

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 467**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61K 36/25 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013** **PCT/EP2013/071741**
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014** **WO14060525**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013** **E 13789203 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 2908835**

54 Título: **Formulaciones estables**

30 Prioridad:

18.10.2012 TR 201212023

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2017

73 Titular/es:

MONTERO GIDA SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi No:14, Istinye,
Sariyer
34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
ARABACIOGLU, NAZIFE y
TOKER, ÖZLEM

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 633 467 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

Formulaciones estables

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y extractos de *Pelargonium sidoides*.

La presente invención se refiere además a un procedimiento usado para preparar una formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*, así como al uso de esta formulación en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades de las vías respiratorias o en el alivio y/o eliminación de los síntomas de las mismas en mamíferos, particularmente en seres humanos.

Antecedentes de la invención

En los últimos años, el uso de diversas hierbas y/o plantas medicinales para la prevención y el tratamiento de enfermedades y el alivio de sus efectos ha ido aumentando gradualmente en todas las sociedades. A lo largo de la historia humana, ha habido y todavía hay intentos de tratar muchas enfermedades (diabetes, ictericia, disnea, etc.) usando algunas hierbas. Según los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un gran porcentaje de la población mundial (70-80 %) hace uso de hierbas con fines terapéuticos o profilácticos. Además, alrededor del 25 % de los medicamentos recetados en los países desarrollados están compuestos de agentes activos vegetales (vinblastina, reserpina, quinina, aspirina, etc.).

Particularmente desde finales de la década de 1990, el descubrimiento de nuevas áreas de uso de las hierbas medicinales y aromáticas y la creciente demanda de productos naturales han aumentado el potencial de uso de las mismas día a día.

Las plantas medicinales han estado en uso durante mucho tiempo para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades respiratorias. En el tratamiento o la profilaxis de estas enfermedades que están típicamente causadas por virus, bacterias y/u hongos, es bastante significativo tanto erradicar estos organismos dañinos como reforzar el sistema inmunitario del sujeto afectado. Esto se debe a que el sistema inmunitario está compuesto de procesos que proporcionan protección contra enfermedades, así como el reconocimiento y la eliminación de las células patógenas y tumorales en un ser vivo. El sistema explora el organismo contra cualquier tipo de sustancias extrañas, que penetran o entran en contacto con él, desde virus a gusanos parásitos de una amplia variedad, y los distingue de las propias células y tejidos sanos del organismo. El sistema inmunitario puede distinguir entre sí incluso sustancias con características muy similares hasta tal punto que incluso las proteínas que tienen un aminoácido diferente se pueden distinguir de sus equivalentes. La función del sistema inmunitario es primordialmente impedir que sustancias extrañas nocivas entren en el organismo respectivo, o al entrar, retener las sustancias en el lugar de entrada, o prevenir o retrasar su propagación en el mismo.

Hedera helix (hiedra común) es una de las especies vegetales utilizadas en la producción de productos herbarios para el tratamiento y prevención de enfermedades y/o para el alivio y/o eliminación de sus síntomas. Se sabe que *Hedera helix*, que comprende saponinas, fenol y alcaloides, se utiliza para el tratamiento de la tos, parásitos, enfermedades de la piel, bronquitis y enfermedades crónicas de las vías respiratorias. Se han realizado diversos estudios para demostrar el efecto de *Hedera helix* en dichas enfermedades. Por ejemplo, Erik van Wyk y Michael Wink declararon en «Medicinal Plants of the World» que la acción expectorante de *Hedera Helix* funciona estimulando el «nervio vago» en el estómago, causando una respuesta de la tos. Un estudio de S. Fazio et al. publicado en el número de enero de 2009 de «Phytomedicine» sometió a prueba un extracto de hoja seca en 9657 pacientes con bronquitis aguda y crónica, incluidos niños. En consecuencia, se observó que, después de una semana, la tos y el dolor torácico habían desaparecido o mejorado en el 95 % de los pacientes.

Pelargonium sidoides (geranio africano, *Umckaloabo*) es una especie de planta ampliamente utilizada en el tratamiento y la prevención, o en el alivio y/o eliminación de los síntomas del frío y de las enfermedades de las vías respiratorias (faringitis, sinusitis, bronquitis aguda, amigdalitis). Se determinó que era eficaz para aumentar la generación de linfocitos citolíticos naturales y factor de necrosis tumoral alfa, y para potenciar la liberación de interferón beta. *Pelargonium sidoides* tiene propiedades antivíricas que fortalecen el sistema inmunitario. Tiene además efectos antibacterianos y propiedades antioxidantes contra algunas bacterias. Aparte de eso, también se informó de que refuerza el sistema inmunitario del organismo respectivo y tiene una acción expectorante mediante el aumento de la frecuencia del batido ciliar de las células epiteliales respiratorias. En un estudio multicéntrico realizado por el Departamento de Neumología de un hospital universitario alemán (2000) en pacientes con bronquitis aguda, incluidos adultos y niños (también lactantes), se determinó que un extracto de las raíces de *Pelargonium sidoides* redujo la gravedad de los síntomas después de 7 días de tratamiento de 6,3 a 0,9 según la puntuación media de gravedad de la bronquitis. Un estudio publicado en «Acta Paediatrica» en abril de 2010, demostró que las preparaciones extraídas de raíces de hierbas eran mucho más eficaces en el tratamiento de la bronquitis aguda que el placebo. Un grupo de estudio de niños de 6 a 18 años, que tomaron los extractos herbarios, experimentaron menos tos, esputo y tiempo de descanso en cama frente al placebo. Al evaluar los resultados de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, los investigadores del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh concluyeron

que un extracto normalizado de *Pelargonium sidoides* mostró un resultado mucho mejor para aliviar los síntomas de la bronquitis frente al placebo en un periodo de tratamiento de 7 días.

En la técnica anterior, se describen muchas formulaciones, que comprenden agentes herbarios o combinaciones de agentes herbarios. Por ejemplo, el documento WO2009/011498 A1 divulga una composición para el tratamiento de la infección en forma de un jarabe que comprende *Pelargonium sidoides*; el documento EP1829548 A1 divulga una composición que comprende un extracto de *Pelargonium sidoides*; KEMMERICH BERND al.: «*Efficiency and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trials*» (ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, Acv EDITO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 56, n.º 9, 1 de enero de 2006, páginas 652-660) divulga el uso de la combinación de extractos herbales de tomillo y hojas de hiedra para el tratamiento de la bronquitis aguda; FAZIO S et al.: «*Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicenter postmarketing study in 9657 patients*», (PHYTOMEDICINE, GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE, vol.16, n.º 1, 2009, páginas 17-24) divulga una composición en forma de un jarabe que comprende extracto secado de *Hedera helix*; HOFFMANN D et al.: «*Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma –a review of randomized controlled trials*», (PHYTOMEDICINE, GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE, vol.10, n.º 2-3, 2003, páginas 213-220) divulga una composición que comprende hojas de hiedra secadas para el tratamiento de la obstrucción crónica de las vías respiratorias en niños que sufren asma bronquial. Aunque existen muchas formulaciones que comprenden agentes herbarios o combinaciones de agentes herbarios, no se conocen todavía los efectos de una formulación que comprenda extractos de *Hedera helix* y extractos de *Pelargonium sidoides*.

