



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) **CH** **699 749 A2**

(51) Int. Cl.: **A61K** **36/81** (2006.01)
A61P **11/16** (2006.01)
A61K **9/02** (2006.01)

Domanda di brevetto per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) **DOMANDA DI BREVETTO**

(21) Numero della domanda: 01653/08

(71) Richiedente:
Monica Ancora, via Comacini 13
6500 Bellinzona (CH)

(22) Data di deposito: 20.10.2008

(43) Domanda pubblicata: 30.04.2010

(72) Inventore/Inventori:
Monica Ancora, 6500 Bellinzona (CH)

(54) **Preparati di miscela di piante spagiriche in tintura madre per tosse secca nei bambini.**

(57) Forme farmaceutiche di tipo suppositorio (supposte) da 1 a 2 gr a seconda dell'età e del peso costituite da massa suppositoria di preferenza Whitepsol H®15 e le seguenti piante di tinture madri spagiriche drosera rotundifolia, ephedra, hydrastis canadensis, thymus vulgaris, Amigdala amara, Propolis, Catharantus rosea, Bryonia alba, sambucus nigra, Mandragora officinalis e loro varianti della specie.

Descrizione

Oggetto e/o ambito tecnico

[0001] L'invenzione concerne la produzione di supposte a base di una miscela di piante spagiriche per tosse secca nei bambini.

Esposizione dell'invenzione:

Stato della tecnica

[0002] Diversi medicinali allopatici esistono in commercio da lungo tempo che contengono ingredienti con proprietà soppressive della tosse, decongestionanti, antistaminiche, antitussive ed espettoranti, purtroppo esse sono associate con vari effetti collaterali avversi.

Nella sedazione del processo della tosse sono soprattutto derivati a base di oppioidi che sono largamente utilizzati, ma scarseggiano informazioni relative a prodotti a base naturale per il bambini.

[0003] Un gran numero di formulazioni antitussive sono state riportate dalla letteratura. Per esempio, Kuger ed altri, U.S. Pat. No.3 789 125, descrive un medicamento antitussivo contenente un aio-sostituto della 2 amino-benzilamine-amide come ingrediente attivo.

[0004] Stenger ed altri, U.S. Pat.No.3 958 002, descrive un medicamento antitussivo contenente derivati dell' orto-cresotamide.

[0005] Pochi sono i riferimenti di derivati di origine naturale per evitare la tosse, ma nessuno viene ad essere considerato per uso in età pediatrica o neonatale.

[0006] Raiko C.Mendica, Pat. U.S.No.5 660 833 «Antitussive compotisation», che è un'invenzione diretta a contenere estratti di piante antitussive che sopprimono l'effetto del tossire dovuto a varie eziologie»

[0007] Panchapagesa Muthuswamy Murali, U.S. Pat.No.6 197 306, che tratta di un'invenzione a base di composti di erbe per il trattamento delle malattie croniche ostruttive polmonari, bronchiti e disordini respiratori e del suo processo di preparazione.

[0008] Doshi et. Al, U.S. Pat.No. 2006,0 257 507 A1; questa invenzione è relative a una miscela di erbe e non alcoliche, non sedative e non congelanti per il trattamento di disordini respiratori cronici come il raffreddamento, la tosse, l'asma allergico, la rinite allergica stagionale, le faringiti, le laringiti e processi simili e il loro processo di produzione della miscela per l'ottenimento di uno sciroppo omogeneo.

[0009] Alvin Forester Rigby, U.S. Pat.No.6 582 702 B2, tratta una miscela di estratti di piante in modo da ricavarne un tonico che migliora la respirazione, aiuta l'eliminazione delle tossine e migliora la vitalità in generale.

[0010] Alcuni di essi mettevano in evidenza la scarsità di informazioni sulla combinazione di miscele di piante anche se è nella consuetudine di alcuni paesi l'uso.

Svantaggi

[0011] Diversi medicinali allopatici esistono in commercio da lungo tempo che contengono ingredienti con proprietà soppressive della tosse, decongestionanti, antistaminiche, antitussive ed espettoranti, purtroppo esse sono associate con vari effetti collaterali avversi per la risoluzione della tosse.

[0012] Scarseggiano preparati per questo genere di problema nel bambino a partire dai o mesi di età di origine naturale.

Obiettivo

[0013] La presente invenzione mira a sviluppare un prodotto somministrabile per uso rettale sicuro che è costituito da supposte a base di una miscela di piante spagiriche secondo metodo del dr. Zimpel(drosera rotundifolia, ephedra, hydrastis canadensis, thymus vulgaris, Amigdala amara, Propolis, Catharantus rosea, Bryonia alba, sambucus nigra, Mandragora officinalis) e varianti della specie per eliminare la tosse secca di preferenza dei bambini da 0 mesi in poi e per altri tipi di tosse mista.

Con questa invenzione vogliamo risolvere: gli stati irritativi della tosse secca; iniziare il processo di scioglimento dei catarri (che in alcuni casi si può risolvere da solo); evitare gli stati di attacchi quasi di forma asmatica nei bambini estremamente piccoli; evitare formazioni di attacchi di tosse convulsiva (tipo pertussioide) che portano alcune volte agli strappi di vomito nei bambini; evitare il fastidioso solletico dovuto all'inizio di formazione di catarro che non è in grado di staccarsi; risolvere gli stati di tosse mista verso un tipo risolutivo di forma espettorante.

Soluzione

[0014] L'obiettivo è raggiunto grazie alle caratteristiche della rivendicazione 1.

Vantaggi

[0015] Le rivendicazioni dipendenti evidenziano alcuni sviluppi vantaggiosi. L'invenzione comporta i seguenti vantaggi: ha attività antitussiva sui bambini in maniera del tutto naturale. Le piante sono trattate in modo da eliminare i vari alcaloidi che potrebbero comportare effetti collaterali, la via di somministrazione permette l'adeguato assorbimento dei principi attivi disciolti nella pianta in tutta tranquillità.

[0016] La sicurezza permette di poter evitar la somministrazione di farmaci allopatici al momento utilizzati per questa tipologia di piante.

[0017] L'uso di erbe e piante nel trattamento dei raffreddamenti o di malattie è di uso comune. Allo stato attuale non sono sufficienti i dati per realizzare preparati per la tosse secca di origine naturale in bambini che vanno da 0 mesi in poi.

[0018] Allo stato attuale intendiamo considerare la seguente miscela di piante spagiriche come utilizzabile per prodotti a base retale.

[0019] Qui l'uso di ogni singola pianta utilizzata nell'invenzione è stata documentata. Un sommario dell'uso individuale di ogni pianta è stato descritto qui sotto.

Introduzione

Cenni al meccanismo della tosse

[0020] Il meccanismo della tosse è un'esplosione esplosiva, che aiuta la pulizia della trachea e dell'albero bronchiale dalle secrezioni corporali e non accumulate. Il tossire è tra i frequenti sintomi cardio-respiratori riportati e forse è il sintomo più comune al quale l'attenzione medica va a ricercare, il meccanismo della tosse è iniziato da uno stimolo appropriato che culmina con una forte inspirazione. Il tossire è causato da un'estremo ventaglio di fattori. Per esempio il tossire è prodotto da meccanismi infiammatori, disordini meccanici, e da stimolazioni chimiche e termiche dei recettori della tosse.

[0021] *Drosera Rotundifolia*: La Rosolida (*Drosera rotundifolia* L., 1753) è una pianta carnivora della famiglia delle Droseraceae. È una pianta erbacea alta 10-20 cm, con foglie obovate e con un lungo picciolo, disposte a rosetta basale, dotate di lunghi tentacoli con peli porporini che secernono goccioline di un liquido vischioso, nel quale restano intrappolati piccoli insetti. I tentacoli si ripiegano sulla preda dopo la cattura. Fiorisce da aprile a settembre con piccoli fiori bianchi. Ha una distribuzione cosmopolita, limitata all'emisfero settentrionale. Predilige i luoghi umidi e paludosi, le torbiere e i pascoli umidi alpini con substrato acido, ad altitudini da 300 a 1600 m.

Questa pianta si ritrova sia nel nord America, che in Europa che in Asia.

Indicazioni cliniche

[0022] Attività principale: Antitussiva, broncospasmodica, espettorante.

La *Drosera rotundifolia* è utilizzata in fitoterapia per le proprietà espettoranti e come calmante della tosse. È più utilizzato in omeopatia per le seguenti attività a concentrazioni variabili Indicazioni respiratorie: laringiti o tracheobronchiti con accessi di tosse spasmodica, soprattutto notturna. A livello della laringe è presente irritazione catarrale della mucosa con sensazione di solletico o di corpo estraneo che provoca lo stimolo della tosse; a livello tracheale, l'irritazione provoca una tosse soffocante spasmodica, spesso notturna, sensazione di oppressione del petto come se parlando e tossendo, l'aria fosse trattenuta e non potesse essere espirata. La tosse è secca, straziante, i colpi di tosse si succedono così violentemente che il soggetto non può prender fiato e soffoca, sono così violenti che il paziente deve tenersi il ventre per riprendere fiato; questa tosse è seguita da nausea, vomito, addirittura sanguinamenti nasali. È indicata anche nella tosse pertussioide con tosse caratteristica, vomito scatenato dagli accessi, che provocano congestione del volto.

È indicata per problemi osteoarticolari: artriti infiammatorie dovute ad alcune forme reumatiche virali. Sensazione di contusione o di distorsione a livello delle articolazioni. Dolori ossei, specie delle ossei lunghe e delle vertebre, dolori articolari /spalle, anche) di tipo confusivo e/o trafittivo, che peggiorano alla palpazione. Il rimedio è particolarmente utile nel caso di «reumatismo dell'anca» del bambino piccolo.

La sintomatologia generale peggiora di notte, stando coricati, con il calore del letto, ridendo, parlando o cantando; migliora con il movimento, con la pressione delle mani. Altre indicazioni: Asma (estrinseca con tosse secca spasmodica e/o con senso di oppressione al petto), bronchite (cronica con ulcera peptica o gastrite), emoptisi (causata da sforzi della tosse), faringite (acuta stadi iniziali), raffreddore (subacuto con ipofonia o laringite), tracheite.

Tosse (acuta spasmodica e parossistica, riflesso laringeo e/o tosse infantile spasmodica con morbilli o pertosse e/o tosse spasmodica e irritativa)

Per il trattamento dell'asma molte volte viene unito a: Grindelia, Euphorbia, Senega. La parte usata è costituita dall'intera pianta fiorita.

