

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 149**

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 9/00** (2006.01)  
**A61K 35/644** (2015.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013 PCT/EP2013/071750**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060529**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013 E 13786636 (4)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2908833**

54 Título: **Formulaciones que comprenden extractos herbáceos**

30 Prioridad:

**18.10.2012 TR 201212042**  
**18.10.2012 TR 201212023**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.09.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CIFTER, ÜMIT;**  
**ARABACIOGLU, NAZIFE y**  
**TOKER, ÖZLEM**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 634 149 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 que comprenden extractos herbáceos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación novedosa, que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea*.

10 La presente invención se refiere además a un procedimiento usado para preparar una formulación que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*, 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 la eliminación de los síntomas de las mismas en mamíferos, particularmente en humanos.

15 **Antecedentes de la invención**

En los últimos años, el uso de diversas hierbas y/o productos medicinales herbáceos para la prevención de enfermedades, el alivio de los efectos de las mismas o para el tratamiento de enfermedades han 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. De acuerdo con los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), una gran proporción de la población mundial (70-80 %) hace uso de hierbas con fines terapéuticos o profilácticos. Adicionalmente, alrededor de un 25 % de los medicamentos recetados en los países desarrollados están compuestos por agentes activos basados en plantas (vinblastina, reserpina, quinina, aspirina, etc.) (Farnsworth *et al.*, 1985).

25 Particularmente después del final 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.

30 Los productos medicinales herbáceos han estado en uso durante mucho tiempo para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades respiratorias. En el tratamiento o profilaxis de estas enfermedades que son típicamente provocadas por virus, bacterias y/o hongos, es bastante significativo tanto para erradicar estos organismos nocivos como para estimular el sistema inmunitario del individuo afectado. Esto se debe a que el sistema inmune se comprende 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, introduciéndose o entrando en contacto con estas, desde virus a gusanos parásitos de una amplia variedad, y los distingue de las propias células y tejidos sanos del organismo. El sistema inmune puede distinguir incluso sustancias con características muy similares entre sí hasta tal punto que incluso las proteínas que tienen un aminoácido diferente se pueden distinguir de los equivalentes de las mismas. La función del sistema inmunitario es principalmente impedir que sustancias nocivas extrañas se introduzcan en el organismo respectivo, o en el momento que entran, retener las sustancias en el lugar de entrada, o prevenir o retrasar su propagación en el mismo.

45 *Hedera helix* es una de las especies vegetales utilizadas en la producción de productos herbáceos para el tratamiento y prevención de enfermedades y/o para el alivio y/o eliminación de los síntomas de las mismas. Se conoce que la *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 la *Hedera helix* sobre dichas enfermedades. Por ejemplo, Erik van Wyk y Michael Wink afirmaron en "Medicinal Plants of the World" que la acción expectorante de *Hedera Helix* funciona estimulando el "*nervus vagus*" en el estómago, provocando una respuesta para 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, incluyendo niños. De acuerdo con esto, se observó que después de una semana, la tos y el dolor torácico desaparecieron o mejoraron en el 95 % de los pacientes.

55 *Pelargonium sidoides* (Geranio africano, umckaloabo) es una especie vegetal ampliamente utilizada en el tratamiento y la prevención, o en el alivio y/o eliminación de los síntomas del resfriado y las enfermedades de las vías respiratorias (faringitis, sinusitis, bronquitis aguda, amigdalitis). Se determinó que era eficaz para aumentar la generación de células asesinas naturales y factor de necrosis tumoral alfa, y para mejorar la liberación de interferón beta. *Pelargonium sidoides* tiene propiedades antivirales que fortalecen el sistema inmunológico. Además tiene efectos antibacterianos y propiedades antioxidantes contra algunas bacterias. Aparte de eso, también se informó que estimula el sistema inmunológico del organismo respectivo y tiene una acción expectorante mediante el aumento de la frecuencia de 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, incluyendo adultos, niños y bebés, se determinó que un extracto de las raíces de *Pelargonium sidoides* redujo la gravedad de los síntomas después de 7 días de tratamiento desde 6,3 a 0,9 de acuerdo con la calificación promedio de gravedad de la bronquitis. Un estudio publicado en "Acta Paediatrica" en abril de 2010, mostró que las preparaciones extraídas de raíces herbáceas eran mucho más eficaces en el tratamiento de la bronquitis aguda en

comparación con placebo. Un grupo de estudio de niños de 6 a 18 años, que tomaron los extractos herbáceos, experimentaron menos tos, esputo y tiempo de descanso en cama que con 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 estandarizado de *Pelargonium sidoides* mostró un rendimiento mucho mejor en aliviar los síntomas de la bronquitis que con placebo en un tratamiento de un período de 7 días.

*Echinacea purpurea* es una especie vegetal ampliamente utilizada en la profilaxis y/o tratamiento de la infección, el resfriado, la tos, la bronquitis, la gripe, en el tratamiento de la infección del sistema urinario, en el tratamiento de la garganta irritada y el dolor de muelas, en el estímulo del sistema inmunológico, y externamente, en el tratamiento de mordedura de serpiente, eccema, psoriasis, acné, heridas y quemaduras. Se sabe que *Echinacea purpurea* tiene actividades inmunoestimulantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, antifúngicas, anticancerígenas y cicatrizantes. Se piensa que los compuestos a los que se deben estas actividades son polisacáridos, glicoproteínas, alquilamidas y derivados del ácido cafeico (ácido cicórico, equinacósido). *Echinacea purpurea* favorece la producción de interferón, reforzando así el sistema defensivo del organismo respectivo. El interferón activa las células asesinas naturales e induce a estas células a unirse y destruir células infectadas o células portadoras de tumores. El interferón es eficaz en la liberación de las enzimas que destruyen la estructura genética de los virus e inhiben sus capacidades reproductivas y de propagación.

En la técnica anterior, se describen muchas formulaciones, que comprenden agentes herbáceos o combinaciones de agentes herbáceos. 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 *et 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 de hierba 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 en la técnica anterior que comprenden combinaciones de agentes herbáceos, no se conocen todavía los efectos de una formulación que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea*.

