

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 741**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/25 (2006.01)
A61K 36/11 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/35 (2006.01)
A61K 36/57 (2006.01)
A61K 36/235 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011 PCT/EP2011/005077**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084075**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 11773680 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2621505**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de composiciones exentas de alcohol sobre una base vegetal, así como composiciones preparadas de este modo y su uso**

30 Prioridad:
20.12.2010 DE 102010055170

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2016

73 Titular/es:
**MARIA CLEMENTINE MARTIN KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE**

72 Inventor/es:
**NAUERT, CHRISTIAN y
GREVE, HARALD**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 588 741 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de composiciones exentas de alcohol sobre una base vegetal, así como composiciones preparadas de este modo y su uso

5 La presente invención se refiere al sector de la medicina, en particular al sector del tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición, al menos esencialmente exenta de alcohol, a base de al menos un extracto vegetal elegido con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración.

10 Además de ello, la presente invención se refiere a una composición, al menos esencialmente exenta de alcohol, a base de al menos un extracto vegetal elegido con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, que se adecua para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

15 Además, la presente invención se refiere al uso de una composición, al menos esencialmente exenta de alcohol, a base de al menos un extracto vegetal elegido con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

20 La expresión de enfermedades de las vías respiratorias se ha de entender en el marco de la presente invención en un sentido muy amplio y designa, en particular, todas las enfermedades que van acompañadas, en particular, de la formación de una mucosidad viscosa y/o inflamaciones de la mucosa de las vías respiratorias superiores al igual que inferiores, debiéndose sub-sumar a ellas, en particular, estados patológicos inflamatorios de las vías respiratorias agudos al igual que crónicos. Ejemplos de enfermedades de las vías respiratorias superiores son, p. ej., resfriados (p. ej., rinitis) e infecciones gripales, mientras que ejemplos de enfermedades de las vías respiratorias inferiores son, p. ej., bronquitis, neumonías o similares.

25 La infección gripal, que en el marco de la presente invención se designa de manera sinónima también como resfriado, enfriamiento o bien infección por resfriado representa, en particular, una enfermedad infecciosa aguda, en particular de las mucosidades de la nariz, cuello y/o bronquios. Los enfriamientos son la infección más frecuente del hombre en general. Así, los niños pequeños enferman más de diez veces al año, mientras que los adultos enferman, por término medio, aproximadamente dos a tres veces al año de una infección gripal.

30 Los gérmenes para los enfriamientos son, por lo general, virus; además, un enfriamiento puede ser provocado o bien al menos solapado adicionalmente también por bacterias. En lo que se refiere a los virus que se cuestionan como provocadores de la enfermedad, entran en consideración a este respecto virus muy diferentes de diversas familias de virus que se distinguen, en particular, por una multiplicación o bien replicación particularmente rápida bajo la formación de muchas variantes diferentes. Por ejemplo, virus de la familia de los *Coronaviridae*, *Andenoviridae*, *Picornaviridae* y *Paramyxoviridae* pueden provocar enfriamientos. La pluralidad de diferentes virus y sus subtipos explica el por qué el hombre puede enfermar a menudo de un enfriamiento condicionado por virus. Puesto que no es posible una configuración general de una inmunidad en virtud del elevado número y de la variabilidad de los virus. Los virus provocadores de la enfermedad son transmitidos, tanto como infecciones por gotitas a través del aire como también directa o indirectamente mediante el contacto con personas enfermas o a través de objetos contaminados mediante la infección por contacto o infección por suciedad.

35 40 En lo que se refiere al transcurso del enfriamiento, éste se puede subdividir en fases cronológicas. Los primeros síntomas de una infección gripal son, la mayoría de las veces, irritaciones de la garganta hasta dolores de garganta y molestias de deglución, ligadas a menudo con una ligera tiritona. Como síntoma de enfriamiento particularmente típico se manifiesta muy a menudo al mismo tiempo una inflamación de las mucosas nasales que también se denomina resfriado (rinitis). Casi siempre, a lo largo de un espacio de tiempo de cuatro a cinco días se manifiestan dolores de cabeza y de los miembros, y los enfermos se sienten a menudo fatigados y abatidos o desarrollan incluso fiebre. En el transcurso de los enfriamientos o bien infecciones gripales se desarrolla, la mayoría de las veces, adicionalmente una tos irritante. Con el progreso de la infección se produce la formación de mucosidad líquida y viscosa que en el transcurso de la curación se elimina del cuerpo en forma de esputo mediante tos, bajo determinadas circunstancias, dolorosa.

También enfermedades de las vías respiratorias inferiores tales como, p. ej., bronquitis, asma bronquial, neumonías, etc., están ligadas a menudo con la formación de una mucosidad líquida y viscosa así como con inflamaciones de la mucosa y una tos desagradable.

55 En el caso de la bronquitis se trata de una inflamación aguda o crónica de los bronquios que, en el transcurso de la enfermedad, puede estar unida con una subsiguiente enfermedad de los bronquiolos. La bronquitis aguda se manifiesta la mayoría de las veces unida con enfermedades víricas tales como, p. ej., rinitis, como la denominada súper-infección bacteriana. De manera similar a las enfermedades de las vías respiratorias superiores, la bronquitis

también va acompañada, por lo general, de tos, esputo, un aumento de la temperatura de ligero a medio grave o incluso fiebre, dolores del tórax, esputo viscoso así como estertores durante la respiración.

5 Las estrategias terapéuticas existentes y los conceptos terapéuticos para aliviar los síntomas que van acompañados con enfermedades de las vías respiratorias son, por lo general, insuficientes, dado que muchas veces conducen a incompatibilidades o no son lo suficientemente efectivos.

Las terapias medicamentosas empleadas generalmente se basan a menudo en principios activos sintéticos, los cuales, como consecuencia de su actividad química, pueden provocar lesiones duraderas en el cuerpo. Además, los agentes sintéticos, en virtud de su desarrollo y procedimiento de fabricación complicado y prolongado son a menudo claramente más costosos que los principios activos basados en la naturaleza o bien fitofármacos.

10 Sin embargo, también los principios activos vegetales o bien fitofármacos van acompañados de numerosos problemas, dado que, en particular, para la producción de formas de dosificación líquidas, los principios activos se presentan a menudo en forma de extractos alcohólicos con un contenido en alcohol relativamente elevado. Una extracción eficiente de las sustancias constitutivas médicamente relevantes sólo es posible la mayoría de las veces, a saber en virtud de las propiedades químicas de los principios activos o bien sustancias constitutivas, sólo bajo el
15 uso de agentes de extracción alcohólicos. La administración de medicamentos alcohólicos con un elevado contenido en alcohol representa, sin embargo, en numerosos casos un cierto problema. En particular para lactantes, niños pequeños o niños en edad escolar se ha de recurrir, como consecuencia del elevado contenido en alcohol, a menudo a medicaciones sintéticas y, por consiguiente, menos compatibles. Además, en virtud del riesgo de recidiva, no es posible la ingesta de medicamentos alcohólicos con un elevado contenido en alcohol para personas
20 alcohólicas. También los embarazos o períodos de lactancia representan contraindicaciones para la aplicación oral o bien la ingesta de medicamentos alcohólicos con un elevado contenido en alcohol. Además, la ingesta de medicamentos alcohólicos con un elevado contenido en alcohol puede perjudicar a la conciencia de manera que ya no se da un accionamiento seguro de máquinas o la aptitud para conducir.

25 Ciertamente entretanto existen formas de administración que sólo contienen un poco o incluso nada de etanol, pero esto sólo en virtud del uso de otros agentes de extracción, asimismo alcohólicos, p. ej., a base de glicoles tales como glicerol o similares.

Por lo tanto, existe la necesidad de medicamentos o composiciones farmacéuticas, en particular sobre una base vegetal y, preferiblemente, con un efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, que no presenten etanol y, preferiblemente, tampoco otro disolvente alcohólico.

30 No han faltado intentos de preparar medicaciones exentas de alcohol a base de extractos líquidos vegetales alcohólicos, separando los agentes de extracción volátiles tales como, por ejemplo, etanol, para la obtención de las sustancias constitutivas o bien principios activos médicamente valiosos, mediante secado en vacío, liofilización o procedimientos similares. Ciertamente, a menudo, los componentes alcohólicos pueden ser separados con éxito, pero, no obstante, en parte, también se eliminan las sustancias constitutivas o bien los principios activos
35 médicamente eficaces de los extractos resultantes, con lo que éstos no siempre pueden ser utilizados de manera ilimitada para fines terapéuticos.

El documento CN 1 891 252 A se refiere a un procedimiento para la preparación de un agente anti-vírico a partir de *Radix isatidis* en base a un procedimiento de reflujo con etanol, así como de cocción del resto médico con agua, filtración, purificación con ayuda de una resina ("*resin*") como material de absorción y concentración mediante
40 filtración en membrana.

El artículo científico conforme a *KRAFT, K.: Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter, Zeitschrift für Phytotherapie, Tomo 25, Nº 4, 1 de enero de 2004, págs. 179-181, ISSN: 0722-348X* se refiere a la compatibilidad de extracto seco de hojas de hiedra exento de alcohol con un efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración en un estudio con niños entre 0 y 12 años. En el caso de los extractos secos, se modifica la
45 composición de los principios farmacológicamente activos con respecto a extractos alcohólicos.

El documento WO 2009/135880 A1 se refiere a la preparación de un extracto de *Cistus creticus* con al menos 40% (m/m) de polifenoles mediante extracción con alcohol, separación, al menos parcial, del agente de extracción, redisolución en disolvente acuoso, filtración y concentración mediante filtración en membrana.

50 El artículo científico conforme a *BRAND, N.: "Alkohol in Arzneimitteln", Zeitschrift für Phytotherapie, Tomo 17, Nº. 2, 1 de enero de 1996, págs. 96 – 105, ISSN: 0722-348X* trata el tema de riesgos de sustancias sustitutivas de etanol tales como polietilenglicol o glicerol, en referencia a tinturas y líquidos vegetales. A este respecto, se expresa una advertencia en el sentido de reemplazar los preparados con contenido en alcohol sometidos a ensayo por preparados exentos de alcohol, no sometidos a ensayo, producidos por sustancias sustitutivas de etanol.

55 Además, el documento CN 101747995 se refiere a extracto de tomillo, el cual se extrae de brotes de tomillo o bien semillas de tomillo germinadas mediante disolventes orgánicos. El disolvente orgánico se separa de la mezcla de extracción mediante evaporación. A continuación, la mezcla de extracto se filtra a través de una membrana de filtro orgánica para obtener la esencia de tomillo.

La publicación científica conforme a Bassani et al.: “*Preparation of low-ethanol extract of Atropa belladonna L. using a reverse osmosis membrane*” se refiere a un extracto con contenido en alcaloides de *Atropa belladonna*, cuya concentración en etanol se reduce mediante filtración de flujo cruzado o bien Cross-Flow-Filtration.

5 En el documento JP 2010029757 se describe un sistema de filtración en membrana que, como aparato para la realización, puede emplear una ósmosis inversa. En este caso, puede estar prevista la aportación de un agente dispersante no especificado con mayor detalle.

10 También hasta la fecha, en virtud de la eficiencia defectuosa así como de la no rentabilidad de estos procedimientos, tampoco se han podido imponer otros procedimientos para la separación de los agentes de extracción o bien del alcohol a partir de extractos vegetales (tales como, p. ej., procedimientos destilativos, procedimientos de evaporación, procedimientos de liofilización, etc.).

Por consiguiente, sigue existiendo una gran demanda de medicamentos bien compatibles a base de extractos vegetales, en particular sobre una base vegetal y preferiblemente con un efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, los cuales, sin embargo, no presenten etanol y, preferiblemente, tampoco otros disolventes o bien agentes de extracción alcohólicos.

15 Por lo tanto, la presente invención tiene por misión proponer un procedimiento para la preparación de un medicamento y un medicamento como tal, obtenido según este procedimiento, en donde el medicamento se ha de adecuar para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos y, por una parte, contiene sustancias constitutivas vegetales o bien fitofármacos en una cantidad médicamente eficaz, pero, por otra parte, no presenta un contenido en alcohol o bien etanol bajo de este
20 tipo o bien al menos no presenta esencialmente alcohol alguno, en particular etanol, que deben evitar o bien al menos debilitar en parte los inconvenientes y efectos secundarios precedentemente expuestos y que se manifiestan en relación con el estado de la técnica.

25 Para la solución del problema precedentemente expuesto, la presente invención - conforme a un **primer** aspecto de la invención - propone un procedimiento para la preparación de una composición esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración conforme a la reivindicación 1, ejecuciones ventajosas adicionales de este aspecto de la invención son objeto de las respectivas reivindicaciones subordinadas.

30 Otro objeto de la presente invención - conforme a un **segundo** aspecto de la invención - es una composición al menos esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración conforme a la reivindicación 9 o bien 10 que se adecua, en particular, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos; ejecuciones ventajosas adicionales de este aspecto de la invención son objeto de las respectivas reivindicaciones subordinadas.

35 De nuevo, otro objeto de la presente invención - conforme a un **tercer** aspecto de la invención - es el uso de una composición conforme a la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos conforme a la reivindicación 15.

40 Se entiende por sí mismo que ejecuciones y formas de realización particulares, que sólo se describen en relación con un aspecto de la invención, también son válidas de manera correspondiente en relación con los otros aspectos de la invención, sin que esto se describa expresamente.

45 En el caso de todos los datos cuantitativos mencionados en lo que sigue, relativos o bien porcentuales, en particular referidos al peso, se ha de tener en cuenta que estos datos deben ser elegidos o bien combinados por parte del experto en la materia en el marco de la composición conforme a la invención de manera que en suma - eventualmente mediante la incorporación de otros componentes o bien sustancias constitutivas o bien aditivos o bien constituyentes, en particular tal como se define en lo que sigue - resultan siempre 100% o bien 100% en peso. Sin embargo, esto se entiende por sí mismo por el experto en la materia.

