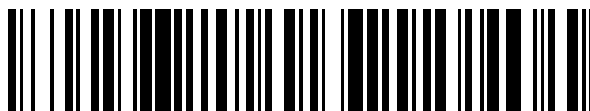


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 716**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185	(2006.01) A61K 36/28	(2006.01)
A61K 36/61	(2006.01) A61K 36/484	(2006.01)
A61K 36/25	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01) A61K 35/644	(2015.01)
A61P 11/00	(2006.01)	
A61K 36/906	(2006.01)	
A61K 35/64	(2015.01)	
A61K 36/9068	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013** **PCT/EP2013/071766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014** **WO14060539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013** **E 13788696 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 2908834**

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

30 Prioridad:

18.10.2012 TR 201212044
18.10.2012 TR 201212023
18.10.2012 TR 201212042

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2017

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:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 643 716 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 novedosas que comprenden extractos herbáceos

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 *Zingiber officinale*.

La presente invención también se refiere a un método para la preparación de una formulación que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Zingiber officinale* y su uso de dicha formulación en mamíferos, especialmente en seres humanos, para el tratamiento, prevención de una diversidad de enfermedades respiratorias o el alivio y/o eliminación de los síntomas de las mismas.

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).

Particularmente desde finales de los años 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 se han usado ampliamente 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 el mismo, 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 incluso distinguir sustancias con características muy similares hasta tal punto que incluso las proteínas que tienen un aminoácido diferente pueden ser distinguidas 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. Por consiguiente, 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.

El jengibre, *Zingiber officinale*, también se llama "hierba de calentamiento" y se ha usado durante mucho tiempo como una importante hierba medicinal. Comprende aceites esenciales con éter que comprende Zingibereno, Zingiberol, Gingerol y Shogol. Los aceites esenciales contenidos que se mezclan con terpenoides dan el sabor y el aroma especiales del jengibre. Las sustancias amargas sin aceites esenciales que hacen que la boca se sienta caliente son gingerol y zingeron.

El jengibre tiene un amplia área de uso. 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 mediante la alteración de 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 las náuseas, espasmos y fiebre en los niños. Basándose en su efecto antiséptico, se usa infecciones del estómago e intestino e incluso contra la intoxicación alimentaria. También previene la coagulación de la sangre y tiene efecto fluidificante en la sangre. Favorece el sistema cardiovascular al hacer las plaquetas menos adherentes, esto a su vez provoca una disminución en los problemas del sistema circulatorio. Es apetitoso y también puede usarse contra el estreñimiento. Además de estos, tiene un efecto calentador y sedante en la tos, la gripe, el resfriado y otras enfermedades del sistema respiratorio.

En la técnica anterior, se describen muchas formulaciones, que comprenden agentes herbáceos o combinaciones de agentes herbáceos. Por ejemplo, el documento WO2009/011498 A1 describe una composición para el tratamiento de la infección en forma de un jarabe que comprende *Pelargonium sidoides*; el documento EP1829548 A1 describe una composición que comprende un extracto de *Pelargonium sidoides*; KEMMERICH BERND al.: "Eficiencia y tolerabilidad de una combinación de extracto fluido de tomillo hojas de hiedra comparado con placebo en adultos que sufren de bronquitis aguda con tos productiva. Un estudio prospectivo, doble ciego controlado con placebo" (ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, Acv EDITO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 56, nº 9, 1 de enero de 2006, páginas 652-660) describe el uso de la combinación de extractos herbáceos de tomillo y hojas de hiedra para el tratamiento de la bronquitis aguda; FAZIO S et al.: "Tolerancia, seguridad y eficacia del extracto de *Hedera helix* en enfermedades bronquiales inflamatorias en condiciones de práctica clínica: Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, post-comercialización en 9657 pacientes", (PHYTOMEDICINE, GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE, vol.16, nº 1, 2009, páginas 17-24) describe una composición en forma de un jarabe que comprende extracto seco de *Hedera helix*; HOFFMANN D et al.: "Eficacia del extracto seco de hojas de hiedra en niños con asma bronquial - revisión de ensayos controlados aleatorios", (PHYTOMEDICINE, GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE, vol.10, nº 2-3, 2003, páginas 213-220) describe una composición que comprende hojas secas de hiedra para el tratamiento de la obstrucción crónica de las vías respiratorias en niños que sufren asma bronquial. Aunque hay un gran número de formulaciones que comprenden la combinación de sustancias herbáceas, los efectos de una formulación que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Pelargonium sidoides* has sido hasta ahora desconocidos.

