

Modalidade e n.º (11) 100238	T. D.	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
---------------------------------	-------	----------------------	----------------------------------

Requerente (71):

STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GmbH, alemã, industrial e comercial, com sede em Havel Strasse, 5, W-6100 DARMSTADT, Alemanha.

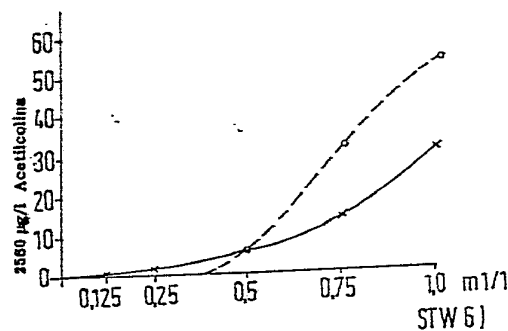
Inventores (72):

Dr. **SAMUEL N. OKPANYI**, nigeriano, residente em Karl Josef Schlitt Strasse, 2, W-6200 WIESBADEN, Alemanha.

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido
29/07/1991	ALEMANHA	P 41 25 024.9
03/04/1992	PATENTE EUROPEIA	PCT/EP92/00751

Figura (para interpretação do resumo)



Epígrafe: (54)

"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEDICAMENTOS COM BASE EM PLANTAS PARA AUMENTAR E MODERAR O TONUS DOS ORGÃOS MUSCULARES LISOS"

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

O presente invento diz respeito a um processo de obtenção de um medicamento com base em plantas destinado a aumentar o tonus dos órgãos musculares lisos que se encontram atónicos ou hipotónicos.

O medicamento obtém-se a partir de Iberis amara, de preferência, Iberis amara totalis (flores, sementes, folhas, caule e raízes), em particular sob a forma de extracto de planta ou seus constituintes, como único veículo do seu princípio activo.

FIG. 1

NÃO PREENHER AS ZONAS SOMBREADAS

400733


- 2 -

O presente invento diz respeito à obtenção de um medicamento baseado em plantas tendo por finalidade a acção de aumentar o tonus nos órgãos musculares lisos que se encontram atónicos ou hipotónicos.

Além disso, diz respeito à obtenção de um medicamento que apresenta uma acção reguladora nos órgãos deste tipo que se encontram hipotónicos ou hipertónicos.

Finalmente, diz respeito ao uso de um medicamento deste tipo como uma base terapêutica.

Nos diagnósticos de gastroenterologia, tais como, dispepsia, dores gastrointestinais, gastropatia e colon irritado, com complexos e diversos sintomas, torna-se importante a observação da regulação correcta ou incorrecta do tonus do sistema motor gastrointestinal ou a sua motilidade.

Não só as cólicas (espasmos) mas também a obstipação hipotónica (atonía) ocorrem com a diminuição de evacuação gastrointestinal, acompanhadas por várias perturbações, tais como, pressão e dor na parte superior do abdómen, dor gastrocardíaca, arrotos, azia, sensação de estar cheio, isofagites e gastrites e, por vezes, úlceras no tracto gastrointestinal.

Na terapia, os medicamentos químicos conhecidos são, nomeadamente aqueles que têm um efeito espasmolítico anticolinérgico ou os procinéticos químicos ou os antagónicos à base de dopamina.

São também conhecidos medicamentos baseados em plantas.

Os constituintes de plantas contidos são obrigatoriamente uma mistura de *Iberis amara totalis* e extracto alcoólico de plantas frescas com extractos de substâncias alcoólicas de *Angelicae radix*, *Cardui mariae fructus*, *Carvi fructus*, *Chelidonii herba*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae flos*, *Melissae folium* e *Menthae piperitae folium*.

Existe, por isso, um número relativamente grande de princípios activos que o paciente é obrigado a tomar.

O objectivo da presente invenção é o de preparar um medicamento fitoterápico tendo um número limitado de princípios activos/constituintes, em particular extractos que apresentem fundamentalmente um efeito de aumentar o tonus na musculatura relaxada lisa, em particular do intestino.

Este objectivo foi conseguido, segundo a invenção, na medida em que o medicamento contém *Iberis amara*, de preferência, *Iberis amara totalis* (flores, sementes, folhas, caule e

raízes), em particular sob a forma de extracto, como único princípio activo.

Foi surpreendentemente demonstrado que o princípio activo desta planta é suficiente, sem o concurso de outras substâncias activas, tanto na profilaxia como na terapêutica, para aumentar o tonus e aumentar a motilidade nos órgãos musculares lisos hipotónicos, tais como o tracto gastrointestinal, vesícula biliar, bexiga, veias e útero.

Os princípios activos de outras plantas, anteriormente julgados como indispensáveis, para alcançar esta acção são, por isso, desnecessários e, assim, há uma carga substancialmente mais leve no paciente do que quando eram tomados os medicamentos já conhecidos.

No seguimento da invenção, descobriu-se também, surpreendentemente, que um medicamento fitoterápico tendo a acção de regular o tonus nos órgãos musculares lisos que se encontram hipotónicos ou hipertónicos, alcança a sua finalidade se, em vez da Iberis amara, de preferência, Iberis amara totalis (flores, sementes, folhas, caule e raízes), em particular sob a forma de extracto de planta, apresentar um ou mais de outros constituintes do grupo constituído por *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium* e *Liquiritiae radix*, de preferência, sob a forma

de extracto de planta, como único princípio activo.

Este medicamento, de acordo com a invenção, distingue-se dos anteriormente conhecidos medicamentos fitoterápicos pelo facto de, ao contrário, conter um reduzido número de princípios activos de plantas.