Costituenti principali sono: naftochinoni (plumbagina, il suo etere metilico); flavonoidi più in dettaglio i costituenti totali sono: 3-8-diidrossi-plumbagina foglia 100 ppm, 7-metil idra juglone foglia, 7-metil juglone pianta intera 250 ppm, A peltatone pianta intera 9 ppm, Biramentaceone pianta intera 14 ppm, Droserone foglia 1,000 ppm, Droserone-5-o-beta-d-glucoside parte aerea, Gossipetina foglia, Gossipina foglia, Iso-gossipitrina foglia 500 ppm, Miricetina pianta intera, Plumbagina foglia 5000 ppm, Plumbagone pianta intera, Polisaccaride acidico (*Drosera capensis*) foglia, Quercetina pianta intera, Quercetolo pianta intera.

Farmacologia e farmacodinamica

[0023] L'estratto è risultato antispasmodico nei confronti dei broncospasmi indotti da acetilcolina e cloruro di bario, antitussivo e secretolitico.

La plumbagina è antimicrobica in vitro contro Gram-(+), Gram-(-), virus dell'influenza, funghi e protozoi. È immunostimolante in vitro.

La presenza della plumbagina e la sua azione antibatterica spiegano l'efficacia della pianta. La stessa pianta è utile in caso di infezioni in altre parti del tratto respiratorio.

Controindicazioni

[0024] Allattamento al seno, gravidanza (senza supervisione), Infiammazioni cutanee o delle mucose (applicazione di pianta fresca)

Ephedra sinica: appartenente alla Famiglia: Ephedraceae La più utilizzata è l' Ephedra sinica Stapf, ma altre specie sono: Ephedra distachya (europea), Ephedra trifurcata (E. viridis), Ephedra nevadensis (nord americana), Ephedra americana (nord americana), Ephedra gerardiana Wall. (India e Pakistan), Ephedra nebrodensis Tineo, Ephedra intermedia Schrenk et CA Mey, Ephedra equisetina Bge

[0025] È un arbusto alto da 40 cm a 1 m. Fusto prostrato, poi ascendente; rami verde glauco, opposti o fascicolati, costituiti da due segmenti rigidi di 2-4 cm, striati. Gli steli giovani essiccati della pianta perenne sono lunghi fino a 30 cm e di diametro fino a 2 mm, grigio-verdi e leggermente ruvidi. Dai nodi distanziati di 3-6 cm si dipartono foglie corte. La sezione trasversale dello stelo mostra 6-10 fasci di fibre. Parte usata: Parti aeree (fusto e rami)

[0026] Costituenti principali: Protoalcaloidi (2,5-3%), compresi: l-efedrina (0,75-1%), d-efedrinapseudoefedrina, norefedrina, N-metilefedrina, benziletilamina, tannini, saponine, flavoni.

Indicazioni cliniche

[0027] Attività principale: anoressizzante, antiallergica, antiasmatica, broncospasmodolitica, cardiostimolante, decongestionante, diaforetica, ipertensiva, simpatomimetica (alfa- e beta-adrenergica), stimolante (del SNC)

Probabile attività aggiuntiva alla miscela la presenza di attività decongestionante e alfa e beta adrenergica. Attività secondarie: antinfiammatoria e diuretica

Farmacologia e farmacodinamica

[0028] Questa pianta è famosa soprattutto per il contenuto in efedrina - estratta per la prima volta proprio dall'Ephedra sinica - che è stata utilizzata in biomedicina per trattare l'asma bronchiale, anche se ora è usata molto raramente a causa dei significativi e indesiderati effetti collaterali ipertensivi.

Ma la pianta contiene molti costituenti che in combinazione nel loro stato naturale agiscono sinergicamente e possono quindi essere utilizzati a dosaggi molto più bassi per produrre gli effetti terapeutici tipici (come il rilassamento della muscolatura bronchiale, l'aumento del flusso ematico verso la periferia e l'aumento della sudorazione e della termogenesi) riducendo così il rischio di effetti collaterali.

È chiaro comunque che l'azione della pianta dipende dal suo contenuto in protoalcaloidi, in particolare l- e d-efedrina e pseudoefedrina.

La l-efedrina è simile in effetto all'adrenalina, ma è molto meno attiva, viene assorbita meglio a livello gastrointestinale e ha una durata di azione maggiore. A differenza dell'adrenalina, la efedrina ha una azione più potente a livello del SNC, in maniera simile (ma meno forte) alle anfetamine.

[0029] Esercita una notevole azione alfa-adrenergica (interazione con 1-adrenocettori), vasocostringendo la vascolatura periferica e aumentando la pressione arteriosa, riducendo il tono e la motilità intestinale ma aumentando il tono degli sfinteri, rilassando la muscolatura liscia bronchiale, dilatando le pupille, aumentando i livelli di glicemia e contraendo la muscolatura dell'apparato riproduttivo.

Questo rappresenta il primo stadio di attivazione simpatica (adrenalinico) ed è potenzialmente ipertensivo. Questo primo effetto è però molto presto contrastato ed eclissato dall'azione della d-pseudoefedrina, che è fortemente beta-adrenergica. In questo modo la perfusione della periferia e della muscolatura scheletrica viene aumentata, le vie respiratorie bronchiali si dilatano e vi è un rilassamento della muscolatura intestinale e dell'apparato riproduttivo. La d-norpseudoefedrina è uno stimolante del SNC. L'efedrina e pseudoefedrina sono antinfiammatorie.

Come si è visto, uno degli effetti degli alcaloidi dell'efedra è la broncodilatazione e questo effetto viene utilizzato per il trattamento dell'asma. L'effetto raggiunge il suo picco un'ora dopo l'assunzione e dura fino a 5 ore.

[0030] L'Efedra viene anche usata come decongestionante nasale in caso di rinite allergica.

[0031] Hydrastis canadensis L.: È diffusa nei boschi montani del Nordamerica. Non si trova nel continente europeo. Appartiene alla famiglia delle Berberidacee o Ranunculacee; le parti usate.

sono rappresentate principalmente dal rizoma e dalle radici.

È una pianta erbacea perenne (Hydrastis canadensis) originaria dell'America Settentrionale, coltivata anche in Europa per la radice dalla quale si estrae la droga omonima contenente vari principi attivi.

[0032] Costituenti principali: alcaloidi isochinolici: idrastina, berberina, berberastina, canadina, tracce di candalina e canadalina, fitosteroli, lipidi, acido clorogenico, olio essenziale, resine e glucidi, vitamine A, B e C e sali minerali, soprattutto fosforo; Tutti questi elementi le conferiscono diverse proprietà: antisettiche, astringenti, emostatiche e antinfiammatorie: alcaloidi, contenuti nella radice dell'idraste presentano attività antinfiammatoria ed antisettica, in particolare la sua radice.

Indicazioni cliniche

[0033] Attività principale: la radice rientra in molte preparazioni della medicina tradizionale, utilizzata in particolare per promuovere la salute delle mucose del tratto respiratorio, gastrointestinale, urogenitale, vaginiti. Molto usata dagli indiani d'America e dai primi coloni, la radice di idraste è tuttora utilizzata come calmante per l'infiammazioni delle mucose e come rimedio naturale per raffreddori e influenze.

Per uso interno viene impiegata come amaro stomachico e nel controllo delle emorragie uterine. Si può utilizzare in estratto fluido, compresse, usare solo per brevi periodi e solo alle dosi indicate.

Antibiotico naturale, utile per normalizzare le funzioni delle mucose.

La berberina ha anche una azione antistaminica, attività antimicrobiche per lo staphylococcus,

10 streptococco, lo pseudomonas aeruginosa, neisseria gonorrhoe, meningitis, triconornas vaginalis, salmonella. Gli estratti e l'idrastina in particolare si utilizza per fermare le emorragie uterine ed alleviare i dolori, mestruali. L'idraste ha anche azione antibiotica, immunostimolante, anticonvulsivante, sedativa, uterotonica, coleretica.

L'idraste viene utilizzata con buoni risultati nei seguenti casi: in presenza di catarri nasali, faringei e bronchiali; agisce efficacemente rigenerando le cellule delle membrane delle mucose e facendo pertanto diminuire la secrezione di muco; riduce le congestioni e le infiammazioni che accompagnano gli stati catarrali. Si somministra per via interna ed esterna (gargarismi). Viene utilizzata per mestruazioni abbondanti e metrorragie (emorragie uterine) esercitando un effetto costringente sull'utero; Per uso esterno viene usato come:

Disinfettante, cicatrizzante, per vaginiti e leucorrea: sotto forma di irrigazioni e lavaggi. Piorrea e gengiviti (infiammazione delle gengive). Congiuntiviti (irritazioni oculari): facendo lavaggi. (attività antimicrobica).

[0034] Controindicazioni:

È sconsigliata in gravidanza, agli ipertesi ed in chi soffre di patologie cardiocircolatorie. La sua tossicità è in relazione al dosaggio, va prescritta per un periodo di tempo limitato, distrugge la flora batterica intestinale, può provocare crisi convulsive, è bene non usare questa pianta a scopo terapeutico. I suoi alcaloidi sono potenzialmente tossici, per i possibili effetti ulcerativi, l'uso prolungato potrebbe diminuire l'assorbimento delle vitamine del gruppo B. Si hanno interazioni con l'eparina, ne antagonizza l'effetto anticoagulante.

[0035] Thymus vulgaris: Famiglia delle Lamiaceae.

Il timo è originario della regione mediterranea occidentale. Cresce spontaneo in tutta l'area mediterranea fino a 1500 m. Preferisce terreni calcarei e ben drenati. Vegeta bene nei luoghi soleggiati e non tollera inverni umidi e freddi. Il timo è una pianta officinale la quale ha la sua fioritura che si sviluppa nei periodi annuali dal mese di Maggio al mese di Ottobre, è molto ramosa e fitta di foglioline, è un piccolo arbusto e si presenta particolarmente cespuglioso, la sua altezza minima corrisponde ai 30 centimetri e non li supera. Il fusto centrale si presenta legnoso molto tortuoso e notevolmente ramificato Viene coltivato in Francia, Spagna, Grecia, Portogallo e Stati Uniti.

Altre specie: la fonte dell'olio essenziale di Timo non è solo il Thymus vulgaris, ma anche Thymus zygis L. e Thymus pulegioides L. (pianta che si ascrive nel gruppo del T. serpyllum, che a sua volta probabilmente non esiste nella flora italiana ma solo in quella centro-europea e scandinava). Il Timo spagnolo è il Thymus zygis. L'olio del Thymus vulgaris proviene dalla Francia e altri Paesi, più raramente dalla Spagna. L'olio essenziale di Timo marocchino è ricavato da Thymus saturoides, ed è ricco in borneolo.