Por lo demás, se cumple que el experto en la materia, referido a la aplicación o condicionado por el caso individual, puede desviarse de los datos cuantitativos recogidos en lo que sigue, sin que abandone el marco de la presente invención.

50 Objeto de la presente invención - conforme a un **primer** aspecto de la presente invención - es, por consiguiente, un procedimiento para la preparación de una composición al menos esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, presentando la composición un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol.,

en donde el procedimiento comprende las siguientes etapas de procedimiento:

(a) provisión de al menos un extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración con una relación fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados y

(b) subsiguiente separación del alcohol, en particular del etanol, mediante filtración en membrana para obtener una composición esencialmente exenta de alcohol con un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, de menos de 2% en vol., a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en donde antes de llevar a cabo la filtración en membrana se añade al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante, y/o en donde la filtración en membrana se lleva a cabo en presencia de al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante, eligiéndose el agente dispersante o humectante del grupo de aceites, grasas y ácidos grasos orgánicos, lecitinas, glicéridos, así como sus combinaciones, y en donde el agente dispersante o humectante se emplea en cantidades de 0,1 a 30% en peso, referido a la mezcla total a someter a la filtración en membrana a base de extracto vegetal alcohólico, aditivo, agua y, eventualmente, otras sustancias constitutivas.

Sorprendentemente, en el marco de la presente invención se encontró por parte de la solicitante que mediante el procedimiento conforme a la invención que, entre otros, comprende la etapa de procedimiento de la separación preferiblemente selectiva del alcohol, en particular del etanol, mediante filtración en membrana a partir de al menos un extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico, se puede preparar una composición a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración que está al menos esencialmente exento de alcohol y se puede emplear para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, infecciones gripales y los síntomas ligados a ellos.

Esto es, en particular, totalmente sorprendente, dado que en el caso de extractos vegetales alcohólicos, en particular etanólicos, con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración según el estado de la técnica no es posible o bien no es sin más posible (en particular no bajo la pérdida de sustancia o bien la pérdida de las sustancias constitutivas del extracto) una separación del alcohol o del agente de extracción alcohólico, dado que los principios activos y las sustancias constitutivas contenidos en estos extractos con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración (p. ej., compuestos aromáticos, aceites esenciales, etc.) son por lo general volátiles, y en el caso de la separación del alcohol o del agente de extracción alcohólico serían arrastradas conjuntamente. En el marco de la presente invención, se ha conseguido, sin embargo, de manera inesperada resolver este problema de una manera eficaz.

La expresión "composición farmacéutica" - designada de manera sinónima hasta ahora también como "preparado farmacéutico" - se ha de entender en el marco de la presente invención dentro de un sentido muy amplio y designa no sólo sustancias medicamentosas, medicamentos, fármacos o demás productos medicinales que, de acuerdo con la Ley del Medicamento, están determinados para el diagnóstico o bien como agentes terapéuticos, sino que, además de ello, también suplementos alimenticios o demás productos, preparados o composiciones que no caen bajo la Ley del Medicamento.

La expresión "al menos esencialmente exenta de alcohol" se ha de entender a este respecto en el sentido de que conforme a la Disposición del Medicamento alemana, el contenido en etanol de la composición farmacéutica asciende a menos de 0,05 g por dosis individual máxima. Además, la expresión "al menos esencialmente exenta de alcohol" tiene en cuenta también la concentración máxima predeterminada conforme a la Farmacopea Europea de los disolventes restantes de la Clase 3 que comprenden etanol, según la cual está admitida una concentración máxima del etanol de 5 g/kg o bien de 5.000 ppm en el producto final, sin que la composición farmacéutica deba ser declarada como con contenido en alcohol. La ingesta de medicamentos con contenido en alcohol o bien etanol de este orden de magnitud es también inocua en el caso de presentarse las contraindicaciones mencionadas.

La expresión "al menos esencialmente exenta de alcohol" se refiere, en particular, sin embargo no sólo al contenido en alcohol, sino preferiblemente, más bien a todas las sustancias alcohólicas o bien agentes de extracción que puedan servir, en particular, para la extracción de los principios activos y sustancias constitutivas vegetales. Por consiguiente, también están comprendidos disolventes orgánicos a base de glicol tales como, p. ej., glicerol o polietilenglicol.

La expresión de la separación selectiva del alcohol o bien etanol se ha de entender en el marco de la presente invención, en particular, en el sentido de que al menos esencialmente de forma exclusiva se separa el alcohol o bien etanol, conservándose o bien no separándose en particular las restantes sustancias constitutivas de los extractos vegetales en al menos un 90% en peso, en particular en al menos un 95% en peso, preferiblemente en al menos un 96% en peso, de manera particularmente preferida en al menos un 98% en peso o incluso más.

En lo que se refiere a los términos de "mucolisis" y de "expectoración", se ha de exponer al respecto lo siguiente:

Las enfermedades de las vías respiratorias antes mencionadas, a tratar en el marco de la presente invención, van acompañadas, en virtud de la formación de secreciones, de una expectoración más o menos fuertemente acusada de esputo o secreción bronquial que contiene o bien contiene, en particular, leucocitos, células epiteliales, partículas de polvo, partículas de humo, microorganismos, etc. El término de la expectoración designa, en este caso, la eliminación por tos de estas secreciones o bien del esputo del sistema bronquial; la expectoración juega para el proceso de curación un papel central, dado que de este modo se eliminan del cuerpo una gran parte de los agentes patógenos tales como, p. ej., virus o bacterias. Con el fin de posibilitar una expulsión aliviada del esputo, el proceso de la secretolisis, que designa la disolución de la mucosidad viscosa, puede ser apoyado y, por consiguiente, acelerado por la administración de agentes expectorantes (es decir, agentes fomentadores de la expectoración) o agentes secretolíticos o bien secretolíticos (es decir, agentes disolventes de la mucosidad). Como agentes expectorantes se designan en el marco de la presente invención, en particular, aquellos agentes fomentadores de la expectoración que presentan un efecto secretolítico (es decir, que determinan, por lo tanto, la licuación de la secreción bronquial) o bien un efecto secreto-motriz (es decir, que determinan un transporte potenciado de la mucosidad bronquial).

Para informaciones adicionales a este respecto de los términos de la "secretolisis" y de la "expectoración" puede remitirse, en particular, a Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Nikol Verlagsgesellschaft mbH, Hamburgo, Edición 257, Palabra Clave: "Expektoration", "Expektorantien", "Sputum" y "Sekretolytika", así como a la bibliografía aludida allí en cada caso, cuyo contenido respectivo queda incluido con ello como referencia.

Dado que una expectoración acelerada y una secretolisis fomentada reducen de manera determinante la duración de la enfermedad, numerosos enfoques terapéuticos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias se dirigen, en particular, a un apoyo de la secretolisis o bien a un apoyo de la expectoración. Esto incluye, según el estado de la técnica, en particular la aplicación de principios activos sintéticos para la licuación de la secreción bronquial. Además, existen también enfoques fitofarmacéuticos para acelerar la expectoración a base de principios activos de plantas medicinales o bien correspondientes fármacos, que la mayoría de las veces son mucho más compatibles que los principios activos sintéticos.

En el marco de la presente invención, el al menos un extracto vegetal con efecto secretolíticos y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo, extracto de raíz de primula, extracto de hiedra, extracto de saúco, extracto de hinojo, extracto de tusilago, extracto de anís y extracto de polipodio, así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados. Conforme a la invención, se prefiere extracto de tomillo y/o extracto de raíz de primula, en particular una combinación o mezcla de extracto de tomillo y extracto de raíz de primula.

En lo que afecta a los extractos empleados conforme a la invención con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, se ha de exponer al respecto lo siguiente:

En el caso de tomillo auténtico (*Thymus vulgaris*) se trata de una especie vegetal del género de los tomillos (*Thymus*) de la familia de las labiadas (*Lamiaceae*). En relación con la composición química de sus aceites esenciales o bien de los extractos, el tomillo auténtico se subdivide en seis quimiotipos. En función de las condiciones climáticas y genéticas de la especie vegetal, timol, geraniol, linalool, α -terpinol, trans-tujanol-4-terpineol-4 o carvacrol son componentes principales de los aceites esenciales o bien de los extractos de tomillo. En particular, la sustancia constitutiva del tomillo timol pertenece a los componentes individuales de aceites esenciales de acción antibacteriana y antivírica más potentes y, por lo tanto, se emplea para el tratamiento de inflamaciones de las mucosas de la boca y de la faringe, mal olor de boca así como heridas más pequeñas. Además, el timol posee propiedades antiespasmódicas, fomentadoras de la secreción y analgésicas, lo cual es particularmente relevante en relación con su empleo para el tratamiento de catarros de las vías respiratorias superiores, enfriamientos o bien infecciones gripales, bronquitis y tos ferina. Además, a las polimetoxiflavonas y monoterpenos del tomillo se les asocia asimismo un efecto antiespasmódico y calmante de la tos.

Las primulas (*Primula*) son de nuevo un género vegetal de la familia de las primuláceas (*Primulaceae*) las cuales, en virtud de su elevado contenido en saponina, en particular de su elevado contenido en ácido primúlico, se utilizan también como plantas medicinales. Además, las primulas contienen valiosas sustancias constitutivas del metabolismo secundario vegetal tales como, por ejemplo, flavonoides y carotinoides, así como trazas de aceite esencial y enzimas tales como la primverasa. Té a base de los componentes de las primulas actúa como secretolítico suave en el caso de tos, bronquitis o enfriamientos. Las raíces de las primulas se emplean de manera particularmente frecuente, en virtud de su elevado contenido en saponina, para la obtención de extractos. Los extractos se utilizan finalmente como agentes fitoterapéuticos para la licuación del esputo en el caso de enfermedades de las vías respiratorias con irritación en forma de té y zumos y gotas contra la tos.

En el caso de la hiedra - sistemáticamente *Hedera helix* - se trata de un zarcillo de muros siempre verde que se presenta en toda Europa así como en Asia Occidental, y cuyas hojas encuentran a menudo uso para la preparación de fitofármacos. Las hojas contienen de 5 a 8% de saponina bidesmosídica, en particular ácido oleanólico, hederagenina y bayogenina como sustancias constitutivas farmacéuticamente valiosas. En las hojas secas pueden formarse por hidrólisis, además, las saponinas monodesmosídicas de acción más intensa. Además, en la hiedra se presentan diferentes compuestos fenólicos, poliacetileno, faltarinol, faltarinona y 11,12-dehidrofaltarinol. Las

propiedades fuertemente expectorantes de las saponinas de la hiedra se explican mediante una excitación indirecta del nervio vago en el estómago. La aplicación tiene lugar la mayoría de las veces utilizando los extractos de las hojas, en particular en el caso de tos, bronquitis espástica y enfriamiento crónico de las vías respiratorias.

5 También el saúco - sistemáticamente *Sambucus nigra* - posee principios activos que fomentan o aceleran la expectoración. A estas sustancias constitutivas pertenecen glucósidos, aceite esencial, flavonoides, colina, sustancias mucilaginosas, taninos, ácido tánico, así como vitamina C. Para la preparación de fitofármacos con sustancias constitutivas del saúco se utilizan, en particular, las flores de la planta. Fitofármacos de este tipo se utilizan, en particular, en el caso de enfermedades agudas de las vías respiratorias tales como tos, bronquitis, enfriamientos, inflamaciones del seno accesorio o también, en general, para reforzar el sistema inmunológico, dado que no sólo actúan de manera que disuelven la mucosidad, sino también inhibiendo la inflamación, exterminando los hongos, así como, en general, de forma tonificante.

15 Otra planta que contiene sustancias constitutivas secretolíticas es el hinojo - sistémicamente *Foeniculum vulgare*. En este caso, para la preparación de los fitofármacos se emplean la mayoría de las veces los frutos y las raíces. Como sustancias constitutivas, el hinojo contiene, en particular, aceites esenciales, pero también ácido silícico, sales minerales, almidón, así como las vitaminas A, B y C. El hinojo tiene asimismo un fuerte efecto solubilizante de la mucosidad y fomentador del esputo sobre las vías respiratorias e inhibe, además, el crecimiento de gérmenes bacterianos.

20 También el tusilago - sistemáticamente *Tussilago farfara* - es conocido por su actividad farmacológica. Como sustancias constitutivas activas contiene, entre otros, polisacáridos, sustancias mucilaginosas, estirenos, principios amargos y taninos. Al igual que las plantas medicinales, ya antes mencionadas, el tusilago o bien sus sustancias constitutivas actúan calmando la irritación por la tos y, en particular, disolviendo la mucosidad. Como parte médicamente activa para la preparación de fitofármacos se utilizan, por lo general, las hojas.

25 En el caso del anís - *Pimpinella anisum* - se trata de una planta que procede originalmente de Asia y los países mediterráneos del suroeste y que sirve asimismo para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Ante todo debido a las propiedades de sabor, el anís es apreciado para la preparación de composiciones aplicables por vía oral. Las sustancias constitutivas de acción farmacéutica del anís comprenden, ante todo, aceite esencial, anetol, isoanetol, anís cetona, ácido anísico, acetilcolina, alcanfor, eugenol, ácido cafeico, miristicina, salicilatos, timol, xantotoxina y vitamina C. El anís es, además, un componente habitual de mezclas de té, pero también se emplea en forma de aceite esencial. La particularidad y la actividad especial del aceite esencial del anís estriban, en particular, en que, después de la ingesta a través de los pulmones, es secretado y, por consiguiente, actúa desde el interior por los alveolos pulmonares y los bronquios.

35 El polipodio - sistemáticamente *Polypodium vulgare* - es una planta medicinal, cuyo efecto farmacológico es ya conocido desde la Edad Media. Hoy en día, el polipodio se emplea en primer término como expectorante, dado que se adecua, en particular, para el tratamiento de la bronquitis. Como sustancias constitutivas eficaces, la planta contiene, en primer término, taninos, resina blanda, mucilago, proteínas, calcio málico así como aproximadamente 8% en peso de aceite graso, así como glicirrizina. Además, a los principios activos del polipodio se les asocia un efecto hemolítico parcial.