Comparado com os medicamentos conhecidos, não contém *Chelidonii herba*, *Cardui mariae fructus* e *Angelicae radix*.

Em certas circunstâncias pode ser ministrada uma série completa de princípios activos no tratamento de doentes.

Apesar disso, o medicamento obtido de acordo com a invenção, é completamente eficaz na profilaxia e terapêutica de regular e aumentar o tonus e a motilidade nas perturbações dos órgãos musculares lisos, como o tracto gastrointestinal, a vesícula biliar, bexiga, veias e útero, cujas perturbações são a causa ou a consequência de variações do tonus e da motilidade de vários géneros.

Para além da *Iberis amara totalis*, as plantas ou os seus princípios activos usados no medicamento obtido de acordo com a invenção têm, acima de tudo, uma acção espasmolítica e, em cooperação com a *Iberis amara*, alcançam completamente o efeito desejado na regulação do tonus dos órgãos musculares

lisos que estão hipotónicos ou hipertónicos.

Este medicamento, de acordo com a invenção, pode ser usado tanto como medicamento primário (causal) como medicamento secundário terapêutico, em particular nas queixas do tracto gastrointestinal que sejam acompanhadas de perturbações do tonus e da motilidade acima referidas, tanto no estado hipotónico como no hipertónico e no estado hipocinético ou hipercinético.

De acordo com a invenção, também se pretende que o medicamento seja preparado sob a forma de extracto de plantas e seja constituído essencialmente por:

- 15 - 40% de volume de *Iberis amara*,
- 10 - 30% de volume de *Menthae piperitae*,
- 20 - 40% de volume de *Matricariae*,
- 10 - 30% de volume de *Carvi Fructus*,
- 10 - 30% de volume de *Melissae Folium* e
- 10 - 30% de volume de *Liquiritiae radix*.

Um modo de realização da invenção e particularmente preferido, distingue-se pelo facto de os extractos das plantas serem os seguintes:

- 15% de volume de *Iberis amara totalis*,
- 10% de volume de *Menthae piperitae folium*,

- 7 -

30% de volume de Matricariae flos,
20% de volume de Carvi fructus,
15% de volume de Melissa folium e
10% de volume de Liquiritiae radix.

Está também dentro do âmbito do presente invento, se o extracto da planta, de preferência, Iberis amara, for um extracto de planta fresco.

Como consequência, dota-se o medicamento de um número acrescido de princípios activos, na preparação do extracto da substância activa, mas que podem, em certas circunstâncias, não estar totalmente presentes e por isso, não activos.

Mesmo com a presença de outras plantas, no processo de acordo com a invenção, em número reduzido comparado com o estado da técnica, podem ser preparados extractos de planta fresca embora, por regra, os extractos de medicamentos sejam preparados a partir das próprias plantas.

De acordo com a invenção, nos extractos de plantas frescas a razão entre plantas maceradas ou filtradas e os extractos é de cerca de 3 a 7, de preferência, 6 gramas de Iberis amara, para 10 gramas.

No extracto do medicamento, de acordo com a invenção, a

razão do princípio activo para o extracto é de 1,5 a 10, de preferência, 3,5 gramas, para 10.

De acordo com a invenção, o agente de extracção preferencialmente usado para a obtenção dos extractos é o etanol, numa concentração final de 30 a 40% do volume, sendo o remanescente H₂O.

Finalmente, está dentro do objectivo desta invenção usar o medicamento de acordo com a invenção como base terapêutica.

Sintetizando, pode sublinhar-se que foi surpreendentemente descoberto que o medicamento, de acordo com a invenção, de acordo com a reivindicação 1 e de acordo com as reivindicações 2 a 4, é não só activo, como é, de um modo particular ainda mais activo, do que o medicamento até agora disponível no mercado (STW 5).

Este, comparado com o medicamento de acordo com a invenção, e de acordo com as reivindicações 2 a 4, contém, adicionalmente, *Chelidonii herba*, *Cardui mariae fructus* e *Angelicae radix*.

As queixas funcionais gastrointestinais são ocorrências multifactoriais nas quais o medicamento de acordo com a invenção intervém multifocalmente como é seguidamente mos-

trado, e foi testado em conformidade.

Outros detalhes, aspectos e vantagens da invenção vão emergir da descrição seguinte, das reivindicações da patente e dos desenhos, nos quais:

FIG. 1 mostra o efeito do medicamento de acordo com a invenção e de acordo com a reivindicação 1 no tonus do ileo da cobaia isolado e relaxado.

FIG. 2 mostra a representação gráfica do quadro 2.

FIG. 3 mostra a representação gráfica do quadro 3.

FIG. 4 a 7 mostram o efeito do medicamento de acordo com a invenção e de acordo com a reivindicação 2, e uma comparação do efeito do medicamento, de acordo com a invenção e de acordo com a reivindicação 2, comparado com o conhecido medicamento fitoterápico (STW 5) em contrações induzidas por histamina (espasmos) do ileo da cobaia nas diferentes concentrações indicadas.

AUMENTAR O TONUS

O efeito do extracto fresco de Iberis amara, de acordo com a reivindicação 1, chamado STW 6 no texto que se segue,

no tónus do intestino foi testado usando o clássico modelo farmacológico ileo da cobaia, de acordo com Magnus R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren, 1st. communication, Pflügers Archiv Ges. Physiol. 102, 123-151 (1904), tanto numa parte do ileo em repouso como numa parte estimulada por acetilcolina num banho aquecido com termostato a 37°C num recipiente contendo uma solução base de Krebs-Henseleit com aeração com 95% de O₂ e 5% de CO₂.