Los productos que se utilizan con fines médicos han de incorporar los elementos de calidad, eficiencia y fiabilidad. Un producto puede ser un producto "médico" solo si tiene estos elementos. Para que un producto preparado a partir de una fuente herbácea sea un producto médico, se ha de preparar a partir de un extracto eficiente y estandarizado, establecer resultados farmacológicos, clínicos e información toxicológica y una estabilidad determinada. Por lo tanto, tiene gran significatividad tener una buena estabilidad para un producto, producido a partir de fuentes herbáceas, para ser utilizado en el tratamiento y prevención de enfermedades, o en el alivio y/o eliminación de los síntomas de las mismas.

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 sólo 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 excipientes entre sí o con agentes activos, pH, luz, humedad y temperatura están entre los muchos elementos que pueden influir en la estabilidad de tales productos.

Hasta hace poco, los investigadores consideraban una importancia considerable a la estabilidad química de los productos farmacéuticos en lugar de a la estabilidad física de los mismos y llevaron a cabo muchos estudios de acuerdo con esto. En muchos casos, sin embargo, podían mostrar 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. De acuerdo con esto, se demostró que principalmente la estabilidad física de un producto se ha de mantener para sostener su calidad y otras características del mismo, y por lo tanto, asegurar la estabilidad física durante el desarrollo de productos farmacéuticos es tan importante, o a veces más importante que asegurar la estabilidad química de los mismos.

Adicionalmente, las propiedades físicas tomadas en cuenta en la evaluación de la estabilidad física de un producto, particularmente el sabor, olor, color, claridad, uniformidad, etc. de un producto, también influyen considerablemente en la adherencia al tratamiento del paciente. Por esta razón, cuando se desarrolla una formulación novedosa, además de dirigirse a una formulación de buena estabilidad física, las propiedades físicas de esta formulación se deben hacer ideales para proporcionar alta adherencia al tratamiento del paciente.

Dicho esto, es muy difícil asegurar los requisitos mencionados anteriormente en las formulaciones que comprenden agentes herbáceos. Debido a algunas propiedades químicas, biológicas y físicas características de agentes herbáceos incorporados en una formulación, se experimentan algunas dificultades en la obtención de una formulación que comprende dichas sustancias, y que tienen buena estabilidad física y características ideales en cuanto a adherencia al tratamiento del paciente.

Las propiedades físicas y la estabilidad física de una formulación se influyen directamente a partir de las propiedades características de los agentes herbáceos contenidos en la misma. Algunos aspectos de los agentes herbáceos 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 la formulación. Adicionalmente, en el caso de que una formulación comprenda una combinación de agentes herbáceos, una selección correcta de los agentes herbáceos es de gran importancia, puesto que más de un agente herbáceo 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 herbáceos, capaces de retener la estabilidad física durante mucho tiempo, y que tengan unas propiedades física ideales en términos de adherencia al tratamiento del paciente.

En detalle, existe una necesidad en la técnica relevante de una formulación que comprenda extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*, y que tenga propiedades físicas ideales para asegurar una alta adherencia al tratamiento del paciente y una buena estabilidad física, así como a un procedimiento para preparar esta formulación, que es simple, rentable y ahorra tiempo.

#### **Objeto de la invención**

El objeto principal de la presente invención es proporcionar una formulación novedosa que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*, superando los problemas mencionados anteriormente, y teniendo ventajas sobre las formulaciones de la técnica anterior.

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

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación con una estabilidad física mejorada, que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, y extracto de *Echinacea purpurea*.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una formulación con una apariencia clara y homogénea, que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea*.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea*, que tanto mantiene la estabilidad física como tiene propiedades físicas mejoradas como resultado del uso de excipientes adecuados.

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

#### **Descripción de la invención**

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

En los estudios de estabilidad física llevados a cabo durante el desarrollo de una formulación que comprende extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides* para uso en medicina, se encontró sorprendentemente que la adición de extractos de otro agente herbáceo, concretamente *Echinacea purpurea*, en la formulación, mejoró la estabilidad física de el producto y, por lo tanto, las propiedades físicas tales como el color, el olor, el sabor, el pH, la claridad, la viscosidad, la uniformidad y la densidad de los mismos en el momento en que se preparó la formulación se mantuvieron durante más tiempo también.

En otras palabras, se encontró que las propiedades físicas tales como el color, el olor, el sabor, la densidad, la claridad, 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*, *Pelargonium Sidoides* y *Echinacea purpurea* se mantuvo sin cambios durante un tiempo más prolongado en comparación con una formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides* solamente.

Sin embargo, de nuevo se observó sorprendentemente que un precipitado formado en la formulación cuando el extracto de *Echinacea purpurea* se añadió en una cantidad por encima del 80 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación a una formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*. Esto, a su vez, influye negativamente en la apariencia, homogeneidad y claridad de la formulación. Por otra parte, cuando la cantidad de extracto de *Echinacea purpurea* añadida a una formulación de acuerdo con la presente invención estaba por debajo de un 80 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación, no se observó ningún precipitado. De acuerdo con esto, y más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*, donde la cantidad en porcentaje del extracto de *Echinacea purpurea* es inferior a un 80 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación. A la luz de lo anterior, la presente invención proporciona una formulación, que es a la vez homogénea y clara, y tiene una estabilidad física mejorada.