La presente invención está ligada a numerosas ventajas, mejoras y particularidades que distinguen a la presente invención con respecto al estado de la técnica y que, de una manera no limitativa, se pueden reunir como sigue.

40 La presente invención proporciona por vez primera un procedimiento eficaz para la preparación de una composición al menos esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, siendo adecuada la composición resultante, en particular, para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular enfriamientos, infecciones gripales o enfermedades bronquiales, etc. Hasta ahora, a saber, no era posible de este modo una separación eficaz, económica y selectiva de agentes de extracción en particular alcohol, para la preparación de composiciones líquidas exentas de alcohol a base de extractos vegetales.

50 En particular medida, se ha de destacar en este caso que la composición conforme a la invención, en virtud del procedimiento de acuerdo con la invención, no sólo está exenta de etanol, sino que, preferiblemente, tampoco presenta o al menos esencialmente no presenta otros disolventes y agentes de extracción alcohólicos, en particular a base de glicol.

55 En particular medida, se ha de destacar en este caso que en el marco del procedimiento de acuerdo con la invención, el alcohol, en particular etanol, se separa selectivamente de manera que en los extractos vegetales no se manifiesta o bien al menos esencialmente no se manifiesta una pérdida de las sustancias constitutivas farmacéuticamente relevantes, a pesar de que éstas poseen, en parte, sólo pesos moleculares ligeramente más superiores al etanol. Esto es particularmente sorprendente, dado que en realidad la separación de moléculas con pesos moleculares similares mediante procesos de filtración representa, una traba técnica.

También se ha manifestado particularmente ventajoso llevar a cabo la etapa del procedimiento de la filtración en membrana en un sistema cerrado, en particular en un sistema de reactor cerrado. En el caso de emplear sistemas

abiertos para la separación de alcohol a partir de extractos vegetales, existe el problema de que se puedan producir posibles pérdidas de los principios activos y las sustancias constitutivas, dado que en este caso se trata a menudo de sustancias volátiles tales como, por ejemplo, aceites esenciales, timol, etc. que pueden evaporarse del extracto a través del sistema abierto. En base a los trabajos de ensayo e investigación llevados a cabo por la solicitante, este problema pudo superarse, sin embargo, de forma impresionante en el marco de la presente invención.

Además, la realización conforme a la invención del procedimiento determina que mediante el empleo de agentes dispersantes o humectantes, en particular solubilizantes, pueda tener lugar de manera optimizada en el tiempo la separación del alcohol mediante procedimientos de filtración en membrana, dado que agentes dispersantes o humectantes, en particular solubilizantes, también permiten la filtración en membrana de extractos mixtos a base de al menos dos extractos vegetales distintos entre sí. Esto está ligado a una eficiencia de producción claramente incrementada con respecto a la filtración en membrana separada de extractos individuales. La filtración de extractos mixtos no era, sin embargo, hasta ahora posible, dado que para una preparación eficiente de los extractos, dependiendo de las sustancias constitutivas y los principios de la planta respectiva o bien fármaco medicamentoso se deben utilizar agentes de extracción totalmente diferentes, de modo que en la mezclado de diferentes extractos se puede producir la precipitación de las sustancias constitutivas. Esto puede impedirse, sin embargo, mediante el agente dispersante o humectante, en particular el solubilizante, utilizado opcionalmente conforme a la invención.

Además de ello, el procedimiento de acuerdo con la invención ofrece la ventaja de que la extracción del etanol o bien la preparación de la composición conforme a la invención tiene lugar bajo condiciones farmacológicamente controlables.

La separación de sustancias mediante procedimientos en membrana tiene lugar, por lo general, a temperaturas ambiente, así como sin el empleo de aditivos, de modo que las mezclas no son solicitadas ni térmica ni químicamente. Los principios activos y las sustancias constitutivas de los extractos vegetales empleados conforme a la invención se mantienen, por consiguiente, desde un punto de vista químico, lo cual es de esencial importancia, en particular en relación con la actividad farmacéutica. También la filtración en membrana es un procedimiento comparativamente no contaminante y ahorrador de energía.

Por consiguiente, por vez primera se proporciona una composición, en particular farmacéutica, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración que presenta un contenido en alcohol tan bajo o bien al menos esencialmente no contiene alcohol, que también pueden ser tratados sin riesgo pacientes con contraindicaciones en relación con la ingesta de medicamentos con contenido en alcohol y se puede renunciar a la ingesta de medicamentos sintéticos y que presentan efectos secundarios claramente más intensos.

Además, los principios activos o bien las sustancias constitutivas vegetales de las plantas o fármacos medicamentosos antes mencionados tales como, por ejemplo, el timol en el caso del tomillo o de la saponina en el caso de las raíces de primula, se distinguen por su buena compatibilidad, así como por su eficiencia en el caso de empleo para el tratamiento de síntomas que van acompañados de enfermedades de las vías respiratorias, en particular en el fomento de la expectoración o bien en el caso de la aceleración de la secretolisis de mucosidad viscosa o bien secreción bronquial que va acompañada de enfermedades de las vías respiratorias. Como tales, no se conocen efectos secundarios significativos en relación con las sustancias constitutivas de las plantas o bien de sus extractos antes mencionados. Más bien, en el caso de los extractos respectivos del estado de la técnica, la elevada proporción de alcohol o bien la elevada proporción de agentes de extracción alcohólicos en formas de dosificación líquidas es el mayor problema que, sin embargo, en el marco de la invención fue superado con éxito.

También se reduce adicionalmente el riesgo de otros efectos secundarios en la composición conforme a la invención, dado que se pueden separar todos los agentes de extracción alcohólicos. Como consecuencia, la composición se compone esencialmente de la combinación de únicamente los principios activos o bien sustancias constitutivas de los extractos, así como agua y eventualmente otras sustancias constitutivas exentas de alcohol (p. ej., azúcares, sustancias de intercambio de azúcares, etc.).

Además, las sustancias constitutivas y principios activos vegetales de las plantas o bien fármacos medicamentosos antes mencionados, así, por ejemplo, el timol del tomillo o las saponinas de las raíces de primula, no se modifican, al menos esencialmente, en sus concentraciones mediante el procedimiento conforme a la invención y se presentan en una cantidad médicamente necesaria en la composición final, lo cual hasta ahora representaba el problema central en la preparación de composiciones exentas de alcohol a base de estos extractos vegetales. Sin embargo, los principios activos no sólo se mantienen en su concentración, sino que también no se modifican desde un punto de vista químico.

Por consiguiente, se proporciona una composición, al menos esencialmente exenta de alcohol, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que no sólo es mejor adecuada en el caso de la presencia de contraindicaciones en relación con la ingesta de medicaciones con contenido en alcohol, sino que también en el caso de pacientes sin contraindicaciones garantiza una dosificación o bien administración de los principios activos y sustancias constitutivas equiparables con preparados con contenido en alcohol.

También la producción de la composición conforme a la invención es extremadamente económica, dado que la realización del proceso se puede manipular extremadamente bien y las sustancias empleadas, en particular los extractos vegetales, pueden obtenerse de una forma muy económica.

- 5 Además, la composición a modo de la presente invención se distingue por sus extraordinarias propiedades organolépticas, tal como lo demuestran también las observaciones de aplicación. Así, la composición en relación con su sabor, pero también en relación con su consistencia se puede clasificar como extremadamente agradable y, además de ello, bien manipulable (p. ej., en el caso de la producción y el envasado, así como en la aplicación). Esto es particularmente relevante en el sentido de que la composición está prevista precisamente para lactantes y niños que a menudo rechazan la ingesta oral de preparados con un sabor desagradable.
- 10 En lo que se refiere al procedimiento conforme a la invención para la preparación de una composición al menos esencialmente exenta de alcohol, en particular de una composición farmacéutica o bien un preparado farmacéutico a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, este procedimiento se divide - tal como se ha descrito previamente - en al menos dos etapas (a) y (b) de procedimiento.
- 15 Tal como se ha explicado precedentemente, en la etapa (a) del procedimiento tiene lugar la provisión de al menos un extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico del tipo antes mencionado.
- La provisión del o de los extractos vegetales alcohólicos, en particular etanólicos, del tipo antes mencionado, por ejemplo a base de tomillo y/o raíz de primula, es conocido como tal por el experto en la materia y tiene lugar con métodos en sí habituales para el experto en la materia, de modo que no requiere a este respecto de explicaciones más detalladas.
- 20 Conforme a la invención, en este caso en la etapa (a) del procedimiento se proporciona el al menos un extracto vegetal alcohólico del tipo antes mencionado, con una relación de fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en el particular en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3.
- 25 La relación fármaco/extracto (DEV) indica a partir de qué cantidad de fármaco empleado, p. ej., tomillo, raíz de primula, etc., qué cantidad de extracto fue obtenida. Una relación de fármaco/extracto de, p. ej., 6 : 1, significa que a partir de 6 toneladas de fármaco se obtuvo una tonelada de extracto. La relación fármaco/extracto indica, por lo tanto, cuantas partes de un fármaco medicamentoso se requieren para la preparación del equivalente del extracto.
- 30 El uso de extractos con una relación fármaco/extracto (DEV) estrictamente definida es relevante en el sentido de que la calidad del extracto tiene una influencia decisiva sobre la calidad global del preparado farmacéutico. El objetivo es en este caso estandarizar el extracto en relación con la concentración de principio activo, de modo que también se puede proporcionar el preparado farmacéutico final de forma cualitativa y cuantitativa con valores constantes o bien constantemente buenos en relación con los principios activos y las sustancias constitutivas.
- 35 La relación fármaco/extracto elegida conforme a la invención garantiza, en particular, una concentración de principio activo suficiente con el fin de acceder a un producto final farmacéutica o bien medicamento activo. Por otra parte, se puede preparar, sin embargo, un extracto con esta relación fármaco/extracto de manera económica y bien manipulable. En este caso, son conocidos como tales por el experto en la materia los parámetros necesarios para la preparación tal como la elección del agente de extracción, así como las condiciones de extracción. Agentes de extracción preferidos son, en este caso, en particular, etanol, pero también agentes de extracción de otro tipo tales como, por ejemplo, mezclas de disoluciones amoniacales y disolventes basados en glicol tales como glicerol.
- 40 Tanto extractos mixtos, por ejemplo extracto mixto de tomillo y raíz de primula, como extractos individuales de las plantas o bien fármacos medicamentosos antes mencionados se ajustan, mediante la elección del agente de extracción así como de las condiciones de extracción, a la relación fármaco/extracto previamente indicada.
- En lo que se refiere a la composición material del extracto alcohólico proporcionado en la etapa (a) del procedimiento, se trata en este caso, en particular, de un extracto vegetal basado en etanol.
- 45 En particular, conforme a la invención está previsto que en la etapa (a) del procedimiento se proporcione el al menos un extracto vegetal alcohólico con un contenido en alcohol, en particular etanol, mayor que 10% en vol. y/o mayor que 10% en peso, en particular mayor que 20% en vol. y/o mayor que 20% en peso, de manera particularmente preferida mayor que 30% en vol. y/o mayor que 30% en peso.
- 50 En este caso, está previsto habitualmente, conforme a la invención, que en la etapa (a) del procedimiento se proporcione el al menos un extracto vegetal alcohólico con un contenido en alcohol, en particular etanol, en el intervalo de 10% en vol. a 99% en vol., y/o en el intervalo de 10% en peso a 99% en peso, en particular en el intervalo de 20% en vol. a 95% en vol. y/o en el intervalo de 20% en peso a 95% en peso, de manera particularmente preferida en el intervalo de 30% en vol. a 90% en vol. y/o en el intervalo de 30% en peso a 90% en peso.
- 55 El contenido en alcohol en extractos de principios activos o bien sustancias constitutivas vegetales es, en relación con la eficacia de la extracción, de importancia central, dado que los principios activos o bien las sustancias

constitutivas vegetales, en particular compuestos orgánicos apolares del metabolismo secundario de las plantas tales como carotenoides o sustancias fenólicas tales como timol, la mayoría de las veces sólo se disuelven de manera eficiente en disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, etanol o glicerol, pero no en disolventes acuosos. Tanto extractos mixtos, como también extractos individuales, por ejemplo los de tomillo y/o raíces de primula se ajustan al contenido en alcohol definido con el fin de garantizar una extracción óptima de las sustancias constitutivas o bien principios activos.

Preferiblemente, la etapa (a) del procedimiento tiene lugar bajo provisión de una combinación de al menos dos extractos vegetales alcohólicos, en donde preferiblemente, sin embargo, los dos extractos se proporcionan primeramente como extractos individuales y sólo después se mezclan o combinan. La provisión en forma de extractos individuales es ventajosa, en el sentido de que mediante la elección especial de diferentes agentes de extracción, los extractos individuales se pueden preparar en cada caso con una mayor eficiencia que en el caso de un extracto mixto.

Esto se explica en lo que sigue - meramente a modo de ejemplo - en una combinación de extracto de tomillo, por una parte, y de extracto de raíz de primula, por otra parte. Así, por ejemplo, la preparación de extracto líquido de tomillo puede tener lugar de manera particularmente eficiente bajo el empleo de disolución amoniaca al 10%, glicerol al 85%, etanol al 95% así como agua en una relación de 1 : 20 : 70 : 109 como agente de extracción. Por el contrario, los principios activos de otras plantas establecen, en virtud de sus otras propiedades químicas, otros requisitos al agente de extracción. Así, por ejemplo, las saponinas de las raíces de primula se pueden extraer, para la preparación de un extracto líquido de raíces de primula, de manera esencialmente más eficaz, p. ej., con el empleo exclusivo de etanol al 70% como agente de extracción. Tal como muestra el ejemplo de la combinación de extracto de tomillo/extracto de raíz de primula, en el caso de un extracto mixto apenas sería posible una extracción óptima, dado que para ello se requieren agentes de extracción muy diferentes.