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 el producto preparado a partir de una fuente herbácea se utilice en medicina, debe prepararse a partir de un extracto eficaz y estandarizado, los resultados farmacológicos, clínicos y toxicológicos de los mismos deben ser establecidos, así como se debe determinar la estabilidad del producto. Por tanto, tiene gran importancia tener una buena estabilidad para que un producto, producido a partir de fuentes herbáceas, 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 han dado una importancia considerable a la estabilidad química de los productos farmacéuticos en lugar de su estabilidad física y han llevado a cabo muchos estudios en este sentido. Sin embargo, en muchos casos han demostrado cómo los cambios en la estructura física de los productos son importantes para la calidad del producto y para la durabilidad de sus propiedades tecnológicas, microbiológicas y biofarmacéuticas. 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 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 incluyen considerablemente

en el cumplimiento 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.

5 Sin embargo, es muy difícil proporcionar las condiciones descritas anteriormente en las formulaciones que comprenden sustancias herbáceas. Debido a algunas propiedades químicas, biológicas y físicas características de las sustancias herbáceas usadas en la formulación, se encuentran algunos problemas en la obtención de una formulación que comprende dichas sustancias, así como que tenga una buena estabilidad física y propiedades físicas ideales en cuanto al cumplimiento del paciente.

10 Las propiedades físicas y la estabilidad física de la formulación se ven afectadas directamente por los rasgos característicos de las sustancias herbáceas comprendidas en la misma. La sustancia herbácea comprendida en la formulación que tiene propiedades físicas tales como un mal sabor, un mal olor, un mal color, que se oxida fácilmente y proporciona un medio adecuado para la reproducción de microorganismos, afecta de forma adversa a la estabilidad física y a las propiedades físicas de dicha formulación. Además, en el caso de que una formulación comprenda una combinación de agentes herbáceos, una selección correcta de los agentes herbáceos es de gran
15 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 tenga propiedades físicas ideales en términos de cumplimiento por parte del paciente.

20 En detalle, existe una necesidad en el estado de la técnica de una formulación que comprenda extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Zingiber officinale*, y que tenga propiedades físicas ideales para asegurar un alto cumplimiento del tratamiento por el paciente y una buena estabilidad física, así como a un método para preparar esta formulación, que es simple, rentable y ahorra tiempo.

Objeto de la invención

25 El objeto principal de la presente invención es proporcionar nuevas formulaciones que comprendan extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*, superen los problemas mencionados anteriormente y tengan ventajas sobre dichos problemas.

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

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale* con una buena estabilidad física.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprenda extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale* con una apariencia clara y homogénea.

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

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso simple, económico y que ahorre tiempo para la preparación de formulaciones que comprenden extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*.

40 Descripción 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 tanto, si se mantiene o no la estabilidad física, se evalúa determinando los cambios en diversas propiedades físicas del producto durante el proceso de desarrollo de la formulación. Propiedades tales como el color, olor, sabor, pH, claridad, viscosidad, homogeneidad, densidad están
45 entre las propiedades físicas de un producto farmacéutico son las propiedades físicas básicas que juegan papel en la evaluación de su estabilidad física.

Sorprendentemente, en los estudios de estabilidad física llevados a cabo durante el desarrollo de una formulación herbácea que comprende extracto de *Hedera helix* y extracto de *Pelargonium sidoides* adecuado para fines médicos, se encuentra que en el caso de añadir otra sustancia herbácea, *Zingiber officinale*, en la formulación, se mejora la
50 estabilidad física del producto y, por lo tanto, se mantuvieron durante un tiempo más largo propiedades físicas tales como el color, el olor, el sabor, el pH, la claridad, la viscosidad, la uniformidad y la densidad de la misma en el momento de preparar la formulación, de tal manera que la estabilidad física se mantuvo también.

En otras palabras, se observa que las propiedades físicas de la formulación que comprenden extractos de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*, tales como el color, el olor, el sabor, la

densidad, la claridad, la homogeneidad, la viscosidad y el pH, tenidas en cuenta cuando se evalúa la estabilidad física de la misma se mantienen durante períodos más largos en comparación con los de la formulación que comprende únicamente extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*.

