}$, un fotoperíodo de 12 horas, y una humedad relativa de $50 \pm 5\%$. En todos los casos se recibió el certificado que evaluó su estado de salud, según examen bacteriológico, virológico, parasitológico y
- 10 patológico, lo que se corroboró en el ensayo de aceptación pre-experimental.

Descripción de la dosis y vías de administración

Ensayo límite 2 000 mg/kg de peso corporal de la formulación suspendido en PVP 5% en medio acuoso. La administración en ambos casos se realizó utilizando cánula intragástrica.

15

Resultados del ensayo de toxicidad aguda vía oral

Los grupos de animales formados (n=5) tenían el peso corporal medio que a continuación se muestra:

Sexo/tratamiento	Peso medio (kg)
Machos tratados	1,88
Machos controles	1,86
Hembras tratadas	1,74
Hembras controles	1,78

- 20 Nota: El análisis de varianza demostró que no existían diferencias significativas ($p > 0,05$), entre los pesos corporales de los animales de un mismo sexo al inicio del experimento.

Según el procedimiento seguido, a los animales controles se les administró por vía intragástrica PVP 5% y a los tratados la dosis correspondiente a 2 000 mg/kg de la

25 formulación suspendida en PVP 5%.

Resultados de la observación de los signos tóxicos y los reflejos

- 30 Durante el período de ensayo (14 días) no se apreciaron signos tóxicos ni letalidad en los animales tratados. Por otra parte, en las mediciones de los reflejos flexor homolateral, pineal, corneal y respuesta al sobresalto (indicativo de las funciones sensoriales y motoras), no se apreciaron

diferencias significativas ($p>0,05$) entre grupos tratados y controles. De igual manera, no se observaron signos de toxicidad retardada en los animales tratados en los 14 días de ensayo.

Comportamiento del consumo de alimentos y el peso corporal

- 5 Los animales tratados y los controles tuvieron un comportamiento similar en cuanto a la ganancia de peso corporal.

A los 7 días el peso se comportó de la siguiente manera:

Sexo/tratamiento	Peso medio (kg)	Peso medio (kg)
	a los 7 días	a los 14 días
Machos tratados	1,95	2,15
Machos controles	1,97	2,12
Hembras tratadas	1,82	1,94
Hembras controles	1,81	1,95

Resultados de la necropsia y el estudio anatomopatológico

10

Según el protocolo de ensayo, tras 14 días de observación los animales se sacrificaron por decapitación, se les practicó la necropsia. No se encontraron alteraciones macroscópicas groseras en los órganos analizados (riñones, corazón, hígado, piel, cerebro, pulmones, músculos, intestinos, estómago, gónadas, vejiga).

15

Un estudio de toxicidad idéntico fue realizado en conejos para la segunda formulación obteniéndose similares resultados. Las formulaciones no producen letalidad ni signos tóxicos de relevancia a la dosis de 2 000 mg/kg de peso vía oral en los modelos ensayados.

20 Toxicidad Oral en Ratones

Se realizó un ensayo límite con 5 animales de cada sexo con una dosis de 2 000 mg/kg de peso corporal de la formulación para la migraña asociada a la menstruación resuspendido en polivinil pirrolidona (PVP) en medio acuoso al 5%. Se empleó además un grupo control al cual se le suministró solo PVP 5% en agua. La dosis está referida a sólidos totales de la mezcla de extractos que componen la formulación. Se usó para el ensayo un extracto blando, eliminando por evaporación el etanol que contenía el extracto fluido originalmente usado para preparar las tabletas.

25

Sistema de ensayo

30 Ensayo de toxicidad aguda vía oral en ratones: Ratones OF₁ sanos con un peso entre 21-23 g de ambos sexos. Los animales estuvieron 7 días antes y durante el ensayo (14 días) con pienso de la

misma composición y agua *ad libitum* a una temperatura de 20 ± 4 °C, un fotoperíodo de 12 horas y una humedad relativa de $50 \pm 5\%$. En todos los casos se recibió el certificado que evaluó su estado de salud, según examen bacteriológico, virológico, parasitológico y patológico, lo que se corroboró en el ensayo de aceptación pre-experimental.

Descripción de la dosis y vías de administración

Ensayo límite 2 000 mg/kg de peso corporal de la formulación suspendido en PVP 5% en medio acuoso. Según el procedimiento seguido a los animales controles se les administró vía intragástrica PVP 5% y a los tratados la dosis correspondiente a 2 000 mg/kg de la formulación suspendido en PVP 5%.