Otra ventaja de la presente combinación de extractos individuales con respecto a extractos mixtos (es decir, extractos en los que se extraen en común componentes de dos o más fármacos medicamentosos) es el hecho de que la concentración de principio activo en la combinación de extractos individuales es mayor, dado que la extracción puede llevarse a cabo de manera optimizada en cada caso para el respectivo principio activo o bien la respectiva planta (fármaco medicamentoso).

En la etapa (b) del procedimiento que sigue a la etapa (a) del procedimiento de acuerdo con la invención tiene lugar - como se ha expuesto anteriormente - la separación, preferiblemente una separación selectiva del alcohol, en particular del etanol a partir del al menos un extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico, proporcionado en la etapa (a) del procedimiento, mediante filtración en membrana para obtener una composición esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con un efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración.

En lo que se refiere a los extractos vegetales empleados como tales, de una manera preferida conforme a la invención se emplean al menos dos extractos vegetales diferentes del tipo antes mencionado en una preparación tal como, por ejemplo, extracto de tomillo y de raíz de primula. Dado que diferentes principios activos de diferentes extractos vegetales pueden completarse o bien reforzarse sinérgicamente en su efecto tal como es el caso, p. ej., en el extracto de tomillo y raíces de primula: timol presenta, a saber, junto a un efecto ligeramente expectorante, también extraordinarias propiedades antimicrobianas o bien antivirales, así como analgésicas, mientras que, por el contrario, las saponinas actúan de forma que disuelven fuertemente la mucosidad.

En lo que se refiere a la filtración en membrana llevada a cabo conforme a la invención en la etapa (b) del procedimiento, así como los filtros de membrana utilizados para ello, se ha de exponer a este respecto, lo siguiente:

La expresión genérica de la técnica de membrana o bien filtración en membrana comprende todas las medidas técnicas del procedimiento para la separación o bien disociación de mezclas de sustancias utilizando membranas (semi)permeables o selectivamente permeables. En el sector de la técnica de membrana o bien de la filtración en membrana pertenecen, entre otros, la micro-, ultra- y nano-filtración, así como la ósmosis invertida (ósmosis inversa o bien hiper-filtración) y la diálisis. Junto a diferencias en relación con los principios físicos en los que se fundamentan en cada caso, las características de diferenciación esenciales de los procedimientos antes mencionados se encuentran en sus límites de separación.

Si se separan partículas con un tamaño en el intervalo de 0,1 a 10 μm , se habla de una así denominada microfiltración. Si el tamaño de las partículas a separar oscila entre 0,01 y 0,1 μm , encuentra aplicación la denominada ultrafiltración. La denominada ultrafiltración se lleva a cabo predominantemente de forma dinámica en el sector del proceso y se utiliza para el enriquecimiento o bien empobrecimiento de sustancias de peso molecular medio y alto disueltas tales como enzimas, hormonas, proteínas, antibióticos, pirógenos, virus o polisacáridos. El límite de exclusión de la nanofiltración, así denominada, se encuentra en el intervalo de 0,001 a 0,01 μm . La ósmosis invertida (ósmosis inversa o bien hiperfiltración) y la diálisis posibilitan, con límites de exclusión en el intervalo de 0,0001 a 0,001 μm , la separación más fina. La nanofiltración, la ósmosis invertida y la diálisis permiten de esta forma también la separación de moléculas muy pequeñas. En relación con la fuerza de accionamiento, la diálisis ha de delimitarse de los restantes procedimientos de separación antes mencionados, dado que es impulsada predominantemente por un gradiente de concentración. La micro-, ultra- y nano-filtración, así como la ósmosis

invertida por el contrario, son impulsadas por diferencias de presión hidrostáticas entre los dos líquidos separados por la membrana (semi)permeable o selectivamente permeable. Cuanto más fino sea el límite de exclusión, tanto mayor será la presión requerida. Esto se ha de atribuir, entre otros, a que procedimientos de separación toscos tales como la micro- y ultra-filtración funcionan según el principio del "tamiz", mientras que, por el contrario, la nanofiltración claramente más fina, así como la ósmosis invertida, siguen el modelo de difusión en disolución.

Para particularidades adicionales a la expresión de la filtración en membrana o bien la tecnología de filtro de membrana se puede remitir, por ejemplo, a Römpp Lexikon Chemie, tomo 6, 10ª edición, Editorial Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, 1999, página 2584, Palabras Clave: "*Membranfilter*", "*Membranfiltration*", "*Ultrafiltration*", "*Mikrofiltration*", "*Dialyse*" y "*umgekehrte Osmose*" así como a la bibliografía referida allí en cada caso, cuyo contenido respectivo queda incluido mediante referencia en la presente.

Conforme a la invención, en la etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo la filtración en membrana, preferiblemente en forma de ultrafiltración, nanofiltración, ósmosis inversa (hiperfiltración) o diálisis, preferiblemente como ósmosis inversa (hiperfiltración) o diálisis, preferiblemente como ósmosis inversa (hiperfiltración).

La diálisis es – tal como ya se ha mencionado precedentemente – un proceso de membrana impulsado por la concentración, con ayuda de la cual se pueden separar de disoluciones partículas muy pequeñas tales como, por ejemplo, iones o pequeñas moléculas (p. ej., etanol). En este caso, la separación tiene lugar mediante difusión de las partículas a partir de la dispersión en un disolvente puro continuamente renovado, tratándose en el caso del disolvente, por lo general, de agua. Para la diálisis se emplean membranas (semi)permeables o bien selectivamente permeables que no poseen poros pasantes, dado que el transporte en el caso de este proceso de membrana sigue asimismo el modelo de disolución-difusión. En el caso de la diálisis, la dirección de difusión corresponde a la ósmosis natural.

La ósmosis inversa es un proceso físico para la concentración de sustancias disueltas en líquidos, en el que con una presión hidrostática se invierte el proceso de ósmosis natural. El medio en el que se ha de reducir la concentración de una sustancia determinada está separado por una membrana semipermeable o bien selectivamente permeable del medio en el que se ha de aumentar la concentración. Este medio se expone a una presión que debe ser mayor que la presión que resulta por la exigencia osmótica para la compensación de concentraciones. Con ello, las moléculas de disolvente pueden migrar, en contra de su dirección de expansión osmótica "natural" a la zona en la que las sustancias disueltas están ya concentradas en un menor valor. Esta diferencia de presión entre los dos líquidos puede ascender hasta 200 bares. A diferencia de filtros de membrana habituales, las membranas de ósmosis no disponen de poros pasantes, dado que el transporte no tiene lugar como en el caso de la micro- y ultra-filtración a través de un "efecto de tamiz" accionado por presión, sino que sigue más bien el modelo de disolución-difusión.

En el marco de la presente invención, la filtración en membrana, preferiblemente ósmosis inversa (hiperfiltración), se lleva a cabo con una diferencia de presión y/o un gradiente de presión y/o una diferencia de presión hidrostática en el intervalo de 10 a 100 bares, en particular de 20 a 90 bares, pero preferiblemente de 30 a 80 bares.

En lo que se refiere, además, a la etapa (b) del procedimiento, la filtración en membrana se lleva a cabo mediante al menos un filtro de membrana. El filtro de membrana sirve, por una parte, para la retención preferiblemente selectiva de las sustancias deseadas, por otra parte es preferiblemente permeablemente selectivo para las sustancias a separar (es decir, en particular etanol).

Con el fin de alcanzar una selectividad del filtro de membrana tal como tiene lugar conforme a la invención, las propiedades del filtro juegan un papel importante.

En lo que se refiere al material del filtro de membrana empleado conforme a la invención en la etapa (b) del procedimiento, éste puede estar configurado a base de materiales inorgánicos u orgánicos, pero en particular a base de materiales orgánicos, preferiblemente materiales poliméricos orgánicos. En particular, el material de membrana puede elegirse del grupo de (i) polímeros orgánicos fluorados y perfluorados, en particular olefinas fluoradas y perfluoradas, preferiblemente politetrafluoroetilenos; (ii) materiales a base de celulosa o derivados de celulosa, en particular acetatos de celulosa y celulosa regenerada; (iii) polímeros orgánicos sulfonados, en particular polisulfonas y poliétersulfonas; (iv) poliolefinas, en particular polietilenos y polipropilenos; (v) poliamidas; (vi) poliésteres, así como sus combinaciones. Filtros de membrana basados en polímeros son particularmente fáciles de manipular y, además, extremadamente económicos. Además, permiten una separación eficiente y preferiblemente selectiva del alcohol, en particular del etanol.

Además, el filtro de membrana empleado conforme a la invención en la etapa (b) del procedimiento puede estar configurado con una capa o con múltiples capas, en particular como material compuesto. Los materiales compuestos aumentan, por una parte, la selectividad, por otra parte se mejora también la estabilidad de la membrana lo cual es relevante, en particular en relación con la elevada presión empleada conforme a la invención.

Además, el filtro de membrana puede estar configurado reforzado con fibras. Mediante un refuerzo con fibras puede todavía mejorarse aún más la estabilidad.

En lo que se refiere a la configuración de los poros del filtro de membrana empleado conforme a la invención en la etapa (b) del procedimiento, éstos presentan, ventajosamente, un tamaño de poros de a lo sumo 0,001 μm , en particular en el intervalo de 0,0001 a 0,001 μm .

5 También, el filtro de membrana empleado conforme a la invención en la etapa (b) del procedimiento presenta una permeabilidad y/o penetrabilidad selectiva. A este respecto, el filtro de membrana está configurado, en particular, de forma selectivamente permeable en relación con el alcohol, en particular etanol. Con otras palabras, el filtro de membrana está configurado de forma permeable, preferiblemente de forma selectivamente permeable en relación con el alcohol, en particular etanol. Para las sustancias constitutivas y los principios activos de los extractos vegetales empleados, el filtro de membrana empleado es, por el contrario, preferiblemente impermeable o al menos esencialmente impermeable.

10 Además, el filtro de membrana está configurado ventajosamente de manera impermeable en relación con el agua.

15 Mediante la ejecución antes mencionada del filtro de membrana se puede conseguir, en particular, que la separación del alcohol, en particular del etanol, tenga lugar de una manera que las sustancias constitutivas o bien los principios activos médicamente eficaces del al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración no sean separadas, al menos ampliamente, por la filtración en membrana y que el alcohol, en particular el etanol, sea separado de forma selectiva.

20 En lo que se refiere, además, a la etapa (b) del procedimiento conforme a la invención, la filtración en membrana se lleva a cabo, en particular, a temperaturas en el intervalo de 5 a 80 °C, en particular de 10 a 70 °C, preferiblemente de 15 a 60 °C, de manera particularmente preferida de 20 a 50 °C. Esto es particularmente relevante debido a que mediante la elección predeterminada del intervalo de temperaturas se puede evitar una pérdida de sustancia de las sustancias constitutivas y los principios activos de los extractos vegetales, dado que, de esta manera, éstos no son ni perjudicados en su estabilidad química ni se evaporan en virtud de temperaturas demasiado elevadas. La pérdida de sustancia máxima en el caso de la filtración en membrana asciende, en particular, a lo sumo a 10% en peso, pero preferiblemente a no más de 5% en peso, de manera particularmente preferida a no más de 1% en peso, de manera muy particularmente preferida a no más de 0,5% en peso, todavía de manera más preferida a no más de 0,1% en peso, referido a los principios activos o bien las sustancias constitutivas de al menos un extracto vegetal.

25 Conforme a la invención, la filtración en membrana puede llevarse a cabo conforme a la etapa (b) del procedimiento de forma continua o discontinua, preferiblemente de forma continua. Por medio de una filtración en membrana continua, el procedimiento discurre todavía más claramente reducido en el tiempo y en los costes, dado que se pueden ahorrar etapas adicionales del procedimiento. También mediante una realización continua del procedimiento se reduce el riesgo de contaminaciones o impurezas.

30 También la etapa (b) del procedimiento puede configurarse de manera ventajosa mediante la elección de determinados parámetros del proceso o bien sistemas del proceso en relación con la economía del procedimiento:

35 Así, la filtración en membrana puede llevarse a cabo, conforme a la invención, en un sistema abierto o cerrado, pero preferiblemente en un sistema cerrado. La realización en el sistema cerrado es de particular importancia, en especial en relación con evitar las pérdidas de sustancia de los principios activos y las sustancias constitutivas, por una parte, pero también para evitar contaminaciones, por otra parte. En particular, los extractos vegetales presentan a menudo principios activos y sustancias constitutivas volátiles tales como, por ejemplo, aceites esenciales, etc., que pueden difundirse fácilmente del extracto a través de sistemas abiertos y, por consiguiente, pueden conducir a pérdidas de sustancia.

40 En lo que se refiere, además, al procedimiento conforme a la invención, al extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico, proporcionado en la etapa (a) del procedimiento, se añade, antes de llevar a cabo la filtración en membrana conforme a la etapa (b) del procedimiento, habitualmente agua. En este caso, la porción en alcohol del extracto vegetal puede ajustarse, en particular, a un valor de a lo sumo 40% en vol. y/o 40% en peso, en particular a lo sumo 35% en vol. y/o 35% en peso, preferiblemente a lo sumo 30% en vol. y/o 30% en peso. Mediante la reducción de la porción relativa de alcohol en los extractos vegetales ya antes de llevar a cabo la filtración en membrana, la separación del alcohol, en particular del etanol, mediante la subsiguiente filtración en membrana discurre de manera esencialmente más eficiente. Además, mediante la porción reducida de alcohol, se cuida al filtro de membrana, dado que el material puede ser perjudicado o bien dañado mediante elevadas concentraciones de alcohol, en particular de etanol, o bien puede presentar más rápidamente manifestaciones de desgaste.