Los productos que se utilicen con fines médicos deben incorporar los elementos de calidad, eficiencia y fiabilidad. Un producto puede ser un producto «médico» solo teniendo estos elementos. Para que un producto preparado a partir de una fuente herbaria sea un producto médico, tiene que prepararse a partir de un extracto eficiente y normalizado, disponer de datos de farmacológicos, toxicológicos y de criterios de valoración clínicos confirmados, y una estabilidad determinada. Por lo tanto, tiene gran importancia tener una buena estabilidad para que un producto, producido a partir de fuentes herbarias, se utilice en el tratamiento y prevención de enfermedades, o en el alivio y/o eliminación de sus síntomas.

Los factores físicos, químicos y microbiológicos desempeñan un papel importante en la estabilidad de los medicamentos u otros productos preparados con fines médicos. La cuestión de la estabilidad no depende solo de una causa simple, sino que surge como resultado de muchos factores. Factores tales como la interacción de agentes activos contenidos en un producto, la interacción de los excipientes entre sí o con agentes activos, el pH, la luz, la humedad y la temperatura están entre los muchos elementos que pueden influir en la estabilidad de dichos productos.

Hasta hace poco, los investigadores daban una importancia considerable a la estabilidad química de los productos farmacéuticos en lugar de su estabilidad física y llevaban a cabo muchos estudios en consecuencia. En muchos casos, sin embargo, podían demostrar la importancia de los cambios en las estructuras físicas de los productos para la calidad del producto y la durabilidad de las propiedades tecnológicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de los mismos. En consecuencia, se demostró que, sobre todo, la estabilidad física de un producto tiene que mantenerse para conservar su calidad y otras características del mismo, y, por lo tanto, garantizar la estabilidad física durante el desarrollo de productos farmacéuticos es tan importante o a veces más importante que garantizar su estabilidad química.

Además, las propiedades físicas que tienen en cuenta en la evaluación de la estabilidad física de un producto, particularmente el sabor, olor, color, limpidez, uniformidad, etc. de un producto también influyen considerablemente en el cumplimiento por parte del paciente. Por esta razón, cuando se desarrolla una formulación novedosa, además de tratar de conseguir una formulación de buena estabilidad física, las propiedades físicas de esta formulación deben hacerse ideales para proporcionar un alto cumplimiento por parte del paciente.

Dicho esto, es muy difícil garantizar los requisitos mencionados anteriormente en las formulaciones que comprenden agentes herbarios. Debido a algunas propiedades químicas, biológicas y físicas características de los agentes herbarios incorporados en una formulación, se experimentan algunas dificultades en la obtención de una formulación que comprenda dichas sustancias, y que tengan tanto buena estabilidad física como características ideales en términos de cumplimiento por parte del paciente.

Las propiedades físicas y la estabilidad física de una formulación están influidas directamente por las propiedades características de los agentes herbarios contenidos en la misma. Algunos aspectos de los agentes herbarios contenidos en una formulación, tales como tener un mal sabor, un mal olor, un mal color y propiedades físicas similares, oxidarse fácilmente y proporcionar un medio adecuado para la reproducción de microorganismos influyen negativamente en las propiedades físicas y estabilidad física de esa formulación. Además, en el caso de que una formulación comprenda una combinación de agentes herbarios, una selección correcta de los agentes herbarios es de gran importancia, puesto que más de un agente herbario presente en la misma formulación es capaz de afectar mutuamente sus respectivas propiedades.

A la luz de lo anterior, sería deseable proporcionar una formulación, así como un procedimiento para la preparación de esta formulación, que comprenda combinaciones de agentes herbarios, capaces de retener la estabilidad física durante mucho tiempo, y que tenga propiedades físicas ideales en términos de cumplimiento por parte del paciente.

- 5 En detalle, existe una necesidad en la técnica pertinente de una formulación que comprenda extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides* y que tenga propiedades físicas ideales para garantizar un alto grado de cumplimiento por parte del paciente y buena estabilidad física, así como a un procedimiento para preparar esta formulación, que sea sencillo, rentable y ahorre tiempo.

OBJETO DE LA INVENCION

- 10 El objeto principal de la presente invención es proporcionar una nueva formulación que comprenda extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*, que supere los problemas mencionados anteriormente, y tenga ventajas sobre las formulaciones de la técnica anterior.

De acuerdo con este objeto principal, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento, prevención o el alivio y/o eliminación de los síntomas de diversas enfermedades de las vías respiratorias.

- 15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*, que tenga una estabilidad física mejorada.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*, que tenga una mayor calidad, fiabilidad y periodo de validez como resultado de una estabilidad física mejorada.

- 20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*, que mantenga la estabilidad física y tenga propiedades físicas mejoradas como resultado del uso de excipientes adecuados.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento sencillo, rentable y que ahorre tiempo para preparar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*.

25 Descripción detallada de la invención

- El mantenimiento de la estabilidad física de un producto farmacéutico puede garantizarse si no se produce ningún cambio en la estructura física de ese producto. Por lo tanto, se determina el cambio en algunas propiedades físicas del producto durante un proceso de desarrollo de la formulación y se evalúa si se mantiene la estabilidad física. Propiedades tales como el color, olor, sabor, pH, limpidez, viscosidad, uniformidad, densidad, etc. entre las propiedades físicas de un producto farmacéutico son las propiedades físicas básicas que desempeñan un papel en una evaluación de la estabilidad física de ese producto.

- 30 En los estudios de estabilidad física llevados a cabo durante el desarrollo de una formulación que comprende extracto de *Hedera helix* para uso en medicina, se descubrió sorprendentemente que la adición de extracto de otro agente herbario, a saber *Pelargonium sidoides*, a la formulación, mejoró la estabilidad física del producto y, por lo tanto, las propiedades físicas tales como el color, el olor, el sabor, el pH, la limpidez, la viscosidad, la uniformidad y la densidad del mismo en el momento en que se preparó la formulación se mantuvieron durante un tiempo más prolongado, de tal manera que se mantuvo también la estabilidad física.

- 35 En otras palabras, se encontró que las propiedades físicas tales como el color, el olor, el sabor, la densidad, la limpidez, la homogeneidad, la viscosidad y el pH que se tienen en cuenta mientras se evalúa la estabilidad física de una formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium Sidoides* se mantuvo sin cambios durante un tiempo más largo en comparación con una formulación que comprende únicamente el extracto de *Hedera helix*.

En consecuencia, la presente invención proporciona una formulación con buena estabilidad física, que comprende extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*.

- 40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la cantidad en porcentaje del extracto de *Hedera helix* está entre un 0,05 % y un 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,25 % y un 10 % (p/v) basado en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje de *Pelargonium sidoides* está entre un 0,05 % y un 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y un 20 % (p/v) preferentemente entre un 0,2 % y un 15 % (p/v) basado en el volumen total de la formulación. En este caso, la cantidad en porcentaje del extracto *Hedera helix* es la cantidad en gramos del extracto *Hedera helix* por 100 ml de formulación, mientras que la cantidad en porcentaje del extracto *Pelargonium sidoides* es la cantidad en gramos del extracto de *Pelargonium sidoides* por 100 ml de formulación

Cuando se utilizó el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* en una relación de peso específico en la formulación de acuerdo con la presente invención, es decir, cuando la relación en peso del extracto de *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* estaba en el intervalo de 1:0,1 a 1:45, se observó

sorprendentemente que esto tenía un efecto sinérgico sobre la estabilidad física de dicha formulación. Por lo tanto, proporcionando una estabilidad física mejorada, se aumenta la calidad, fiabilidad y duración de la formulación de acuerdo con la presente invención.

