

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 373**

51 Int. Cl.:

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 36/61 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013** **PCT/EP2013/071758**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014** **WO14060533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013** **E 13786441 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 2908831**

54 Título: **Formulaciones a base de plantas**

30 Prioridad:

18.10.2012 TR 201212043

18.10.2012 TR 201212042

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

28.03.2018

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:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 661 373 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 a base de plantas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una nueva formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*.

10 La presente invención también se refiere a un método usado para preparar una formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale*, y extracto de *Glycyrrhiza glabra*, así al uso de la presente formulación en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades de las vías respiratorias, o para el alivio y/o eliminación de los síntomas de las mismas en mamíferos, en particular en seres humanos.

15 Antecedentes de la invención

En los últimos años, el uso de diversas hierbas y/o medicamentos a base de hierbas para la prevención de enfermedades, alivio de los efectos de las mismas, o para el tratamiento de enfermedades ha aumentado de forma gradual en todas las sociedades. A lo largo de la historia de la humanidad, se han realizado y se siguen realizando intentos para tratar muchas enfermedades (diabetes, ictericia, disnea, etc.) mediante el uso de 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. Además, aproximadamente un 25 % de los medicamentos recetados en los países desarrollados están compuestos por agentes activos a base de plantas (vinblastina, reserpina, quinina, aspirina, etc.) (Farnsworth *et al.*, 1985).

25 En particular después de finales de la década de 1990, el descubrimiento de nuevas áreas de uso para 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 medicamentos a base de plantas se han usado ampliamente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades respiratorias. En el tratamiento o profilaxis de estas enfermedades que generalmente están causadas por virus, bacterias y/u hongos, es bastante significativo tanto erradicar estos organismos nocivos como reforzar el sistema inmune del individuo afectado. Esto se debe a que el sistema inmune está formado por procesos que proporcionan protección contra enfermedades, así como el reconocimiento y la eliminación de células patógenas y tumorales en un ser vivo. El sistema explora el organismo contra todo tipo de sustancias extrañas, que entren o que se pongan en contacto con las primeras, desde virus hasta gusanos parasitarios de una gran diversidad, y las distingue de las propias células y tejidos sanos del organismo.

40 El sistema inmune incluso puede distinguir sustancias con características muy similares entre sí hasta tal punto que incluso las proteínas que tienen un aminoácido diferente se pueden distinguir de sus equivalentes. La función del sistema inmune es principalmente prevenir la entrada de sustancias extrañas nocivas en el organismo respectivo, o después de entrar, retener las sustancias en el lugar de entrada, o prevenir o retrasar su propagación en el mismo.

45 El propóleo es uno de los productos de más importantes de las abejas. Además de sus características antibacterianas, antimicóticas y antivirales, un gran número de actividades biológicas beneficiosas, tales como propiedades antiinflamatorias, antiulcerosas, anestésicas locales, antitumorales y estimulantes de la inmunidad popularizan su uso en medicina, apiterapia, nutrición saludable y campos biocósméticos. Comprende 150 compuestos químicos, más de 20 sustancias minerales, cera de abejas, resina y polen. En términos químicos, el propóleo comprende una amplia diversidad de terpenos, ácidos benzoicos, ácidos cafeicos, ácidos cinámicos y ácidos fenólicos extremadamente complejos y potentes. Tiene un alto contenido de flavonoides.

50 El propóleo es uno de los antibióticos más poderosos que se encuentran en la naturaleza. Es rico en términos de aminoácidos y oligoelementos, tiene un contenido muy alto de vitaminas y contiene al menos 38 bioflavonoides valiosos. Es un antioxidante de valor incalculable basado 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.