Resultados de la observación de los signos tóxicos y los reflejos

Durante el período de ensayo (14 días) no se apreciaron signos tóxicos ni letalidad en los animales tratados. Por otra parte, en las mediciones de los reflejos flexor homolateral, pineal, corneal y respuesta al sobresalto (indicativo de las funciones sensoriales y motoras), no se apreciaron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre grupos tratados y controles. De igual manera, no se observaron signos de toxicidad retardada en los animales tratados en los 14 días de ensayo.

Comportamiento del peso corporal: El peso corporal se comportó de similar manera entre ambos grupos de animales.

Resultados de la necropsia y el estudio anatomopatológico

Según el protocolo de ensayo, tras 14 días de observación los animales se sacrificaron por decapitación, se les practicó la necropsia. No se encontraron alteraciones macroscópicas groseras en los órganos analizados (riñones, corazón, hígado, piel, cerebro, pulmones, músculos, intestinos, estómago, gónadas, vejiga).

Las formulaciones no producen letalidad ni signos tóxicos de relevancia a la dosis de 2 000 mg/kg de peso por vía oral en el modelo ensayado.

Ejemplo 4. Administración oral de las formulaciones en humanos. Ensayo clínico.

El método de tratamiento incluye la administración de 1 tableta de la formulación (I) al día con el desayuno por espacio de 1 año, ya que su uso es profiláctico. Son aplicables a pacientes con

migraña con aura y sin aura y algunas cefaleas crónicas producidas por abuso en el consumo de medicamentos. No se reportan contraindicaciones ni acciones adversas durante su uso. Con relación a las interacciones no debe ser prescrito a pacientes que estén tomando benzodiazepinas.

- 5 Cuando el paciente sufre de ataques de migraña en el período menstrual, la administración de la dosis indicada de la formulación (II) se realiza 4 días antes, durante y 4 días después de terminada la menstruación sin interrumpir la administración de la tableta de la formulación (I).

10 La acción propuesta de estas formulaciones es la disminución de los efectos asociados a la cascada neuroquímica que produce el cuadro de inicio de la migraña.

Las formulaciones fueron probadas en pacientes de diferentes edades y sexo. Una población de más de 20 000 pacientes aquejados de migraña, han sido tratados durante más de 1 año con las formulaciones objeto de la presente solicitud, obteniéndose resultados muy alentadores.

15

Ejemplo 5. Administración de la formulación I.

20 Se tomó una muestra de 69 pacientes, divididos en 49 mujeres y 20 hombres. Las edades estaban comprendidas entre 15 a 40 años, de ellos 18 pacientes con edades entre 15-24 años y 51 pacientes cuyas edades oscilaban entre 24- 40 años.

Todos los pacientes fueron sometidos a exámenes médicos y evaluados para clasificar el tipo de migraña. De este modo 43 pacientes sufrían migraña sin aura, 15 migraña con aura y 11 pacientes una combinación de migraña sin aura y cefalea tensional.

25

A la muestra de pacientes evaluados se les administró 1 tableta del compuesto de la formulación I diariamente con el desayuno, durante un tiempo de 3 meses. No se les administró ningún otro medicamento durante este período.

30 Al cabo de los 3 meses los 69 pacientes fueron sometidos a una evaluación de los parámetros fundamentales (intensidad, duración y frecuencia de las crisis) obteniéndose los siguientes resultados:

Intensidad del dolor

La intensidad del dolor fue evaluada usando una escala de 1-10 para determinar el efecto de la formulación en la disminución de la misma. Del total de los pacientes, el 71% que antes del tratamiento sufrían dolores de intensidad 8, disminuyeron a 3,5. El 27,5 % de los pacientes que antes del tratamiento sufrían dolores de intensidad 8, después de la administración durante 3 meses de la formulación, redujeron la intensidad del dolor hasta un valor de 5 y solo el 13 % de los pacientes que presentaban dolores de intensidad 8 lograron reducirlo hasta 6.

Frecuencia de las crisis en el mes

Del total de los 69 pacientes sometidos a tratamiento, 51 de ellos refirieron que las crisis se repetían con una frecuencia del 73%. Luego del tratamiento un 50% de mejoría fue reportado por dichos pacientes.

Un número de 16 pacientes lograron una mejoría del 25% y sólo 2 pacientes mantuvieron la misma frecuencia de crisis que antes de ser sometidos al tratamiento.