Sin embargo, de nuevo sorprendentemente, cuando se añade más de 30% (p/v) de extracto de *Zingiber officinale* basado en el volumen total de formulación a la formulación que comprende extractos de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides*, se observa que se forma precipitado. Esto, a su vez, influye negativamente en la apariencia, homogeneidad y claridad de la formulación. Sin embargo, de nuevo sorprendentemente, cuando se añade menos de 30% (p/v) de extracto de *Zingiber officinale* basado en el volumen total de formulación a la formulación de acuerdo con la presente invención, se observa que no se forma precipitado. Por consiguiente, la presente invención, con más detalle, es una formulación que comprende extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Zingiber officinale*, donde la cantidad porcentual del extracto de *Zingiber officinale* comprendida en la misma es inferior al 30% (p/v) basado 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 una forma de realización preferida de la presente invención, la cantidad porcentual del extracto de *Zingiber officinale* en la formulación basada en el volumen total de la formulación es menor de 20% (p/v), más preferiblemente entre 0,1% y 4% (p/v), por ejemplo, entre 0,1% y 3,8%; entre 0,1% y 3,5%; entre 0,1% y 3,2%; entre 0,1% y 3%; entre 0,1% y 2,8%; entre 0,1% y 2,5%; entre 0,1% y 2,2%; entre 0,1% y 2%; entre 0,1% y 1,8%; entre 0,1% y 1,5%; entre 0,1% y 1,2%; entre 0,1% y 1%; entre 0,2% y 3,8%; entre 0,2% y 3,5%; entre 0,2% y 3,2%; entre 0,2% y 3%; entre 0,2% y 2,8%; entre 0,2% y 2,5%; entre 0,2% y 2,2%; entre 0,2% y 2%; entre 0,2% y 1,8%; entre 0,2% y 1,5%; entre 0,2% y 1,2%; entre 0,2% y 1%; entre 0,3% y 3,8%; entre 0,3% y 3,5%; entre 0,3% y 3,2%; entre 0,3% y 3%; entre 0,3% y 2,8%; entre 0,3% y 2,5%; entre 0,3% y 2,2%; entre 0,3% y 2%; entre 0,3% y 1,8%; entre 0,3% y 1,5%; entre 0,3% y 1,2%; entre 0,3% y 1%; entre 0,4% y 3,8%; entre 0,4% y 3,5%; entre 0,4% y 3,2%; entre 0,4% y 3%; entre 0,4% y 2,8%; entre 0,4% y 2,5%; entre 0,4% y 2,2%; entre 0,4% y 2%; entre 0,4% y 1,8%; entre 0,4% y 1,5%; entre 0,4% y 1,2%; entre 0,4% y 1%; entre 0,5% y 3,8%; entre 0,5% y 3,5%; entre 0,5% y 3,2%; entre 0,5% y 3%; entre 0,5% y 2,8%; entre 0,5% y 2,5%; entre 0,5% y 2,2%; entre 0,5% y 2%; entre 0,5% y 1,8%; entre 0,5% y 1,5%; entre 0,5% y 1,2%; entre 0,5% y 1%.

De acuerdo con el ámbito de la presente invención, la cantidad porcentual del extracto de *Zingiber officinale* representa una cantidad basada en gramos del extracto de *Zingiber officinale* por 100 ml de formulación.

Sorprendentemente, en la formulación de acuerdo con la presente invención, cuando el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Hedera helix* se usan en proporciones en peso específicas, es decir, cuando la relación en peso del extracto de *Zingiber officinale* al extracto de *Hedera helix* está entre 1:0,1 y 1:50, se observa un efecto sinérgico sobre la estabilidad física de dicha formulación. Por lo tanto, el mantenimiento de la calidad, fiabilidad y duración de la formulación durante períodos más largos se proporciona con la formulación de la presente invención que tiene una estabilidad física mejorada.

Por consiguiente, en la formulación de acuerdo con la presente invención, la relación en peso del extracto de *Zingiber officinale* respecto a extracto de *Hedera helix* está entre 1:0,1 y 1:50, preferentemente entre 1:0,2 y 1:25 y más preferentemente entre 1:0,6 y 1:15.

En la formulación de acuerdo con la presente invención administrada por vía oral en forma de jarabe, la cantidad porcentual del extracto de *Hedera helix* basada en el volumen total de la formulación está entre 0,05% y 20% (p/v), preferiblemente entre 0,1% y 15% (p/v), más preferiblemente entre 0,25% y 10% (p/v); la cantidad porcentual del extracto de *Pelargonium sidoides* basada en el volumen total de la formulación está entre 0,05% y 30% (p/v), preferiblemente entre 0,1% y 20% (p/v), y más preferiblemente entre 0,2% y 15% (p/v). En este caso, la cantidad porcentual del extracto *Hedera helix* es la cantidad en gramos del extracto *Hedera helix* contenida en 100 ml de formulación; la cantidad porcentual del extracto *Pelargonium sidoides* es la cantidad en gramos del extracto de *Pelargonium sidoides* contenida en 100 ml de formulación.