55 En los estudios, se demuestran muchas ventajas del propóleo para la salud. Algunos de estos estudios son: 1) Un estudio clínico realizado en España en 1988 en 138 individuos ha demostrado que el uso de un suplemento basado en propóleos es tan eficaz como el uso de un medicamento antiprotozoario, el tinidazol, que se usa ampliamente en el tratamiento de infecciones causadas por parásito de la giardiasis. 2) Un estudio publicado en *Nutrition and Cancer* en 2003 mostró que el propóleo revitalizaba la apoptosis y proporcionaba la descomposición tisular de los tumores de cáncer de pulmón en ratones. 3) De acuerdo con *National Institutes of Health*, el propóleo se puede usar como un agente antiinflamatorio eficaz contra aftas y otras heridas gingivales y úlceras pépticas. 4) *Blue Shield Complementary and Alternative Health* ha informado que el propóleo es dos veces más eficaz que el aciclovir, que es el fármaco antiviral convencional en el tratamiento del herpes. 5) De acuerdo con un estudio publicado en

American Journal of Biochemistry and Biotechnology en febrero de 2004, el propóleo destruye las células de cáncer de mama humano denominadas MCF-7. Un 13 % de las células cancerosas de los participantes fueron destruidas solamente en las 24 horas posteriores a la administración del extracto de propóleo.

La raíz de ginseng se cosecha después de un periodo de cultivo de 6 años y esta parte de la planta se usa con fines terapéuticos. Comprende saponinas (derivados de dammarano y oleanano, ginsenósidos), derivados de poliacetileno y polisacáridos. Los efectos del Ginseng en el cuerpo no son locales, y por lo tanto, uno de los beneficios del Ginseng es que fortalece todo el cuerpo y ayuda a equilibrar los sistemas de todo el cuerpo. El ginseng es un antioxidante y un importante mejorador del sistema inmune que aumenta el número de células del sistema inmune 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 en las personas a las que se les administran 200 mg de cápsulas de raíz de ginseng dos veces al día se reduce en un 31 %. En experimentos en laboratorio y con animales, se encuentra que es eficaz contra cánceres de próstata, estómago, riñón, hígado, intestino grueso, cerebro y pulmón. En los animales con cáncer de próstata, impidió el desarrollo del cáncer.

El jengibre (*Zingiber officinale*) también se denomina "hierba que calienta" y se usó durante mucho tiempo como hierba medicinal importante. Comprende aceites esenciales con éter que comprende Zingibereno, Zingiberol, Gingerol y Shogol. Los aceites esenciales contenidos que se mezclan con los terpenoides dan el sabor especial y el aroma del jengibre. Las sustancias amargas sin aceites esenciales que hacen que la boca se sienta caliente son gingerol y zingerón.

El jengibre tiene una amplia gama de usos. El jengibre es preventivo contra el cáncer basándose en que detiene la actividad del virus Epstein-barr. El 6-gingerol y el 6-paradol, entre las sustancias activas del jengibre, son eficaces para detener la leucemia promielocítica al alterar la síntesis de ADN. También tiene efecto antiinflamatorio, es eficaz contra la artritis y el dolor de cabeza, y es bacteriostático. Se usa contra náuseas, espasmos y fiebre en niños. Basándose en su efecto antiséptico, se usa contra infecciones estomacales e intestinales e incluso contra intoxicaciones alimentarias. También previene la coagulación de la sangre y tiene un efecto anticoagulante. Es compatible con el sistema cardiovascular haciendo que las plaquetas sean menos adherentes, lo que a su vez causa una disminución en los problemas del sistema de circulación. Es apetitoso y también se puede usar contra el estreñimiento. Además de estos, tiene un efecto calmante y sedante en tos, gripe, resfriado y otras enfermedades del sistema respiratorio.

Los productos que se usarán con fines médicos tienen que incorporar los elementos de calidad, eficacia y fiabilidad. Un producto puede ser un producto "médico" solo al tener estos elementos. Para que el producto preparado a partir de una fuente de hierbas se use en medicina, se tiene que preparar a partir de un extracto eficaz y estandarizado, se deben establecer resultados clínicos, farmacológicos y toxicológicos de los mismos así como que se tiene que determinar la estabilidad del producto. Por lo tanto, es de gran importancia que un producto tenga una buena estabilidad, se produzca a partir de fuentes de hierbas, para su uso 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 en la estabilidad de los fármacos u otros productos fabricados para fines médicos. La cuestión de la estabilidad no depende solamente de una causa sencilla, sino que aparece como resultado de muchos factores. Factores tales como la interacción de los agentes activos contenidos en un producto, la interacción de los excipientes entre ellos mismos o con agentes activos, pH, luz, humedad, y temperatura entre otros muchos factores que pueden influir en la estabilidad de los productos de este tipo.