Duración de las crisis

La duración, determinada en un período de tiempo de 60 minutos, evolucionó de la siguiente manera:

39 pacientes después del tratamiento redujeron la duración del dolor en un 50%, o sea a 30 minutos.

21 pacientes después del tratamiento mejoraron en un 30%.

Solamente 9 pacientes mantuvieron la duración de la crisis en 60 minutos para un 0% de mejoría.

De estas 3 variables la intensidad es la que se beneficia primero, reduciendo prácticamente a la mitad la expresión del dolor teniendo en cuenta una escala del 1 al 10 en que los extremos constituyen lo mínimo y lo máximo.

Cuando estos 3 parámetros se combinan, la mejoría del paciente es del 89% promedio a solo 3 semanas de aplicado el tratamiento, lo que proporciona satisfacción y mejora en la calidad de vida del paciente.

Ejemplo 6. Administración de la formulación II, para tratar la migraña asociada a la Menstruación.

La formulación usada para combatir la migraña durante el período menstrual, fue administrada a 49 pacientes hembras, cuyas edades estaban comprendidas entre 15 y 40 años, de ellas 18 pacientes con edades entre 15-24 años y 31 pacientes cuyas edades oscilaban entre 24- 40 años.

Todas las pacientes fueron igualmente sometidas a exámenes médicos y evaluadas para clasificar el tipo de migraña, comprobándose que 23 pacientes sufrían migraña sin aura, 10 migraña con aura y 16 pacientes una combinación de migraña sin aura y cefalea tensional. Las pruebas fueron realizadas durante 3 meses consecutivos, administrándose el medicamento 4 días antes, durante y 4 días después de la menstruación.

Al igual que en el ejemplo N° 1, los resultados está basados en la medición de 3 parámetros fundamentales:

10

Intensidad del dolor

La intensidad del dolor fue igualmente evaluada usando una escala de 1-10 para determinar el efecto de la formulación en la disminución de la misma. Del total de las pacientes, el 100 % sufría dolores de intensidad entre 8 y 9. Después del tratamiento 36 pacientes (74 %) reportaron una disminución de la intensidad hasta 3,5. Un número de 10 pacientes, que representan el 21 % de las pacientes, después de la administración de la formulación durante el período indicado, redujeron la intensidad del dolor hasta un valor de 4,5 y solo 3 paciente (5 %) lo redujeron hasta 6.

Frecuencia de las crisis en el mes

Del total de las 49 pacientes sometidas a tratamiento, 33 de ellas tenían crisis que se repetían con una frecuencia del 70%. Después del tratamiento reportaron que la frecuencia de las crisis se había reducido a la mitad, obteniéndose un 50% de mejoría.

Un número de 14 pacientes lograron una mejoría del 25% y sólo 2 pacientes mantuvieron la misma frecuencia de crisis que antes de ser sometidos al tratamiento.

25

Duración de las crisis

La duración, determinada en un período de tiempo de 60 minutos, evolucionó de la siguiente manera:

- 30
- ⇒ 29 pacientes después del tratamiento redujeron la duración del dolor a la mitad, o sea a 30 minutos
 - ⇒ 15 pacientes después del tratamiento mejoraron en un 30%
 - ⇒ 5 pacientes mantuvieron la duración de la crisis en 60 minutos para un 0% de mejoría

35

Composición farmacéutica a base de extractos de plantas para el tratamiento y prevención de la migraña.

Reivindicaciones.

5

1- Composición farmacéutica a base de extractos fluidos hidroalcohólicos de plantas que comprende *Justicia pectoralis Jacq*, *Chamomilla recutita L*, *Pasiflora incarnata L*, *Plantago major*, *Zingiber Officinale Roscoe*, *Orthosiphon grandiflorus* y excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

2- Composición farmacéutica a base de extractos fluidos hidroalcohólicos de plantas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende *Justicia pectoralis Jacq* (0-20 mg), *Chamomilla recutita L* (1-20 mg), *Pasiflora incarnata L* (1-20 mg), *Plantago major L* (0-20 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (1-20 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0-15 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

3- Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 que comprende *Justicia pectoralis Jacq* (1-20 mg), *Chamomilla recutita L* (2-15 mg), *Pasiflora incarnata L* (1-15 mg), *Plantago major L* (1-20 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (1-5 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable, como una combinación preferida.

20

4- Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 que comprende *Chamomilla recutita L* (1-15 mg), *Pasiflora incarnata L* (2-15 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0.5-15 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (2-20 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable, como una combinación preferida.