O STW 6 leva o ileo da cobaia descansado/relaxado (atónico) a um aumento de dependência da dose no tonus de base (FIG. 1) e, adicionalmente, a uma contração espontânea totalmente reversível.

Num intestino estimulado com apenas uma concentração baixa de acetilcolina (2,5 - 160 microgramas/litro) (estado hipotónico), o STW 6 também causa um aumento de dependência da dose no tonus.

Em doses maiores de acetilcolina (>160 - 640 microgramas/litro), nas quais prevalecem o tonus adequado e as contrações, o STW 6 deixa de apresentar a acção de aumentar o tonus.

MOTILIDADE DO TRACTO GASTROINTESTINAL (EXTRACTO DE PLANTAS FRESCAS)

Foram, além disso, levadas a cabo investigações sobre o efeito do extracto fresco de Iberis amara na motilidade do tracto gastrointestinal em cobaias provenientes de Alaska-Hoke (corpos pesando cerca de 20 - 25 Kg).

Sob a anestesia de Nembutal, os animais foram sujeitos a uma endoscopia e as substâncias de teste foram aplicadas na mucosa gástrica sob observação endoscópica.

A motilidade foi determinada através de uma sonda e de um cronómetro.

Em consequência, foram determinados os seguintes parâmetros:

A acidez, segundo Lanza, F.C.; Aspinall, R.L.; Swabb, E.A. e outros: A double-blind, placebo-controlled, endoscopic comparison of the cytoprotective effects of misoprostol and cimetidine in tolmetin-induced gastric mucosal injury. Clinical development of misoprostol: Peptic ulcer disease and NSAID induced gastropathy, Chicago, May 1987 and Davenport (1964);

Histamina tecidular, de acordo com Lorenz, W; Reimann H.-J.

- 12 -

e outros; A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. Hoppe - Seyler's Z. Physiol. Chem 353, 911-920 (1972);

Mastócitos, segundo Mohri, K.; Reimann, H.-J. e outros: Histamine content and mast cells in human gastric and duodenal mucosa. Agents and Actions 8 (4), 372 (1978); e

Prostaglandina (PGE_2), de acordo com Moncada, S.; Herman, A.G. e outros: Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI_2) by lysis of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thrombosis Research 11, 323-344 (1977).

O resultado desta investigação (Quadro 1) mostra que a Iberis amara aumenta a motilidade tanto do estômago como do intestino de um modo estatisticamente significativo.

Para além disso, a acção citoprotectora pode ser detectada devido à inibição estatisticamente significativa da libertação da histamina tecidual e da proliferação dos mastócitos provocada pelo ácido acetilsalicílico.

A acção reguladora do tonus e da motilidade do medicamento de acordo com a invenção e de acordo com as reivindicações 2 a 9, também chamada STW 5-II, contendo um número diminuto

de constituintes que servem como suporte da actividade comparado com o produto com base em plantas já conhecido (STW 5), foi investigada como segue:

AUMENTO DO TONUS DE BASE

A acção de aumento do tonus de base do STW 5-II comparada com o STW 5 foi verificada usando o clássico modelo farmacológico do ileo da cobaia de acordo com Magnus.

Nos quadros 2 e 3 e FIG. 2 e 3 respectivamente que os representam graficamente, os resultados são apresentados comparados com a contracção induzida por acetilcolina, 40 micro g/l.

O medicamento de acordo com a invenção STW 5-II tem um efeito diferente de aumentar o tonus de base na zona hipotónica do intestino e tem uma acção mais forte do que o produto conhecido (STW 5).

ACÇÃO ESPASMOLÍTICA

A acção espasmolítica do medicamento (STW 5-II) foi investigada nas contracções induzidas por histamina (espasmos) do ileo da cobaia e comparada com o produto anterior nas mesmas zonas do ileo.

- 14 -

As curvas das respostas às doses, representadas nas FIG. 4 a 7, mostram que o medicamento STW 5-II é eficaz no estado espasmolítico, estatisticamente significativo (anti-espasmódico) e dependente da dose contra as contracções induzidas por histamina do ileo da cobaia.

Esta actividade é comparável em todas as dosagens com o produto anterior, mas com um significativo número decrescente de constituintes.

MOTILIDADE DO TRACTO GASTROINTESTINAL (STW 5-II)

A acção do medicamento de acordo com a invenção, segundo as reivindicações 2 a 9 sobre a motilidade do tracto gastrointestinal foi investigada nas cobaias do Alaska-Hoke pelos métodos previamente descritos.

Juntamente com a determinação da motilidade do estômago e do intestino, foram medidos, antes e após a administração das preparações, o pH, a acidez, a histamina tecidual, os mastócitos e a prostaglandina (PGE₂).

A partir dos resultados do Quadro 4 pode-se inferir que a combinação medicamentosa de acordo com as reivindicações 2 a 9 aumenta a motilidade do estômago hipotónico e do intestino de um modo estatisticamente significativo.

A libertação da histamina e a proliferação dos mastócitos provocadas pelo ácido acetilsalicílico também foram inibidas de um modo estatisticamente significativo como um sinal da acção anti-inflamatória e citoprotectora.

A comparação deste efeito com o do conhecido produto (STW 5) (Quadro 5) torna claro que a actividade do medicamento, de acordo com as reivindicações 1 a 9, deve ser classificada como estatisticamente mais forte.

EFEITO NOS PRODUTOS DE 5-LIPOXIGENASE (LTB₄)

Quer as prostaglandinas (em particular PGE₂), produtos de cicloxigenase da cascata do ácido araquidónico, quer os leucotrienos (LTB₄), metabolitos da lipoxigenase pertencem aos mediadores da inflamação humoral cuja inibição seria altamente desejável nas alterações dispépticas ulcerativas gastrointestinais.