Costituenti Principali

[0036] Olio essenziale, variabile in qualità: timolo (45-48% rosso; 0% dolce), carvacrolo (2.5-3.5% rosso; 0.7% dolce), 1,8-cineolo (3.6-15.3% rosso; 0% dolce), geraniolo (0% rosso; 30.4% dolce), acetato di geranile (0% rosso; 50.1% dolce), beta-cariofillene (1.3-7.8% rosso; 4.1% dolce), alfa-pinene (0.5-5.7% rosso; 0% dolce), p-cimene (18.5-21.4%) rosso; 0% dolce), terpineolene (1.8-5.5%) rosso; 0% dolce), borneolo, linalolo, acetato di bornile e di linalile, timolo metil etere.

Flavonoidi: apigenina, luteolina, timonina, naringenina ed altri.

Indicazioni cliniche

[0037] Attività principale: antibatterica, antimicotica, antimicrobica (locale), antiossidante antispasmodica, carminativa, espettorante (stimolante), rubefacente, varie: acidi labiatico e caffeico, tannini, ecc.

Asma, bronchite (secca), candidosi, catarro (delle primevie aeree), coliche gastriche, convalescenza, diarrea, dismenorrea, dispepsia, flatulenza, infezione (tratto respiratorio), infezione (tratto respiratorio con catarro secco), infezione (gastrointestinale), infiammazione (tratto respiratorio), micosi cutanea, parassiti intestinali, pertosse, tonsillite (localmente), tosse (produttiva)

Attività Secondaria: antelmintica, astringente Tossicità

Nessuna tossicità della pianta ai dosaggi indicati

Nessun aumento provato della frequenza di malformazioni o altri effetti negativi sul feto nonostante il consumo da parte di un gran numero di donne. Mancanza di dati da studi animali. È compatibile con l'allattamento al seno Occasionali reazioni allergiche

Farmacologia e farmacocinetica

[0038] Uno studio sul metabolismo del timolo e del carvacrolo in modelli animali indica che l'escrezione urinaria dei metaboliti è rapida. Anche se una certa quantità di entrambi i composti è stata escreta senza essere stata metabolizzata, oppure come coniugati del glucoronide o del solfato, è stata rilevato un alto livello di metaboliti ossidativi.

Farmacodinamica

Antispasmodica

[0039] Il timolo, il carvacrolo e l'olio essenziale in toto hanno dimostrato un effetto rilassante sulla trachea e sull'ileo, e inibiscono le contrazioni fasiche dell'ileo. Ma l'olio essenziale ed i suoi componenti non sono i soli responsabili dell'attività antispasmodica del Timo; infatti, degli estratti di Timo essiccato a bassissimo tenore di timolo e carvacrolo hanno mostrato comunque una attività antispasmodica in vitro. È probabile che i flavonoidi siano in parte responsabili di questa attività, bloccando l'influsso di ioni Ca.

Antibatterica

[0040] L'olio essenziale è senza dubbio la frazione più importante per questa attività.

Il timolo (più efficace) e il carvacrolo (meno efficace) sono fortemente antibatterici ed agiscono per perforazione della membrana cellulare. È stata dimostrata azione sinergica tra carvacrolo e timolo. L'o.e. è estremamente attivo sui batteri; inibisce o uccide *E. coli*, *Lysteria monocytogenes* e molti altri batteri in 1 parte in 800. L'o.e., in 1 parte su 500, inibisce il *Clostridium botulinum*.

Anche i vapori di o.e. sono fortemente antibatterici.

Antimicotica

[0041] Timolo e carvacrolo e o.e. di Timo (CT non specificata) sono buoni fungitossici e fungistatici di ampio spettro (*Cryptococcus neoformans*; *Penicillium* spp; *Aspergillus flavus*).

L'olio essenziale è molto efficace contro 8 differenti ceppi di dermatofiti e contro vari funghi (*Rhizoctonia solani*; *Pythium ultimum* var. *ultimum*; *Fusarium solani*; *Colletotrichum lindemuthianum*).

Antiossidante

[0042] L'estratto metanolico del Timo ha forti attività scavenging degli idrossi radicali, in vitro.

Sia la frazione volatile che quella flavonoidica hanno dimostrato di esercitare una azione antiossidante.

Il timolo, il carvacrolo e il paracimen-2,3-diolo hanno dimostrato ottima attività antiossidante in vitro (il paracimen-2,3-diolo risulta il più forte).

L'acido rosmarinico inibisce la lipoperossidazione, diminuisce la produzione di superossidi e inibisce gli effetti ossidativi di composti esogeni. Un altro composto flavonoidico ha dimostrato attività antiossidante in vitro.

Antiallergica e antinfiammatoria

[0043] L'acido rosmarinico inibisce il percorso classico del complemento e quindi la immunoemolisi degli eritrociti in vitro. In modelli animali la supplementazione di acido rosmarinico ha inibito l'anafilassi cutanea passiva.

Il timolo inibisce la chemotassi neutrofila in vitro.

L'olio di Timo inibisce, in vivo, la sintesi di prostaglandine.

[0044] Propolis: è una sostanza resinosa che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante. Si tratta quindi di una sostanza di origine prettamente vegetale anche se le api, dopo il raccolto, la elaborano con l'aggiunta di cera, polline ed enzimi prodotti dalle api stesse. Il colore può variare moltissimo nelle tonalità del giallo, del rosso, del marrone e del nero. L'odore è fortemente aromatico. Esistono diverse teorie sull'origine del propoli. La più accreditata attualmente è quella formulata da Rosch che ha osservato le api raccogliere le resine dagli alberi con le mandibole per poi elaborarle con le zampe anteriori, mediane e posteriori fino a condurle nella borsa pollinica di quest'ultimo paio di zampe. La teoria che ipotizza un'origine del propoli interna all'alveare è meno accreditata in quanto non è stata ancora dimostrata.

Indicazioni cliniche

Attività principale.

[0045] Il propoli ha proprietà antibiotiche (batteriostatiche e battericide), anti-infiammatorie, antimicotiche, antiossidanti e anti-irradianti, antivirali, anestetiche, cicatrizzanti, antisettiche, immunostimolanti, vasoprotettive, antitumorali. La proprietà

di maggiore rilievo consiste nell'avere tutte le proprietà sopra indicate concentrate tutte insieme in un unico prodotto di origine naturale.

Costituenti Principali

[0046] È impossibile definire una composizione esatta ed universalmente valida del propoli in quanto estremamente variabile a seconda della vegetazione di origine, della stagione e di molti altri fattori. Nel corso di numerosi studi su propoli di varia origine sono stati identificati più di 150 diversi composti biochimici ed altri ne vengono scoperti ancora oggi.

[0047] Per semplificare possiamo suddividere i principali componenti in cinque grandi gruppi: resine (45-55%), cera e acidi grassi (25-35%), oli essenziali e sostanze volatili (10%), polline (5%), composti organici e minerali (5%). Entrando in dettaglio tra le componenti di maggiore interesse possiamo citare: minerali (Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn e Fe); vitamine: B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B6 (piridossina) C (acido ascorbico) e E (tocoferolo). Enzimi: succinato deidrogenasi, glucosio 6-fosfatase, acido fosfatase. Acidi: acido caffeico feniletilestere (CAPE) contenuto nelle resine e nei composti organici, fenolo, adenosintrifosfato (ATP). Derivati dell'acido benzoico: acido gentisico, acido salicilico, acido protocatechico, acido-3-ossibenzoico, acido-4-ossibenzoico, acido gallico, acido-4-metossibenzoico. Derivati dell'acido cinnamico: acido caffeico, acido ferulico, acido isoferulico, acido idrocaffeoico, acido p-cumarico, acido o-cumarico, acido m-cumarico. Cumarine: cumarina, esculetina, scopoletina. Alcoli: alcol benzilico, alcol cinnamilico, alcol feniletilico, alcol pentenilico, alcol 3,5-dimedossibenzoico. Aldeidi: vanillina, isovanillina, aldeide cinnamica. Flavonoidi: flavoni: 5-idrossi-7,4'-dimetossiflavone, acacetina, apigenina-dimetiletere 7,4', crisina, pectolarigenina, tectocrisina; flavonoli: 3,5-diidrossi-7,4'-dimetossiflavone, betuletolo, ermanina, galangina, isalpinina, isoramnetina, kaempferide, kaempferolo, quercetin-3,3'-dimetiletere, quercetina, ramnazina, ramnetina, ramnocitrina; flavanoni: 5-idrossi-7,4'-dimetossiflavanone, isosakuranetina, pinocembrina, pinostrobin, sakuranetina; diidrofalconi: pinobaksina, pinobanksina-3-acetato. Terpeni sono contenuti nelle resine e negli oli essenziali e conferiscono il caratteristico odore al propoli; Idrocarburi: cariofillene, #-guaiene, #-selinene. Alcoli sesquiterpenici: #-eudesmolo, guaiolo. Amminoacidi, acidi grassi, chetoni, steroli, polisaccaridi, lattoni.

[0048] Particolare menzione merita il gruppo dei flavonoidi che sono contenuti in grande quantità nel propoli (fino al 20% del peso). L'ape modifica la struttura dei flavonoidi, originariamente presenti nelle piante, togliendo gli zuccheri contenuti nel composto organico grazie agli enzimi prodotti dalle loro ghiandole salivari. I flavonoidi hanno proprietà inibitrici degli enzimi che normalmente rimuovono il rivestimento proteico dei virus. Allo stesso modo riescono a bloccare il processo di reazione allergica impedendo la fuoriuscita di sostanze (istamina e serotonina) dalle cellule, fenomeno che accade in presenza di allergeni. I flavonoidi bloccano la produzione di prostaglandine all'origine del processo di invecchiamento.

Sambucus nigra L. della famiglia delle Famiglia: Adoxaceae

[0049] È un arbusto o alberello da 2 a 5 m, talvolta 7-8 m. Fusto con corteccia grigio-bruna, verrucosa, con larghe fessure che mostrano la liscia superficie interna bianca, rami molli e ricadenti, con midollo bianco; foglie decidue, picciolate, pinnate, 5-7 foglioline larghe con margini dentellati; i fiori, che appaiono in maggio, sono piccoli, bianco-crema con antere gialle, a 4 petali in formazioni ad ombrello schiacciato. I fiori ermafroditi danno bacche piccole e lucenti, di colore viola-nero. Il Sambuco, come albero o cespuglio, si trova spontaneo in boschi umidi e terreni abbandonati ed è comune nella maggior parte dell'Europa, della quale è nativo. Si trova comunque in quasi tutte le regioni temperate, fino a 1000-1200 m. Spesso coltivato per i suoi fiori ed i suoi frutti. I fiori vengono raccolti da maggio a giugno appena si aprono. Le bacche vengono raccolte non appena mature, nel primo autunno. La parte usata è rappresentata dalle: foglie, fiori e bacche.