De acuerdo con un aspecto preferente de la presente invención, la cantidad en porcentaje del extracto de *Echinacea purpurea* en dicha formulación es inferior a un 60 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,5 % y 40 % (p/v), por ejemplo entre un 0,5 % y 38 %; entre un 0,5 % y 35 %; entre un 0,5 % y 32 %; entre un 0,5 % y 30 %; entre un 0,5 % y 27 %; entre un 0,5 % y 25 %; entre un 0,5 % y 22 %; entre un 0,5 % y 20 %; entre un 0,5 % y 18 %; entre un 0,5 % y 15 %; entre un 0,5 % y 12 %; entre un 0,5 % y 10 %; entre un 0,5 % y 8 %; entre un 0,5 % y 6 %; entre un 0,5 % y 4 %; entre un 0,5 % y 3 %; entre un 0,5 % y 2 %; entre un 0,6 % y el 38 %; entre un 0,6 % y 35 %; entre un 0,6 % y 32 %; entre un 0,6 % y 30 %; entre un 0,6 % y 27 %; entre un 0,6 % y 25 %; entre un 0,6 % y 22 %; entre un 0,6 % y 20 %; entre un 0,6 % y 18 %; entre un 0,6 % y 15 %; entre un 0,6 % y 12 %; entre un 0,6 % y 10 %; entre un 0,6 % y 8 %; entre un 0,6 % y 6 %; entre un 0,6 % y 4 %; entre un 0,6 % y 3 %; entre un 0,6 % y 2 %; entre un 0,7 % y 38 %; entre un 0,7 % y 35 %; entre un 0,7 % y 32 %; entre un 0,7 % y 30 %; entre un 0,7 % y 27 %; entre un 0,7 % y 25 %; entre un 0,7 % y 22 %; entre un 0,7 % y 20 %; entre un 0,7 % y 18 %; entre un 0,7 % y 15 %; entre un 0,7 % y 12 %; entre un 0,7 % y 10 %; entre un 0,7 % y 8 %; entre un 0,7 % y 6 %; entre un 0,7 % y 4 %; entre un 0,7 % y 3 %; entre un 0,7 % y 2 %; entre un 0,8 % y 38 %; entre un 0,8 % y 35 %; entre un 0,8 % y 32 %; entre un 0,8 % y 30 %; entre un 0,8 % y 27 %; entre un 0,8 % y 25 %; entre un 0,8 % y 22 %; entre un 0,8 % y 20 %; entre un 0,8 % y 18 %; entre un 0,8 % y 15 %; entre un 0,8 % y 12 %; entre un 0,8 % y 10 %; entre un 0,8 % y 8 %; entre un 0,8 % y 6 %; entre un 0,8 % y 4 %; entre un 0,8 % y 3 %; entre un 0,8 % y 2 %; entre un 0,9 % y 38 %; entre un 0,9 % y 35 %; entre un 0,9 % y 32 %; entre un 0,9 % y 30 %; entre un 0,9 % y 27 %; entre un 0,9 % y 25 %; entre un 0,9 % y 22 %; entre un 0,9 % y 20 %; entre un 0,9 % y 18 %; entre un 0,9 % y 15 %; entre un 0,9 % y 12 %; entre un 0,9 % y 10 %; entre un 0,9 % y el 8 %; entre un 0,9 % y 6 %; entre un 0,9 % y 4 %; entre un 0,9 % y 3 %; entre un 0,9 % y 2 %; entre un 1 % y 38 %; entre un 1 % y 35 %; entre un 1 % y 32 %; entre un 1 % y 30 %; entre un 1 % y 27 %; entre un 1 % y 25 %; entre un 1 % y 22 %; entre un 1 % y 20 %; entre un 1 % y 18 %; entre un 1 % y 15 %; entre un 1 % y 12 %; entre un 1 % y 10 %; entre un 1 % y 8 %; entre un 1 % y 6 %; entre un 1 % y 4 %; entre un 1 % y 3 %; entre un 1 % y 2 %.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad en porcentaje del extracto de *Echinacea purpurea* representa una cantidad basada en gramos del extracto de *Echinacea purpurea* por 100 ml de formulación.

Cuando el extracto de *Echinacea purpurea* y el extracto de *Pelargonium sidoides* se utilizaron en una proporción de peso específica en la formulación de acuerdo con la presente invención, es decir, cuando la proporción en peso del extracto de *Echinacea purpurea* respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* estaba en el intervalo de 1:0,1 a 1:35, se observó sorprendentemente que esta tenía un efecto sinérgico sobre la estabilidad física de dicha formulación. Por lo tanto, al proporcionar una estabilidad física mejorada; se aumenta la calidad, fiabilidad y duración de la formulación de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con esto, la proporción en peso del extracto de *Echinacea purpurea* respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* en dicha formulación está entre 1: 0,1 y 1:35, preferentemente entre 1: 0,2 y 1:25, y más preferentemente entre 1: 0,6 y 1:18.

En un aspecto preferente de la presente invención, dicha formulación se administra por vía oral. Por otro lado, los bebés, niños, ancianos o aquellos individuos que tienen dificultad para tragar no pueden usar fácilmente formas sólidas de dosificación oral. Por esta razón, así como para asegurar un alto grado de adherencia al tratamiento del paciente y un curso de tratamiento exitoso, la formulación de acuerdo con la presente invención se presenta preferentemente en una forma de dosificación oral líquida y particularmente en forma de un jarabe.

La cantidad en porcentaje del extracto de *Hedera helix* en una formulación de jarabe administrada oralmente de acuerdo con la presente invención está entre un 0,05 % y 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 15 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,25 % y 10 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje del extracto *Pelargonium sidoides* está entre un 0,05 % y 30 % (p/v), preferentemente entre

un 0,1 % y 20 %/V), y más preferentemente entre un 0,2 % y 15 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación. En este caso, la cantidad en porcentaje del extracto *Hedera helix* es la cantidad basada en gramos del extracto de *Hedera helix* por 100 ml de formulación, mientras que la cantidad en porcentaje del extracto de *Pelargonium sidoides* es la cantidad basada en gramos del extracto de *Pelargonium sidoides* por 100 ml de formulación.

En otro aspecto, la proporción en peso del extracto de *Hedera helix* respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* en dicha formulación 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.

En un aspecto adicional, la formulación de acuerdo con la presente invención que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea* se puede administrar por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual y tópica.