Más específicamente, la presente invención proporciona una formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*, en la que la relación en peso del extracto de *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* está entre 1:0,1 y 1:45.

De acuerdo con la presente invención, la relación en peso del extracto de *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* en dicha formulación está entre 1:0,1 y 1:45, por ejemplo entre 1:0,1 y 1:42,5; entre 1: 0,1 y 1:40; entre 1:0,1 y 1:37,5; entre 1:0,1 y 1:35; entre 1:0,1 y 1: 32,5; entre 1: 0,1 y 1:30; entre 1:0,1 y 1:27,5; entre 1:0,1 y 1:25; entre 1:0,1 y 1:22,5; entre 1:0,1 y 1:20; entre 1:0,1 y 1:17,5; entre 1:0,1 y 1:15; entre 1:0,1 y 1:12,5; entre 1:0,1 y 1:10; entre 1:0,3 y 1:42,5; entre 1:0,3 y 1:40; entre 1:0,3 y 1:37,5; entre 1:0,3 y 1:35; entre 1:0,3 y 1: 32,5; entre 1:0,3 y 1:30; entre 1:0,3 y 1:27,5; entre 1:0,3 y 1:25; entre 1:0,3 y 1:22,5; entre 1:0,3 y 1:20; entre 1:0,3 y 1:17,5; entre 1:0,3 y 1:15; entre 1:0,3 y 1:12,5; entre 1:0,3 y 1:10; entre 1:0,5 y 1:42,5; entre 1: 0,5 y 1:40; entre 1:0,5 y 1:37,5; entre 1:0,5 y 1:35; entre 1:0,5 y 1:32,5; entre 1:0,5 y 1:30; entre 1:0,5 y 1:27,5; entre 1:0,5 y 1:25; entre 1:0,5 y 1:22,5; entre 1:0,5 y 1:20; entre 1:0,5 y 1:17,5; entre 1:0,5 y 1:15; entre 1:0,5 y 1: 12,5; entre 1:0,5 y 1:10; entre 1:0,8 y 1: 42,5; entre 1: 0,8 y 1:40; entre 1:0,8 y 1:37,5; entre 1:0,8 y 1:35; entre 1:0,8 y 1:32,5; entre 1:0,8 y 1:30; entre 1:0,8 y 1:27,5; entre 1:0,8 y 1:25; entre 1:0,8 y 1:22,5; entre 1:0,8 y 1:20; entre 1:0,8 y 1:17,5; entre 1:0,8 y 1:15; entre 1:0,8 y 1:12,5; entre 1:0,8 y 1:10; entre 1:1 y 1:42,5; entre 1:1 y 1:40; entre 1: 1 y 1:37,5; entre 1:1 y 1:35; entre 1:1 y 1: 32,5; entre 1:1 y 1:30; entre 1:1 y 1:27,5; entre 1:1 y 1:25; entre 1:1 y 1:22,5; entre 1:1 y 1:20; entre 1:1 y 1:17,5; entre 1:1 y 1:15; entre 1:1 y 1:12,5; entre 1:1 y 1:10; entre 1:1,2 y 1:42,5; entre 1:1,2 y 1:40; entre 1:1,2 y 1:37,5; entre 1:1,2 y 1:35; entre 1:1,2 y 1: 32,5; entre 1:1,2 y 1:30; entre 1:1,2 y 1:27,5; entre 1:1,2 y 1:25; entre 1:1,2 y 1:22,5; entre 1:1,2 y 1:20; entre 1:1,2 y 1:17,5; entre 1:1,2 y 1:15; entre 1:1,2 y 1:12,5; entre 1: 1,2 y 1:10; entre 1:1,5 y 1:42,5; entre 1:1,5 y 1:40; entre 1:1,5 y 1:37,5; entre 1:1,5 y 1:35; entre 1:1,5 y 1:32,5; entre 1:1,5 y 1:30; entre 1:1,5 y 1:22,5; entre 1:1,5 y 1:20; entre 1:1,5 y 1:17,5; entre 1:1,5 y 1:15; entre 1:1,5 y 1:12,5; y entre 1:1,5 y 1:10.

De acuerdo con un aspecto preferente de la presente invención, la relación en peso del extracto *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* en la formulación objeto está entre 1:0,25 y 1:25, por ejemplo entre 1:0,25 y 1:24; entre 1:0,25 y 1:22; entre 1:0,25 y 1:20; entre 1:0,25 y 1:18; entre 1:0,25 y 1:16; entre 1:0,25 y 1:14; entre 1:0,25 y 1:12; entre 1:0,25 y 1:10; entre 1:0,25 y 1:8; entre 1:0,25 y 1:6, entre 1:0,25 y 1:4; entre 1:0,4 y 1:24; entre 1:0,4 y 1:22; entre 1:0,4 y 1:20; entre 1:0,4 y 1:18; entre 1:0,4 y 1:16; entre 1:0,4 y 1:14; entre 1:0,4 y 1:12; entre 1:0,4 y 1:10; entre 1:0,4 y 1:8; entre 1:0,4 y 1:6, entre 1:0,4 y 1:4; entre 1:0,7 y 1:24; entre 1:0,7 y 1:22; entre 1:0,7 y 1:20; entre 1:0,7 y 1:18; entre 1:0,7 y 1:16; entre 1:0,7 y 1:14; entre 1:0,7 y 1:12; entre 1:0,7 y 1:10; entre 1:0,7 y 1:8; entre 1:0,7 y 1:6, entre 1:0,7 y 1:4; entre 1:0,9 y 1:24; entre 1:0,9 y 1:22; entre 1:0,9 y 1:20; entre 1:0,9 y 1:18; entre 1:0,9 y 1:16; entre 1:0,9 y 1:14; entre 1:0,9 y 1:12; entre 1:0,9 y 1:10; entre 1:0,9 y 1:8; entre 1:0,9 y 1:6; entre 1:0,9 y 1:4; entre 1:1,1 y 1:24; entre 1:1,1 y 1:22; entre 1:1,1 y 1:20; entre 1:1,1 y 1:18; entre 1:1,1 y 1:16; entre 1:1,1 y 1:14; entre 1:1,1 y 1:12; entre 1:1,1 y 1:10; entre 1:1,1 y 1:8; entre 1:1,1 y 1:6, entre 1:1,1 y 1:4; entre 1:1,3 y 1:24; entre 1:1,3 y 1:22; entre 1:1,3 y 1:20; entre 1:1,3 y 1:18; entre 1:1,3 y 1:16; entre 1:1,3 y 1:14; entre 1:1,3 y 1:12; entre 1:1,3 y 1:10; entre 1:1,3 y 1:8; entre 1:1,3 y 1:6, entre 1:1,3 y 1:4; entre 1:1,5 y 1:24; entre 1:1,5 y 1:22; entre 1:1,5 y 1:20; entre 1:1,5 y 1:18; entre 1:1,5 y 1:16; entre 1:1,5 y 1:14; entre 1:1,5 y 1:12; entre 1:1,5 y 1:10; entre 1:1,5 y 1:8; entre 1:1,5 y 1:6, y entre 1:1,5 y 1:4.