En otro aspecto de la invención, la relación en peso del extracto *Hedera helix* respecto del extracto de *Pelargonium sidoides* contenido en la formulación de acuerdo con la presente invención está entre 1:0,1 y 1:45, preferiblemente entre 1:0,25 y 1:25, más preferiblemente entre 1:0,5 y 1:15.

En las formulaciones según la presente invención que comprenden extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale* en la cantidad y proporciones mencionadas anteriormente, las propiedades de sabor, olor, aspecto, viscosidad, pH y claridad en comparación con las formulaciones que comprenden únicamente extracto de *Hedera helix* y el extracto de *Pelargonium sidoides* no cambia durante períodos más largos y, por lo tanto, la estabilidad física se mantiene durante más tiempo.

En otro aspecto, la formulación que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale* se puede administrar por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual y tópica.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la formulación se administra por vía oral. Sin embargo, los lactantes, los niños, los ancianos o los pacientes que sufren dificultad para tragar no pueden utilizar fácilmente las formas de dosificación oral sólidas. Por tanto, la formulación de acuerdo con la presente

invención está preferiblemente en forma de dosificación oral líquida, más preferiblemente en forma de jarabe para asegurar un alto nivel de cumplimiento del paciente y una progresión satisfactoria del tratamiento.

En otro aspecto de la presente invención, dicha formulación, además del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides* y el extracto de *Zingiber officinale*, comprende al menos uno de los extractos de propóleo, *Glycyrrhiza glabra* y *Echinacea purpurea* como agentes activos conocidos por ser útiles en el tratamiento, la prevención de diversas enfermedades respiratorias o el alivio y/o la eliminación de sus síntomas y también en el refuerzo del sistema inmunológico.

La formulación de acuerdo con la presente invención, además del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides* y el extracto de *Zingiber officinale*, comprende al menos uno de los extractos de Propóleo, *Glycyrrhiza glabra* y *Echinacea purpurea* preferiblemente en las siguientes relaciones:

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de Propóleo es 6:10:4:1, respectivamente;

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra* es 7:12:5:5, respectivamente;

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Echinacea purpurea* es 7:12:5:8, respectivamente;

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, Propóleo y extracto de *Glycyrrhiza glabra* es 6:10:4:1:4, respectivamente;

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de Propóleo y extracto de *Echinacea purpurea* es 6:10:4:1:7, respectivamente; y

- La relación en peso del extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, *Glycyrrhiza glabra* y extracto de *Echinacea purpurea* es 7:12:5:5:8, respectivamente.

Cuando la presente invención comprende dichos extractos herbáceos con las relaciones mencionadas anteriormente, en comparación con las otras relaciones, las propiedades físicas alcanzan el nivel óptimo en términos de cumplimiento del paciente y se proporciona la estabilidad física de mayor duración.

En otro aspecto de la presente invención, dicha formulación, además de los extractos herbáceos mencionados anteriormente, comprende al menos un excipiente. 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 para ajustar el pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.

Es probable que el excipiente o excipientes contenidos en la formulación puedan afectar positivamente o adversamente las características, eficacia y/o estabilidad de la formulación interactuando con los extractos herbáceos y/o entre sí. Por lo tanto, cuando se lleva a cabo la selección del excipiente para la formulación de acuerdo con la presente invención, se debe tener cuidado y se debe considerar el objeto de la presente invención.

Las cargas adecuadas contenidas en la 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 mezclas de los mismos; en la que la carga es preferentemente sorbitol.

Se usan cargas como medio de dispersión en las formulaciones líquidas orales. Además, se pueden usar para ajustar la concentración de la formulación y mejorar la facilidad de fabricación. Estos excipientes están preferiblemente en forma de solución en las formulaciones líquidas orales.

El sorbitol tiene algunas propiedades físicas y químicas que lo hacen ideal para usarse como una carga adecuada para 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.

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) basada 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 porcentual del sorbitol contenido en la formulación de acuerdo con la presente invención basada en el volumen total de la formulación está preferiblemente entre 5% y 30% (p/v), y más preferiblemente entre 10% y 25% (p/v).