Costituenti Principali

[0050] I Costituenti Principali si differenziano a seconda della parte della pianta. Nei fiori troviamo: flavonoidi (fino al 3% come rutina, quercetina e kampferolo), acidi fenolici (come l'acido clorogenico), triterpeni (acido ursolico, acido 30-beta-idrossiursolico, acido oleanolico, alfa- e beta- amirina), oli grassi (acidi linoleico, linolenico e palmitico, alcani), steroli. Nelle foglie si trovano: triterpeni (vedi sopra), glicosidi ciano genici (es. sambunigrina), flavonoidi (rutina e quercetina) e vari acidi grassi, alcani, tannini.

Indicazioni cliniche

[0051] Attività principale:

Anticattarrale, antinfiammatoria, diaforetica

È utilizzato nella: bronchite, per il catarro (nasale cronico con sordif), contro la febbre, nell'influenza, nel raffreddore, nella rinite allergica, nella sinusite (acuta e cronica).

Attività Secondaria

Antiallergica

Farmacologia e farmacodinamica

[0052] Esiste pochissima ricerca su questa pianta; ed anche del suo effetto diaforetico, che non è messo in dubbio, non si conoscono bene i meccanismi.

Alcuni studi recenti sembrano confermare l'azione antinfiammatoria, probabilmente dovuta all'acido ursolico. Le bacche contengono livelli significativi di antocianine e sono fortemente antiossidanti.

[0053] Alcuni composti (sambuculina A, palmitati di alfa e beta-amirina) isolati da una specie simile (*Sambucus formosana*) sono antiepatotossici contro i danni indotti da tetracloruro di carbonio. Alcuni estratti sembrano possedere una azione ipoglicemica.

Viene utilizzato come antireumatico e nell'artrite, Reumatici, disturbi dato che promuove la rimozione di metaboliti di scarto attraverso le urine ed il sudore.

Le bacche sono ricche in vit. C e sono state tradizionalmente usate per reumatismo ed erisipela.

Sono anche leggermente lassative, ma possono essere utilizzate per diarree leggere.

Nei disturbi respiratori i fiori di Sambuco sono un perfetto trattamento casalingo per tosse, raffreddore ed influenza, con una azione di riduzione della febbre. Sono un buon diaforetico che aumenta l'eliminazione attraverso la pelle ed equilibra la circolazione. I fiori tonificano ed astringono le mucose del naso e della gola e aumentano la resistenza ad infezioni, irritazioni e allergie. L'infuso è rilassante e calmante e causa una leggera sudorazione.

Prescrivere per problemi di catarro cronico ed allergie; l'infuso preso per 3-4 mesi prima della stagione delle riniti allergiche può aiutare a ridurre la severità degli attacchi, anche se il Sambuco da solo è raramente sufficiente a risolvere il problema. Un utile rimedio per otiti in bambini ed adulti, da combinare con Echinacea.

Come indicato dalla ricerca, le bacche sono un eccellente decotto per raffreddori e piccole infezioni delle vie respiratorie. Combinazioni possibili nelle febbri ed infezioni di tipo influenzale: *Eupatorium perfoliatum*, *Mentha piperita* e *Achillea millefolium*.

Tossicità

[0054] Nessun aumento provato della frequenza di malformazioni o altri effetti negativi sul feto nonostante il consumo da parte di un gran numero di donne. Mancanza di dati da studi animali. È compatibile con l'allattamento al seno.

Amygdala amara o mandorla amara della famiglia delle Rosaceae

[0055] L'olio di mandorle amare si ottiene dai semi per spremitura ed è un liquido limpido se preparato di recente, dal caratteristico odore aromatico e sapore amaro. L'olio di mandorle amare non è utilizzato nei preparati ad uso farmacologico perché ricco di acido cianidrico. L'azione venefica di questo estratto era conosciuto fin dall'antichità, ma solo nel 1803 venne ufficializzata ad opera di Gehlen.

La droga è costituita dai semi del *Prunus Amygdalus* Stokes varietà amara (fam. Rosaceae), albero originario dell'Asia Occidentale, coltivato principalmente nell'Europa meridionale e in Sicilia. I semi in numero di uno, sono contenuti in una drupa ovoidale, leggermente appiattita. Le mandorle sono ovate-oblunghe, con buccia rugosa, di colore cannella e racchiudono un embrione con 2 grossi cotiledoni; tenuti in acqua bollente perdono facilmente la buccia. La conservazione delle mandorle amare non è priva di problemi, poiché è necessario evitare l'irrancimento e l'aggressione da parte di insetti.

Costituenti Principali

[0056] I principi attivi in esso contenuti sono: aldeide benzoica, acido cianidrico (2-5%), olio grasso 50% (*Oleum amygdalarum*), proteine, ossalato di calcio, zinco, rame, aminoacidi, vitamine, amigdalina o amigdaloside (2-4%) glucoside cianogenetico, che per azione dell'enzima emulsina, si idrolizza in due molecole di glucosio, una di acido cianidrico ed un'aldeide benzoica. Questa decomposizione non può avvenire nella droga perché il glucoside e l'enzima sono ubicati in cellule differenti: nelle cellule del periciclo l'emulsina, nel parenchima dei cotiledoni e nella radichetta, l'amigdalina. Con le mandorle amare si prepara l'acqua distillata, limpida, con forte odore di mandorle amare; essa è ottenuta spappolando in acqua il pannello completamente sgrassato per pressione a freddo e lasciandolo macerare per 12-24 ore; poi si aggiunge alcool e si distilla in corrente di vapore: l'acqua così ottenuta contiene acido cianidrico, in piccola parte libero e in parte sotto forma di cianidrica benzoica, e aldeide benzoica: Secondo la farmacopea ufficiale italiana l'acqua di mandorle amare deve contenere l'1% di acido cianidrico.

Farmacologia e farmacodinamica

[0057] L'amygdala amara è considerato un sedativo del centro del respiro, un sedativo del centro della tosse. L'acido cianidrico costituisce un potente veleno con un'azione elettiva sul centro respiratorio.

Indicazioni cliniche

[0058] Attività principale: tosse di qualunque natura; pertosse, asma, laringospasmo, tosse spasmodiche.

Tossicologia:

l'acido cianidrico è il veleno che più rapidamente provoca la morte per paralisi dei centri bulbari e specialmente del centro del respiro. Avvelenamenti accidentali possono aversi per introduzione di alimenti che contengono tale acido, come i semi di ciliegie, pesche e fagiolo lunato (*Phaseolus lunatus* L.); la sintomatologia dell'avvelenamento si esprime con fatti convulsivi dovuti all'asfissia, perdita della coscienza e morte.

Bryonia alba: la Bryonia è una pianta della famiglia delle Cucurbitacee;

Costituenti Principali

[0059] brionina, brioretina, briogenina, idrobrioretina, brionidina, brioresine, oli volatile, gomma, tannini, fitosterina, zuccheri, enzima, resina.

Indicazioni cliniche

[0060] Attività principale:

emetico, purgativo, diuretico, emmenagogo, espettorante, vermifuga. I dosi omeopatiche è utile per la tosse spasmodica. È anche utilizzato per diverse forme gastrointestinali, tratti respiratori, tutte le forme artriche, per disordini metabolici, per disturbi epatici, e come profilassi e terapia di infezioni acute e croniche. Altri usi terapeutici non sono verificati.

[0061] In omeopatia la vite bianca (Bryonia) è usata nella cura di malattie che si manifestano lentamente ed è in grado di agire positivamente sullo stato d'animo. Per preparare il rimedio essa viene tritata e poi trasformata in polpa. Il Bryonia è indicato nella cura delle malattie febbrili che si sviluppano lentamente, per esempio influenza e affezioni acute.

[0062] Bryonia è utile contro disturbi reumatici, dolori alla testa, mal di schiena, dolori muscolari e articolari. A livello psichico il rimedio è indicato per chi si sente oppresso e ha uno stato d'animo cupo; aiuta a superare gli stati di agitazione e la paura, ristabilisce l'equilibrio interiore e, perciò, è utile per allontanare il pessimismo e donare gioia di vivere.

Tossicità

[0063] I seguenti effetti sono stati osservati dopo ingestione dei preparati a base di radici di bryonia: vertigine, vomito, severe coliche, diarrea con severe perdite di liquidi e qualche volta sanguinamenti, danni renali, aborto, nervosismo eccessivo, e convulsioni. La bryonia contiene cucurbitacine, alcune delle quali hanno gravi proprietà citotossiche.

[0064] Catharantus Roseus appartenente alla famiglia: Apocynaceae-. Viene indicata anche specie Catharanthus coriaceus, lanceus, longifolius, ovalis, pusilius, roseus, scitulus. trichophyllus Catharanthus roseus (Madagascar Periwinkle) Catharantus rosea, detto anche Vinca Rosea, della famiglia della Apocynaceae. Le foglie sono ovali -oblunghe. È una pianta sempre verde di circa un metro.

Indicazioni cliniche

[0065] Attività principale:

Nell'uso vi sono numerose malattie come la sindrome di Hoodgking, diabete e malaria Azione antidiabetica: si dice che abbia un'efficacia simile all'insulina, ma è tossico a grandi dosi. L'effetto è anche simile ai digitatici ed ha anche azione leggermente lassativa.

[0066] Costituenti Principali: I principi attivi sono costituiti da: vinblastina e vincristina che sono usati ad azione antitumorale in particolare per la leucemia, reserpina, ibogaina, yohimbina, raubasina. Ha un alcaloide che è tossico per il cuore, è dannoso per uso orale, potrebbe essere allucinogeno.

[0067] Mandragora officinalis appartenente alla famiglia delle Solanacee. Principalmente la parte utilizzata è costituita da radici e foglie.

Costituenti Principali

[0068] I principali componenti sono costituiti da alcaloidi tropanici (atropina, scopolamina) presenti soprattutto nella radice: mandragorina (isomero della iosciamina), atropina, scopolamina.

È una pianta perenne che cresce. La mandragora officinarum è una pianta ermafrodita (presenta sia organi femminili che maschili), ed è in grado di autoriprodursi.

Mandragora ha una lunga storia di uso medicinale, sebbene la superstizione ha giocato un ruolo importante nel suo utilizzo. È raramente descritto nel moderno erbario, sebbene contenga iosciamina che è considerato un medicamento standard prima degli interventi chirurgici, poiché permette la riduzione delle secrezioni bronchiali ed è un valido rimedio nel mal di viaggio.

Indicazioni cliniche

[0069] Attività principale: tonico, colagogo, stimolante, sedativo, narcotico.