En las formulaciones de acuerdo con la presente invención que comprenden las cantidades y proporciones indicadas anteriormente del extracto de *Hedera helix*, del extracto de *Pelargonium sidoides* y del extracto de *Echinacea purpurea*, no se produjeron cambios en las propiedades, incluyendo el sabor, olor, aspecto, viscosidad, pH, y claridad del mismo, durante un periodo de tiempo relativamente más largo, en comparación con aquellas formulaciones que comprenden el extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* solamente, y por lo tanto se proporcionó una estabilidad física más prolongada.

En un aspecto adicional de la presente invención, junto al extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides* y el extracto de *Echinacea purpurea* comprendido en dicha formulación, la formulación puede comprender preferentemente además los extractos de al menos uno de própolis, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale* y la raíz de *ginseng* (preferentemente *Panax ginseng*), que se sabe que son útiles en el tratamiento, la prevención, o en el alivio y/o eliminación de los síntomas de diversas enfermedades de las vías respiratorias, así como en el estímulo del sistema inmunológico.

En otro aspecto de la presente invención, una formulación de acuerdo con la presente invención comprende además extracto de própolis además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*.

El própolis es uno de los productos de abejas más importantes. Este importante producto de abeja es antibacteriano, antifúngico y antiviral, así como muestra muchas actividades biológicas útiles, tales como actividades antiinflamatorias, antiulceras, anestésicas locales, antitumorales, inmunoestimulantes. En términos químicos, el própolis comprende una amplia variación de terpenos extremadamente complejos y potentes, ácidos benzoicos, ácidos cafeicos, ácidos cinámicos y ácidos fenólicos. Tiene un alto contenido de flavonoides.

El própolis es uno de los antibióticos más potentes que se hayan en la naturaleza. Es rico en términos de aminoácidos y oligoelementos, tiene un contenido vitamínico muy elevado y comprende al menos 38 bioflavonoides valiosos. Es un antioxidante invaluable basándose en su alto contenido de bioflavonoides. Se demostró que inactivaba al menos 21 especies de bacterias, 9 especies de hongos, 3 protozoos (incluyendo giardia) y un amplio espectro de virus.

Cuando una formulación de acuerdo con la presente invención comprendía además extracto de própolis que tenía las características anteriores además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*, se observó que el extracto de própolis contribuyó a una mejora en la estabilidad física de la formulación. Más específicamente, se encontró que el extracto de própolis impidió que los factores influyeran negativamente en las propiedades físicas de la formulación, tales como el olor, sabor, pH, claridad, homogeneidad y viscosidad, y contribuyó a mantener las propiedades físicas y por lo tanto la estabilidad física de la misma para un periodo de tiempo relativamente más largo. La cantidad en porcentaje del extracto de própolis contenido en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,02 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 10 % (P/v), basándose en el volumen total de la formulación.

En un aspecto adicional de la presente invención, una formulación de acuerdo con la presente invención comprende además un extracto de *Zingiber officinale* además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea* y própolis.

El jengibre, *Zingiber officinale*, es una hierba medicinal que contiene aceites esenciales eterificados que contienen zingibereno, zingiberol, gingerol y shogol, y ha sido utilizado en todo el mundo desde tiempos muy tempranos. El jengibre es un preventivo contra el cáncer basándose en detener la actividad del virus Epstein-barr. El 6-gingerol y 6-paradol, entre los agentes activos del jengibre, son eficaces para detener la leucemia promielocítica al afectar la síntesis de ADN. También tiene efecto anti-inflamatorio, es eficaz contra la artritis y el dolor de cabeza, y es bacteriostático. Se utiliza además contra la náusea, espasmos y fiebre en los niños. Basándose en su efecto antiséptico, también se utiliza contra la gastroenteritis e incluso contra la intoxicación alimentaria. Previene la coagulación de la sangre y tiene efecto fluidificante en la sangre. Favorece el sistema cardiovascular al hacer las plaquetas menos adhesivas, esto a su vez provoca una disminución en los problemas del sistema de circulación. Es

apetitoso y se usa contra el estreñimiento. Al mismo tiempo, tiene efectos térmicos y calmantes en la tos, la gripe, el resfriado y otras enfermedades de las vías respiratorias.

5 Cuando una formulación de acuerdo con la presente invención comprendía además el extracto de *Zingiber officinale* descrito anteriormente además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea* y própolis, se encontró que el extracto de *Zingiber officinale* impedía los cambios físicos resultantes de microorganismos nocivos en la formulación. Basándose en su efecto antiséptico, el extracto de *Zingiber officinale* impide la reproducción y/o proliferación de microorganismos en la formulación, con el fin de retrasar la aparición de cambios en las propiedades físicas tales como el color, sabor, olor, pH, etc. debido a estos microorganismos y por lo tanto contribuye a mantener la estabilidad física de la formulación durante un periodo de tiempo relativamente más largo. La cantidad en porcentaje del extracto de *Zingiber officinale* contenida en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,05 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,2 % y 10 % (P/v), basándose en el volumen total de la formulación.

15 Sin embargo, cuando se añade el extracto de *Zingiber officinale* a dicha formulación, el sabor de la formulación se deteriora notablemente y se vuelve amargo. Cuando, por otra parte, se añadió también extracto de *Glycyrrhiza glabra* a dicha formulación además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea*, própolis y *Zingiber officinale*, se encontró sorprendentemente que se mejoró el sabor de la formulación y de acuerdo con esto la adherencia al tratamiento del paciente. Por lo tanto, la adición del extracto de regaliz a dicha formulación da como resultado una mejora del sabor de la formulación de una manera natural de modo que las cantidades de edulcorantes sintéticos a añadir a la formulación se minimizan o se evitan por completo. La cantidad en porcentaje de *Glycyrrhiza glabra* contenida en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,01 % y 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,1 % y 10 % (P/v), basándose en el volumen total de la formulación.

25 En otro aspecto de la presente invención, una formulación de acuerdo con la presente invención comprende además extracto de raíz de *ginseng* (preferentemente *Panax ginseng*) además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea*, própolis, *Zingiber officinale* y *Glycyrrhiza glabra*.