Los agentes para ajustar el pH adecuados contenidos en la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan del 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 monohidratado y citrato de sodio dihidratado.

- 5 Dentro del alcance de la presente invención, en el caso de que la relación en peso del citrato sódico dihidratado respecto al ácido cítrico monohidratado sea 1:2 y, por lo tanto, el nivel de pH se mantenga a niveles ácidos, se observa que contribuye a la mejora en el sabor de la formulación y también el mantenimiento de su estabilidad física debido al valor de pH que permanece constante. La cantidad porcentual del ácido cítrico monohidratado proporcionada en dicha formulación basada en el volumen total de la formulación está entre 0,01% y 1% (p/v),
10 preferiblemente entre 0,02% y 0,5% (p/v) y más preferiblemente entre 0,03% y 0,2%; la cantidad porcentual de citrato sódico dihidratado está entre 0,005% y 0,5% (p/v), preferiblemente entre 0,01% y 0,25%, y más preferiblemente entre 0,015% y 0,1%. El valor de pH de la formulación de acuerdo con la presente invención está entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 3 y 6, y más preferiblemente entre 3,5 y 5,5.

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

- 20 En este caso, se encontró sorprendentemente que cuando se añadieron las cantidades indicadas anteriormente de extractos herbáceos a una formulación de acuerdo con la presente invención, se evitó la necesidad de incluir un conservante en dicha formulación debido a las características de estos extractos, en particular el antibacterianas, antivíricas y/o antioxidantes de los mismos. Por lo tanto, cuando una formulación de acuerdo con la presente invención contiene las cantidades anteriormente indicadas de extractos herbáceos, su estabilidad física puede mantenerse durante un tiempo más largo sin contener un conservante y se puede obtener una formulación más natural en comparación con la formulación que comprende un conservante.

- 25 Los agentes aromáticos adecuados contenidos en la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que comprende, pero no se limita a, aromas de fruta tales como naranja, cereza, fresa, plátano, cereza, limón; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina y etil-vainillina, y mezclas de los mismos; donde el agente aromático preferido es el eucalipto.

- 30 Como se ha mencionado anteriormente, cuando se usa eucalipto como agente aromático, se observa que muestra un efecto de soporte para dicha formulación debido al efecto refrescante y suavizante del olor y los pacientes a los que se administra dicha formulación sienten alivio instantáneo y alivio de los síntomas, así, les ayudó a sentirse mejor en un período más corto de tiempo. También se observa que el cumplimiento del paciente se mejora, así como la adherencia de los pacientes al tratamiento también se acelera debido al efecto de la formulación de acuerdo con la presente invención que comprende eucalipto como el agente aromático. En la presente invención, se obtienen
35 resultados eficaces cuando la cantidad porcentual del eucalipto usado como agente aromático basada en el volumen total de la formulación está entre 0,01% y 5% (p/v), preferiblemente entre 0,03% y 3% (p/v), y más preferiblemente entre 0,05% y 2%.

- 40 Los edulcorantes adecuados contenidos en la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que comprende, pero sin limitación, sucralosa, glicirricinato de amonio, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina o sales de sodio y calcio de sacarina, ciclamato sódico, sacarosa, fructosa, glucosa, sorbitol y mezclas de los mismos. La cantidad porcentual del edulcorante contenido en la formulación de acuerdo con la presente invención basada en el volumen total de la formulación está entre 0,005% y 20% (p/v), preferiblemente entre 0,005% y 15% (p/v), y más preferiblemente entre 0,005% y 10% (p/v).

- 45 Los disolventes adecuados contenidos en la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que comprende, pero no se limita a, disolventes polares solubles en agua tales como propilenglicol, glicerina, agua, etanol, alcohol isopropílico y disolventes no polares insolubles en agua o una mezcla de los mismos. Para la preparación ideal de la formulación de acuerdo con la presente invención, esta comprende al menos 5%, preferiblemente, al menos 15% de disolvente.

- 50 La formulación de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente propilenglicol, glicerina, agua o etanol, o una mezcla de los mismos como disolvente. Cuando la cantidad porcentual de etanol contenida en la formulación de acuerdo con la presente invención como disolvente basada en el volumen total de la formulación está entre 0,5% y 30%, preferiblemente entre 0,5% y 15%, y más preferiblemente entre 1% y 10%, se encuentra que juega un papel en el aumento de la solubilidad del extracto de *Zingiber officinale* y así, evitando la precipitación. Así, en particular, mediante la mejora visual de las propiedades físicas de la formulación, se puede obtener una
55 formulación más clara y más homogénea y se puede aumentar el cumplimiento del paciente. Dicha formulación, además del etanol, comprende también agua, propilenglicol y glicerina como disolvente. La relación en peso de propilenglicol a glicerina contenida en la formulación está entre 100:1 y 1:90, preferiblemente entre 10:1 y 1:20, y más preferiblemente entre 2:1 y 1:5.