Farmacologia e farmacodinamica

[0070] Le radici fresche e secche contengono degli alcaloidi velenosi ad azione catartica, fortemente emetico, allucinogeno e narcotico. In quantità sufficienti induce uno stato di oblio. Era molto usato in passato per le proprietà tipiche e soporifere. In passato, il succo ottenuto dalla radice finemente grattato veniva applicato esternamente per alleviare i dolori reumatici, le ulcere e alcuni tumori. Per uso interno veniva consigliato per il trattamento della melanconia, convulsioni e

manie. Quando viene preso a grandi dosi per uso interno, si dice che porti ad uno stadio di delirio e pazzia. Le radici dovrebbero essere usate con cautela, e solo sotto la supervisione di personale qualificato.

Cenni agli eccipienti per supposte

[0071] Gli eccipienti servono a dare alla supposta la necessaria consistenza e le loro caratteristiche chimiche e fisiche influiscono in modo determinante sulla cessione e sull'assorbimento del farmaco. I più comuni eccipienti possono essere ricondotti a 3 tipi: -eccipienti lipofili, idrosolubili, eccipienti idrodispersibili(con e senza tensioattivi).

Gli eccipienti lipofili devono fondere alla temperatura del corpo per rendere disponibile all'assorbimento il farmaco in essi racchiuso; però devono avere sufficiente consistenza sino a pochi gradi prima di questa temperatura. Gli eccipienti lipofili più comuni sono il burro di cacao e i gliceridi semisintetici solidi, entrambi caratterizzati da una buona tollerabilità locale.

[0072] Nel nostro studio abbiamo preferito usare gliceridi semisintetici solidi fondamentalmente per 2 motivi: 1) buona tollerabilità da parte dei bambini alla somministrazione; 2) facilità di lavorazione a temperature molto basse che non alterassero la miscela dei principi attivi; 3) facile conservabilità anche a lunga scadenza.

[0073] In generale i gliceridi semisintetici solidi sono miscele di mono-di e tri- gliceridi di acidi grassi saturi da 10 a 18 atomi di carbonio e formano le più masse bianche friabili, untuose al tatto.

[0074] Alcune caratteristiche sono elencate nella tabella 1 (secondo Farmacopea Ufficiale Italiana IX edizione)

Indice	Quantità
Punto di fusione	33°-36° C
Indice di acidità	Non superiore a 0.5
Indice di iodio	Non superiore a 3
Indice di saponificazione	225-245
Sostanze in saponificabili	Non più dello 0.5%
Indice dei perossidi	Non superiore a 6
Indice di ossidrilico	Non superiore a 50

[0075] Per l'assenza quasi completa di acidi con doppi legami(indice di iodio < 3) i gliceridi semisintetici hanno notevole stabilità e per la presenza di mono- e di-gliceridi e quindi la capacità ad incorporare acqua. Se questa è molto elevata possono formarsi emulsioni A/O che cedono i principi attivi molto lentamente. Le caratteristiche di solidificazione e di idrofilia, dei gliceridi semisintetici, possono essere adatte a varie esigenze mutando il rapporto «trigliceridi/gliceridi parziali» e scegliendo opportunamente gli acidi grassi per l'esterificazione della glicerina. In commercio vi sono diversi prodotti con caratteristiche corrispondenti a quelle dei gliceridi semisintetici come il Witepsol H® 15; altri sono formati da miscugli opportunamente studiati di grassi vegetali idrogenati, idrocarburi, alcol cetilico e miristico, ect. Come eccipiente di riferimento per la solubilizzazione, la dispersione e la stabilizzazione della nostra miscela spagirica abbiamo considerato il Witepsol H® 15.

[0076] Il Witepsol H® 15 è una miscela costituita da una massa suppositoria di valori di ossidrilici di almeno il 15% per i trigliceridi e di un massimo dell'1% di monogliceridi, con un range molto simile tra il punto di fusione e di solidificazione di circa 1.5 C°. Questo tipo di massa non sopporta bene eventuali shock di raffreddamento, per cui deve essere evitato.

Metodo spagirico secondo farmacopea tedesca

[0077] La metodologia 25 e 26 usate per la produzione delle tincture madri spagiriche secondo metodo dr. Zimpel sono definite nella farmacopea omeopatica tedesca(HAB).

Secondo metodica HAB 26(dalle piante intere o parti di piante secche).

[0078] Viene sminuzzata (8000)una parte droga e miscelata con 3 parti di acqua purificata e 0.01 parti di lievito(*Saccharomyces cerevisiae*). A fine fermentazione (giornalmente si deve miscelare il tutto a una temperatura compresa tra i 20 e 25°C, la mistura viene sottoposta a distillazione in corrente di acqua.

Nella parte del distillato per 1 parte di droga 2 parti di etanolo 86%(m/m) sono aggiunte in precedenza.

La distillazione termina quando sono ottenuto da 10 parti di mistura di distillato e di etanolo (precedentemente aggiunto) 1 parte di droga.

Il residuo della distillazione è pressato, seccato e calcinato a circa 400° C. Il residuo della calcinazione (la cenere) è unita al distillato e dopo 48 ore viene filtrata.

Questa è la tintura madre (Urtinktur), che corrisponde alla prima diluizione decimale(D1).

La seconda diluizione decimale(D2) si ottiene con 1 parte di tintura madre (D1) e 9 parti di una miscela composta da 2 parti di etanolo al 30%(m/m) e 1 parte di acqua purificata. Analoga è la produzione di ulteriori diluizioni

Secondo il metodo HAB 25 (piante intere o parti di piante fresche).

[0079] Per questo il metodo di lavoro è simile al precedente, solo con piccole modifiche:

per la fermentazione si usa il rapporto di 1 parte di pianta finemente sminuzzata con 1 parte di acqua purificata e 0.005 parti di lievito.

Per la distillazione di 1 parte di droga, 0.4 parti di etanolo 86%(m/m)sono aggiunte prima.

La distillazione è finita appena sono ottenute 2 parti di una miscela di distillato ed etanolo inserito in precedenza per 1 parte di droga.

La prima diluizione decimale (D1) è ottenuta da: 2 parti di tintura madre e 8 parti di una miscela di 2 parti di etanolo 30%(m/m) e 1 parte di acqua purificata

[0080] La seconda diluizione decimale(D2) è costituita da: 1 parte di tintura madre(D1) e 9 parti di una miscela di 2 parti di etanolo 30%(m/m) e 1 parte di acqua purificata. Analogo è il procedimento delle altre diluizioni.

Piante	Parti di pianta usata iniziale (B)	Parte di pianta usata all'inizio del trattamento del metodo del dr. Zimpel's method (-A-)	Parte ottenuta dopo lavorazione	Analysis made to control the «good» quality of the plant (-C-)
Drosera	Pianta	Pianta	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, Foreign matter, Total ash
Ephedra	Pianta	Pianta	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, TLC, Foreign matter, Loss on drying, Total ash, Assay
Hydrastis canadensis	Rizoma	Rizoma	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, TLC, Foreign matter, Loss on drying, Total ash, Ash insoluble in HCl, Assay
Thymus vulgaris	Pianta	Pianta	Tinturamadre	Macroscopy, Microscopy, TLC, Foreign matter, Water, Total ash, Ash insoluble in HO, Assay
Amygdala amara	Mandorla	Mandorla	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, Loss on drying, Total ash
Propolis	Resina	Resina	Tintura madre	Macroscopy, TLC, Melting point, Total ash
Catharanthus roseus	Pianta intera	Pianta intera	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, HPLC, Foreign matter, Loss on drying, Total ash

CH 699 749 A2

Piante	Parti di pianta usata iniziale (B)	Parte di pianta usata all'inizio del trattamento del metodo del dr. Zimpel's method (-A-)	Parte ottenuta dopo lavorazione	Analysis made to control the «good» quality of the plant (-C-)
Bryonia alba	Radice	Radici	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, TLC, chemical test, Loss on drying, Total ash
Sambucus nigra	Fiore	Fiori	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, TLC, Foreign matter, Loss on drying, Total ash, Assay
Mandragora officinalis	Radice	root	Tintura madre	Macroscopy, Microscopy, TLC, 2 chemical tests Foreign matter, Total ash

[0081] Per tutte le piante in generale sono effettuati in aggiunta controlli per i limiti microbiologici, controllo dei metalli pesanti, pesticidi, micotossine.

Per tutte le piante che presentano alcaloidi sono stati effettuati esami della farmacopea che dimostravano la totale assenza.

Semplificazione del metodo n°25 del dr. Zimpel (Phylak @gmb Germany)

[0082] Si prendono 10 kg di pianta e 10 kg di acqua purificata e 0.05 di lievito. Lascio fermentare per circa 3 settimane ad una temperatura tra i 20-25°C. A questi 20 kg di mistura aggiungo in corrente di vapore 80 kg di acqua e distillo. Il distillato è all'incirca con una gradazione alcolica del 6%, allora aggiungo 0.4% di etanolo all'86% riportando la concentrazione alcolica al 20%(v/v). Intanto il residuo del distillato lo metto in stufa per circa 400°C finché non è cenere. Dopo unisco la cenere con il distillato e filtro il tutto.

Di preferenza le singole piante spagiriche vengono fatte produrre dal laboratorio Phylak Gmb, Germany, su tutte si ottengono le relative tinture madri su quelle che presentano potenziali effetti tossicologici da alcaloidi vengono richiesti la totale assenza di essi secondo la farmacopea europea prova 2.3.1.