30 La raíz de *ginseng* se cosecha después de un período de cultivo de 6 años y esta parte de la planta se utiliza con fines terapéuticos. Comprende saponinas (derivados de dammarano y oleanano, ginsenósidos), derivados de poliactileno, polisacáridos. Los efectos del *ginseng* en el cuerpo no son locales y por lo tanto uno de los beneficios del *ginseng* es que fortalece el cuerpo y ayuda a equilibrar los sistemas del cuerpo entero. El *ginseng* es un antioxidante y mejora de forma importante el sistema inmune, aumentando el número de células del sistema inmunológico en el cuerpo. Es útil en el tratamiento de bronquitis, asma y problemas de circulación. De acuerdo con un estudio realizado por científicos estadounidenses, el riesgo de gripe de los individuos que reciben dos cápsulas de 200 mg de *ginseng* al día se redujo en un 31 %. En experimentos de laboratorio y en animales, se estableció que era eficaz contra los cánceres de próstata, estómago, riñón, hígado, intestino grueso, cerebro y pulmón. Previno el desarrollo de cáncer en animales con cáncer de próstata inducido.

40 Cuando una formulación de acuerdo con la presente invención comprende además extractos de raíz de *ginseng* que tienen las características anteriores además de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea*, própolis, *Zingiber officinale* y *Glycyrrhiza glabra*, se encontró que los extractos de raíz de *ginseng* contribuyeron a mantener la estabilidad física de la formulación durante un periodo de tiempo relativamente más largo. Más específicamente, se encontró que la propiedad antioxidante del extracto de raíz de *ginseng* añadido para contribuir al efecto terapéutico de la formulación impidió que se produjeran en la formulación eventos oxidantes y a que se influyera negativamente en las propiedades físicas de la formulación tales como el pH, sabor, olor, apariencia, homogeneidad, etc. y por lo tanto contribuyó a mantener la estabilidad física de la formulación durante un periodo de tiempo relativamente más largo. La cantidad en porcentaje del extracto de raíz de *ginseng* contenido en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,05 % y 60 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 50 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,5 % y 40 % (P/v), basándose en el volumen total de la formulación.

55 La cantidad en porcentaje del ingrediente respectivo de acuerdo con la presente invención se haya calculando la cantidad basada en gramos del ingrediente respectivo por 100 ml de formulación.

60 En un aspecto adicional de la presente invención, dicha formulación comprende además al menos un excipiente además de los extractos herbáceos antes mencionados como agentes activos. De acuerdo con esto, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende rellenos, disolventes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.

65 Es probable que el (los) excipiente (s) contenido (s) en una formulación interactúe con los extractos herbáceos utilizados como agentes activos y/o entre sí, de manera que se inflencie las propiedades, eficiencia y/o estabilidad de la formulación de manera positiva o negativa. Por esta razón, la selección de los excipientes para una formulación de acuerdo con la presente invención se ha de hacer con mucho cuidado, teniendo en cuenta el objeto

de la presente invención.

Los rellenos 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, sacarosa, sorbitol, xilitol, dextrosa, fructosa, maltitol, azúcar de potasio, aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, lactosa anhidra o secada por pulverización, manitol, almidón, celulosa (preferentemente celulosa microcristalina), y las mezclas de los mismos; en el que el relleno preferente es sorbitol.

Los rellenos se usan en formulaciones líquidas orales como medio dispersante. También se pueden usar rellenos para ajustar la concentración y mejorar la reproducibilidad de una formulación. Estos excipientes se usan en formulaciones líquidas orales preferentemente en forma de solución.

El sorbitol tiene también algunas propiedades físicas y químicas que lo hacen ideal para ser seleccionado como un relleno adecuado para usar 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 la viscosidad de la misma. Además de todas estas características, el sorbitol también se utiliza como edulcorante en formulaciones farmacéuticas.

En una formulación de acuerdo con la presente invención, se encontró que cuando el sorbitol estaba contenido en una cantidad entre un 1 % y 60 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación, contribuyó tanto a mejorar el sabor de la formulación, como a la prevención de la cristalización de la misma de manera que se mantuvo la homogeneidad y la claridad de la formulación. La cantidad en porcentaje de sorbitol contenida en una formulación de acuerdo con la presente invención está preferentemente entre un 5 % y 30 % (p/v) y particularmente preferentemente entre un 10 % y 25 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.

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 de sodio, fosfato de tricalcio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfatos de calcio, fosfatos de calcio carbonatado, hidróxido de magnesio y los hidratos de los mismos y las mezclas de los mismos, en los que los agentes reguladores del pH preferentes son monohidrato de ácido cítrico y citrato de sodio dihidratado.

De acuerdo con la presente invención, se observó que ajustar la proporción en peso de citrato de sodio dihidratado respecto a monohidrato de ácido cítrico contenido en dicha formulación a 1: 2 y manteniendo por lo tanto el pH a un nivel ácido contribuyó a mejorar el sabor de la formulación y a mantener la estabilidad física de la formulación, basándose en un pH constante. La cantidad en porcentaje de monohidrato de ácido cítrico en dicha formulación está entre un 0,01 % y 1 % (p/v), preferentemente entre un 0,02 % y 0,5 % (p/v), más preferentemente entre un 0,03 % y 0,2 % basándose en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje de citrato de sodio dihidratado está entre un 0,005 % y 0,5 % (p/v), preferentemente entre un 0,01 % y 0,25 %, y más preferentemente entre un 0,015 % y 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.

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 las sales de los mismos (por ejemplo sodio, potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado y hidroxianisol butilado, y las mezclas de los mismos.

En este caso, se encontró sorprendentemente que se evitó la necesidad de incluir un conservante en dicha formulación debido a las características de estos extractos, particularmente las características antibacterianas, antivíricas y/o antioxidantes de los mismos, cuando los porcentajes indicados anteriormente de extractos herbáceos A una formulación de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, cuando una formulación de acuerdo con la presente invención comprende los porcentajes de extractos herbáceos indicados anteriormente, la estabilidad física de la misma se puede mantener durante más tiempo sin contener un conservante y se puede obtener 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, plátano, guinda, limón, etc. aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina y etilvainillina y mezclas de los mismos, en las que el agente aromático preferente es eucalipto.