Os efeitos sobre os produtos de 5-lipoxigenase (LTB₄) provocados pelos medicamentos, de acordo com as reivindicações 2 a 9, foram medidos em granulócitos neutrófilos polimorfonucleares activados, na ratazana in vitro, após estimulação com Cálcio ionóforo A23187 por meio de HPLC.

Se a quantidade do produto na experiência de controlo for

100%, os valores seguintes são obtidos em % $\bar{X} \pm SD$ para as substâncias de teste:

		Inibição
STW 5	: 89 \pm 19	11%
STW 6	: 96 \pm 7	4%
STW 5-II	: 75 \pm 8	25%

A acção do medicamento, de acordo com as reivindicações 2 a 9, na inibição dos produtos da 5-lipoxigenase é também mais forte do que no produto inicial.

ACÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

O modelo do edema carrageenan da ratazana é um método farmacológico internacionalmente reconhecido para demonstrar a acção de agentes anti-inflamatórios clinicamente relevantes.

As substâncias testadas foram administradas 1/2 hora antes da indução do edema; os animais de controlo receberam o solvente (etanol a 30%).

O "paw volume" foi medido com pletismómetro antes da indução do edema (valor 0) e após 1, 2, 3, 4 e 6 horas.

A acção anti-inflamatória das substâncias testadas foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ inibição} = 100 - \left(\frac{V}{K} \cdot 100 \right)$$

V = valor médio das diferenças para o valor 0: grupo da substância activa

K = valor médio das diferenças para o valor 0: grupo de controlo

Foram obtidos os seguintes resultados (% de inibição):

	1	2	3	4	6h
- após a indução do edema -					
<hr/>					
STW 5					
5 ml/kg do peso do corpo:	24.0	20.6	25.0*	37.5	38.7
STW 5-II					
5 ml/kg do peso do corpo:	4.0	14.7	27.5*	35.0*	38.7*
Indometacina					
4 mg/kg do peso do corpo:	24.0	23.5	35.0*	47.5*	61.3*

* $p \leq 0.05$

Os resultados mostram que o medicamento, de acordo com as



- 18 -

reivindicações 1 ou 2, tem uma acção anti-inflamatória estatisticamente significativa na fase crítica da inflamação (3 a 6 horas após a indução) e que esta actividade tem a mesma ordem de grandeza que o produto inicial e pode ser comparada com a substância química indometacina.

Juntamente com a duplicidade da acção de regulação do tonus/motilidade, o medicamento, de acordo com a invenção, tem um potencial anti-inflamatório distinto devido à inibição dos produtos do ciclo- e lipoxigenase que ocorre em alterações gastrointestinais dispépticas ou funcionais e relacionadas com a motilidade originando danos nas membranas mucosas (gastrites, colites, úlceras e semelhantes).

Como modulador de tonus, o medicamento fitoterápico, de acordo com as reivindicações 1 a 9, combina as vantagens de um espasmolítico e de espasmódico (procinético) com as propriedades de um agente anti-inflamatório.

QUADRO 1

Iberis amara (STW 6) n = 6

	Antes	Depois
pH	1.8 ± 0.1	1.6 ± 0.2
Acidez	24 ± 4	26 ± 3
Histamina tecidular	33 ± 4	36 ± 4
Provocação	34 ± 4	24 ± 2 **
Mastócitos	-----	62 ± 6
Provocação	59 ± 3	45 ± 4 **
PGE ₂	14 ± 3	13 ± 4
Provocação	10 ± 2	10 ± 3
Motilidade gástrica	5 ± 3	8 ± 2 *
Motilidade intestinal	10 ± 4	14 ± 3 *

* = p < 0.05

** = p < 0.005

QUADRO 2

Aumento do tonus de base

Substância de teste STW 5-II

Concentração (ml/l)	Ex 1	Ex 2	Ex 3	Ex 4	Ex 5	Ex 6
1.25	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
2.5	2.0	0.1	0.4	0.6	0.1	0.0
5.0	1.0	0.2	1.1	1.2	0.0	0.7
10.0	2.0	0.3	2.1	3.4	0.2	1.5
20.0	3.0	0.4	5.4	6.0	0.4	2.3
40.0	3.0	0.6	5.1	6.0	0.3	1.9
Acetilcolina						
40 µg/l	10.1	14.6	11.7	14.0	12.7	8.6

Valores Médios de

Concentração (ml/l)	Valor Médio	SEM	Número
------------------------	-------------	-----	--------

1.25	0.08	0.08	6
2.5	0.53	0.28	6
5.0	0.70	0.19	6
10.0	1.58	0.45	6
20.0	2.92	0.89	6
40.0	2.82	0.87	6
Acetilcolina			
40 µg/l	11.95	0.86	6

QUADRO 3

Aumento do tonus de base

Substância de teste STW 5

Concentração (ml/l)	Ex 1	Ex 2	Ex 3	Ex 4	Ex 5	Ex 6
1.25	0.3	0.0	1.8	0.1	0.3	0.3
2.5	0.3	0.0	2.6	0.0	0.8	0.7
5.0	0.3	0.2	2.4	0.1	0.8	0.5
10.0	0.2	0.1	3.2	0.1	1.7	1.1
20.0	0.2	0.0	2.6	0.3	0.9	1.2
40.0	0.1	0.0	0.8	0.1	0.1	0.0
Acetilcolina						
40 µg/l	11.8	6.3	12.1	9.9	12.2	5.9

Valores Médios de

Concentração (ml/l)	Valores Médios	SEM	Número
1.25	0.47	0.25	6
2.5	0.73	0.36	6
5.0	0.72	0.32	6
10.0	1.07	0.46	6
20.0	0.87	0.36	6
40.0	0.18	0.11	6
Acetilcolina			
40 µg/l	9.70	1.09	6

QUADRO 4

Folium Melissa

Combinação STW 5-II n = 6

Fructus Carvi

Flores Chamomillae

Iberis amara

Folium Menthae pip.