De acuerdo con otro aspecto preferente de la presente invención, la relación en peso del extracto *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* en dicha formulación está entre 1:0,5 y 1:15, por ejemplo entre 1:0,5 y 1:14; entre 1:0,5 y 1:13; entre 1:0,5 y 1:12; entre 1:0,5 y 1:11; entre 1:0,5 y 1:10; entre 1:0,5 y 1:9; entre 1:0,5 y 1:8; entre 1:0,5 y 1:7; entre 1:0,5 y 1:6; entre 1:0,5 y 1:5; entre 1:0,5 y 1:4; entre 1:0,5 y 1:3; entre 1:0,5 y 1:2; entre 1:0,6 y 1:14; entre 1:0,6 y 1:13; entre 1:0,6 y 1:12; entre 1:0,6 y 1:11; entre 1:0,6 y 1:10; entre 1:0,6 y 1:9; entre 1:0,6 y 1:8; entre 1:0,6 y 1:7; entre 1:0,6 y 1:6; entre 1:0,6 y 1:5; entre 1:0,6 y 1:4; entre 1:0,6 y 1:3; entre 1:0,6 y 1:2; entre 1:0,7 y 1:14; entre 1:0,7 y 1:13; entre 1:0,7 y 1:12; entre 1:0,7 y 1:11; entre 1:0,7 y 1:10; entre 1:0,7 y 1:9; entre 1:0,7 y 1:8; entre 1:0,7 y 1:7; entre 1:0,7 y 1:6; entre 1:0,7 y 1:5; entre 1:0,7 y 1:4; entre 1:0,7 y 1:3; entre 1:0,7 y 1:2; entre 1:0,8 y 1:14; entre 1:0,8 y 1:13; entre 1:0,8 y 1:12; entre 1:0,8 y 1:11; entre 1:0,8 y 1:10; entre 1:0,8 y 1:9; entre 1:0,8 y 1:8; entre 1:0,8 y 1:7; entre 1:0,8 y 1:6; entre 1:0,8 y 1:5; entre 1:0,8 y 1:4; entre 1:0,8 y 1:3; entre 1:0,8 y 1:2; entre 1:0,9 y 1:14; entre 1:0,9 y 1:13; entre 1:0,9 y 1:12; entre 1:0,9 y 1:11; entre 1:0,9 y 1:10; entre 1:0,9 y 1:9; entre 1:0,9 y 1:8; entre 1:0,9 y 1:7; entre 1:0,9 y 1:6; entre 1:0,9 y 1:5; entre 1:0,9 y 1:4; entre 1:0,9 y 1:3; entre 1:0,9 y 1:2; entre 1:1 y 1:14; entre 1:1 y 1:13; entre 1:1 y 1:12; entre 1:1 y 1:11; entre 1:1 y 1:10; entre 1:1 y 1:9; entre 1:1 y 1:8; entre 1:1 y 1:7; entre 1:1 y 1:6; entre 1:1 y 1:5; entre 1:1 y 1:4; entre 1:1 y 1:3; entre 1:1 y 1:2; entre 1:1,1 y 1:14; entre 1:1,1 y 1:13; entre 1:1,1 y 1:12; entre 1:1,1 y 1:11; entre 1:1,1 y 1:10; entre 1:1,1 y 1:9; entre 1:1,1 y 1:8; entre 1:1,1 y 1:7; entre 1:1,1 y 1:6; entre 1:1,1 y 1:5; entre 1:1,1 y 1:4; entre 1:1,1 y 1:3; entre 1:1,1 y 1:2; entre 1:1,2 y 1:14; entre 1:1,2 y 1:13; entre 1:1,2 y 1:12; entre 1:1,2 y 1:11; entre 1:1,2 y 1:10; entre 1:1,2 y 1:9; entre 1:1,2 y 1:8; entre 1:1,2 y 1:7; entre 1:1,2 y 1:6; entre 1:1,2 y 1:5; entre 1:1,2 y 1:4; entre 1:1,2 y 1:3; entre 1:1,2 y 1:2; entre 1:1,3 y 1:14; entre 1:1,3 y 1:13; entre 1:1,3 y 1:12; entre 1:1,3 y 1:11; entre 1:1,3 y 1:10; entre 1:1,3 y 1:9; entre 1:1,3 y 1:8; entre 1:1,3 y 1:7; entre 1:1,3 y 1:6; entre 1:1,3 y 1:5; entre 1:1,3 y 1:4; entre 1:1,3 y 1:3; entre 1:1,3 y 1:2; entre 1:1,4 y 1:14; entre 1:1,4 y 1:13; entre 1:1,4 y 1:12; entre 1:1,4 y 1:11; entre 1:1,4 y 1:10; entre 1:1,4 y 1:9; entre 1:1,4 y 1:8; entre 1:1,4 y 1:7; entre 1:1,4 y 1:6; entre 1:1,4 y 1:5; entre 1:1,4 y 1:4; entre 1:1,4 y 1:3; entre 1:1,4 y 1:2; entre 1:1,5 y 1:14; entre 1:1,5 y 1:13; entre 1:1,5 y 1:12; entre 1:1,5 y 1:11; entre 1:1,5 y 1:10; entre 1:1,5 y 1:9; entre 1:1,5 y 1:8; entre 1:1,5 y 1:7; entre 1:1,5 y 1:6; entre 1:1,5 y 1:5; entre 1:1,5 y 1:4; entre 1:1,5 y 1:3; entre 1:1,5 y 1:2.

1:7; entre 1:1,5 y 1:6; entre 1:1,5 y 1:5; entre 1:1,5 y 1:4; entre 1:1,5 y 1:3; y entre 1:1,5 y 1:2.

En otro aspecto, la formulación de acuerdo con la presente invención que comprende el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* puede administrarse por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual y tópica.