45 Conforme a la invención, al extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico, proporcionado en la etapa (a) del procedimiento se añade antes de llevar a cabo la filtración en membrana al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante. Con otras palabras, la filtración en membrana se lleva a cabo en presencia de al menos un agente dispersante o bien un agente humectante, preferiblemente solubilizante. En este caso, el agente dispersante o humectante se elige del grupo de aceites, grasas y ácidos grasos orgánicos, lecitinas, glicéridos, así como sus combinaciones. En este caso, el al menos un agente dispersante o humectante se emplea en cantidades de 0,1 a 30% en peso, en particular 0,5 a 20% en peso, preferiblemente de 1 a 15% en peso, referido a la mezcla total a someter a filtración en membrana a base de extracto vegetal alcohólico, agente dispersante o

- humectante, agua y eventualmente otras sustancias constitutivas. El uso de un agente dispersante o bien humectante, preferiblemente de un solubilizante, es de importancia central, en particular en relación con evitar las pérdidas de sustancias durante la filtración en membrana, dado que, de lo contrario, los principios activos y las sustancias constitutivas pueden tender eventualmente a precipitaciones o pueden perderse a través de la formación de un precipitado, en particular torta de filtración.
- 5 En lo que se refiere, además, al procedimiento conforme a la invención, puede estar previsto ventajosamente que en la etapa (b) del procedimiento, la filtración en membrana se lleve a cabo en una etapa o en varias etapas, preferiblemente en varias etapas. Mediante un procedimiento en varias etapas puede tener lugar una separación claramente más eficaz del alcohol, en particular del etanol, a partir de los extractos vegetales.
- 10 Con respecto a una realización en varias etapas de la filtración en membrana en la etapa (b) del procedimiento, ésta tiene lugar preferiblemente en al menos dos, en particular en al menos tres etapas consecutivas (etapas parciales), de manera particularmente preferida en tres a diez etapas consecutivas (etapas parciales). En este caso, la filtración en membrana en cada una de las etapas se lleva a cabo de manera que el contenido en alcohol, en particular el contenido en etanol en cada una de las etapas se reduzca en al menos 20%, en particular en al menos 30%, preferiblemente en al menos 40% referido al contenido en alcohol de partida al comienzo de la etapa respectiva (para explicación: una reducción de al menos 20%, p. ej., en el caso de un contenido de partida en etanol de 70% en vol. significa, por lo tanto, una reducción de al menos 14% en vol. es decir de al menos 56% en vol. en esta etapa). A este respecto, al comienzo de cada una de las etapas se puede añadir agua a la composición respectiva antes de llevar a cabo la filtración en membrana.
- 15
- 20 Habitualmente, la composición esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, se obtiene como retenido de la filtración en membrana. El alcohol, en particular etanol, al menos esencialmente separado por completo, por el contrario se presenta en el permeado de la filtración en membrana.
- Por lo general, el contenido en sustancias constitutivas o bien principios activos en el extracto vegetal, que resulta según la etapa (b) del procedimiento, conforme a todas las formas de realización de acuerdo con la invención corresponde esencialmente al contenido de sustancias constitutivas o bien principios activos tal como está contenido en la composición de partida alcohólica. Esto pudo demostrarse experimentalmente por parte de la solicitante, en particular mediante pruebas cromatográficas.
- 25
- En lo que se refiere además, al procedimiento conforme a la invención, a la etapa (b) del procedimiento se le puede unir una etapa (c) del procedimiento, en la que la composición al menos esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se ajusta a una composición final deseada, en particular en una forma prevista para la aplicación peroral.
- 30
- En particular, conforme a la invención, puede estar previsto que en esta etapa (c) del procedimiento, a la composición esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, se añada o bien añadan agua y/o un excipiente acuoso y/o eventualmente al menos otra sustancia constitutiva.
- 35
- Con el fin de garantizar que la composición esencialmente exenta de alcohol, que resulta de la etapa (b) del procedimiento, siga estando esencialmente exenta de alcohol, también después de la adición de un excipiente acuoso y, en particular, que pueda ajustarse un contenido en alcohol especificado como antes, también el excipiente acuoso está configurado al menos esencialmente exento de alcohol. Tal como se explicará todavía en lo que sigue, en el caso del excipiente acuoso se trata preferiblemente de una mezcla a base de agua, así como de al menos otra sustancia constitutiva tal como, p. ej., eventualmente sacarosa y eventualmente un jarabe que contiene preferiblemente glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido).
- 40
- 45 Como ya se ha mencionado, el excipiente acuoso empleado conforme a la invención en la etapa (c) del procedimiento contiene, junto a agua, al menos un azúcar, sustitutivo de azúcar y/o hidrato de carbono, preferiblemente líquido, de preferencia a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (el denominado jarabe invertido). Junto a una absorción eficaz de los principios activos y las sustancias constitutivas de los extractos vegetales esencialmente exentos de alcohol, una mezcla acuosa de azúcares o bien jarabe confiere en particular a la composición, también propiedades organolépticas agradables, en particular un sabor dulce agradable que compensa o bien hace compatibles los fuertes aromas de las sustancias constitutivas o bien principios activos.
- 50
- El término "azúcar" se utiliza en el marco de la presente invención, en particular para sacáridos de sabor dulce (p. ej. azúcares sencillos y dobles) pero en particular para el azúcar doble sacarosa que corresponde al azúcar doméstico habitual. El azúcar preferiblemente líquido confiere a la composición farmacéutica final, ya después de la absorción de los extractos vegetales esencialmente exentos de alcohol, un dulzor agradable, lo cual reduce o bien hace innecesario el requisito de otros aditivos para la modificación del sabor.
- 55

- Por la expresión “sustitutivos de azúcar”, tal como se utiliza conforme a la invención, se entiende un nombre colectivo de sustancias que, en lugar de sacarosa, pueden servir para endulzar la composición farmacéutica. La ventaja fisiológica de los sustitutivos de azúcar en comparación con la sacarosa se encuentra en la metabolización independiente de insulina (diabéticos) y en el efecto cariógeno, en parte reducido. Para mayores particularidades con respecto a la expresión de los sustitutivos de azúcar puede remitirse, por ejemplo, a Römpp Lexikon Chemie, Tomo 6, 10ª edición, Editorial Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, 1999, páginas 5098 a 5100, Palabra Clave: “Zuckeraustauschstoffe” y Römpp Lexikon Chemie, 9ª edición, Editorial Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, página 955, Palabra Clave: “Zuckeraustauschstoffe”, así como la bibliografía referida allí en cada caso, cuyo contenido respectivo se incluye con la presente como referencia.
- 5 También es posible que el excipiente acuoso contenga junto a agua al menos otro aditivo, en particular del grupo de agentes dispersantes o humectantes y/o sustancias tensioactivas, agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas, de modo que la composición puede ser casi arbitrariamente modificable en sus propiedades.
- 10 Además, el excipiente acuoso empleado en la etapa (c) del procedimiento contiene agua en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 80% en peso, referido al excipiente.
- En lo que se refiere a la sustancia constitutiva adicional empleable en la etapa (c) del procedimiento, ésta se puede elegir, en particular, del grupo de preferiblemente azúcares, sustitutivos de azúcar y/o hidratos de carbono líquidos, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido) y/o aditivos, en particular agentes dispersantes o humectantes y/o sustancias tensioactivas, agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas. Mediante la sustancia constitutiva adicional, la composición puede todavía modificarse o bien adaptarse adicionalmente en cuanto a sus propiedades.
- 20 En particular, está previsto conforme a la invención que la composición esté configurada al menos esencialmente exenta de alcohol. Para esta finalidad está previsto, conforme a la invención, que la composición en la etapa (b) del procedimiento y/o en la etapa (c) del procedimiento se ajuste a un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol., en particular menor que 1,0% en vol., preferiblemente menor que 0,85% en vol., de manera particularmente preferida menor que 0,5% en vol., de manera muy particularmente preferida menor que 0,25% en vol., todavía más preferiblemente menor que 0,1% en vol., lo más preferiblemente aproximadamente 0% en vol. El ajuste del contenido en alcohol tiene lugar, por una parte, debido a que en la etapa (b) del procedimiento el alcohol se separa al menos esencialmente y, por otra, debido a que en la etapa (c) opcional del procedimiento puede pasar a emplearse agua y/o al menos un excipiente esencialmente exento de alcohol.
- 25 Además, la composición farmacéutica conforme a la invención, en la etapa (b) del procedimiento y/o en la etapa (c) del procedimiento, se ajusta a una viscosidad o consistencia líquida y/o capaz de fluir bajo condiciones normales, en particular a una temperatura de 25°C y bajo una presión de 1,01325 bares, con el fin de garantizar una forma de dosificación líquida para la aplicación oral.
- 30 Un objeto adicional de acuerdo con la invención - conforme a un **segundo** aspecto de la presente invención - es una composición a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en particular un preparado farmacéutico que se adecúe, en particular, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos y que se pueda obtener mediante un procedimiento tal como se describió precedentemente.
- 35 En particular, es objeto de la presente invención conforme a este aspecto de la invención una composición obtenible según el procedimiento precedentemente descrito, en particular un preparado farmacéutico que se adecúe, preferiblemente, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, conteniendo la composición al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración y presentándose en forma de un preparado al menos esencialmente exento de alcohol, presentando la composición un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol., conteniendo la composición al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante, eligiéndose el agente dispersante o humectante del grupo de aceites, grasas y ácidos grasos orgánicos, lecitinas, glicéridos así como sus combinaciones, y en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados, presentando el extracto vegetal una relación fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1.
- 40 En relación con la expresión “composición farmacéutica” - hasta ahora denominada de manera sinónima también como “preparado farmacéutico” - se ha de mencionar que ésta se ha de entender en el marco de la presente

- invención de manera muy amplia y designa no sólo agentes medicinales, medicamentos, agentes farmacéuticos o demás productos medicinales que, de acuerdo con la Ley del Medicamento, están destinados para el diagnóstico o bien como agentes terapéuticos, sino, además de ello, también suplementos dietéticos o productos, preparados o composiciones de la medicina naturalista o bien fitofarmacéuticos que no caen bajo la Ley del Medicamento. A este respecto, se puede remitir a las explicaciones anteriores.
- En el marco de la presente invención, se proporciona, tal como se ha explicado precedentemente, una composición al menos esencialmente exenta de alcohol del tipo antes mencionado.
- A este respecto, el contenido en alcohol residual eventualmente presente en la composición conforme a la invención puede variar dentro de determinados límites.
- Conforme a la invención está previsto que la composición presente un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol., en particular menor que 1,0% en vol., preferiblemente menor que 0,85% en vol., de manera particularmente preferida menor que 0,5% en vol., de manera muy particularmente preferida menor que 0,25% en vol., todavía más preferiblemente menor que 0,1% en vol., lo más preferiblemente de aproximadamente 0% en vol.
- En particular, composiciones con un contenido en alcohol que es menor que 0,05 g de etanol por dosis individual o bien menor que 5.000 ppm o 5 g/kg como concentración en el producto final pueden emplearse sin problemas también para la aplicación en lactantes, niños pequeños y otros grupos de personas con contraindicaciones.
- Además, la composición conforme a la invención está configurada preferiblemente de modo que bajo condiciones normales, en particular a una temperatura de 25°C y bajo una presión de 1,01325 bares, es líquida y/o capaz de fluir.
- En lo que se refiere al al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración en la composición, éste se elige del grupo extracto de tomillo, extracto de raíz de primula, extracto de hiedra, extracto de saúco, extracto de hinojo, extracto de tusilago, extracto de anís y extracto de polipodio, así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados.
- Conforme a la invención, se prefiere una composición de acuerdo con la invención que contenga al menos dos de los extractos vegetales antes mencionados. De este modo, se puede alcanzar un aumento del efecto mediante combinaciones de diferentes principios activos o bien sustancias constitutivas.
- Una combinación de extractos vegetales particularmente preferida conforme a la invención en la composición conforme a la invención puede comprender, por ejemplo, al menos un extracto de tomillo y al menos un extracto de raíz de primula en combinación, o bien un extracto mixto de tomillo/raíz de primula; esto está ligado con las ventajas antes mencionadas, en particular en virtud de la combinación ventajosa de las distintas sustancias constitutivas de estos dos fármacos.
- La relación fármaco/extracto del al menos un extracto vegetal empleado puede variar básicamente dentro de amplios intervalos. Conforme a la invención, está previsto que el al menos un extracto vegetal presente una relación fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3. Tal como se ha explicado precedentemente, los intervalos antes mencionados para la relación fármaco/extracto garantizan una eficiencia suficiente de acción, por una parte y, por otra, una disponibilidad económica.
- La cantidad de extracto vegetal en la composición conforme a la invención puede variar dentro de amplios intervalos. Así, la composición contiene al al menos un extracto vegetal, calculado como extracto seco y referido a la composición, en cantidades de 0,001 a 50% en peso, en particular de 0,01 a 30% en peso, preferiblemente de 0,05 a 20% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 10% en peso. Las cantidades antes mencionadas garantizan, por una parte, una eficacia suficiente y, por otra, una buena disponibilidad económica.
- Tal como se ha explicado precedentemente, la composición conforme a la invención está configurada al menos esencialmente exenta de alcohol.
- De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición conforme a la invención se basa en agua o bien se formula como un preparado acuoso o bien comprende un excipiente acuoso.
- La cantidad de agua en la composición conforme a la invención puede variar dentro de amplios intervalos. A este respecto, puede estar previsto, conforme a la invención, que la composición contenga agua, en particular, en cantidades de 5 a 99% en peso, en particular de 7,5 a 70% en peso, preferiblemente 10 a 50% en peso, de manera particularmente preferida 15 a 40% en peso, referido a la composición. Las cantidades de agua antes mencionadas garantizan, por una parte, una buena capacidad de formulación de la composición conforme a la invención en forma de un preparado líquido o bien capaz de fluir y, por otra parte, una buena capacidad de aplicación oral, así como, además de ello, una solubilización de todos los principios activos y sustancias constitutivas, al menos esencialmente completa.

Independientemente del agua propiamente dicha, el excipiente acuoso puede contener, sin embargo, también otras sustancias constitutivas tales como, p. ej., azúcares y/o sustitutivos de azúcar y/o aditivos o bien coadyuvantes, etc., tal como se explicará más adelante en detalle.