Scheda tecnica dei certificati di analisi di ogni pianta

[0083]

Product	Drosera	Prüfvorschrift: EDRO.06
Eigenschaften		
Aussehen	Edro.06	Farblos
Geruch	Edro 06	Typisch ölig-fruchtig-säuerlich
Geschmack		Typisch salzig-wässrig, etwas säuerlich-ölig-scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	4.5-10.5	6.8
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	17-30	21

CH 699 749 A2

Product	Drosera	Prüfvorschrift: EDRO.06
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.970-0.980	0.974
Trockenrückstand in %(m/m)	0.05-0.75	0.10
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in %(VA)	#0.1	0.04
2-Propanol-Gehalt in %(VV)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	keine	

Product	Catharanthus roseus	Prufvorschrift: ECATH.02
Eigenschaften		
Aussehen	ECATH.02	Farblos
Geruch	ECATH.02	Dumpf holzig-krautig-erdig
Geschmack		Bitter-scharf, erdig-würzig
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.5-13.00	10.2
Ethanol-Gehalt in %(VA)	16-30	20
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.970-0.980	0.973
Trockenrückstand in %(m/m)	0.05-0.80	0.36
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in %(V/V)		
2-Propanol-Gehalt in %(VA)		
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	Eine zusätzliche Prüfung auf Anwesenheit von Alkaloiden mittels GC-MS verlief negativ, d.h. es waren keine Alkaloide nachweisbar	

Product	Mandragora officinalis	PrufVorschrift: EMAN.02
Eigenschaften		
Aussehen	E MAN. 02	Farblos
Geruch	EMAN.02	Typisch alraunen-mandelartig
Geschmack		Typisch alraunen-mandelartig

CH 699 749 A2

Product	Mandragora officinalis	PrufVorschrift: EMAN.02
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	8.2-10.8	10.4
Ethanol-Gehalt in %(VA)	17-22	21
Relative Dichte d ₂₀ ²⁰	0.973-0.977	0.975
Trockenrückstand in %(m/m)	0.08-0.40	0.26
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in % (V/V)	#0.1	0.01
2-Propanol-Gehalt in %(VA)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	Die Prüfung auf Alkaloide gemäss SOP.QK.034 (Analog Ph.Eur., Prüfung 2.3.1) mit 10 ml zur Trockne eingedämpfter Essenz verlief negativ, d.h. es wurden keine Alkaloide nachgewiesen	

Product	Hydrastis canadensis	Prüfvorschrift: EHYD.04
Eigenschaften		
Aussehen	EHYD.04	Farblos
Geruch	EHYD.04	Arteigen dumpf-holzige-erdig
Geschmack		Arteigen rau-bitter-erdig
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.3-11.9	8.8
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	17-30	21
Relative Dichte d ₂₀ ²⁰	0.970-0.980	0.975
Trockenrückstand in %(m/m)	0.05-0.85	0.22
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in % (V/V)	#0.1	0.02
2-Propanol-Gehalt in %(V/V)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	

CH 699 749 A2

Product	Hydrastis canadensis	Prüfvorschrift: EHYD.04
Bemerkungen	Die Prüfung auf Alkaloide gemäss SOP.QK.034 (analog Ph .Eur., Prüfung 2.3.1) mit 10 ml zur Trockne eingedämpfter Essenz verlief negative, d.h. es wurden keine Alkaloide nachgewiesen	

Product	Sambucus nigra	Prüfvorschrift: ESAM 26.08
Eigenschaften		
Aussehen	ESAM 26.08	Etwas gelbgrün-bräunlich
Geruch	ESAM 26.08	Aromatisch, süsslich
Geschmack		Dumpf würzig-krautig, bitter-scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.5-13.00	11.5
Ethanol-Gehalt in %(VA)	16-30	19
Relative Dichte d ₂₀ ²⁰	0.970-0.980	0.977
Trockenrückstand in %(m/m)	0.15-1.20	0.53
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in % (V/V)	#0.1	0.1
2-Propanol-Gehalt in % (V/V)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	keine	

Product	Tymus vulgaris	Prüfvorschrift: ETHY.05
Eigenschaften		
Aussehen	ETHY.05	gelbgrün-braunrötlich
Geruch	ETHY.05	Typisch aromatisch-würzig nach Thymian
Geschmack		scharf-würzig.nach Thymian
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.0-12.00	10.4
Ethanol-Gehalt in %(VA)	16-30	19

CH 699 749 A2

Product	Tymus vulgaris	Prüfvorschrift: ETHY.05
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.970-0.980	0.977
Trockenrückstand in %(m/m)	0.05-0.85	0.56
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in %(V/V)	#0.1	0.07
2-Propanol-Gehalt in %(V/V)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen.	
Bemerkungen	keine	

Product	Ephedra	Prüfvorschrift: EEPH 26.01
Eigenschaften		
Aussehen	EEPH 26.01	Schwach gelb-grünlich
Geruch	EEPH 26.01	Aromatisch, süsslich
Geschmack	EEPH 26.01	Intensiv würzig-bitter, etwas scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	8.3-12.5	12.0
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	17-23	21
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.972-0.977	0.974
Trockenrückstand in %(m/m)	0.06-0.4	0.13
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1 KBE/ml	Entspricht
Reaktion mit FeCl_3 (HAB)	EEPH 26.01	Orange Färbung
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	Eine zusätzliche Prüfung auf Alkaloide gemäss Ph. Eur. 2002, Prüfung 2.3.1 mit 10 ml zur Trockne eingedämpfter Essenz verlief negativ, d.h. keine Alkaloide nachgewiesen. Zum UV- Spektrum: trotz Unterschieden in der Zusammensetzung an UV-detektierbaren Substanzen gegenüber den ersten 4 Chargen dieser Essenz ist diese Charge spezifikationskonform.	Die laufenden Stabilitätsprüfungen und die Analysenergebnisse gemäss Befundprotokoll S/0225 erlauben eine Verlängerung des Haltbarkeitsdatums bis einschliesslich 03.2010

CH 699 749 A2

Product	Propolis	Prüfvorschrift: EPRO.08
Eigenschaften		
Aussehen	EPRO.08	farblos
Geruch	EPRO.08	Typisch wachsig-süßlich, etwas scharf-beissend
Geschmack		Typisch wachsig-süßlich, etwas bitter-scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	3.5-11.5	8.00
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	16-30	20
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.968-0.982	0.975
Trockenrückstand in %(m/m)	Max 0.40	0.19
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Methanol-Gehalt in %(V/V)	#0.1	0.1
2-Propanol-Gehalt in %(V/V)	#0.05	0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen.	
Bemerkungen	keine	

Product	Amigdalā amara	Prüfvorschrift: EAMY 26.06
Eigenschaften		
Aussehen	EAMY 26.06	farblos
Geruch	EAMY 26.06	Typisch nach Bittermandel
Geschmack		Typisch nach Bittermandel, etwas scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie		Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.0-12.0	7.8
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	17-30	21
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.970-0.980	0.974
Trockenrückstand in %(m/m)	0.03-0.6	0.10
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht

CH 699 749 A2

Product	Amigdala amara	Prüfvorschrift: EAMY 26.06
Methanol-Gehalt in %(V/V)	#0.1	0.1
2-Propanol-Gehalt in %(V/V)	#0.05	<0.01
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	keine	

Product	Bryonia alba	Prüfvorschrift: EBRY.05
Eigenschaften		
Aussehen	EBRY.05	farblos
Geruch	EBRY.05	Rübenartig süsslich, säuerlich-fruchtig
Geschmack		Rübenartig, bitter-scharf
Prüfung auf Identität		
Dünnschichtchromatographie		Entspricht
UV-Spektralphotometrie	«	Entspricht
Prüfung auf Reinheit		
pH-Wert	7.0-12.0	8.00
Ethanol-Gehalt in %(V/V)	16-30	21
Relative Dichte d_{20}^{20}	0.970-0.980	0.975
Trockenrückstand in % (m/m)	0.1-1.00	0.33
Mikrobiologie in KBE/ml	GKZ<1	Entspricht
Beurteilung:	die untersuchte Probe entspricht in den oben geprüften Punkten den gestellten Anforderungen	
Bemerkungen	keine	

Metodologia di lavorazione

[0084] Tintura madre delle piante spagiriche trattate secondo metodo dr. Zimpel: drosera, ephedra, hydrastis canadensis, thymus vulgaris, amigdala amara, propolis, catharantus, bryonia alba, sambuco, mandragora officinalis.

[0085] Si prelevano da 1-2 ml di tutte le sostanze spagiriche tintura madre (1 ml per la produzione di supposte per bambini sotto i 36 mesi, mentre per la realizzazione di supposte per bambini sopra i 36 mesi si prelevano 2 ml di ogni singola pianta). Si ottengono dei flaconi con 10-20 ml di soluzione spagirica. Si miscelano per circa 3 minuti con un miscelatore molto debole evitando di creare bolle di aria e incorporare aria. Si lascia riposare per circa 2 minuti la soluzione osservando se si cominciano a creare dei depositi, in tal caso si procede per altri 2-3 minuti con una leggera agitazione. La velocità della miscelazione deve essere uguale a quella utilizzata per le colture cellulari (quasi manuale). Il riempimento degli stampi delle supposte prevede 2 tipologie diverse: il tipo di stampi delle supposte per i bambini sotto i 36 mesi è di 1 gr a supposta); mentre per i bambini sopra i 36 mesi e per gli adulti è 2 gr.

[0086] Nel frattempo si scioglie a bagno maria la soluzione del Witepsol H® 15 (che chiameremo massa suppositoria) nelle suddette proporzioni:

[0087] Per formazione di supposte per bambini sotto i 36 mesi:
si pesano 10 gr di soluzione spagirica ogni 90 gr di Witepsol® H 15: per il riempimento di circa 98-100 singole unità di supposta con capacità di riempimento di 1 gr. La concentrazione della soluzione spagirica verso la massa suppositoria deve essere pari al 10%. (La differenza di riempimento del numero di unità di supposte dipende dalle condizioni di contrazione della miscela della supposta tra massa suppositoria e soluzione spagirica).

[0088] La concentrazione della miscela come principio attivo è dell'0.1 gr a supposta.

[0089] (10 gr:100 gr di totale massa= x:1 gr volume di una supposta).

[0090] Dosaggio in base al peso e all'età consigliato dose massima somministrabile al giorno (20 mg/kg); Non superare mai la dose di 2 supposte al giorno per bambini sotto i 36 mesi.

[0091] Esempi di somministrazione:

- 0 mesi-2 mesi(peso minimo 5 kg a 8 kg): 1 supposta al giorno 0.1 gr(20 mg/kg);
- 4 mesi-6 mesi(peso 9 kg/12 kg): 2 supposte al giorno totale 0.2 gr (20 mg/kg)
- 8-12 mesi fino a 15 kg: 2 supposte al giorno totale 0.2 gr

[0092] Per formazione di supposte per bambini superiori a 36 mesi ed adulti:

si pesano 20 gr di soluzione spagirica ogni 80 gr di Witepsol H® 15; per il riempimento di circa 48-50 singole unità di supposta con capacità di riempimento di 2 gr. La concentrazione della soluzione spagirica verso la massa suppositoria deve essere pari al 20%.

La concentrazione della miscela come principio attivo è dell'0.4 gr a supposta:

(20 gr: 100 gr di totale massa= x:2 gr volume di una supposta).

Non superare mai la dose di somministrazione di 2-3 al giorno (20-40 mg/kg al die).

[0093] Prima di effettuare il versamento della soluzione spagirica nelle dovute proporzioni nel Witepsol® H 15 si verifica che la temperatura di quest'ultima non superi i 38° C. La massa suppositoria si deve sciogliere bene e presentare un aspetto trasparente, limpido ed uniforme. Si procede con il versamento a filo della soluzione spagirica nella massa suppositoria agitando costantemente con rotazione circolare e costante fino al termine del versamento. Durante il versamento la soluzione della massa suppositoria tende ad intorpidirsi, finché al termine di tutto il versamento della soluzione spagirica il liquido si presenta di colore bianco denso ed un po' opalescente. Si continua l'agitazione in maniera da evitar di incorporare troppa aria per 30-45 secondi e si comincia con il riempimento negli appositi contenitori. Maggiore è il tempo impiegato per il riempimento, maggiore è la possibilità di incontrare maggiore fenomeno di contrazione della supposta e che il riempimento delle ultime 2 unità non sia completo. È da evitare un rapido raffreddamento della supposta(shock termico), ma è preferibile che avvenga a temperatura ambiente.