25

5- Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque puede ser preparada en forma de tabletas, jarabes, infusiones, cremas y supositorios.

30

6- Uso de la composición farmacéutica que comprende *Justicia pectoralis Jacq*, *Chamomilla recutita L*, *Pasiflora incarnata L*, *Plantago major L*, *Zingiber Officinale Roscoe*, *Orthosiphon grandiflorus* y excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o prevenir la migraña y otros tipos de cefaleas.

35

7- Uso de la composición farmacéutica que comprende *Justicia pectoralis Jacq* (0-20 mg), *Chamomilla recutita L* (1-20 mg), *Pasiflora incarnata L* (1-20 mg), *Plantago major L* (0-20 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (1-20 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0-15 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o prevenir la migraña.

40

8- Uso de la composición farmacéutica que comprende *Justicia pectoralis Jacq* (1-20 mg), *Chamomilla recutita L* (2-15 mg), *Pasiflora incarnata L* (1-15 mg), *Plantago major L* (1-20 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (1-5 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable, para tratar la migraña y otros tipos de cefaleas.

45

9- Uso de la composición farmacéutica que comprende *Chamomilla recutita L* (1-15 mg), *Pasiflora incarnata L* (2-15 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0.5-15 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (2-20 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable para prevenir y tratar la migraña o cefalea asociada al ciclo menstrual.

50

10- Método de tratamiento que consiste en la administración oral de una tableta diaria que comprende *Justicia pectoralis Jacq* (0-20 mg), *Chamomilla recutita L* (1-20 mg), *Pasiflora*

incarnata L (1-20 mg), *Plantago major L* (0-20 mg), *Zingiber Officinale Roscoe* (1-20 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0-15 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable durante un período de 15 días a 1 año.

5 11-Método de tratamiento de acuerdo a la reivindicación 10 que consiste en que también puede
ser administrada por vía oral una tableta que comprende *Chamomilla recutita L* (1-15 mg),
10 *Pasiflora incarnata L* (2-15 mg), *Orthosiphon grandiflorus* (0.5-15 mg), *Zingiber Officinale
Roscoe* (2-20 mg) y excipiente farmacéuticamente aceptable, 4 días antes, durante y 4 días
después de la menstruación por un período de hasta 1 año.

10

15

20

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ CU 2006/000010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, HACAPLUS, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2195302 C1 (O O O FIRM "EHJKOS") 27.12.2002 (abstract in English, page 2) [online] [retrieved on 16.02.2007] Retrieved from the EPO EPODOC Database	2,5,7,10
A		6, 8, 9
Y	US 2005129783 A1 (McCLEARY et al.) 16.06.2005 page 7, example 6, paragraph [0067]; claims 1 and 13	2,5,7,10
A		6, 8, 9
A	QUIÑONES LA ROSA, I. "Editorial". Rev. Cubana Plant. Med., 2002. Vol. 7, n° 3, pages 127-128. ISSN 1028-4796.	1- 5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2007 (20.02.2007)

Date of mailing of the international search report

(20-02-2007)

Name and mailing address of the ISA/

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

Asha Sukhwani

Telephone No. +34 91 349 54 73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CU 2006/000010

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEYRA, A. et al. "Estudios etnobotánicos sobre planta medicinales in la provincia de Camagüey (Cuba)". Anales del Jardín Botánico de Madrid, 2004. Vol. 61, nº 2, pages 185-204. See Table 1 (pages 188,189, 194 and 196) and page 197, column 1, last paragraph and column 2, first paragraph.	1 - 4
A	LINO, C. S. et al. "Analgesic and antiinflammatory activities of <i>Justicia pectorialis</i> Jacq and its main constituents: Coumarin and Umbelliferone". Phytotherapy Research, 1997. Vol. 11, nº 3, pages 211 - 215. ISSN: 0951-418X	1 - 4
A	SOULIMANI, R. et al. "Behavioural effects of <i>Passiflora incarnata</i> L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse". Journal of Ethnopharmacology, 1997. Vol. 57, nº 1, pages 11-20. ISSN: 0378-8741	1 - 4
A	US 4596711 A (TUBARO et al.) 24.06.1986 column 1, lines 60 - 68	1 - 4
A	MUSTAFA, T. et al. "Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) in migraine headache". Journal of Ethnopharmacology, 1990. Vol. 29, nº 3, pages 267 - 273. ISSN 0378-8741. See page 268, last paragraph and page 271, second paragraph and conclusion.	6 - 9
A	US 5569459 A (SHLYANKEVICH) 29.10.1996 column 10, formula nº 5 and example 6; claims 8 and 9	9 - 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ CU 2006/000010