5 De acuerdo con una forma de realización particular, puede estar previsto, por ejemplo, conforme a la invención que la composición - junto a agua y el al menos un extracto vegetal - o bien el excipiente acuoso presente al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar preferentemente líquido, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una proporción cuantitativa de sustancias aproximadamente idénticas (jarabe invertido). En este caso, la composición conforme a la invención puede contener al al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar, en particular en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 90% en peso, de manera particularmente preferida de 40 a 85% en peso, de manera muy particularmente preferida de 60 a 85% en peso, referido a la composición. En este caso, en particular las relaciones cuantitativas deberían ajustarse de manera que la composición conforme a la invención, a pesar de la presencia de azúcar o azúcares y/o sustitutivos de azúcar o similares sea líquida o bien capaz de fluir bajo condiciones normales, es decir, a una temperatura de 25°C y una presión de 1,01325 bares, de modo que se realice una forma de dosificación líquida para la aplicación oral.

15 Conforme a la invención la composición contiene al menos un aditivo que se elige del grupo de agentes dispersantes o humectantes, preferiblemente solubilizantes. Además de ello, la composición puede contener también aditivos del grupo de agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas. El aditivo puede estar contenido en este caso en cantidades de 0,001 a 30% en peso, en particular de 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 0,05 a 10% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 5% en peso, referido a la composición.

20 Una composición preferida conforme a la invención, en particular una composición farmacéutica, preferiblemente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, está configurado, en particular, tal como se ha definido previamente, presentándose la composición en forma de un preparado al menos esencialmente exento de alcohol y conteniendo al menos las siguientes sustancias constitutivas:

• al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en cada caso con una relación de fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3, en particular en donde la composición contiene al al menos un extracto vegetal, calculado como extracto seco, en cantidades de 0,001 a 50% en peso, en particular de 0,01 a 30% en peso, preferiblemente de 0,05 a 20% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 10% en peso, y en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados;

• agua, en particular en cantidades de 5 a 99% en peso, en particular de 7,5 a 70% en peso, preferiblemente de 10 a 50% en peso, de manera particularmente preferida de 15 a 40% en peso;

• eventualmente, al menos un azúcar y/o un sustitutivo de azúcar preferiblemente líquido, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido), en particular en donde la composición contiene al al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 90% en peso, de manera particularmente preferida de 40 a 85% en peso, de manera muy particularmente preferida de 60 a 85% en peso;

• al menos un aditivo del grupo de agentes humectantes y/o sustancias tensioactivas, agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas, en particular en donde la composición contiene al al menos un aditivo en cantidades de 0,001 a 30% en peso, en particular 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 0,05 a 10% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 5% en peso;

en donde todos los datos de porcentaje en peso antes mencionados están referidos a la composición.

Además, la composición conforme a la invención, en particular la composición farmacéutica tal como se describió precedentemente, puede emplearse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

Para particularidades adicionales al segundo aspecto de la invención puede remitirse, para evitar repeticiones innecesarias, a las explicaciones anteriores con respecto al primer aspecto de la invención que son válidas de manera correspondiente en relación con el segundo aspecto de la invención.

Además, es objeto de la presente invención - conforme a un **tercer** aspecto de la presente invención - el uso de una composición según la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

- 5 Para particularidades adicionales a este aspecto de la invención puede remitirse, para evitar repeticiones innecesarias, a las explicaciones anteriores con respecto a los restantes aspectos de la invención que son válidas de manera correspondiente en relación con este aspecto de la invención.

Finalmente, la composición conforme a la invención se adecua para un procedimiento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, en donde para ello se administra en cantidades terapéuticamente eficaces una composición conforme a la invención tal como se ha descrito precedentemente.

La presente invención se explica con ayuda de los siguientes ejemplos de realización.

Ejemplos de realización:

1. Preparación de los extractos de partida alcohólicos de tomillo y/o raíz de primula

15 Primeramente se prepararon extractos alcohólicos separados de tomillo, por una parte, y raíces de primula, por otra. La preparación de los extractos alcohólicos tuvo lugar de manera en sí conocida. Como medio de extracción para la preparación del extracto alcohólico de tomillo servía una mezcla de disolventes a base de disolución amoniaca al 10% (1 parte en peso), glicerol al 85% (20 partes en peso), etanol al 90% (70 partes en peso) y agua (109 partes en peso); resultó un extracto alcohólico líquido de tomillo con una relación de fármaco/extracto de 1 : 2-2,5.

20 Para la preparación del extracto de raíces de primula se empleó como medio de extracción etanol al 70%; resultó un extracto alcohólico líquido de raíz de primula, igualmente con una relación de fármaco/extracto de 1 : 2-2,5.

Los extractos preparados de esta manera se reunieron con una relación ponderal de extracto líquido de tomillo/extracto líquido de raíz de primula de 2 : 1. Seguidamente se preparó un cromatograma de este extracto mixto, con el fin de establecer en los ensayos siguientes si las sustancias constitutivas o bien los principios activos de los dos extractos se conservaban en el tratamiento posterior. Además de ello, se determinó el contenido de timol en la mezcla de extractos, dado que el timol sirve subsiguientemente como sustancia indicadora para la detección de una modificación del extracto que eventualmente se presenta en el tratamiento subsiguiente; timol, un monoterpene aromático volátil y componente del extracto de tomillo, se adecua a este respecto en particular medida como sustancia indicadora respectiva para el extracto de tomillo. Análogamente a ello, para el examen del extracto de raíz de primula se determinó el contenido en ácido primúlico A.

2. Preparación de composiciones exentas de alcohol a base de extractos de tomillo y de raíz de primula y ensayos comparativos respectivos

Para la preparación de la composición, al menos esencialmente exenta de alcohol, de base vegetal se redujo primeramente el contenido en alcohol de los extractos vegetales alcohólicos proporcionados mediante procedimientos de filtración en membrana. Para los ensayos comparativos se emplearon siempre extracto líquido de tomillo y extracto líquido de raíz de primula en una relación de 2 : 1, a saber, independientemente de que se filtraran extractos individuales o mixtos. Además, se llevaron a cabo series de ensayo para la filtración de extractos individuales o bien mixtos con diferentes instalaciones de filtración. También se investigó la influencia de solubilizantes y de la concentración del alcohol del extracto empleado sobre la eficiencia de la extracción, con el fin de posibilitar una separación efectiva del alcohol, por una parte, y una pérdida de sustancia, en la medida de lo posible baja, de las sustancias constitutivas farmacológicamente valiosas, por otra.

Serie de Ensayos 1: Filtración en membrana

Desalcoholización del extracto de raíz de primula

45 Para la preparación de un extracto de raíz de primula exento de alcohol se empleó para la filtración en membrana el extracto de raíz de primula descrito en el párrafo anterior utilizando una unidad de filtración en membrana de laboratorio habitual.

La eficiencia de filtración se examinó con ayuda de un análisis del permeado y del retenido en cuanto a etanol, por una parte, y ácido primúlico A por otra. El ácido primúlico A representa la sustancia marcadora analítica reconocida para la medición del contenido de extracto de raíz de primula en composiciones farmacéuticas. En el marco de la presente invención, las porciones del ácido primúlico A en el retenido de la filtración deberían presentarse al menos esencialmente invariables con respecto al extracto de raíz de primula originalmente empleado.

Primeramente, el extracto de raíz de primula en forma no diluida se filtró con una concentración de etanol de aproximadamente 73% en vol. con ayuda de la unidad de filtración en membrana de laboratorio antes mencionada.

El subsiguiente análisis de permeado y retenido demostró, sin embargo, que en el caso de la filtración del extracto de raíz de primula no diluido se manifiesta una cierta pérdida, aún cuando todavía aceptable, de ácido primúlico A.

5 En otra serie de ensayos, con el empleo de una cascada de dilución de múltiples etapas se empleó el extracto de raíz de primula en forma diluida para la filtración en membrana. La cascada de dilución de seis etapas se comenzó con una concentración de partida de 25% en vol. de etanol en el extracto de raíz de primula. Después de seis etapas de filtración, el permeado presentaba todavía un contenido en etanol de 0,391% en vol.

En lo que sigue se indican los contenidos en etanol [% en vol.] de la cascada de dilución de seis etapas con las etapas 1a a 6a:

$$\begin{array}{ccccccc}
 25,0 \% & \xrightarrow{1a} & 12,5 \% & \xrightarrow{2a} & 6,25 \% & \xrightarrow{3a} & 3,125 \% \\
 & \xrightarrow{4a} & 1,625 \% & \xrightarrow{5a} & 0,781 \% & \xrightarrow{6a} & 0,391 \%
 \end{array}$$

10 Los permeados de las etapas de dilución 1a a 6a, así como el retenido resultante se examinaron en cuanto a su contenido en etanol y ácido primúlico A. Los resultados del análisis se representan en la siguiente Tabla:

	Contenido en ácido primúlico A	Contenido en etanol [% en vol.]
Permeado 1a	< 0,06 mg/100 ml	12,500
Permeado 2a	< 0,06 mg/100 ml	6,250
Permeado 3a	< 0,06 mg/100 ml	3,125
Permeado 4a	< 0,06 mg/100 ml	1,625
Permeado 5a	< 0,06 mg/100 ml	0,781
Permeado 6a	< 0,06 mg/100 ml	0,391
Retenido a	96% de ácido primúlico A frente al extracto original	0,391
Límite de detección de ácido primúlico A:		0,06 mg/100 ml
Límite de determinación de ácido primúlico A:		0,17 mg/100 ml

Con ayuda de los resultados del análisis, resultó claro que el contenido en etanol del extracto original de 73% en vol. se pudo reducir a 0,391% en vol.

15 El ácido primúlico A y otros componentes, particularmente de bajo peso molecular, no podían o bien al menos no podían atravesar en cantidades significativas la membrana, dado que su concentración en el permeado se encontraba por debajo del límite de detección. La huella digital del retenido final era equiparable a la del extracto líquido original.

20 La comparación del contenido en ácido primúlico A en el extracto original de raíz de primula con el contenido en ácido primúlico A en el retenido de la filtración en membrana mediante la huella digital de HPLC demostró que el rendimiento de ácido primúlico A en el retenido era de aproximadamente 98% en vol.

Para examinar la conservación del 2% en vol. restante de ácido primúlico A en el retenido, la membrana utilizada se sometió a una extracción. A continuación, se examinaron tanto el medio de extracción como también los restos de filtración. En este caso, se podían detectar 82,7% del ácido primúlico A que falta en el retenido de la filtración. En conjunto, el rendimiento de ácido primúlico A ascendió, por consiguiente, a más de 99%.

25 En conjunto, se puede resumir que el contenido en etanol en el extracto de raíz de primula pudo reducirse en el retenido de 73% en vol. a 0,391% en vol. en el caso de un rendimiento de principio activo de 99%.

Con ayuda de los resultados, resulta claro que es posible separar de manera eficiente, sin una pérdida de sustancia digna de mención de las sustancias constitutivas farmacológicamente valiosas, la porción de etanol a partir del extracto de raíz de primula mediante filtración en membrana.

30 Desalcoholización del extracto líquido de tomillo

Para la preparación de un extracto líquido de tomillo exento de alcohol se empleó para la filtración en membrana asimismo el extracto líquido de tomillo descrito en el párrafo anterior utilizando una unidad de filtración en membrana de laboratorio habitual.

35 La eficiencia de filtración se examinó con ayuda de un análisis del permeado y del retenido en cuanto a la presencia de etanol, por una parte, y timol por otra. El timol representa la sustancia marcadora analítica reconocida para la

medición del contenido de extracto de tomillo en composiciones farmacéuticas. En el marco de la presente invención, las porciones del timol en el retenido de la filtración deberían presentarse al menos esencialmente invariables con respecto al extracto de raíz de primula originalmente empleado.

5 Primeramente, el extracto líquido de tomillo en forma no diluida se filtró con una concentración de partida de etanol de aproximadamente 32% en vol. para la filtración en membrana con ayuda de la unidad de filtración en membrana de laboratorio antes mencionada. El subsiguiente análisis de permeado y retenido demostró, sin embargo, que en el caso de la filtración del extracto de tomillo no diluido o bien extracto de tomillo se manifiesta una cierta pérdida, aún cuando todavía aceptable, de timol.

10 En otra serie de ensayos, con el empleo de una cascada de dilución de múltiples etapas se empleó el extracto de tomillo en forma diluida. La cascada de dilución de cinco etapas se comenzó con una concentración de partida de 15% en vol. de etanol en el extracto de tomillo. Después de cinco etapas de filtración, el permeado presentaba todavía un contenido en etanol de 0,469% en vol.

$$\begin{array}{ccccccc}
 15,0 \% & \xrightarrow{1b} & 7,5 \% & \xrightarrow{2b} & 2,75 \% & \xrightarrow{3b} & \\
 1,875 \% & \xrightarrow{4b} & 0,938 \% & \xrightarrow{5b} & 0,469 \% & &
 \end{array}$$

15 Los permeados de las etapas de dilución 1b a 5b, así como el retenido resultante se examinaron en cuanto a su contenido en etanol y timol. Los resultados del análisis se representan en la siguiente Tabla:

	Contenido en timol	Contenido en etanol [% en vol.]
Permeado 1b	< 0,03 mg/100 ml	7,500
Permeado 2b	< 0,03 mg/100 ml	3,750
Permeado 3b	< 0,03 mg/100 ml	1,875
Permeado 4b	< 0,03 mg/100 ml	0,938
Permeado 5b	< 0,03 mg/100 ml	0,469
Retenido b	97,5% de timol frente al extracto original	0,469
Límite de detección de timol:		0,003 mg/100 ml
Límite de determinación de timol:		0,009 mg/100 ml

20 Los resultados demuestran que el contenido en etanol del extracto de tomillo originalmente empleado se pudo reducir de 32% en vol. a 0,469% en vol. El timol, así como otros componentes de bajo peso molecular no pudieron atravesar o al menos no en cantidades significativas la membrana, dado que su contenido en permeado se encontraba por debajo del límite de detección. La huella digital del retenido final era equiparable a la del extracto de tomillo originalmente empleado.