[0094] Per sigillare le supposte è consigliato, ma non obbligatorio la chiusura ermetica solo dopo che la soluzione ha cominciato a solidificare in superficie. Il materiale di chiusura non deve essere di origine metallica es. alluminio.

La durata delle supposte devono essere di circa 2 anni dalla fabbricazione. Conservarle in luoghi freschi e asciutti.

La posologia è di 1-3 supposte al giorno per massimo 5 giorni a seconda del peso e dell'età(vedere sopra).

[0095] I controlli di qualità da effettuare sono:

- verificare eventuali fuoriuscite di liquidi da parte del contenitore delle supposte, oppure che la parte della testa della supposta non si presenti morbida come in presenza di liquido,
- controlli previsti dalla farmacopea.

Bibliografia:

[0096]

1. De Boer, A. G., Moolenaar, F., de Leede, J. & Breimer, D. D. (1982). Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics* 7,285-311.[ISI][Medline]
2. Van Hoogdalem, E. J., De Boer, A. G. & Breimer, D. D. (1991). Pharmacokinetics of rectal drug administration. Part 1. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 21, 11-26.[ISI][Medline]
3. Moës, A. (1980). Biodisponibili té des formes d' administration rectale. *Science and Technical Pharmaceutics* 9, 263-88.
4. Henrich, M. (1980). Clinical topography of the proctodeum. *Acta Anatomica* 106, 161-70.[ISI][Medline]
5. Dellmann, H. D. & Brown, E. M. (1987). *Textbook of Veterinary Histology*, 3rd edn. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
6. Simanowski, U. A., Suter, P., Russel, R. M., Heller, M., Waldherr, R., Ward, R. et al. (1994). Enhancement of ethanol induced rectal mucosal hyper-regeneration with age in F344 rats. *Gut* 35, 1102-6.[Abstract/Free Full Text]
7. Kakemi, K., Arita, T. & Muranishi, S. (1965). Absorption and excretion of drugs. XXV. On the mechanism of rectal absorption of sulfonamides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 13, 861-9.
8. Bahia, M. F. (1991). Absorption of some cephalosporins by rectal route in rabbits. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 130, 128-32.[Medline]

9. Nishimura, K. I., Nozaki, Y., Yoshimi, A., Nakamura, S., Kitagawa, M., Kakeya, N. et al. (1985). Studies on the promoting effects of carboxylic acid derivatives on the rectal absorption of 13-lactam antibiotics in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 33, 282-91.
10. Curry, S. H. (1977). *Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationship*, 2nd edn. Blackwell Scientific, Oxford.
11. Matsumoto, Y., Watanabe, Y., Tojima, T., Murakoshi, R., Murakawi, C. & Matsumoto, M. (1989). Rectal absorption enhancement of gentamicin in rabbits from hollow type suppositories by sodium salicylate or sodium caprylate. *Drug Design and Delivery* 4, 247-56.[Medline]
12. Yata, N., Higashi, Y., Murakami, T., Yamajo, R., Wu, W.M., Taku, K. et al. (1983). A possible mechanism of absorption promoters. *Journal of Pharmacobiodynamics* 6, S78.
13. Nishihata, T., Rytting, J. H., Higuchi, T., Caldwell, L. J. and Selk, S. J. (1984). Enhancement of rectal absorption of water-soluble antibiotics in dogs. *International Journal of Pharmaceutics* 21, 239-48.
14. Kakeya, N. (1985). Development of new adjuvants for enhanced rectal absorption. In *Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy*, Kyoto, p. 2711.
15. Kawashima, S., Nishiura, N., Noguchi, T. & Fujiwara, H. (1989). Studies on sustained-release suppositories. Effect of alginic acid addition on rectal absorption of bacampicillin in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 37, 766-70.
16. Nakanishi, K., Masukawa, T., Masada, M. & Nadai, T. (1994). Improvement of the rectal bioavailability of latamoxef sodium by adjuvants following administration of a suppository. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 17, 1496-500.
17. Van Hoogdalem, E. J., Geerts, J. A. M., De Boer, A. G. & Breiraer, D. D. (1988). The influence of components on the rectal absorption of cefazolin in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40, 815-7.[ISI][Medline]
18. Van Hoogdalem, E. J., Wackwitz, A. T. E., De Boer, A. & Breimer, D. D. (1989). 3-Amino-1-hydroxypropylidene-1,1-diphosphonate (APD): a novel enhancer of rectal cefoxitin absorption in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 41, 339-41.[ISI][Medline]
19. Unowsky, J., Behl, C. R., Beskid, G., Sattler, J., Halpem, J. & Cleeland, R. (1988). Effect of medium chain glycerides on enteral and rectal absorption of B-lactam and aminoglycoside antibiotics. *Chemotherapy* 34, 272-6.[ISI][Medline]
20. Briedigkeit, W., Gtióres, E., Schneeweiss, B., Wachholz, E. & Wiegand, U. (1972). Zur Problematik einer rektalen Chloramphenikol-Applikation. *Padiatrie und Grenzgebiete* 11, 241-51.
21. Farouk, A., Regdon, G., Mallalatif, G. & Abdel Hadi, I. A. (1984). Comparative study on ampicillin bioavailability from capsule and suppositories. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 54, 193-9.[Medline]
22. Sjövall, J., Westerlund, D., Alvan, G., Magni, L., Nord, C. E. & Söörstad, J. (1984). Rectal bioavailability of bacampicillin hydrochloride in man as determined by reversed-phase liquid chromatography. *Chemotherapy* 30, 137-47.[ISI][Medline]
23. Bergström, B. K. V., Bertilson, S. O. & Movin, G. (1988). Clinical evaluation of rectally administered ampicillin in acute otitis media. *Journal of International Medical Research* 16, 376-85.
24. Davis, S. S., Burnham, W. R., Wilson, P. & O'Brien, J. (1985). Use of adjuvants for enhancement of rectal absorption of cefoxitin in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28, 211-5.[Abstract/Free Full Text]
25. Van Hoogdalem, E. J., Wackwitz, A. T. E., De Boer, A. G., Cohen, A. F. & Breimer, D. D. (1989). Rate-controlled rectal absorption enhancement of cefoxitin by co-administration of sodium salicylate or sodium octanoate in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27, 75-81.[ISI][Medline]
26. Pozzi, E., Luisetti, M. & Coppi, G. (1983). Sputum levels of erythromycin after rectal administration in adult patients with bronchitis. *Current Therapeutic Research* 33, 681-5.
27. De la Pierre, L., Acerbi, L., Gargantini, G., Manzoni, D. & Coppi, G. (1984). Livelli sierici di eritromicina dopo somministrazione rettale nella pratica pediatrica. *Giornale Italiano di Chemioterapia* 31, 229-32.[Medline]

28. Acerbi, L., De La Pierre, L., Perfetti, L. & Coppi, G. (1983). Bioavailability studies of erythromycin administered by rectal route in paediatric patients. *Chemoterapia* 2, 200-2.
29. Stratchunsky, L. S., Nazarov, A. D., Firsov, A. A. & Petrachenkova, N. A. (1991). Age dependence of erythromycin rectal bioavailability in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Spec. No. 3*, 321-3.
30. Luke, D. R., Foulds, G., Going, P. C., Melnik, G. & Lawrence, V. (1997). Rectal azithromycin in healthy subjects. In *Expanding Indications of the New Macrolides, Azalides and Streptogramins* (Zinner, S. H., Lowell, L. S., Acar, J. F. & Neu, H. D., Eds), pp. 474-7. Marcel Dekker, New York.
31. Bergan, T. & Arnold, E. (1980). Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. *Chemotherapy* 26, 231- 41.[ISI][Medline]
32. Mattila, J., Maimisto, P. T., Matyla, R., Nykanen, S. & Lamminsivu, U. (1983). Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23, 721-5.[Abstract/Free Full Text]
33. Liedtke, R. and Haase, W. (1979). Steady-state pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim in man after rectal application. *Arzneimittel-Forschung* 29, 345-9.[Medline]
34. Abd Ej-Gawad, A. H., Ramadan, E. & Nouh, A. T. (1988). Formulation and evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole suppositories. *Pharmaceutical Industry* 50, 257-60.
35. Wagner, J. G., Carter, C. H. & Martens, I. J. (1968). Serum concentrations after rectal administration of lincomycin hydrochloride. *Journal of Clinical Pharmacology and the Journal of New Drugs* 8, 154-63.
36. Wagner, J. G., Leslie, L. G. & Gove, R. S. (1969). Relative absorption of both tetracycline and penicillin G administered rectally and orally in aqueous solution. *Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie und Toxikologie* 2, 44-51.
37. Pfaff, G., Zimmermann, T., Lach, P., Yeates, R., Simon, G. & Wildfeuer, A. (1993). Pharmacokinetics and tolerance of fluconazole suppositories in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 43, 391-5. [Medline]
38. Joannides, L., Somogyi, A., Spicer, J., Heinzon, B., Tong, N., Franklin, C. et al. (1981). Rectal administration of metronidazole provides therapeutic plasma levels in postoperative patients. *New England Journal of Medicine* 305, 1569-70.[ISI][Medline]
39. E. Bergogne-Bérézina,* and A. Bryskierb: The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application; The British Society for Antimicrobial Chemotherapy-*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1999) 43, 177-185[©], 1999
40. <http://www.botaniccal.com/botanical/mgmh/b/brywhi77.html>
41. <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/m/mandra>
42. http://findarticles.com/p/articles/mi_g2603/is_0002/ai_2603000234/pg_1?tag=artBody;coll
43. <http://www.herbs2000.com/homeopathy/bryonia.htm>
44. <http://www.henriettesherbal.com/eclectic/kings/bryonia.html>
45. <http://www.naturalstandard.com/monographs/references/refs-bryonia.asp>
46. <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/ova/?q=node/544>
47. <http://fichas.infojardin.com/perennes-anuales/catharanthus-roseus-catarantus-pervinca-dominica.htm>
48. <http://www.drugdigest.org/DD/DVH/HerbsWho70,3923,552391%7CEuropean+Mandrake,00.html>
49. <http://www.vithoulkas.com/content/view/104/9/lang,en/>
50. <http://www.pfaf.org/database/plants.php?Mandragora+officinarum>
51. http://www. ibiblio.org/pfaf/cgi-bin/arr_html?Mandragora+officinarum#WEBREFS
52. <http://ca.wikipedia.org/wiki/Pervinca>
53. Sandro Pignatti, *Flora d'Italia, Edagricole, Bologna* 1982. ISBN 8850624492