- 5 En un aspecto preferente de la presente invención, dicha formulación es para administración oral. Por otro lado, los bebés, niños, ancianos o aquellos sujetos que tienen dificultad para tragar no pueden usar fácilmente formas farmacéuticas sólidas oral. Por esta razón, así como para garantizar un alto grado de cumplimiento por parte del paciente y una tanda de tratamiento exitoso, la formulación de acuerdo con la presente invención se presenta preferentemente en una forma farmacéutica oral líquida y particularmente en forma de un jarabe.
- 10 En las formulaciones de acuerdo con la presente invención que comprenden las cantidades indicadas anteriormente del extracto de *Hedera helix* y del extracto de *Pelargonium sidoides*, no se produjeron cambios en las propiedades, incluyendo el sabor, el olor, el aspecto, la viscosidad, el pH y la limpidez del mismo durante un tiempo relativamente más prolongado, en comparación con aquellas formulaciones que comprenden solamente el extracto de *Hedera helix*, y por lo tanto se proporcionó una estabilidad física más prolongada.
- 15 En un aspecto adicional de la presente invención, dicha formulación comprende además al menos un excipiente además del extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* como agentes activos. Por consiguiente, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que comprende cargas, disolventes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.
- 20 Es probable que el excipiente o los excipientes contenidos en una formulación interactúen con agentes activos y/o entre sí, de manera que las propiedades, la eficiencia y/o la estabilidad de la formulación se influyan de manera positiva o negativa. Por esta razón, la selección de los excipientes para una formulación de acuerdo con la presente invención debe hacerse con mucho cuidado y teniendo en cuenta el objeto de la presente invención.
- 25 Las cargas adecuadas que pueden estar contenidas en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero sin limitación, sacarosa, sorbitol, xilitol, dextrosa, fructosa, maltitol, azúcar potásico, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, lactosa anhidra o secada por pulverización, manitol, almidón, celulosa (preferentemente celulosa microcristalina), y las mezclas de los mismos; en la que la carga es preferentemente sorbitol.
- 30 Las cargas se usan en formulaciones líquidas orales como medio dispersante. También se pueden usar cargas para ajustar la concentración y mejorar la reproducibilidad de una formulación. En formulaciones líquidas orales, estos excipientes se usan preferentemente en forma de solución.
- 35 El sorbitol tiene también algunas propiedades físicas y químicas que lo hacen ideal para seleccionarlo como un relleno adecuado para uso en la presente invención. Es químicamente inactivo y es compatible con muchos otros excipientes. Además, es fácilmente soluble en agua y contribuye a mantener la estabilidad de una formulación aumentando su viscosidad. Además de todas estas características, el sorbitol también se utiliza como edulcorante en formulaciones farmacéuticas.
- 40 En una formulación de acuerdo con la presente invención, se encontró que, cuando el sorbitol estaba contenido en una cantidad entre un 1 % y un 60 % (p/v) basada en el volumen total de la formulación, contribuía tanto a mejorar el sabor de la formulación como a la prevención de la cristalización de la misma, de modo que se mantuviera la estabilidad física y particularmente la homogeneidad y la limpidez de la formulación. La cantidad porcentual de sorbitol contenida en una formulación de acuerdo con la presente invención es preferentemente entre un 5 % y un 30 % (p/v) y más preferentemente entre un 10 % y un 25 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.
- 45 Los agentes reguladores del pH adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero no se limita a, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato sódico, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfatos de calcio, fosfatos de calcio carbonatado, hidróxido de magnesio y los hidratos de los mismos y sus mezclas, en la que los agentes reguladores del pH preferentes son ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio dihidrato.
- 50 De acuerdo con la presente invención, se observó que ajustar la relación en peso del citrato de sodio dihidrato con el ácido cítrico monohidrato contenido en dicha formulación a 1:2 y manteniendo así el pH en un nivel ácido contribuyó a mejorar el sabor de la formulación y a mantener la estabilidad física de la formulación, basada en un pH constante. La cantidad en porcentaje de ácido cítrico monohidrato en dicha formulación está comprendida entre un 0,01 % y un 1 % (p/v), preferentemente entre un 0,02 % y un 0,5 % (p/v), más preferentemente entre un 0,03 % y un 0,2 % basada en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje de citrato de sodio dihidrato está comprendida entre un 0,005 % y un 0,5 % (p/v), preferentemente entre un 0,01 % y un 0,25 %, y más preferentemente entre un 0,015 % y un 0,1 % sobre la misma base. El pH de la formulación de acuerdo con la presente invención está entre 2 y 6,5, preferentemente entre 3 y 6, y más preferentemente entre 3,5 y 5,5.
- 55

Los conservantes adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero no se limita a, metilparabeno y propilparabeno y sus sales (por ejemplo, sodio, potasio), benzoato sódico, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado, y sus mezclas.

- 5 Sorprendentemente, se encontró que cuando los porcentajes indicados anteriormente del extracto de *Pelargonium sidoides* se añadieron a una formulación de acuerdo con la presente invención, se evitó la necesidad de incluir un conservante en dicha formulación debido a las características del *Pelargonium sidoides*, particularmente las características antibacterianas, antivíricas y/o antioxidantes de los mismos. Por lo tanto, cuando una formulación de acuerdo con la presente invención comprende los porcentajes indicados anteriormente de extracto de *Pelargonium*
10 *sidoides*, su estabilidad física puede mantenerse durante un tiempo más prolongado sin contener un conservante y puede obtenerse una formulación más natural en comparación con la formulación que comprende un conservante.

- Los agentes aromáticos adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero no se limita a, aromas de fruta tales como naranja, cereza, fresa, platano, cereza ácida, limón; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina y etil vainillina y sus mezclas, en la que el agente aromático preferente es eucalipto.

- 15 Cuando se utilizó el eucalipto como agente aromático como se ha indicado anteriormente, se observó que el eucalipto proporcionaba un efecto complementario sobre la acción de la formulación basado en los efectos refrescantes y calmantes del olor de eucalipto y que los pacientes que recibían estas formulaciones experimentaron un alivio instantáneo, así como una reducción de los síntomas, y, por lo tanto, les ayudó a sentirse mejor en un tiempo relativamente corto. Basándose en dicho efecto de una formulación de acuerdo con la presente invención que comprende eucalipto como agente aromático, se observó además que la formulación aumentaba el cumplimiento por parte del paciente y que se aceleraba el proceso en el que los pacientes que usaban esta formulación cumplían con el tratamiento.

- 20 La cantidad en porcentaje de eucalipto utilizada como agente aromático de acuerdo con la presente invención está preferentemente entre un 0,01 % y un 5 % (p/v) y preferentemente entre un 0,03 % y 3 % (p/v), más preferentemente entre un 0,05 % y un 2 % basada en el volumen total de la formulación.

- Los edulcorantes adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero no se limita a, sucralosa, glicirricinato de amonio, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina o sales de sodio y calcio de sacarina, ciclamato sódico, sacarosa, fructosa, glucosa, sorbitol y las mezclas de los mismos. La cantidad en porcentaje de un edulcorante contenido en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,005 % y un 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,005 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,005 % y un 10 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.

- Los disolventes adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende, pero no se limita a, propilenglicol, glicerina, agua, etanol, alcohol isopropílico y disolventes no polares hidrosolubles o e insolubles en agua similares, o las mezclas de los mismos. Con el fin de preparar una formulación de acuerdo con la presente invención de una manera ideal, al menos un 5 % y preferentemente al menos un 15 % de la misma debe estar constituida por un disolvente.

- En un aspecto adicional de la presente invención, junto al extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* contenidos como agentes activos en dicha formulación, la formulación puede comprender además los extractos de al menos una de las siguientes plantas, que se sabe son útiles en el tratamiento, la prevención o el alivio y/o la eliminación de los síntomas de diversas enfermedades de las vías respiratoria y en el refuerzo del sistema inmunitario: *Allium sativum*, *Juglans regia*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea atrorubens*, *Echinacea laevigata*, *Echinacea pallida*, *Echinacea paradoxa*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea sanguinea*, *Echinacea simulata*, *Echinacea tennesseensis*, *Propolis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Viola tricolor*, *Carduus marianus*, *Uncaria*
40 *tomantosa*, *Codonopsis pilosula*, *Schisandra chinensis*, *Gynostemma pentaphyllum*, raíz de Ginseng, *Eleutherococcus senticosus*, *Pseudostellaria heterophylla*, *Withania somnifera*, *Pfaffia paniculata*, *Lepidium meyenii*, *Oplopanax horridus*, *Angelica sinensis*, *Panax notoginseng*, *Thymus citriodorus*, *Thymus herba-barona*, *Thymus pseudolanuginosus*, *Thymus serpyllum*, *Thymus vulgaris*, *Sambucus nigra*, *Tussilago farfara*, *Pimpinella anisum*, *Polypodium vulgare*, *Pinellia ternata*, *Citrus reticulata*, *Melissa officinalis*, *Primula veris*, especie *Lobelia*, especie
45 *Mullein*, *Mentha piperita*.