La comparación del contenido en timol del extracto de tomillo originalmente empleado con el del retenido de la filtración en membrana mediante cromatografía de gases demostró que el rendimiento de timol en el retenido ascendía a 97,5%.

25 Para examinar la conservación del 2,5% en vol. restante de tomillo en el retenido, la membrana utilizada se sometió a una extracción. A continuación, se examinaron tanto el medio de extracción como también los restos de filtración. En este caso, se podían detectar 95% del timol que falta en el retenido de la filtración. En conjunto, el rendimiento de timol ascendió, por consiguiente, a más de 99%.

Desalcoholización de un extracto mixto de tomillo/raíz de primula

30 Con el fin de mejorar el proceso en relación con un ahorro de tiempo, la filtración en membrana se llevó a cabo mediante la unidad de filtración en membrana de laboratorio antes mencionada con un extracto mixto de tomillo/raíz de primula.

35 Para ello, los extractos preparados conforme al párrafo precedente a base de tomillo o bien raíz de primula se mezclaron en la relación de 2 : 1. Además, a la mezcla se agregó, para evitar la formación de precipitados, 10% en peso de aceite de ricino hidrogenado con poli(oxietileno)-40 como solubilizante (agente humectante o bien dispersante). La mezcla tenía, por consiguiente, un contenido total en etanol de 45,7% en vol.

La filtración se llevó a cabo en una cascada de dilución de cinco etapas, comenzando con un contenido en etanol de 15% en vol. Después de las cinco etapas de filtración, el permeado presentaba todavía un contenido en etanol de 0,469% en vol.

ES 2 588 741 T3

En lo que sigue se indican los contenidos en etanol [% en vol.] de la cascada de dilución de cinco etapas con las etapas 1c a 5c:

$$\begin{array}{ccccccc}
 15,0 \% & \xrightarrow{1c} & 7,5 \% & \xrightarrow{2c} & 3,75 \% & \xrightarrow{3c} & \\
 1,875 \% & \xrightarrow{4c} & 0,938 \% & \xrightarrow{5c} & 0,469 \% & &
 \end{array}$$

- 5 Los permeados de las etapas de dilución 1c a 5c, así como el retenido resultante se examinaron en cuanto a su contenido en etanol, timol, así como ácido primúlico A. Los resultados del análisis se representan en la siguiente Tabla:

	Contenido en timol	Contenido en ácido primúlico A	Contenido en etanol [% en vol.]
Permeado 1c	< 0,03 mg/100 ml	< 0,06 mg/100 ml	7,500
Permeado 2c	< 0,03 mg/100 ml	< 0,06 mg/100 ml	3,750
Permeado 3c	< 0,03 mg/100 ml	< 0,06 mg/100 ml	1,875
Permeado 4c	< 0,03 mg/100 ml	< 0,06 mg/100 ml	0,938
Permeado 5c	< 0,03 mg/100 ml	< 0,06 mg/100 ml	0,469
Retenido c	aprox. 99% de timol frente al extracto mixto original	aprox. 98% de ácido primúlico A frente al extracto mixto original	0,469
Límite de detección de ácido primúlico A:			0,06 mg/100 ml
Límite de determinación del ácido primúlico A:			0,17 mg/100 ml
Límite de detección de timol:			0,003 mg/100 ml
Límite de determinación de timol:			0,009 mg/100 ml

- 10 Los resultados demuestran que el contenido en etanol en el extracto mixto original se pudo reducir de 45,7% en vol. a 0,469% en vol. en el retenido de la filtración en membrana. Ácido primúlico A, timol, así como otros componentes de bajo peso molecular o bien sustancias constitutivas o bien principios activos farmacológicamente relevantes no pudieron atravesar o al menos no en cantidades significativas la membrana. Tanto la concentración de timol como de ácido primúlico A se encontraba por debajo del límite de detección o bien del límite de determinación.

- 15 Para la determinación del rendimiento de timol o bien ácido primúlico A se preparó en cada caso una huella digital de HPLC del extracto mixto originalmente empleado, así como del retenido de la filtración. En este caso, se demostró para el ácido primúlico A un rendimiento de aproximadamente 98%. El rendimiento de timol ascendió a aproximadamente 99%.

En conjunto, por consiguiente, también se pudo separar de manera eficiente a partir de un extracto mixto de tomillo/raíz de primula el alcohol con al mismo tiempo un buen rendimiento de las sustancias marcadoras timol y ácido primúlico A.

Serie de ensayos 2: Filtración en membrana

- 20 En una segunda serie de ensayos se utilizó otro dispositivo de filtración en membrana con otra membrana, que también es adecuada para la filtración de extractos no diluidos en una única etapa de filtración. En este caso, se analizó la eficiencia de la filtración tanto de extractos individuales como también de extractos mixtos.

Desalcoholización del extracto de raíz de primula

- 25 Para la preparación de un extracto de raíz de primula exento de alcohol en una única etapa de filtración en membrana se empleó el extracto de raíz de primula en forma no diluida, preparado conforme al párrafo anterior. El contenido en alcohol en el extracto de partida ascendió en este caso a 73% en vol. Después de realizada la filtración, el contenido en etanol ascendió a aproximadamente 0,387% en vol. El rendimiento en ácido primúlico A en el retenido ascendió a aproximadamente 98,5%.

Desalcoholización del extracto de tomillo

- 30 Para la preparación de un extracto de tomillo exento de alcohol en una única etapa de filtración en membrana se empleó el extracto de tomillo preparado conforme al párrafo anterior. El contenido en alcohol en el extracto de partida ascendió en este caso a aproximadamente 30% en vol. Después de realizada la filtración, el contenido en etanol ascendió a aproximadamente 0,421% en vol. El rendimiento en timol en el retenido ascendió a aproximadamente 99,2%.

Filtración de un extracto mixto de tomillo/raíz de primula

Los extractos preparados conforme al párrafo anterior a base de tomillo o bien raíces de primula se mezclaron en una relación de 2 : 1. Además, a la mezcla, para evitar la formación de precipitados, se agregó aceite de ricino hidrogenado con poli(oxietileno)-40 al 10% en peso como solubilizante (agente humectante o bien dispersante). La mezcla tenía un contenido total en etanol de 45,7% en vol. Después de la filtración, el permeado y el retenido de la filtración se examinaron en cuanto a su contenido en etanol, timol y ácido primúlico A. La siguiente Tabla muestra los resultados del análisis para el extracto mixto.

5

	Concentración de timol	Concentración de ácido primúlico A	Concentración de etanol [% en vol.]
Permeado d	< 0,06 mg/100 ml	< 0,003 mg/100 ml	0,395
Retenido d	aprox. 98,5% de timol frente al extracto mixto original	aprox. 99,5% de ácido primúlico A frente al extracto mixto original	0,395
Límite de detección de ácido primúlico A:			0,06 mg/100 ml
Límite de determinación del ácido primúlico A:			0,17 mg/100 ml
Límite de detección de timol:			0,003 mg/100 ml
Límite de determinación de timol:			0,009 mg/100 ml

3. Preparación de una composición conforme a la invención

10

En base a los extractos vegetales de la 1ª serie de ensayos exentos de alcohol preparados conforme al párrafo anterior, se prepararon dos ejemplos de una composición conforme a la invención. La muestra N° 1 se preparó a base de los retenidos filtrados por separado, mientras que la muestra N° 2 se preparó en base al retenido que resulta del extracto mixto de tomillo/raíz de primula.

De la siguiente Tabla se pueden deducir las cantidades empleadas y las funciones de las sustancias constitutivas respectivas:

Materiales brutos	Función	Muestra N° 1 [por cada 100 g]	Muestra N° 2 [por cada 100 g]
Extracto líquido de tomillo exento de alcohol (DEV = 1:2-2,5)	Fármaco medicamentoso	5,00	--
Extracto líquido de raíz de primula exento de alcohol (DEV = 1:2-2,5)	Fármaco medicamentoso	2,50	--
Extracto mixto de tomillo/raíz de primula exento de alcohol (2:1) (DEV = 1:2-2,5)	Fármaco medicamentoso	--	7,50
Benzoato de sodio	Agente conservante	0,18	0,18
Agente dispersante	Solubilizante	--	5,00
Mezcla a base de azúcar y jarabe invertido	Sabor, disolvente	85,00	80,00
Agua purificada	Disolvente	7,32	7,32

15

El contenido en etanol de la muestra N° 1 ascendió a 1.600 ppm. La muestra N° 2 presentaba un contenido residual en etanol de 2.800 ppm. Ambas composiciones preparadas conforme a la invención presentaron, por consiguiente, un contenido en etanol menor que 5.000 ppm y, por consiguiente, se han de considerar como exentas de alcohol en el sentido de la Disposición de Productos Medicamentosos alemana o bien de la Farmacopea Europea.

20

Las huellas digitales de cromatografía en capa fina demuestran que el producto medicamentoso exento de alcohol es equiparable al producto basado en alcohol y también coincide con la huella digital del extracto original. Las sustancias marcadoras analíticas reconocidas (timol, ácido primúlico A) pudieron detectarse, junto a los restantes componentes del extracto original, mediante cromatografía en capa fina (TLC).

Los resultados del análisis demuestran que es posible preparar un extracto exento de alcohol llevando a cabo un proceso de filtración en membrana. En este caso, el etanol puede ser separado con éxito de los dos extractos vegetales líquidos antes mencionados. Las sustancias marcadoras analíticas reconocidas del producto final (timol y ácido primúlico A), así como otros componentes, en particular de bajo peso molecular, no pueden atravesar la membrana, en particular cuando los extractos líquidos son filtrados en forma diluida. A pesar de ello, el rendimiento absoluto de la sustancia marcadora timol se encuentra por debajo de 95%. Con el fin de evitar una posible precipitación en el marco del proceso de filtración, se puede utilizar eventualmente de manera adicional un solubilizante (que corresponda a la norma de alimentos), pudiendo emplearse a este respecto los agentes humectantes y dispersantes en sí conocidos para ello por el experto en la materia.

Como resultado, el procedimiento conforme a la invención representa un método eficaz al igual que económico para obtener composiciones al menos esencialmente exentas de alcohol a base de extractos de tomillo y/o raíz de primula, pero también de otros extractos vegetales con efecto secretolítico o bien fomentador de la expectoración.

En un modo de proceder análogo, se pueden preparar, a saber, también composiciones conformes a la invención a base de otros extractos vegetales del tipo antes mencionado (p. ej., extracto de hiedra, extracto de saúco, extracto de hinojo, extracto de tusilago, extracto de anís y extracto de polipodio, así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados).

4. Ensayos comparativos

En lo que sigue se describen ensayos comparativos no conformes a la invención:

En una primera estrategia, pero no conforme a la invención, el extracto mixto de tomillo y raíz de primula preparado como se ha descrito precedentemente se sometió a un secado en vacío con el fin de separar el agente de extracción, incluido el alcohol. El residuo resultante se recoge en agua y se examina por cromatografía. Se demuestra que no sólo se ha producido una clara pérdida de sustancia (> 50%), sino que, además de ello, se han perdido sustancias constitutivas características, en particular volátiles, de los dos extractos en el tratamiento realizado de esta manera. A través de un secado en vacío no se puede obtener, como consecuencia, un extracto no alcohólico o bien una composición no alcohólica a base de los dos extractos antes mencionados. Resultados equiparables se obtienen cuando se aplican otros métodos de secado, en particular liofilización o secado bajo temperaturas elevadas. Reflejado en la sustancia constitutiva representativa timol del extracto de tomillo se obtuvieron, después de los ensayos de secado, en cada caso sólo 6,4% a 16,78% del timol originalmente presente en el extracto secado resultante, el timol restante se separa en el marco del secado.

Con procesos de evaporación sencillos no se puede reducir sin más el contenido en etanol.

5. Observaciones de aplicación

Una composición exenta de alcohol conforme a la invención, preparada tal como se ha descrito precedentemente, a base de extractos de tomillo y de raíz de primula se adecua particularmente para la administración a lactantes y niños pequeños.

19 voluntarios en una edad entre 6 y 33 meses (9 hembras, 10 varones) que habían enfermado de enfriamientos de las vías respiratorias superiores e inferiores con una mucosidad líquida y viscosa y tos, fueron tratados con la composición conforme a la invención. En el caso de los voluntarios de edades de 6 a 12 meses se administraron seis veces diariamente 1,0 ml de la composición conforme a la invención repartido a lo largo del día, mientras que en el caso de los voluntarios con una edad de más de 12 meses tuvo lugar una administración durante seis veces de dosis de en cada caso 2,5 ml.

Ya después de la administración de tres a cinco veces de las dosis individuales se manifestó en todos los casos una mejora considerable del estado general. En particular, se observó una tos benigna y una licuación mejorada de la mucosidad.

En 16 de los 19 voluntarios, la terapia concluyó después de 5 días, mientras que en el caso de los restantes voluntarios la terapia se prolongó todavía durante otros 6 días hasta que pudo finalizarse. En todos los casos, las enfermedades habían curado después de este período de tiempo.

A 8 de los 19 voluntarios se administraron, adicionalmente a la composición conforme a la invención, agentes terapéuticos complementarios, en particular rinológicos.

Además, 45 voluntarios adultos con una edad de 18 a 81 años (16 varones, 29 hembras) que padecían enfriamientos de las vías respiratorias superiores e inferiores, ligados a tos, mucosidad líquida y viscosa y, en parte, bronquitis aguda, fueron tratados con la composición conforme a la invención - ya sea de apoyo o como monoterapia - . Para este fin se administraron de 4 a 6 veces al día 7,5 a 10 ml de la composición conforme a la invención. En todos los casos, ya después de 1 a 2 días pudo observarse un alivio considerable de los síntomas del enfriamiento. Después de 9 a 12 días se habían curado las enfermedades en todos los casos.