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

Todos los extractos herbáceos comprendidos en el contenido de la formulación dentro del alcance de la presente invención se pueden obtener de la cáscara, hoja, flor, raíz o semilla de plantas respectivas.

- 5 Los métodos de la técnica anterior se usan para obtener todos los extractos de acuerdo con la presente invención.

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.

- 10 15 La formulación de acuerdo con la presente invención que comprende extractos herbáceos, que tiene estabilidad física mejorada, preferiblemente en la forma de dosificación oral líquida, comprende:

- a. 0,05% a 20% en peso de extracto de *Hedera helix*,
- b. 0,05% a 30% en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- c. 0,05% a 30% en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
- 20 d. 1% a 60% en peso de propilenglicol,
- e. 2% a 90% en peso de glicerina,
- f. 0,01% a 1% en peso de ácido cítrico monohidratado,
- g. 0,005% a 0,5% en peso de citrato sódico dihidratado,
- h. 1% a 60% en peso de sorbitol,
- 25 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,
- l. 0,01% a 5% en peso de eucalipto,
- m. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

- 30 En otra realización preferida de la presente invención, dicha formulación mencionada anteriormente de acuerdo con la presente invención comprende:

- a. 0,1% a 15% en peso de extracto de *Hedera helix*,
- b. 0,1% a 20% en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- c. 0,1% a 20% en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
- 35 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 ácido cítrico monohidratado,
- g. 0,01% a 0,25% en peso de citrato sódico dihidratado,
- h. 5% a 30% en peso de sorbitol,
- 40 i. 0,01% a 2% en peso de sucralosa,
- j. 0,01% a 10% en peso de glicirricinato de amonio,
- k. 0,5% a 15% en peso de etanol,

- l. 0,03% a 3% en peso de eucalipto,
- m. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

En otra realización preferida de la presente invención, dicha formulación mencionada anteriormente de acuerdo con la presente invención comprende:

- 5 a. 0,25% a 10% en peso de extracto de *Hedera helix*,
- b. 0,2% a 15% en peso de extracto de *Pelargonium sidoides*,
- c. 0,1% a 4% en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
- d. 10% a 30% en peso de propilenglicol,
- e. 10% a 45% en peso de glicerina,
- 10 f. 0,03% a 0,2% en peso de ácido cítrico monohidratado,
- g. 0,015% a 0,1% en peso de citrato sódico dihidratado,
- 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 glicirricinato de amonio,
- 15 k. 1% a 10% en peso de etanol,
- l. 0,05% a 2% en peso de eucalipto,
- m. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

Dentro del ámbito de la presente invención, las cantidades porcentuales de sustancias en peso contenidas en la formulación representan las cantidades de gramos proporcionadas en la formulación de 100 ml.

- 20 De acuerdo con otro objeto de la presente invención, el procedimiento preferido según la presente invención para preparar la formulación comprende las siguientes etapas:
 - a. todos los disolventes se añaden al recipiente de fabricación y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla A),
 - 25 b. se añaden ingredientes inactivos al recipiente que contiene la mezcla A y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla B),
 - c. se añaden sucesivamente los extractos de sustancias herbáceas sobre la mezcla B obtenida en la etapa previa y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C),
 - d. la mezcla obtenida C se convierte en formas de dosificación adecuadas y se introduce en los envases.

- 30 Otro procedimiento preferido de acuerdo con la presente invención para preparar la formulación que está preferiblemente en forma de dosificación oral líquida de acuerdo con la presente invención comprende las siguientes etapas:

- a. todos los disolventes se añaden al recipiente de fabricación y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla A),
- 35 b. se añaden ingredientes inactivos al recipiente que comprende la mezcla A y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla B),
- c. se añaden sucesivamente los extractos de sustancias herbáceas sobre la mezcla B obtenida en la etapa previa y se mezclan hasta obtener una mezcla homogénea (mezcla C),
- d. la mezcla obtenida C se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar,
- e. al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se introduce en frascos adecuados.