- De acuerdo con la presente invención, además del extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* contenidos en dicha formulación como agentes activos, la formulación comprende al menos uno de los extractos más preferentemente de *Echinacea purpurea*, *Propolis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale* frente a raíz de Ginseng (preferentemente *Panax ginseng*).

- 55 La formulación de acuerdo con la presente invención se puede usar como una formulación farmacéutica y/o fitoterapéutica, o de forma alternativa como complemento alimenticio.

De acuerdo con la presente invención, el extracto de *Hedera helix* puede obtenerse a partir de la cubierta, hoja, flor, raíz o de la semilla de *Hedera helix*. Del mismo modo, el extracto de *Pelargonium sidoides* se puede obtener de la

cubierta, hoja, flor, raíz o de la semilla de *Pelargonium sidoides*.

Todos los extractos de acuerdo con la presente invención se obtienen utilizando procedimientos de la técnica anterior.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación usada para el tratamiento, la prevención y/o el alivio de los efectos de enfermedades parasitarias, enfermedades de la piel, infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias, frío, faringitis, angina, sinusitis, bronquitis aguda, amigdalitis, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación aguda y crónica de las vías respiratorias, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, enfermedades bronquiales inflamatorias agudas y crónicas, infecciones de oído, nariz y garganta, otras enfermedades bacterianas y víricas de las vías respiratorias. Además, la formulación de acuerdo con la
- 10 presente invención puede usarse en el alivio y/o eliminación de los síntomas de dichas enfermedades, en el refuerzo del sistema inmunitario, en el alivio de los síntomas como la tos y el dolor de garganta, así como usarse como un expectorante, como agente antiinflamatorio, agente antibacteriano y agente antivírico.

Una formulación de acuerdo con la presente invención preferentemente en una forma farmacéutica oral líquida que comprende agentes herbarios y que tiene una estabilidad física mejorada comprende lo siguiente:

- 15 a. un 0,05 % a un 20 % en peso de extracto de *Hedera helix*,
b. un 0,05 % a un 30 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
c. un 1 % a un 60 % en peso de propilenglicol,
d. un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
e. un 0,01 % a un 1 % en peso de ácido cítrico monohidrato,
- 20 f. un 0,005 % a un 0,5 % en peso de citrato de sodio dihidrato,
g. un 1,0 a un 60 % en peso de sorbitol,
h. un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
i. un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirrizinato de amonio,
j. un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
- 25 k. un 0,01 % a un 5 % en peso de eucalipto,
l. suficiente cantidad de agua para dar un volumen total de 100 ml.

En un aspecto preferente de la presente invención, la formulación formulada anteriormente comprende lo siguiente:

- a. un 0,1 % a un 15 % en peso de extracto de *Hedera helix*,
b. un 0,1 % a un 20 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- 30 c. un 5 % a un 30 % en peso de propilenglicol,
d. un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
e. un 0,02 % a un 0,5 % en peso de ácido cítrico monohidrato,
f. un 0,01 % a un 0,25 % en peso de citrato de sodio dihidrato,
g. un 5 % a un 30 % en peso de sorbitol,
- 35 h. un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
i. un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirrizinato de amonio,
j. un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
k. un 0,03 % a un 3 % en peso de eucalipto,
l. suficiente cantidad de agua para dar un volumen total de 100 ml.

- 40 En otro aspecto preferente de la presente invención, la formulación antes mencionada comprende lo siguiente:
a. un 0,25 % a un 10 % en peso de extracto de *Hedera helix*,

- b. un 0,2 % a un 15 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- c. un 10% a un 30 % en peso de propilenglicol,
- d. un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
- e. un 0,03% a un 0,2% en peso de ácido cítrico monohidrato,
- 5 f. un 0,015% a un 0,1% en peso de citrato de sodio dihidrato,
- g. un 10 % a un 25 % en peso de sorbitol,
- h. un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
- i. un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirrizinato de amonio,
- j. un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
- 10 k. un 0,05 % a un 2 % en peso de eucalipto,
- l. suficiente cantidad de agua para dar un volumen total de 100 ml.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad en porcentaje en peso de un ingrediente contenido en la formulación representa una cantidad en gramos de ese ingrediente por 100 ml de formulación.

- 15 De acuerdo con otro objeto de la presente invención, un procedimiento preferente de la presente invención para preparar una formulación comprende las siguientes etapas:

- a. se añaden todos los disolventes a un recipiente donde se va a realizar la producción y se agitan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla A),
- b. se añaden ingredientes inactivos al recipiente que contiene la mezcla A y se agitan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla B),
- 20 c. el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides*, que son los agentes activos herbarios, se añaden, respectivamente, a la mezcla B obtenida en la etapa anterior y se agitan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C)
- d. la mezcla C obtenida se convierte en una forma farmacéutica adecuada y se introduce en envases.

- 25 Otro procedimiento preferente de la presente invención para preparar una formulación de acuerdo con la presente invención que está preferentemente en una forma farmacéutica oral líquida comprende las siguientes etapas:

- a. se añaden todos los disolventes a un recipiente de producción y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A),
- b. se añaden ingredientes inactivos al recipiente que contiene la mezcla A y se agitan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla B),
- 30 c. el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides*, que son los agentes activos, se añaden, respectivamente, a la mezcla B obtenida en la etapa anterior y se agitan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C)
- d. la mezcla resultante C se filtra y se deja sedimentar,
- e. después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

- 35 Durante los procesos de producción descritos anteriormente, el homogeneizador y el mezclador utilizados se hacen funcionar a altas revoluciones por minuto y el proceso de agitación continúa hasta que se obtiene una mezcla homogénea que está libre de masas sólidas.

Estudios experimentales para la evaluación de la estabilidad física

- 40 Con el fin de demostrar la estabilidad de la formulación que va a mejorarse cuando contiene la combinación de extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*, en primer lugar, se preparan tres formulaciones de acuerdo con la presente invención. Estas formulaciones comprenden:

Formulación 1: extracto de *Hedera helix* + excipientes

Formulación 2: extracto de *Pelargonium sidoides* + excipientes

Formulación 3: extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides* + excipientes

Cada una de las formulaciones anteriores preparadas para el análisis experimental comparativo comprende los mismos excipientes en las mismas cantidades.

- 5 Examinar los cambios en las propiedades físicas tales como pH, densidad, viscosidad, color, precipitación, sabor, olor, etc. de las formulaciones en condiciones de estrés es útil para evaluar la estabilidad física de las formulaciones. Por lo tanto, la prueba de estrés se lleva a cabo en las formulaciones anteriores en un horno de secado a la temperatura de 50 °C como condición térmica y en las condiciones definidas en la directriz *Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products farmacológicos* de la ICH para determinar los cambios físicos de las formulaciones. En periodos de tiempo específicos, se realizan análisis físicos de las formulaciones.
- 10 Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación que comprende la combinación del extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* es la formulación más estable entre las formulaciones que se analizan. Los resultados comparativos obtenidos al final de la prueba de estrés se dan a continuación:

Pruebas de estrés térmico

- 15 Las pruebas de estrés térmica se llevan a cabo en las formulaciones anteriores que se mantienen en un horno de secado a una temperatura de 50 °C durante 10 días. Durante el periodo de prueba, se determinan los cambios en las propiedades físicas de las formulaciones y se dan a continuación los resultados comparativos obtenidos al final del periodo de ensayo.