5 Las observaciones de aplicación precedentes demuestran la eficacia de la composición conforme a la invención en el tratamiento de enfriamientos de las vías respiratorias y de los síntomas ligados a ellos tales como tos, mucosidad líquida y viscosa, etc. En virtud del hecho de que la composición conforme a la invención está configurada exenta de alcohol, se adecua particularmente también para el empleo en lactantes y niños pequeños. Además de ello, fueron valoradas como extremadamente positivas por todos los voluntarios las propiedades organolépticas de la composición exenta de alcohol, en el presente caso concretamente con contenido en extracto de tomillo y raíz de primula.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una composición al menos esencialmente exenta de alcohol a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, presentando la composición un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol.,

5 en donde el procedimiento comprende las siguientes etapas de procedimiento:

(a) provisión de al menos un extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración con una relación fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados y

(b) subsiguiente separación del alcohol, en particular del etanol, mediante filtración en membrana para obtener una composición esencialmente exenta de alcohol con un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, de menos de 2% en vol., a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en donde antes de llevar a cabo la filtración en membrana se añade al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante, y/o en donde la filtración en membrana se lleva a cabo en presencia de al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente un solubilizante, eligiéndose el agente dispersante o humectante del grupo de aceites, grasas y ácidos grasos orgánicos, lecitinas, glicéridos, así como sus combinaciones, y en donde el agente dispersante o humectante se emplea en cantidades de 0,1 a 30% en peso, referido a la mezcla total a someter a la filtración en membrana a base de extracto vegetal alcohólico, aditivo, agua y, eventualmente, otras sustancias constitutivas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa (a) del procedimiento se proporciona el al menos un extracto vegetal alcohólico con una relación de fármaco/extracto en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3, y/o

por que el extracto vegetal alcohólico proporcionado en la etapa (a) del procedimiento es un extracto vegetal basado en etanol; y/o

por que en la etapa (a) del procedimiento se proporciona el al menos un extracto vegetal alcohólico con un contenido en alcohol, en particular etanol, mayor que 10% en vol. y/o mayor que 10% en peso, en particular mayor que 20% en vol. y/o mayor que 20% en peso, de manera particularmente preferida mayor que 30% en vol. y/o mayor que 30% en peso, y/o por que en la etapa (a) del procedimiento se proporciona el al menos un extracto vegetal alcohólico con un contenido en alcohol, en particular etanol, en el intervalo de 10% en vol. a 99% en vol., y/o en el intervalo de 10% en peso a 99% en peso, en particular en el intervalo de 20% en vol. a 95% en vol. y/o en el intervalo de 20% en peso a 95% en peso, de manera particularmente preferida en el intervalo de 30% en vol. a 90% en vol. y/o en el intervalo de 30% en peso a 90% en peso.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo la filtración en membrana en forma de ultrafiltración, nanofiltración, ósmosis inversa (hiperfiltración) o diálisis, preferiblemente como ósmosis inversa (hiperfiltración) o diálisis, preferiblemente como ósmosis inversa (hiperfiltración); y/o

por que la filtración en membrana, en particular la ósmosis inversa (hiperfiltración), se lleva a cabo con una diferencia de presión y/o un gradiente de presión y/o una diferencia de presión hidrostática en el intervalo de 10 a 100 bares, en particular de 20 a 90 bares, pero preferiblemente de 30 a 80 bares.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la etapa (b) del procedimiento la filtración en membrana se lleva a cabo mediante al menos un filtro de membrana, en particular, en donde

- el filtro de membrana está configurado a base de materiales inorgánicos u orgánicos, en particular materiales poliméricos orgánicos, en particular, el material de membrana se elige del grupo de (i) polímeros orgánicos fluorados y perfluorados, en particular olefinas fluoradas y perfluoradas, preferiblemente politetrafluoroetilenos; (ii) materiales a base de celulosa o derivados de celulosa, en particular acetatos de celulosa y celulosa regenerada; (iii) polímeros orgánicos sulfonados, en particular polisulfonas y poliétersulfonas; (iv) poliolefinas, en particular polietilenos y polipropilenos; (v) poliamidas; (vi) poliésteres, así como sus combinaciones; y/o

- el filtro de membrana está configurado con una capa o con múltiples capas, en particular como material compuesto; y/o

- el filtro de membrana está configurado reforzado con fibras; y/o

- el filtro de membrana presenta un tamaño de poros de a lo sumo 0,001 μm , en particular en el intervalo de 0,0001 a 0,001 μm ;
 - el filtro de membrana presenta una permeabilidad y/o penetrabilidad selectiva, en particular está configurado de forma selectivamente permeable en relación con el alcohol, en particular etanol, y/o por que el filtro de membrana está configurado de forma permeable, preferiblemente de forma selectivamente permeable en relación con el alcohol, en particular etanol; y/o
 - el filtro de membrana está configurado de manera impermeable en relación con el agua.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la etapa (b) del procedimiento la filtración en membrana se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de 5 a 80 °C, en particular de 10 a 70 °C, preferiblemente de 15 a 60 °C, de manera particularmente preferida de 20 a 50 °C; y/o
- por que en la etapa (b) del procedimiento, la filtración en membrana se lleva a cabo de forma continua o discontinua, preferiblemente de forma continua; y/o
- por que en la etapa (b) del procedimiento, la filtración en membrana se lleva a cabo en un sistema abierto o cerrado, preferiblemente en un sistema cerrado; y/o
- al extracto vegetal alcohólico, en particular etanólico, proporcionado en la etapa (a) del procedimiento, se añade, antes de llevar a cabo la filtración en membrana, agua, en particular en donde la porción en alcohol del extracto vegetal se ajusta a un valor de a lo sumo 40% en vol. y/o 40% en peso, en particular a lo sumo 35% en vol. y/o 35% en peso, preferiblemente a lo sumo 30% en vol. y/o 30% en peso; y/o
- el al menos un agente dispersante o humectante se emplea en cantidades de 0,5 a 20% en peso, preferiblemente de 1 a 15% en peso, referido a la mezcla total a someter a filtración en membrana a base de extracto vegetal alcohólico, aditivo, agua y eventualmente otras sustancias constitutivas.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la etapa (b) del procedimiento la filtración en membrana se lleva a cabo en una etapa o en varias etapas, preferiblemente en varias etapas; y/o
- por que en la etapa (b) del procedimiento la filtración en membrana se lleva a cabo en varias etapas, preferiblemente en al menos dos, en particular en al menos tres etapas consecutivas (etapas parciales), de manera particularmente preferida en tres a diez etapas consecutivas (etapas parciales), en particular, en donde la filtración en membrana en cada una de las etapas se lleva a cabo de manera que el contenido en alcohol, en particular el contenido en etanol en cada una de las etapas se reduce en al menos 20%, en particular en al menos 30%, preferiblemente en al menos 40% referido al contenido en alcohol de partida al comienzo de la etapa respectiva, y/o, en particular, al comienzo de cada una de las etapas se añade agua a la composición respectiva antes de llevar a cabo la filtración en membrana; y/o
- por que la composición esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, se obtiene como retenido de la filtración en membrana.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que a la etapa (b) se une una etapa (c) del procedimiento, en la que la composición al menos esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento, a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se ajusta a una composición final deseada, en particular en una forma prevista para la aplicación peroral;
- en particular, en la etapa (c) del procedimiento, a la composición esencialmente exenta de alcohol, que resulta en la etapa (b) del procedimiento a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, se añade o bien añaden agua y/o un excipiente acuoso y/o eventualmente al menos otra sustancia constitutiva;
 - en particular, el excipiente acuoso empleado en la etapa (c) del procedimiento contiene, junto a agua, al menos un azúcar, sustitutivo de azúcar y/o hidrato de carbono, preferiblemente líquido, de preferencia a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido), y/o por que el excipiente acuoso empleado en la etapa (c) del procedimiento contiene junto a agua al menos otro aditivo, en particular del grupo de agentes dispersantes o humectantes y/o sustancias tensioactivas, agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas, y/o por que el excipiente acuoso empleado en la etapa (c) del procedimiento contiene agua en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 80% en peso, referido al excipiente; y/o

- 5 ● en particular, en donde la sustancia constitutiva adicional empleada en la etapa (c) del procedimiento se elige del grupo de preferiblemente azúcares, sustitutivos de azúcar y/o hidratos de carbono preferiblemente líquidos, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido) y/o aditivos, en particular agentes humectantes y/o sustancias tensioactivas, agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas.
- 10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la composición en la etapa (b) y/o (c) del procedimiento se ajuste a un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 1,0% en vol., preferiblemente menor que 0,85% en vol., de manera particularmente preferida menor que 0,5% en vol., de manera muy particularmente preferida menor que 0,25% en vol., todavía más preferiblemente menor que 0,1% en vol., lo más preferiblemente aproximadamente 0% en vol.; y/o

por que la composición se ajusta a una viscosidad o consistencia líquida y/o capaz de fluir bajo condiciones normales, en particular a una temperatura de 25 °C y bajo una presión de 1,01325 bares.
- 15 9. Composición a base de al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en particular preparado farmacéutico, preferiblemente para uso para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, obtenible mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes.
- 20 10. Composición, en particular preparado farmacéutico, preferiblemente para uso para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, obtenible mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se presenta en forma de un preparado al menos esencialmente exento de alcohol, en donde la composición presenta un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol., en donde la composición contiene al menos un agente dispersante o humectante, preferiblemente solubilizante, en donde el agente dispersante o humectante se elige del grupo de aceites, grasas y ácidos grasos orgánicos, lecitinas, glicéridos, así como sus combinaciones, y en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados, presentando el extracto vegetal una relación fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1.
- 30 11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que

la composición presenta un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 1,0% en vol., preferiblemente menor que 0,85% en vol., de manera particularmente preferida menor que 0,5% en vol., de manera muy particularmente preferida menor que 0,25% en vol., todavía más preferiblemente menor que 0,1% en vol., lo más preferiblemente aproximadamente 0% en vol.; y/o

35 por que la composición es líquida y/o capaz de fluir bajo condiciones normales, en particular a una temperatura de 25°C y bajo una presión de 1,01325 bares; y/o

por que el extracto vegetal presenta una relación de fármaco/extracto en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3; y/o

40 por que la composición contiene al menos un extracto vegetal, calculado como extracto seco y referido a la composición, en cantidades de 0,001 a 50% en peso, en particular de 0,01 a 30% en peso, preferiblemente de 0,05 a 20% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 10% en peso; y/o
- 45 por que la composición se basa en agua y/o se formula como un preparado acuoso y/o comprende un excipiente acuoso; y/o

por que la composición contiene agua, en particular, en cantidades de 5 a 99% en peso, en particular de 7,5 a 70% en peso, preferiblemente 10 a 50% en peso, de manera particularmente preferida 15 a 40% en peso, referido a la composición.
- 50 12 Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición contiene al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar preferiblemente líquido, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido), en particular, en donde la composición contiene al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 90% en peso, de manera particularmente preferida de 40 a 85% en peso, de manera muy particularmente preferida de 60 a 85% en peso, referido a la composición; y/o

55

5 por que la composición contiene al menos un aditivo del grupo de agentes conservantes, estabilizadores, sustancias modificadoras del sabor y/u olor, modificadores de la reología, agentes espesantes, colorantes, tampones, agentes de ajuste del pH, emulsionantes, agentes de suspensión o sus mezclas, en particular en donde la composición contiene al menos un aditivo en cantidades de 0,001 a 30% en peso, en particular de 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 0,05 a 10% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 5% en peso, referido a la composición.

10 13. Composición, en particular preparado farmacéutico, preferiblemente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos, tal como se define en una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se presenta en forma de un preparado al menos esencialmente exento de alcohol, en donde la composición presenta un contenido en alcohol, en particular un contenido en etanol, menor que 2% en vol., y contiene al menos las siguientes sustancias constitutivas:

15 al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración, en cada caso con una relación de fármaco/extracto en el intervalo de 1 : 10 a 10 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 3 : 1 a 1 : 4, preferiblemente en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 3,5, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 3, en particular en donde la composición contiene al menos un extracto vegetal, calculado como extracto seco, en cantidades de 0,001 a 50% en peso, en particular de 0,01 a 30% en peso, preferiblemente de 0,05 a 20% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 10% en peso, y en donde el al menos un extracto vegetal con efecto secretolítico y/o fomentador de la expectoración se elige del grupo

20 de extracto de tomillo (*Thymus vulgaris*), extracto de raíz de primula (*Primula*), extracto de hiedra (*Hedera helix*), extracto de saúco (*Sambucus nigra*), extracto de hinojo (*Foeniculum vulgare*), extracto de tusilago (*Tussilago farfara*), extracto de anís (*Pimpinella anisum*) y extracto de polipodio (*Polypodium vulgare*), así como mezclas y combinaciones de al menos dos de los extractos antes mencionados;

25 • agua, en particular en cantidades de 5 a 99% en peso, en particular de 7,5 a 70% en peso, preferiblemente de 10 a 50% en peso, de manera particularmente preferida de 15 a 40% en peso;

30 • eventualmente, al menos un azúcar y/o un sustitutivo de azúcar preferiblemente líquido, preferiblemente a base de una mezcla de sacarosa y un jarabe, en particular un jarabe con glucosa y fructosa, preferiblemente en una fracción molar aproximadamente idéntica (jarabe invertido), en particular en donde la composición contiene al menos un azúcar y/o sustitutivo de azúcar en cantidades de 5 a 95% en peso, en particular de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 90% en peso, de manera particularmente preferida de 40 a 85% en peso, de manera muy particularmente preferida de 60 a 85% en peso;

35 • al menos un aditivo del grupo de agentes humectantes y/o sustancias tensioactivas, en particular en donde la composición contiene al menos un aditivo en cantidades de 0,001 a 30% en peso, en particular 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 0,05 a 10% en peso, de manera particularmente preferida de 0,1 a 5% en peso;

en donde todos los datos de porcentaje en peso antes mencionados están referidos a la composición.

14. Composición, en particular composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.

40 15. Uso de una composición según una de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, enfriamientos, así como infecciones gripales y síntomas ligados a ellos.