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
RU 2195302 C	27.12.2002	NONE	-----
US 2005129783 A	16.06.2005	US 2002182196 A US 6964969 B US 2004043013 A US 2005002992 A WO 2005006890 A AU 2004257756 A US 2005025812 A US 2005095233 A US 2005181069 A US 2006014773 A US 2006062864 A EP 1643863 A US 2006105062 A WO 2006053217 A	05.12.2002 15.11.2005 04.03.2004 06.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 03.02.2005 05.05.2005 18.08.2005 19.01.2006 23.03.2006 12.04.2006 18.05.2006 18.05.2006
US 4596711 A	24.06.1986	NONE	-----
US 5569459 A	29.10.1996	NONE	-----

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/9068 (2006.01)
A61K 36/19 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/68 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ CU 2006/000010

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, HACAPLUS, SCISEARCH

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	RU 2195302 C1 (O O O FIRM "EHJKOS") 27.12.2002 (resumen en inglés, página 2) [en línea] [recuperado el 16.02.2007] Recuperado de EPO EPODOC Database	2,5,7,10
A		6, 8, 9
Y	US 2005129783 A1 (McCLEARY et al.) 16.06.2005 página 7, ejemplo 6, párrafo [0067]; reivindicaciones 1 y 13	2,5,7,10
A		6, 8, 9
A	QUIÑONES LA ROSA, I. "Editorial". Rev. Cubana Plant. Med., 2002. Vol. 7, n° 3, páginas 127-128. ISSN 1028-4796.	1- 5

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

20 Febrero 2007 (20.02.2007)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

20 febrero 2007 (20-02-2007)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

Asha Sukhwani

Nº de teléfono +34 91 349 54 73

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	BEYRA, A. et al. "Estudios etnobotánicos sobre planta medicinales en la provincia de Camagüey (Cuba)". Anales del Jardín Botánico de Madrid, 2004. Vol. 61, n° 2, páginas 185-204. Ver Tabla 1 (páginas 188,189, 194 y 196) y página 197, columna 1, último párrafo y columna 2, primer párrafo.	1 - 4
A	LINO, C. S. et al. "Analgesic and antiinflammatory activities of <i>Justicia pectorialis</i> Jacq and its main constituents: Coumarin and Umbelliferone". Phytotherapy Research, 1997. Vol. 11, n° 3, páginas 211 - 215. ISSN: 0951-418X	1- 4
A	SOULIMANI, R. et al. "Behavioural effects of <i>Passiflora incarnata</i> L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse". Journal of Ethnopharmacology, 1997. Vol. 57, n° 1, páginas 11-20. ISSN: 0378-8741	1 - 4
A	US 4596711 A (TUBARO et al.) 24.06.1986 columna 1, líneas 60 - 68	1 - 4
A	MUSTAFA, T. et al. "Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) in migraine headache". Journal of Ethnopharmacology, 1990. Vol. 29, n° 3, páginas 267 - 273. ISSN 0378-8741. Ver página 268, último párrafo y página 271, segundo párrafo y conclusión.	6 - 9
A	US 5569459 A (SHLYANKEVICH) 29.10.1996 columna 10, fórmula n° 5 y ejemplo 6; reivindicaciones 8 y 9	9 - 11

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones n°s: **6 - 11**
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
Las reivindicaciones 6 - 11 están redactadas de forma que se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano y animal. A pesar de ello, la búsqueda se ha hecho en estas reivindicaciones en base a los efectos de la composición.
2. Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

- Indicación en cuanto a la protesta
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
 - Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
 - El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ CU 2006/000010

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
RU 2195302 C	27.12.2002	NINGUNO	-----
US 2005129783 A	16.06.2005	US 2002182196 A US 6964969 B US 2004043013 A US 2005002992 A WO 2005006890 A AU 2004257756 A US 2005025812 A US 2005095233 A US 2005181069 A US 2006014773 A US 2006062864 A EP 1643863 A US 2006105062 A WO 2006053217 A	05.12.2002 15.11.2005 04.03.2004 06.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 03.02.2005 05.05.2005 18.08.2005 19.01.2006 23.03.2006 12.04.2006 18.05.2006 18.05.2006
US 4596711 A	24.06.1986	NINGUNO	-----
US 5569459 A	29.10.1996	NINGUNO	-----

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/9068 (2006.01)
A61K 36/19 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/68 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)