Cuando se utilizó eucalipto como agente aromático como se ha indicado anteriormente, se observó que el eucalipto proporcionaba un efecto favorecedor sobre la acción de la formulación basándose en los efectos refrescantes y suavizantes del olor de eucalipto y que los pacientes que recibían estas formulaciones experimentaban también un alivio instantáneo así como una reducción en 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 la adherencia al

tratamiento del paciente y que se aceleraba el proceso en el que los pacientes que usaban esta formulación cumplían con el tratamiento. La cantidad en porcentaje de eucalipto utilizada como agente aromático de acuerdo con la presente invención está entre un 0,01 % y 5 % (p/v), preferentemente entre un 0,03 % y 3 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 2 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.

5 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 de sodio, 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 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,005 % y 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,005 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.

15 Los disolventes adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan de entre un grupo que comprende, pero no se limita a, propilenglicol, glicerina, agua, etanol, alcohol isopropílico y disolventes similares polares solubles en agua y no polares insolubles en agua, o las mezclas de los mismos. Para 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 ha de estar constituida por un disolvente.

20 Una formulación de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente propilenglicol, glicerina, agua o etanol, o una mezcla de los mismos como disolvente. Cuando la cantidad en porcentaje de etanol contenida como disolvente en una formulación de acuerdo con la presente invención está entre un 0,5 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,5 % y 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 1 % y 10 % (p/v), se encontró que tenía un efecto creciente sobre la solubilidad del extracto de *Echinacea purpurea*, y por lo tanto desempeñó un papel preventivo contra la formación de precipitados. La formulación comprende además agua, propilenglicol y glicerina como un disolvente, además de etanol. La proporción en peso de propilenglicol respecto a glicerina en la formulación está entre 100:1 y 1:90; preferentemente entre 10:1 y 1:20, y más preferentemente entre 2:1 y 1:5.

25 La formulación de acuerdo con la presente invención se puede usar como una formulación farmacéutica y/o fitoterapéutica, o alternativamente como suplemento alimenticio.

30 De acuerdo con la presente invención, todos los extractos herbáceos contenidos en la formulación se pueden obtener de la propia, hoja, flor, raíz o de la semilla de las mismas.

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

40 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 respiratorias agudas y crónicas, resfriado, faringitis, angina, sinusitis aguda bronquitis, amigdalitis, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación aguda y crónica de las vías respiratorias, infecciones respiratorias de vías altas y bajas, enfermedades bronquiales inflamatorias agudas y crónicas, infecciones del oído, nariz y garganta y otras enfermedades de las vías respiratorias bacterianas y víricas. Adicionalmente, la formulación de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en el alivio y/o eliminación de los síntomas resultantes de dichas enfermedades, en el estímulo del sistema inmune, así como utilizarse como un expectorante, un agente antiinflamatorio, agente antibacteriano y agente antiviral, y en aliviar los síntomas como la tos y el dolor de garganta.

45 Una formulación de acuerdo con la presente invención preferentemente en una forma de dosificación oral líquida que comprende agentes herbáceos y que tiene una estabilidad física mejorada comprende los siguientes:

- 50 a. 0,05 % a 20 % en peso de extracto *Hedera helix*,  
 b. 0,05 % a 30 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,  
 c. 0,1 % a 80 % en peso de extracto de *Echinacea purpurea*,  
 d. 1 % a 60 % en peso de propilenglicol,  
 e. 2 % a 90 % en peso de glicerina.  
 f. 0,01 % a 1 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,  
 55 g. 0,005 % a 0,5 % en peso de citrato de sodio dihidratado,  
 h. 1 % a 60 % en peso de sorbitol.  
 i. 0,01 % a 2 % en peso de sucralosa.  
 j. 0,01 % a 10 % en peso de glicirricinato de amonio,  
 k. 0,5 % a 30 % en peso de etanol.  
 60 l. 1,0 % a 5 % en peso de eucalipto,  
 m. suficiente cantidad de agua para dar un volumen total de 100 ml.

En un aspecto preferente de la presente invención, la formulación antes mencionada comprende los siguientes:

- 65 a. 0,1 % a 15 % en peso de extracto *Hedera helix*,  
 b. 0,1 % a 20 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,  
 c. 0,5 % a 60 % en peso de extracto de *Echinacea purpurea*,

- d. 5 % a 30 % en peso de propilenglicol,
- e. 4 % a 60 % en peso de glicerina.
- f. 0,02 % a 0,5 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,
- g. 0,01 % a 0,25 % en peso de citrato de sodio dihidratado,
- 5 h. 5 % a 30 % en peso de sorbitol.
- i. 0.01 % a 2 % en peso de sucralosa.
- j. 0,01 % a 10 % en peso de glicirrizinato de amonio,
- k. 0.5 % al 15 % en peso de etanol.
- l. 0.03 % al 3 % en peso de eucalipto.
- 10 m. suficiente cantidad de agua para dar un volumen total de 100 ml.

En otro aspecto preferente de la presente invención, la formulación antes mencionada comprende los siguientes:

- a. 0,25 % a 10 % en peso de extracto *Hedera helix*,
- b. 0,2 % a 15 % en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- 15 c. 0,5 % a 40 % en peso de extracto de *Echinacea purpurea*,
- d. 10 % a 30 % en peso de propilenglicol,
- e. 10 % a 45 % en peso de glicerina.
- f. 0,03 % a 0,2 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,
- g. 0,015 % a 0,1 % en peso de citrato de sodio dihidratado,
- 20 h. 10 % a 25 % en peso de sorbitol.
- i. 0.01 % a 2 % en peso de sucralosa.
- j. 0,01 % a 10 % en peso de glicirrizinato de amonio,
- k. 1 % a 10 % en peso de etanol.
- l. 0.05 % al 2 % en peso de eucalipto.
- 25 m. 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 basada en gramos de ese ingrediente por 100 ml de formulación.