	Antes	Depois
pH	1.4 ± 0.2	2.2 ± 0.4
Acidez	22 ± 4	29 ± 5
Histamina tecidual	32 ± 5	37 ± 6
Provocação	36 ± 6	30 ± 7 *
Mastócitos	64 ± 6	61 ± 3
Provocação	68 ± 7	54 ± 6 *
PGE ₂	10 ± 4	17 ± 3 **
Provocação	13 ± 4	12 ± 4
Motilidade gástrica	5 ± 2	11 ± 3 **
Motilidade intestinal	10 ± 2	11 ± 3 **

QUADRO 5

Produto conhecido (STW 5)

	Antes	Depois
pH	1.4 ± 0.3	1.9 ± 0.4
Acidez	26 ± 5	29 ± 4
Histamina tecidular	37 ± 5	32 ± 4
Provocação	34 ± 5	24 ± 6 **
Mastócitos	61 ± 4	58 ± 5
Provocação	58 ± 5	44 ± 5 **
PGE ₂	12 ± 3	15 ± 4
Provocação	14 ± 2	12 ± 3
Motilidade gástrica	6 ± 4	9 ± 4
Motilidade intestinal	9 ± 4	14 ± 5

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1º.- Processo de obtenção de um medicamento baseado em plantas para aumentar o tonus nos órgãos musculares lisos que estão atónicos ou hipotónicos, **c a r a c t e r i z a d o** por conter Iberis amara, de preferência, Iberis amara totalis (flores, sementes, folhas, caule e raízes), em particular como extracto de planta ou seus constituintes, como único suporte da actividade.

2º.- Processo de obtenção de um medicamento baseado em plantas tendo acção reguladora do tonus nos órgãos musculares lisos que estão hipotónicos ou hipertónicos, **c a r a c t e r i z a d o** por conter Iberis amara, de preferência, Iberis amara totalis (flores, sementes, folhas, caule e raízes), em particular, sob a forma de extracto de planta, ou os constituintes juntamente com um ou mais constituintes do grupo que consiste em:

Menthae piperitae folium,

Matricariae flos,

Carvi fructus,

Melissae folium e

Liquiritiae radix,

de preferência sob a forma de extractos de planta,

como único suporte activo.

3.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **c a r a c - t e r i z a d o** por conter, sob a forma de extracto de planta, cerca de:

- 15 - 40% de volume de Iberis amara,
- 10 - 30% de volume de Menthae piperitae,
- 20 - 40% de volume de Matricariae,
- 10 - 30% de volume de Carvi fructus,
- 10 - 30% de volume de Melissa folium e
- 10 - 30% de volume de Liquiritiae radix.

4^a.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com a reivindicação 3, **c a r a c - t e r i z a d o** por conter, sob a forma de extracto de planta, cerca de:

- 15% de volume de Iberis amara totalis,
- 10% de volume de Menthae piperitae folium,
- 30% de volume de Matricariae flos,
- 20% de volume de Carvi fructus,
- 15% de volume de Melissa folium e
- 10% de volume de Liquiritiae radix.

- 5º.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com as reivindicações 1 a 4, **c a - r a c t e r i z a d o** por o extracto de planta ser um extracto de planta fresca, em particular Iberis amara.
- 6º.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com as reivindicações 1 a 5, **c a - r a c t e r i z a d o** por no extracto de planta fresca, a razão da planta macerada e filtrada para o extracto ser de cerca de 3 a 7, de preferência 6 gramas, para 10 gramas.
- 7º.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com as reivindicações 1 a 6, **c a - r a c t e r i z a d o** por no extracto da substância activa a razão da substância para o extracto ser de cerca de 1,5 a 5, de preferência 3,5 gramas, para 10 gramas.
- 8º.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com as reivindicações 1 a 7, **c a - r a c t e r i z a d o** por o agente extractivo ser o etanol numa concentração final de 30 - 40% de volume e o remanescente ser H₂O.

9º.- Processo de obtenção de um medicamento com base em plantas, de acordo com pelo menos uma das reivindicações de 1 a 8, c a r a c t e r i z a d o por poder ser usado como uma base terapêutica.