- 40 Durante los procesos de fabricación descritos anteriormente, el homogeneizador y el mezclador se hacen funcionar a altas velocidades y el proceso de mezclado se continúa hasta que se obtiene una mezcla homogénea que está libre de masas sólidas.

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 *Zingiber officinale*, en primer lugar, se preparan tres formulaciones de acuerdo con la presente invención. Estas formulaciones comprenden:

- 5 - *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 *Zingiber officinale* + excipientes

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

15 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, el ensayo de esfuerzo se lleva a cabo en las formulaciones anteriores en un horno de secado a la temperatura de 50°C como una condición térmica y en las condiciones definidas en ICH Q1B *Prueba de fotoestabilidad de nuevas sustancias y productos farmacológicos* 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 *Zingiber officinale* 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

20 Los ensayos de estrés térmico 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 período de prueba, se determinan los cambios en las propiedades físicas de las formulaciones y los resultados comparativos obtenidos al final del período de ensayo se dan a continuación.

- pH

25 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 iguales a lo largo del período de prueba. Muestra que el valor de pH de la formulación que comprende la combinación de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Zingiber officinale* 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.

30 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	4,03	4,02	4,04	4,02	4,00	4,03	4,04	4,01	4,04	4,01	4,04

h: hora, d: día

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

-Densidad

40 De acuerdo con los resultados comparativos de la Tabla 2, el aumento en la densidad de la Formulación 1 y la Formulación 2 es mayor que el de la Formulación 3 a lo largo del 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 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	1,1323 g/ml	1,1329 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	21,9 mP	22,0 mP

d: día

- 5 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 ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) y las viscosidades de las formulaciones a lo largo del periodo de prueba se miden usando un viscosímetro BROOKFIELD DV-II + Pro a temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

-Precipitación

- 10 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* y/o *Zingiber officinale* a la formulación que comprende *Hedera helix* impide la precipitación y proporciona la Formulación 2 y la Formulación 3 que tienen una apariencia clara y mantienen esta claridad durante todo el período 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

- 15 Este análisis físico para determinar si la precipitación se ha producido o no en las formulaciones durante todo el período de prueba, es realizado 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

- 20 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) y en la formulación que comprende la combinación de *Pelargonium sidoides*, *Hedera helix* y *Zingiber officinale* (Formulación 3) durante todo el período 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	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón	marrón
Formulación 3	marrón	6 □ □ n	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 período de prueba, es realizado 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 período de prueba. Este análisis se lleva a cabo también por el mismo analista en el mismo entorno 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°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, el ensayo de resistencia a la fotoestabilidad se lleva a cabo en las condiciones definidas en ICH Q1B *Prueba de fotoestabilidad de nuevas sustancias y productos farmacológicos*. Durante el período de prueba se utilizan dos condiciones diferentes definidas en la directriz: las formulaciones iniciales se mantienen en una cápsula de fotoestabilidad con 200 Wh/m² a una temperatura constante (25°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).

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 períodos de prueba.

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	4,06	1,133 2	-	marrón	4,07	1,1330	-	marrón

Por consiguiente, estos resultados comparativos dados de la Tabla 1 a la Tabla 6 demuestran que la estabilidad física de la formulación que comprenden la combinación de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides* y *Zingiber officinale* (Formulación 3) es más alta que la de las formulaciones que comprenden *Hedera helix* (Formulación 1) solo o la combinación de *Hedera helix* y *Pelargonium sidoides* (Formulación 2). En otras palabras, la adición de *Zingiber officinale* 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.

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. El propósito de estos ejemplos no es limitar el ámbito de la presente invención y sus detalles deben evaluarse a la luz de la descripción dada anteriormente.

5 Ejemplo 1

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05% - 30%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05% - 30%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05% - 20%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0.1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,03% - 3%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 2

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,2% - 10%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%

Ingredientes	Cantidad %
Propilenglicol	1% - 60%
Glicerina	2% - 90%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 3

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de Propóleo, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

5

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05% - 30%
Extracto de propóleo	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%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%

Ingredientes	Cantidad %
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 4

5 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, y extracto de Propóleo, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de propóleo	0,05% - 10%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1%-4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0.25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0,1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 5

10 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

15

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0.05% - 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%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 6

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,10% - 10%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1% - 4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0,1%

Ingredientes	Cantidad %
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 7

5 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
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%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 8

10 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade

extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5% - 40%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1% - 4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0,1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

5 Ejemplo 9

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de Propóleo y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05% - 30%
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,1% - 80%
Extracto de propóleo	0,02% - 30%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05% - 30%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05% - 20%
Propilenglicol	1% - 60%