- 30 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. añadir todos los disolventes a un recipiente de producción y agitar la mezcla resultante hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A),
  - b. añadir ingredientes inactivos al recipiente que contiene la mezcla A y agitar la mezcla resultante hasta que se
  - 35 obtiene una mezcla homogénea (mezcla B),
  - c. añadir los extractos herbáceos sucesivamente a la mezcla B obtenida en la etapa precedente y agitar la mezcla resultante hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C),
  - d. convertir la mezcla C obtenida en una forma de dosificación adecuada y rellenar en envases.
- 40 Otro procedimiento preferente de la presente invención para preparar una formulación de acuerdo con la presente invención que está preferentemente en una forma de dosificación oral líquida comprende las siguientes etapas:
  - a. añadir todos los disolventes a un recipiente de producción y agitar la mezcla resultante hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A),
  - b. añadir ingredientes inactivos al recipiente que contiene la mezcla A y agitar la mezcla resultante hasta que se
  - 45 obtiene una mezcla homogénea (mezcla B),
  - c. añadir los extractos herbáceos sucesivamente a la mezcla B obtenida en la etapa precedente y agitar la mezcla resultante hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C),
  - d. someter la mezcla C resultante a filtración y dejar sedimentar,
  - e. Después del período de sedimentación, llenar el producto final resultante en botellas adecuadas.
- 50

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.

#### 55 Estudios experimentales para la evaluación de la estabilidad física

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

- 60 -Formulación 1: Extracto de *Hedera helix* + excipientes
- Formulación 2: Extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides* + excipientes
- Formulación 3: Extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea* + excipientes
- 65 Cada una de las formulaciones anteriores preparadas para el análisis experimental comparativo comprende los mismos excipientes en las mismas cantidades.

Examinar los cambios en las propiedades físicas tales como pH, densidad, viscosidad, color, precipitación, sabor, olor, etc. de las formulaciones bajo 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 una condición térmica y bajo las condiciones definidas en ICH Q1B *Photostability Testing of New Drug Substances and Products* para determinar los cambios físicos de las formulaciones. En periodos de tiempo específicos, se realizan análisis físicos de las formulaciones. Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación que comprende la combinación de extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea* 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**

Las pruebas de estrés térmico se llevan a cabo sobre las formulaciones anteriores que se mantienen en un horno de secado a una temperatura de 50 °C a lo largo de 10 días. Durante el período 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 período de prueba.

**-pH**

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 a lo largo del periodo de prueba. De hecho, los valores de pH de la formulación 3 permanecen casi los mismos a lo largo del período de prueba. Lo que muestra que el valor de pH de la formulación que comprende la combinación de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea* es más estable que el de las otras formulaciones. Sorprendentemente, también ha encontrado que mientras el valor del pH de la formulación se aproxima a 4, el sabor de la formulación se hace mejor, por lo tanto, la formulación 3 tiene el mejor sabor entre las formulaciones.

El aumento ocurrido en los valores de pH de la formulación 1 y de la formulación 2 también conduce a que cambie el sabor de las formulaciones a lo largo del periodo de prueba.

**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	4,16	4,15	4,17	4,15	4,12	4,15	4,15	4,14	4,16	4,18	4,25
Formulación 3	4,05	4,04	4,02	4,04	4,06	4,03	4,01	4,04	4,04	4,06	4,04

H: hora; d: día

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

**-Densidad**

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 a lo largo del periodo de prueba. Como lo mismo en 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 período 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	1,1315 g/ml	1,1398 g/ml
Formulación 3	1,1359 g/ml	1,1365 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	21,1 mP	21,5 mP
Formulación 3	22,0 mP	22,1 mP

d: día

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

#### -Precipitación

Como se muestra en la tabla 4 aunque la precipitación se observa en la formulación que comprende *Hedera helix* (formulación 1) la adición de *Pelargonium sidoides* y/o *Echinacea purpurea* a la formulación que comprende *Hedera helix* impide la precipitación y proporciona a la formulación 2 y la formulación 3 el tener una apariencia clara y mantener esta claridad a lo largo del 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 a lo largo del periodo de prueba, se realiza por el mismo analista. Adicionalmente, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo terreno que es un suelo plano blanco iluminado con una luz de destello 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* sola (formulación 1), no se observa ningún cambio de color en la formulación que comprende la combinación de *Pelargonium sidoides* y *Hedera helix* (formulación 2) ni en la formulación que comprende la combinación de *Pelargonium sidoides*, *Hedera helix* y *Echinacea purpurea* (formulación 3) a lo largo del 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	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo				
Formulación 2	marrón										
Formulación 3	marrón oscuro										

*h*: hora; *d*: día

Este análisis físico para determinar si la precipitación se ha producido o no en las formulaciones a lo largo del periodo de prueba, se realiza por el mismo analista. Adicionalmente, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo terreno que es un suelo plano blanco iluminado con una luz de destello paralela al suelo, y el color de las formulaciones se decide utilizando 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 se realiza por el mismo analista en el mismo ambiente sin olor 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 ( $50^{\circ}\text{C}$ ), la formulación 3 es menos afectada por la temperatura en comparación con las otras formulaciones, y por lo tanto, la estabilidad física de la formulación 3 permanece estable a lo largo del 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 bajo las condiciones definidas en ICH Q1B *Photostability Testing of New Drug Substances and Products*. Durante el periodo de prueba se utilizan dos condiciones diferentes definidas en la directriz: las formulaciones iniciales se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con  $200\text{ Wh/m}^2$  a una temperatura constante ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 4 horas

(parámetro ICH 1). Después de llevar a cabo los análisis físicos de las formulaciones, estas formulaciones se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con 1,2 millones de horas lux a una temperatura constante (25°C) durante 10 horas (parámetro ICH-1).

- 5 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 es menos afectada por el estrés a la luz 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 periodos de prueba.