LISBOA, 28 de JULHO de 1992

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Am... 1

Fig.1

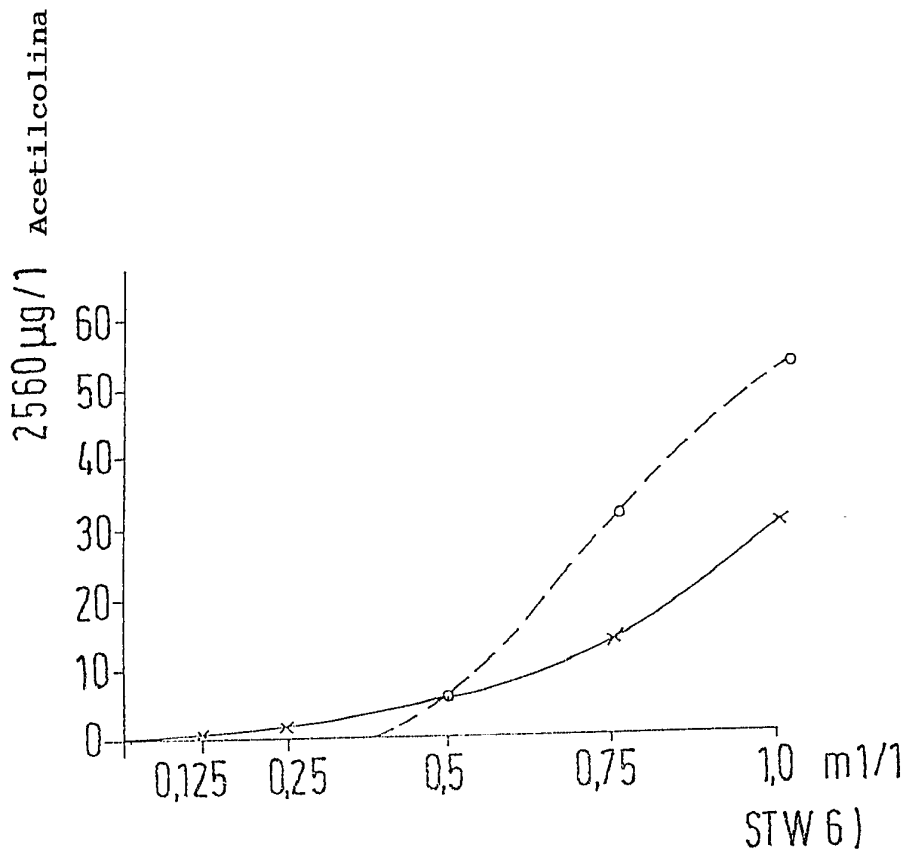


Fig.2

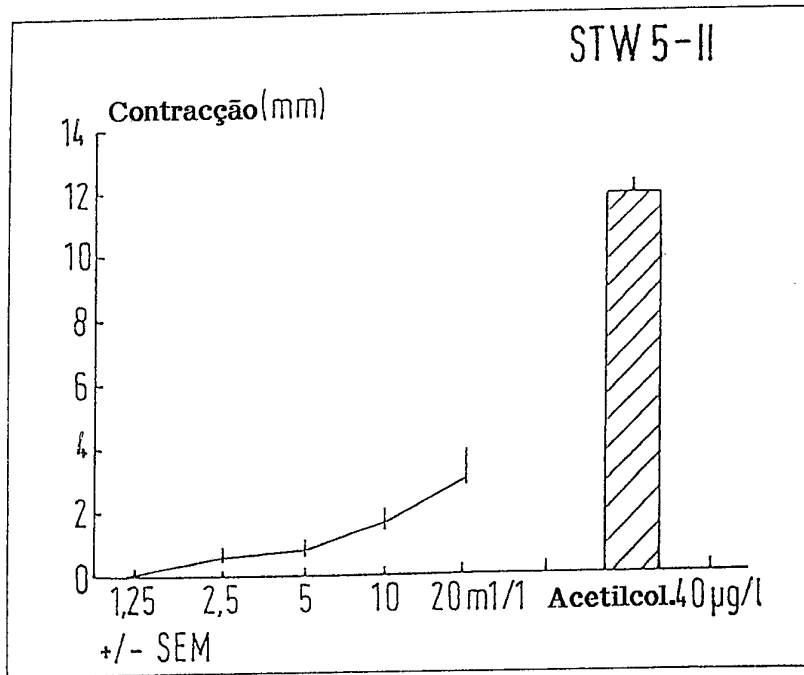
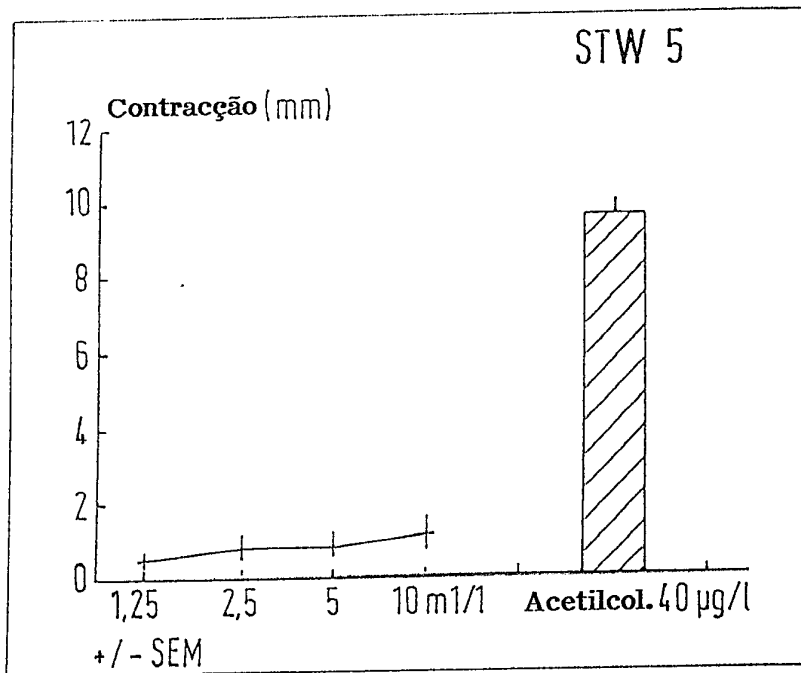


Fig.3



[Handwritten signature]