Ingredientes	Cantidad %
Glicerina	2% - 90%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 10

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de Propóleo y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

5

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0,5% - 40%
Extracto de propóleo	0,05% - 10%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1% - 4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0,1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%

Ingredientes	Cantidad %
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 11

5 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
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>Zingiber officinale</i>	0,05% - 30%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,05% - 20%
Propilenglicol	1% - 60%
Glicerina	2% - 90%
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 12

10 Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de *Echinacea purpurea*, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
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>Zingiber officinale</i>	0,1% - 4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0,2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0,1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 13

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de Propóleo, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,05% - 30%
Extracto de propóleo	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%

Ingredientes	Cantidad %
Ácido cítrico monohidratado	0,01% - 1%
Citrato de sodio dihidratado	0,005% - 0,5%
Sorbitol	1% - 60%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	0,5% - 30%
Eucalipto	0,01% - 5%
Agua	c.s.p

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

Ejemplo 14

Los disolventes se mezclan en el mezclador hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, se añaden los ingredientes inactivos y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, se añade extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de Propóleo, respectivamente, y se mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtración y se deja sedimentar. Al final del período de sedimentación, el producto final obtenido se llena en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	0,2% - 15%
Extracto de propóleo	0,05% - 10%
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,10% - 10%
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1%-4%
Extracto de <i>Hedera helix</i>	0,25% - 10%
Propilenglicol	10% - 30%
Glicerina	10% - 45%
Ácido cítrico monohidratado	0,03% - 0.2%
Citrato de sodio dihidratado	0,015% - 0.1%
Sorbitol	10% - 25%
Sucralosa	0,01% - 2%
Glicirricinato de amonio	0,01% - 10%
Etanol	1% - 10%
Eucalipto	0,05% - 2%
Agua	c.s.p

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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Zingiber officinale*.
- 5 2. Formulación según la reivindicación 1, donde la cantidad porcentual del extracto de *Zingiber officinale* basado en el volumen total de la formulación es menor de 30% (p/v), preferiblemente menor de 20% (p/v) y más preferiblemente entre 0,1% y 4% (p/v).
3. Formulación según las reivindicaciones 1 a 2, donde la relación en peso del extracto de *Zingiber officinale* al extracto de *Hedera helix* está entre 1:0,1 y 1:50, preferiblemente entre 1:0,2 y 1:25, y más preferiblemente entre 1:0,6 y 1:15.
- 10 4. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha formulación se administra por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual y tópica, preferiblemente vía oral.
5. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, donde está preferiblemente en una forma de dosificación oral líquida, más preferiblemente en forma de jarabe.
- 15 6. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos uno de los extractos de propóleo, *Glycyrrhiza glabra* y *Echinacea purpurea*.
7. Formulación de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de propóleo.
8. Formulación de acuerdo con la reivindicación 7, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de propóleo es 6:10:4:1, respectivamente.
- 20 9. Formulación de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*.
10. Formulación de acuerdo con la reivindicación 9, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* es 7:12:5:5, respectivamente.
- 25 11. Formulación según la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Echinacea purpurea*.
12. Formulación según la reivindicación 11, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Echinacea purpurea* es 7:12:5:8, respectivamente.
- 30 13. Formulación de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de propóleo y extracto de *Glycyrrhiza glabra*.
14. Formulación de acuerdo con la reivindicación 13, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale*, el extracto de propóleo y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* es 6:10:4:1:4, respectivamente.
- 35 15. Formulación según la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de propóleo y extracto de *Echinacea purpurea*.
16. Formulación según la reivindicación 15, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale*, el extracto de propóleo y el extracto de *Echinacea purpurea* es 6:10:4:1:7, respectivamente.
- 40 17. Formulación según la reivindicación 6, donde dicha formulación comprende extracto de *Hedera helix*, extracto de *Pelargonium sidoides*, extracto de *Zingiber officinale*, extracto de *Glycyrrhiza glabra* y extracto de *Echinacea purpurea*.
18. Formulación según la reivindicación 17, donde la relación en peso del extracto de *Hedera helix*, el extracto de *Pelargonium sidoides*, el extracto de *Zingiber officinale*, el extracto de *Glycyrrhiza glabra* y el extracto de *Echinacea purpurea* es 7:12:5:5:8, respectivamente.
- 45 19. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha formulación comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que comprende cargas, disolventes, agentes para ajustar el pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.