- pH

- 20 De acuerdo con los resultados comparativos de la tabla 1, el cambio en el valor de pH de la formulación 1 y la formulación 2 es mayor que el de la formulación 3 durante todo el periodo de prueba. Muestra que el valor del pH de la formulación que comprende la combinación de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides* es más estable que el de la formulación que comprende *Hedera helix* o *Pelargonium sidoides* solos. El aumento ocurrido en los valores de pH de la formulación 1 y de la formulación 2 también da lugar al sabor de las formulaciones que se van a cambiar a lo largo del periodo de prueba. Sorprendentemente, también se ha encontrado que, mientras el valor del pH de la
- 25 formulación se aproxima a 4, el sabor de la formulación mejora; por lo tanto, la formulación 3 tiene el mejor sabor entre las formulaciones.

Tabla 1: Valores de pH en las formulaciones en función del tiempo

	0 h	5 h	21 h	29 h	44 h	54 h	5 d	6 d	8 d	9 d	10 d
Formulación 1	4,27	4,35	4,36	4,38	4,41	4,39	4,43	4,45	4,52	4,55	4,62
Formulación 2	4,79	4,90	4,87	4,90	5,04	5,12	5,16	5,13	5,18	5,24	5,32
Formulación 3	4,16	4,15	4,17	4,15	4,12	4,15	4,15	4,14	4,16	4,18	4,25

h: hora; d: día

- 30 Los valores de pH de las formulaciones a lo largo del periodo de prueba se miden usando un medidor de pH Mettler Toledo/Seven Multi a temperatura ambiente (25 °C ± 2 °C).

Densidad

- 35 De acuerdo con los resultados comparativos de la tabla 2, el aumento de la densidad de la formulación 1 y la formulación 2 es mayor que la de la formulación 3 durante todo el periodo de prueba. Al igual que la densidad de las formulaciones, el aumento de la viscosidad de la formulación 1 y de la formulación 2 es mayor que el de la formulación 3 a lo largo del periodo de prueba que se muestra en la tabla 3.

Tabla 2: Densidades de las formulaciones en función del tiempo

	0 d	10 d
Formulación 1	1,1289 g/ml	1,1604 g/ml
Formulación 2	1,1268 g/ml	1,1703 g/ml
Formulación 3	1,1315 g/ml	1,1398 g/ml

d: día

Tabla 3: Viscosidades de las formulaciones en función del tiempo

	0 d	10 d
Formulación 1	19,2 mP	22,1 mP
Formulación 2	20,1 mP	22,7 mP

Formulación 3	21,1 mP	21,5 mP
---------------	---------	---------

d: día

Las densidades de las formulaciones a lo largo del periodo de ensayo se miden usando el medidor de densidad METTLER Toledo DE40 a temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) y las viscosidades de las formulaciones durante todo el periodo de ensayo se miden usando un viscosímetro BROOKFIELD DV-II + Pro a temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Precipitación

Como se muestra en la tabla 4, aunque la precipitación se observa en la formulación que comprende *Hedera helix* sola (formulación 1), la adición de *Pelargonium sidoides* a la formulación que comprende *Hedera helix* evita la precipitación y proporciona la formulación 3 para tener un aspecto límpido y mantener esta limpidez durante todo el periodo de prueba.

Tabla 4: Precipitación en las formulaciones en función del tiempo

	0 h	5 h	21 h	29 h	44 h	54 h	5 d	6 d	8 d	9 d	10 d
Formulación 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Formulación 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Formulación 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

h: hora; d: día

Este análisis físico para determinar si la precipitación se ha producido o no en las formulaciones durante todo el periodo de prueba, lo realiza el mismo analista. Además, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo terreno, que es un suelo plano blanco iluminado con una luz de destellos paralela al suelo.

Color

Como se muestra en la tabla 5, aunque se observa el cambio de color en la formulación que comprende *Hedera helix* o *Pelargonium sidoides* solos (formulación 1 o 2), no se observa ningún cambio de color en la formulación que comprende la combinación de *Pelargonium sidoides* y *Hedera helix* (formulation 3) durante todo el periodo de prueba.

Tabla 5: Cambio de color en las formulaciones en función del tiempo

	0 h	5 h	21 h	29 h	44 h	54 h	5 d	6 d	8 d	9 d	10 d
Formulación 1	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo
Formulación 2	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo o claro	amarillo o claro	amarillo o claro	amarillo o claro	amarillo o claro	amarillo o claro
Formulación 3	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón

h: hora; d: día

Este análisis físico para determinar si la precipitación se ha producido o no en las formulaciones durante todo el periodo de prueba, lo realiza el mismo analista. Además, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo terreno, que es un suelo plano blanco iluminado con una luz de destellos paralela al suelo, y el color de las formulaciones se decide usando una escala de color.

- Olor

Se observa que el olor de la formulación 3 no cambia, mientras que el olor de las otras formulaciones cambia a lo largo del periodo de prueba. Este análisis físico también lo realiza el mismo analista en el mismo ambiente inodoro para cada formulación.

De acuerdo con los resultados de la prueba de estrés térmico, aunque la temperatura a la que se realizan los análisis físicos es alta (50°C), la formulación 3 está menos afectada por la temperatura en comparación con las otras formulaciones, y por lo tanto, la estabilidad física de la formulación 3 permanece estable durante todo el periodo de prueba.

Prueba de estrés de fotoestabilidad

Para determinar la fotoestabilidad de las formulaciones, la prueba de estrés de fotoestabilidad se lleva a cabo en las condiciones definidas en la directriz *Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products* de la ICH. Durante el período de prueba se utilizan dos condiciones diferentes definidas en la directriz: las formulaciones iniciales se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con 200 Wh/m² a una temperatura constante (25 °C) durante 4 horas (parámetro 1 de la ICH). Después de realizar los análisis físicos de las formulaciones, estas formulaciones se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con 1,2 millones de lux-horas a una temperatura constante (25 °C) durante 10 horas (parámetro 2 de la ICH).

De acuerdo con los resultados comparativos mostrados en la tabla 6, la formulación 3 es la formulación más fotoestable entre las formulaciones. La formulación 3 está menos afectada por el estrés lumínico en comparación con otras formulaciones y, por lo tanto, el cambio en las propiedades físicas de la formulación 3 es menor que el de la formulación 1 y la formulación 2 al final de los períodos de prueba.

Tabla 6: Preparación de las formulaciones

	Parámetro 1 de la ICH				Parámetro 2 de la ICH			
	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color
Formulación 1	4,39	1,1292	+	marrón claro	4,51	1,1396	+	amarillo claro
Formulación 2	4,89	1,1276	-	amarillo claro	5,07	1,1274	-	amarillo claro
Formulación 3	4,19	1,1316	-	marrón	4,25	1,1312	-	marrón

Por consiguiente, estos resultados comparativos dados de la tabla 1 a la tabla 6 demuestran que la estabilidad física de la formulación que comprende la combinación de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides* (formulación 3) es más alta que la de las formulaciones que comprenden *Hedera helix* (formulación 1) o *Pelargonium sidoides* (formulación 2) solo. En otras palabras, la adición de *Pelargonium sidoides* a la formulación que comprende *Hedera helix* solo aumenta sustancialmente la estabilidad física de la formulación que comprende *Hedera helix*. Adicionalmente, el hecho de que la formulación 3 tenga una estabilidad física mejorada es también una indicación de tener una estabilidad química mejorada.