10 **Tabla 6: Fotoestabilidad de las formulaciones**

	Parámetro ICH-1				Parámetro ICH-2			
	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color
Formulación 1	4,39	1,129 2	+	marrón claro	4,51	1,1396	+	amarillo claro
Formulación 2	4,19	1,131 6	-	marrón	4,25	1,1312	-	marrón
Formulación 3	4,07	1,132 4	-	marrón oscuro	4,05	1,1321	-	marrón oscuro

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

20 La presente invención se describirá además en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención y deben ser considerados a la luz de la anterior divulgación detallada.

#### 25 Ejemplo 1

25 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añaden respectivamente extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea* y se agitan 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 botellas adecuadas.

Ingredientes	CANTIDAD, %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,03 % - 3 %
Agua	c.s.

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

#### 35 Ejemplo 2

40 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añaden respectivamente extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Echinacea purpurea* y se agitan 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 botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

### Ejemplo 3

- 5 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* y se agitan 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
- 10 resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 % - 20 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	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

- 15 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* y se agitan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla
- 20 resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,10 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

#### Ejemplo 5

- 5 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade respectivamente el extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Echinacea purpurea* y el extracto de *Zingiber officinale* y se agitan 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
- 10 final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato 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 6

- 15 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade respectivamente el extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Echinacea purpurea* y el extracto de *Zingiber officinale* y se agitan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La
- 20 mezcla resultante se somete a filtración y se deja sedimentar. Después del período de sedimentación, el producto final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,20 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

#### Ejemplo 7

- 25 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea* y
- 30 extracto de própolis 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 botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de própolis	0,02 % - 30 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato 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)

### 5 Ejemplo 8

Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea* y extracto de própolis 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 periodo de sedimentación, el producto final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de própolis	0,05 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

### 15 Ejemplo 9

Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea*, extracto de própolis y *Zingiber officinale* 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 periodo de sedimentación, el producto final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de própolis	0,02 % - 30 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato 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 10

- 5 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea*, extracto de própolis y *Zingiber officinale* 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
- 10 final resultante se introduce en botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de própolis	0,05 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,20 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

#### Ejemplo 11

- 15 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea*, extracto de própolis, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* y se agita a alta velocidad hasta
- 20 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 botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de própolis	0,02 % - 30 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 % - 20 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato 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 12**

5 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea*, extracto de própolis, extracto de *Zingiber officinale* 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 botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de própolis	0,05 % - 10 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,10 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,20 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

**Ejemplo 13**

15 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se agitan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade respectivamente el extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Echinacea purpurea*, el extracto de própolis, el extracto de *Zingiber officinale*, el extracto de *Glycyrrhiza glabra* y el extracto de raíz de *ginseng* y se agitan a alta velocidad hasta obtener 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 botellas adecuadas.

20

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1 % - 80 %
Extracto de própolis	0,02 % - 30 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 % - 20 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05 % - 20 %
Extracto de raíz de <i>ginseng</i>	0,05 % - 60 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	2 % - 90 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Citrato de sodio dihidratado	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrinato 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 14**

25 Los disolventes se agitan en un mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los 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 *Echinacea purpurea*, extracto de própolis, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de raíz de *ginseng* y se

## ES 2 634 149 T3

agita a alta velocidad hasta obtener 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 botellas adecuadas.

<b>Ingredientes</b>	<b>CANTIDAD, %</b>
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2 % - 15 %
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5 % - 40 %
Extracto de própolis	0,05 % - 10 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,10 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,20 % - 10 %
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25 % - 10 %
Extracto de raíz de <i>ginseng</i>	0,50 % - 40 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	10 % - 45 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Citrato de sodio dihidratado	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirrizinato de amonio	0,01 % - 10 %
Etanol	1 % - 10 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Echinacea purpurea*.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de *Echinacea purpurea* es inferior a un 80 % (p/v), preferentemente inferior a un 60 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,5 % y 40 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación.
- 10 3. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en la que la proporción en peso del extracto de *Echinacea purpurea* respecto al extracto de *Pelargonium sidoides* está entre 1:0,1 y 1:35, preferentemente entre 1:0,2 y 1:25 y más preferentemente entre 1:0,6 y 1:18.
- 15 4. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que la proporción en peso del extracto de *Hedera helix* 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.
- 20 5. La formulación de acuerdo con 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.
- 25 7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha formulación se presenta preferentemente en una forma de dosificación oral líquida, más preferentemente en forma de un jarabe.
8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además al menos uno del própolis, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale* y extractos de raíz de *ginseng*.
- 30 9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además preferentemente extracto de própolis.
10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de própolis está entre un 0,02 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.
- 35 11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además preferentemente extracto de própolis y extracto de *Zingiber officinale*.
- 40 12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de própolis está entre un 0,02 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación, mientras que la cantidad en porcentaje del extracto de *Zingiber officinale* está entre un 0,05 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,2 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.
- 45 13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además preferentemente extracto de própolis, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*.
14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de própolis está entre un 0,02 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación; la cantidad en porcentaje del extracto de *Zingiber officinale* está entre un 0,05 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,2 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación; y la cantidad en porcentaje del extracto de *Glycyrrhiza glabra* está entre un 0,01 % y 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,1 % y 10 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación.
- 50 55 15. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además preferentemente extracto de própolis, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de raíz de *ginseng*.
- 60 16. La formulación de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la cantidad en porcentaje del extracto de própolis está entre un 0,02 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,05 % y 10 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación; la cantidad en porcentaje del extracto de *Zingiber officinale* está entre un 0,05 % y 30 % (p/v), preferentemente entre un 0,1 % y 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,2 % y 10 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación; la cantidad en porcentaje del extracto de *Glycyrrhiza glabra* está entre un 0,01 % y 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,05 % y 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,1 % y 10 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación; y la cantidad en porcentaje del extracto de raíz de *ginseng* está entre un 0,05 % y 60 % (p/v), preferentemente entre un
- 65

0,1 % y 50 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,5 % y 40 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación.

- 5 17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende rellenos, solventes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.