Fig.4

STW5 1,25ml/l ○—○
STW5-II 1,25 ml/l □—□
HISTAMINA X—X ILEO
n=6
100 000 µg/l: n=4

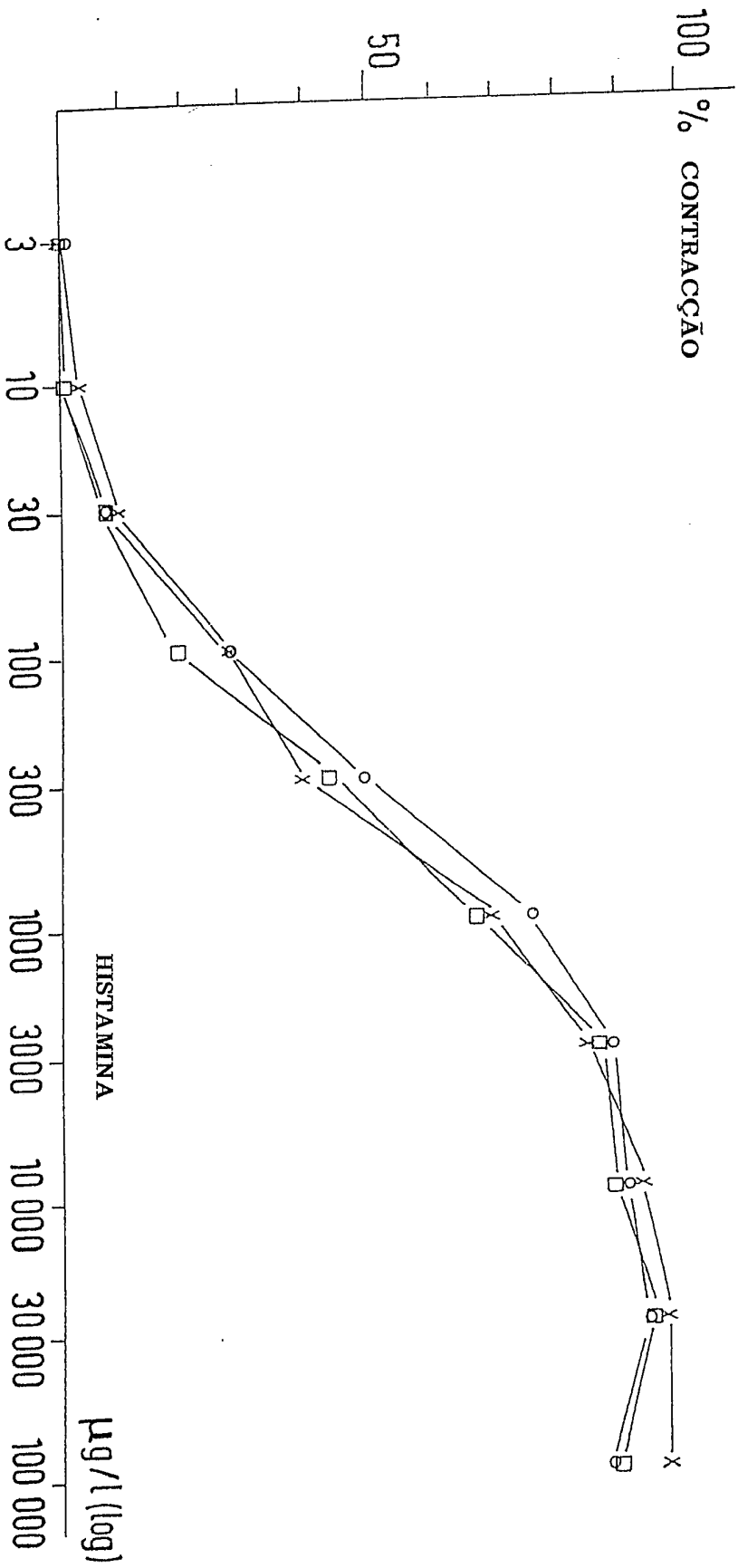
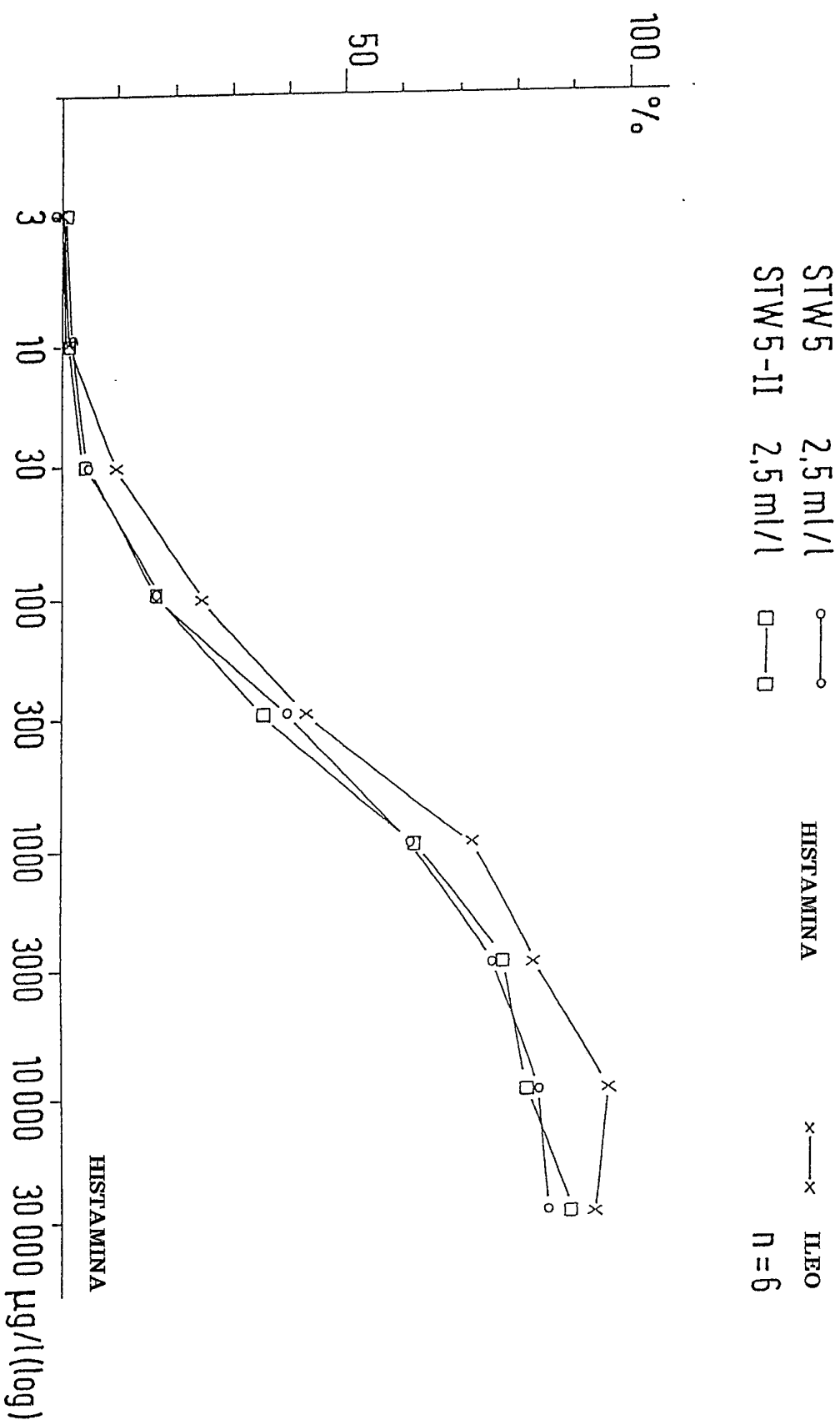