54. T.G. Tutin, V.H. Heywood et Alii, Flora Europea, Cambridge University Press 1976. ISBN 052108489X
55. R. Dujany (2004), 291 p., Manuale pratico di omeopatia familiare e d'urgenza Red edizioni
56. D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, V. Saint Jean., Farmacologia e materia medica omeopatica Tecniche Nuove (1999), 480 p
57. George Britton, The Biochemistry of Natural Pigments, By, Published by CUP Archive, 1983, ISBN 0521248922, 9780521248921, 366 p
58. Dewick Paul M., Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali, Piccin-Nuova Libreria 2000, 500 p.
59. Capasso Francesco; Grandolini Giuliano; Izzo Angelo A. Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali, Springer Verlag 2006, XXX-1032 p., brossura, 3 ed.
60. www.farmacovigilanza.org:
61. <http://www.valtaro.it/erbeofficiali/timo.php>
62. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&ide=20 9
63. <http://it.wikipedia.org/wiki/Propoli>
64. http://en.wikipedia.org/wiki/Rosy_Periwinkleouthern_Herbals_Limited
65. http://www.erbeofficiali.org/dati/q_scheda_res.php?nv_erba=MANDORLO
66. Sandro Pignatti, Flora d'Italia, Edagricole, Bologna 1982. ISBN 8850624492
67. T.G. Tutin, V.H. Heywood et Alii, Flora Europea, Cambridge University Press 1976. ISBN 052108489X
68. R. Dujany Manuale pratico di omeopatia familiare e d'urgenza Red edizioni
69. D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, V. Saint Jean Farmacologia e materia medica omeopatica Tecniche Nuove
70. Max tétau La materia medica omeopatica clinica e associazioni bioterapiche IPSA Editore
71. Paul M. Dewick «Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali», Edizione Italiana, Piccin 2001
72. F. Capasso, G. Grandolini, A.A. Izzo, G. Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali», Springer 2006
73. <http://www.farmacovigilanza.org>
74. <http://www.valtaro.it/erbeofficiali/timo.php>
75. www.infoerbe.it
76. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&ide=20 9
77. <http://it.wikipedia.org/wiki/Propoli>
78. http://en.wikipedia.org/wiki/Rosy_Periwinkleouthern_Herbals_Limited
79. http://www.erbeofficiali.org/dati/q_scheda_res.php?nv_erba=MANDORLO
80. http://www.infoerbe.it/index.php?option=com_infoerbe&task=scheda&fld=BIBLIOGRAFIA&ide=20 9
81. Marzio Pedretti, l'erborista moderno: manuale teorico-pratico di fitoterapia con spiegazione dell'effetto farmacologico delle piante medicinali, Studio Edizione, 1998
82. The complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines, American Botanical Council Austin, Texas e in coli. Integrative Medicine Communications Boston, Massachusetts, 1998, Pag. 316-317

Rivendicazioni

1. Forme farmaceutiche di tipo suppositoio (supposte) da 1 a 2 gr a seconda dell'età e del peso costituite da massa suppositoria di preferenza Whitesol H®15 e le seguenti piante di tinture madri spagiriche drosera rotundifolia, ephe-dra, hydrastis canadensis, thymus vulgaris, Amigdala amara, Propolis, Catharantus rosea, Bryonia alba, sambucu nigra, Mandragora officinalis.

2. Forme farmaceutiche di tipo suppositorio secondo la rivendicazione 1 in cui le piante sono trattate come spagiriche con altri metodi simili al dr Zimpel Farmacopea Tedesca, come omeopatiche(secondo le varie farmacopee internazionali ufficiali e non), come aromatiche, come fitoterapiche, aryaurvediche, ed altre forme di medicina alternativa e allopatiche
3. Forme farmaceutiche come rivendicazioni 1 e 2 in cui le piante possono essere poste in forma disciolta, dispersa, sospesa o quant'altro nel burro di cacao e/o loro simili.
4. Forme farmaceutiche di tipo suppositorio secondo le rivendicazioni precedenti 1,2,3 e le miscele di piante non possono essere modificate con altre della stessa famiglia, specie e sottospecie aventi la medesima attività terapeutica: esempio vinca rosea con vinca minor oppure vinca maior, oppure con piante che appartengono alla stessa famiglia botanica con proprietà simili.
5. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti 1,2,3,4 in cui le piante vengono trattate con metodologie simili al metodo del dr.Zimpel, e con diluizioni anche simili.
6. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti lipofili semisintetici solidi sia in forma di miscele di essi(es. Estarinum®,eccetera), che singole che in miscele combinate con altri eccipienti;
7. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti lipofili idrosolubili con glicoli polietilenici, e loro simili sia in forma di diverse proporzioni di eccipienti idrosolubili sia usando solo un tipo di eccipiente);
8. 8. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti liofili di glicio-gelatina e/o glicio-stearati, sia in miscele con altri eccipienti anche di altre categorie di appartenenza che singole;
9. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti idrodispersibili con e senza la presenza di tensioattivi non ionici in grado di autoemulsionarsi formando emulsioni O/A.
10. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti che potrebbero accelerare la disaggregazione della forma farmaceutica nell'ampolla rettale e favorire l'assorbimento di farmaci poco solubili:come ad esempio il poliossietilensorbitan monostearato (Tween 61); i sorbitan esteri dei acidi grassi (es. Span, ARIacel®;ect); gli esteri polissietilenici di acidi grassi (Myrij®). Spesso a questi tensioattivi vengono aggiunti altri eccipienti che danno luogo a masse con diverso punto di fusione. La rivendicazione riguarda sia le eventuali miscele tra eccipienti(citati sopra) che la presenza di uno solo di questi.
11. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti, ma in aggiunta variazioni di percentuali di disposizioni del numero di produzione di atomi di carbonio da 4 a 30 atomi di carbonio negli eccipienti.
12. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino variazioni di percentuali nella miscela della concentrazione di acidi grassi saturi, monoinsaturi, di gliceridi e trigliceridi e/ o l'utilizzo di un solo costituente di esso(formulazione solo a base di un tipo di acido grasso monoinsaturo, ect).
13. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti eventuali combinazioni di gliceridi totalmente sintetici, naturali oppure semisintetici che rispondano ai requisiti di biodisponibilità, bioequivalenza, dispersione,biodinamica, e tollerabilità del nostro prodotto.
14. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eventuali miscugli opportunamente studiati di grassi vegetali idrogenati, idrocarburi, alcool cetilico e miristico, ect, oppure l'utilizzo di uno di essi come eccipiente unico nella formulazione;
15. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino miscugli con eccipienti che non si fondono alla temperatura rettale, ma si disgregano per dissoluzione oppure per dispersione nel muco rettale: esempio i glicoli polietilenici: intesi come miscele di glicoli polietileneici con peso molecolare medio compreso tra 400 e 6000(es. carbowax, suppogen, cremolan, ect). Un'elevata percentuale di PEG(polietilenglicoli) ad alto peso molecolare, può prolungare il tempo di dissoluzione e quindi il tempo di cessione del principio attivo.
16. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eccipienti di vario tipo(liposolubili,semisintetici, ect), ma anche l'eventualità di usare un singolo eccipiente in cui si disperdono: per gruppo di categoria.
17. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eventuali produzione di capsule rettali intese come supposte con involucro che possono essere ricoperte da uno strato lubrificante per facilitarne l'applicazione. In esse è possibile introdurre delle sospensioni ed anche materiali liquidi o pastosi.
18. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino tutte le possibili formulazioni che creino con eccipienti inerti e non: capsule rettali, compresse e tavolette rettali. Un tipico eccipiente è costituito dalla gelatina e dalla glicerina.
19. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche oppure solo tutte le possibili forme di masse di gliceridi di acidi grassi saturi e/o insaturi che derivino da olio di cocco(o suoi derivati) e/o da olio di palma (o sue parti es. nocciolo).

20. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche oppure solo tutte le eventuali forme di altri Witepsol® esistenti al momento(tipo Witespol® H, W, S, E) e altri derivati di masse suppositorie e aventi le stesse caratteristiche come indice di idrossili, di emulsionanti etossilati, con punti di fusione e/o liquefazione simili alla temperatura del corpo) del Witepsol® H15.
21. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino tutte le eventuali forme di utilizzo di eccipienti assemblati da soli oppure in associazione ad esempio con: -regolatori di consistenza(come ad esempio Miglyol® utilizzati da soli o in associazioni); -tutti gli iniziatori di cristallizzazione (come ad esempio Dynasan®);-gli agenti disperdenti e promotori di assorbimento(come ad esempio Imwitor®);-agenti di protezione e disperdente come ad esempio Softigen®)
22. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino tutte le possibilità di realizzare tramite farmacopee europee e non, preparazioni farmaceutiche con somministrazione rettale di origine naturale come rivendicazioni precedenti,
23. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino tutte le possibili somministrazioni delle piante citate nel testo e similari in varie forme anche per uso orale e topiche(sciroppi, latti, emulsioni, gelatine, capsule, gocce, soluzioni acquose, alcoliche, gli cerate, ect, sospensioni, globuli, cachets, compresse, tisane, cataplasmi, olii, ect).
24. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche la semplice somministrazione della miscela per via orale o sublinguale delle piante spagiriche senza l'utilizzo di ulteriori eccipienti per addolcire, migliorare o quant'altro la somministrazione per via orale.
25. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino tutte le possibili combinazioni oppure il semplice utilizzo di masse suppositorie che possano contenere i seguenti eccipienti: olio di cocco, di palma, di noccioli, di olive, di soia, di semi di germe di grano, di girasole, di semi di cotone, di beef tallow, di saridine.
26. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche eventuali diluizioni omeopatiche corrispondenti a 1 DH, «2DH ed altre che utilizzino la miscela di piante del seguente brevetto.
27. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino eventuali combinazioni di diluizioni omeopatiche e miscele spagiriche secondo il metodo del dr Zimpel e/o secondo Krau#(farmacopea tedesca) o similari.
28. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche tutte le eventuali specie delle singole piante: esempio Ephedra sinica Stapf, ma anche tutte le altre specie ad oggi conosciute esempio: Ephedra distachya (europea), Ephedra trifurcata (E. viridis), Ephedra nevadensis (nord americana), Ephedra americana (nord americana), Ephedra gerardiana Wall. (India e Pakistan), Ephedra nebrodensis Tineo, Ephedra intermedia Schrenk et CA Mey, Ephedra equisetina Bge
29. Forme farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti in cui si utilizzino anche l'uso di altre parti della pianta che non sono consuetudine usare es ephedra usare Parti aeree (fusto e rami), ma anche fiori, foglie, radici, ect.