La presente invención se describirá además en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no pretenden ser limitantes del alcance de la presente invención y deben ser considerados a la vista de la divulgación detallada anterior.

Ejemplo 1

Se agitan disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides*, respectivamente, y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 %-15 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 %-10 %
Propilenglicol	1 %-60 %
Glicerina	25 %-50 %
Ácido cítrico monohidrato	0,01 %-1 %
Citrato de sodio dihidrato	0,005 %-0,5 %
Sorbitol	1 %-60 %
Sucralosa	0,0 1%-2 %
Glicirrizinato de amonio	0,0 1%-10 %
Etanol	0,5 %-30 %
Eucalipto	0,01 %-5 %
Agua	c.s.

c.s. Cantidad suficiente (para completar el volumen total de la formulación a 100 ml).

Ejemplo 2

Se agitan disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade el

extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides*, respectivamente, y se agitan a velocidad alta hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,1 %-20 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,1 %-15%
Propilenglicol	1 %-60 %
Glicerina	25 %-50 %
Ácido cítrico monohidrato	0,03 %-0,2 %
Citrato de sodio dihidrato	0,015 %-0,1 %
Sorbitol	10 %-25 %
Sucralosa	0,01 %-2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 %-10%
Etanol	0,5 %-30 %
Eucalipto	0,05 %-2 %
Agua	c.s.

c.s.: cantidad suficiente (para completar el volumen total de la formulación a 100 ml).

5 Ejemplo 3

Se agitan disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade, respectivamente, extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* y se agita a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 %-30%
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 %-90 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 %-20 %
Propilenglicol	1 %-60 %
Glicerina	25 %-50 %
Ácido cítrico monohidrato	0,01 %-1 %
Citrato de sodio dihidrato	0,005 %-0,5 %
Sorbitol	1 %-60 %
Sucralosa	0,01 %-2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 %-10 %
Etanol	0,5 %-30 %
Eucalipto	0,01 %-5 %
Agua	c.s.

c.s.: cantidad suficiente (para completar el volumen total de la formulación a 100 ml).

Ejemplo 4

Se agitan disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade, respectivamente, extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Propolis* y se agita a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 %-15 %

Extracto de <i>Propolis</i>	0,05 %-95 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 %-10 %
Propilenglicol	1 %-60 %
Glicerina	25 %-50 %
Ácido cítrico monohidrato	0,01 %-1 %
Citrato de sodio dihidrato	0,005 %-0,5 %
Sorbitol	1 %-60 %
Sucralosa	0,01 %-2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 %-10 %
Etanol	0,5 %-30 %
Eucalipto	0,01 %-5 %
Agua	c.s.

c.s.: cantidad suficiente (para completar el volumen total de la formulación a 100 ml).

Ejemplo 5

- 5 Se agitan disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade, respectivamente, extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Propolis* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* y se agita a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 %-15 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 %-90 %
Extracto de <i>Propolis</i>	0,05 %-95 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 %-10 %
Propilenglicol	1 %-60 %
Glicerina	25 %-50 %
Ácido cítrico monohidrato	0,01 %-1 %
Citrato de sodio dihidrato	0,005 %-0,5 %
Sorbitol	1 %-60 %
Sucralosa	0,01 %-2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 %-10 %
Etanol	0,5 %-30 %
Eucalipto	0,01 %-5 %
Agua	c.s.

c.s.: cantidad suficiente (para completar el volumen total de la formulación a 100 ml).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides*.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de *Hedera helix* está comprendida entre un 0,05 % y un 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,25 % y un 10 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de *Pelargonium sidoides* está comprendida entre un 0,05 % y un 30% (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y un 20% (p/v) y más preferentemente entre un 0,2% y un 15 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.
4. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación del extracto de *Hedera helix* con respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* está entre 1:0,1 y 1:45, preferentemente entre 1:0,25 y 1:25 y más preferentemente entre 1:0,5 y 1:15.
5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha formulación se administra por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual o tópica.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha formulación se administra preferentemente por vía oral.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha formulación se presenta en una forma farmacéutica oral líquida, más preferentemente en forma de jarabe.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, al menos un excipiente.
9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho al menos un excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende cargas, disolventes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.
10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la carga se selecciona de un grupo que comprende sacarosa, sorbitol, xilitol, dextrosa, fructosa, maltitol, azúcar potásico, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, lactosa anhidra o secada por pulverización, manitol, almidón, celulosa (preferentemente celulosa microcristalina), y las mezclas de los mismos; en la que la carga es preferentemente sorbitol.
11. La formulación según la reivindicación 10, en la que la cantidad en porcentaje de sorbitol está comprendida entre un 1 % y un 60 % (p/v), preferentemente entre un 5 % y un 30 % (p/v) y más preferentemente entre un 10 % y un 25 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.
12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente regulador del pH se selecciona de un grupo que comprende ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato sódico, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfatos de calcio, fosfatos de calcio carbonatado, hidróxido de magnesio y los hidratos de los mismos y sus mezclas, los agentes reguladores del pH son preferentemente ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio dihidrato.
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la relación en peso de citrato de sodio dihidrato con respecto al ácido cítrico monohidrato es 1:2.
14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la cantidad en porcentaje de ácido cítrico monohidrato en la formulación está comprendida entre un 0,01 % y un 1 % (p/v), preferentemente entre un 0,02 % y un 0,5 % (p/v), más preferentemente entre un 0,03 % y un 0,2 % basada en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje de citrato de sodio dihidrato está comprendida entre un 0,005 % y un 0,5 % (p/v), preferentemente entre un 0,01 % y un 0,25 %, y más preferentemente entre un 0,015 % y un 0,1 % basada en el volumen total de la formulación.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la formulación no comprende conservantes.
16. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente aromatizante se selecciona de un grupo que comprende aromas de frutas como los de naranja, cereza, fresa, plátano, cereza silvestre, limón; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina, y etil vainillina, y las mezclas de los mismos, el agente aromatizante es preferentemente eucalipto.
17. La formulación según la reivindicación 16, en la que la cantidad en porcentaje de eucalipto está comprendida entre un 0,01 % y un 5 % (p/v), preferentemente entre un 0,03 % y un 3 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y un 2 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.
18. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los edulcorantes se seleccionan de un grupo que

comprende sucralosa, glicirricinato de amonio, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina o sales de sodio y calcio de sacarina, ciclamato sódico, sacarosa, fructosa, glucosa, sorbitol y las mezclas de los mismos.

5 19. La formulación según la reivindicación 18, en la que la cantidad en porcentaje del edulcorante está comprendida entre un 0,005 % y un 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,005 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,005 % y un 10 % (p/v), basada en el volumen total de la formulación.

20. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los disolventes se seleccionan de un grupo que comprende propilenglicol, glicerina, agua, etanol, alcohol isopropílico y disolventes no polares hidrosolubles e insolubles en agua similares, o las mezclas de los mismos.

10 21. La formulación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el disolvente está en una cantidad de al menos un 5 % y preferentemente al menos un 15 %.