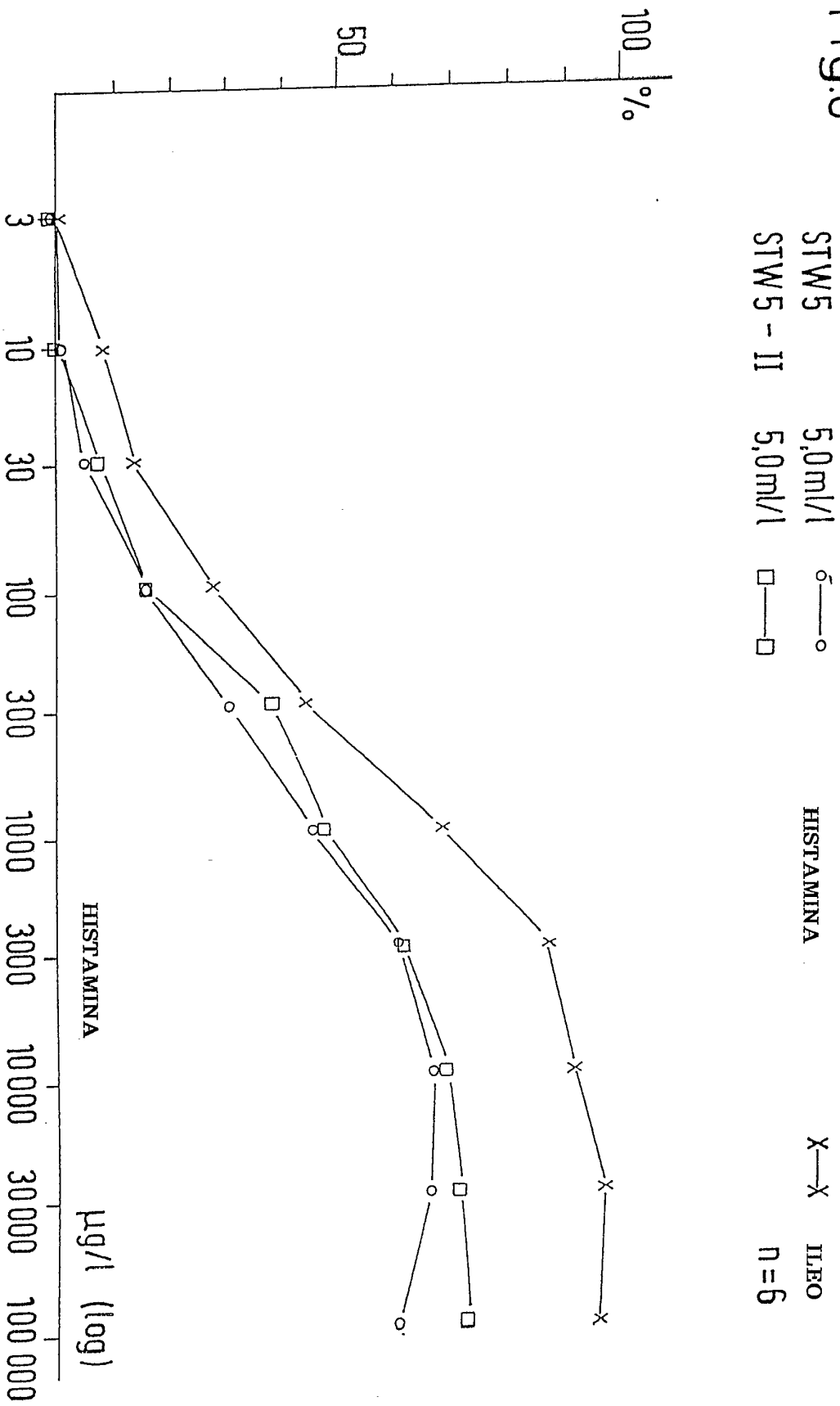
Fig. 5

Fig.5



Handwritten signature

Fig.6



Handwritten marks at the top of the page.

Fig.7

STW5 10,0 ml/l ○—○
 STW5 - II 10,0 ml/l □—□

HISTAMINA

×—× IL/EO

n = 6