Hasta hace poco, los investigadores consideraban que la estabilidad química de los productos farmacéuticos era de importancia considerable en lugar de la estabilidad física de los mismos y en consecuencia realizaron muchos estudios. En muchos casos, sin embargo, podrían mostrar lo importante es que son los cambios en las estructuras físicas de los productos para la calidad del producto y para la durabilidad de las propiedades tecnológicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de los mismos. En consecuencia, se demostró que la estabilidad física de un producto debe mantenerse principalmente para mantener su calidad y otras características de la misma, y por lo tanto, asegurar la estabilidad física durante el desarrollo de productos farmacéuticos es tan importante como, o en ocasiones más importante que asegurando la estabilidad química de los mismos.

Además, las propiedades físicas tenidas en cuenta en la evaluación de la estabilidad física de un producto, en particular el sabor, olor, color, transparencia, uniformidad, etc., de un producto, también influyen considerablemente en la conformidad del paciente. Por esta razón, cuando se desarrolla una nueva formulación, además de tener como objeto una formulación de buena estabilidad física, las propiedades físicas de esta formulación deberían ser ideales para proporcionar una alta conformidad por parte del paciente.

Habiendo dicho eso, es bastante difícil garantizar los requisitos mencionados anteriormente en las formulaciones que comprenden agentes a base de hierbas. Debido a algunas propiedades químicas, biológicas y físicas características de los agentes a base de hierbas incorporados en una formulación, se experimentan algunas

dificultades para obtener una formulación que comprenda las sustancias de ese tipo, y que tenga tanto buena estabilidad física como características ideales en términos de conformidad por parte del paciente.

Las propiedades físicas y la estabilidad física de una formulación están influenciadas directamente por las propiedades características de los agentes a base de hierbas contenidos en la misma. Algunos aspectos de los agentes a base de hierbas contenidos en una formulación, tales como tener mal sabor, mal olor, mal color y propiedades físicas similares, que se llegan a oxidar fácilmente y que proporcionan un medio adecuado para la reproducción de microorganismos influyen negativamente en las propiedades físicas y en la estabilidad física de esa formulación. Adicionalmente, en el caso de que una formulación comprenda una combinación de agentes a base de hierbas, una selección correcta de los agentes a base de hierbas tiene una gran importancia, ya que más de un agente a base de hierbas presente en la misma formulación son capaces de influir mutuamente en sus respectivas propiedades.

En vista de lo mencionado anteriormente, podría ser deseable proporcionar una formulación, así como un proceso para la preparación de esta formulación, que comprenda combinaciones de agentes a base de hierbas, que sea capaz de retener la estabilidad física durante un periodo de tiempo prolongado, y que tenga propiedades físicas ideales en términos de conformidad del paciente.

En detalle, en el estado de la técnica existe una necesidad de una formulación que comprenda extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng y extracto de *Zingiber officinale*, y que tenga propiedades físicas ideales para asegurar una alta conformidad del paciente y buena estabilidad física, así como un método para preparar esta formulación, que sea sencillo, rentable y que ahorre tiempo.

Objeto de la invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar una nueva formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale*, y extracto de *Glycyrrhiza glabra*, que supere los problemas mencionados anteriormente que tenga ventajas en comparación con las formulaciones de la técnica anterior.

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

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale*, y extracto de *Glycyrrhiza glabra* con una buena estabilidad física.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale*, y extracto de *Glycyrrhiza glabra*, que mantenga tanto la estabilidad física como que tenga mejores propiedades físicas como resultado del uso de excipientes adecuados.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso sencillo, rentable y que ahorre el tiempo para la preparación de formulaciones que comprenden extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng, extracto de *Zingiber officinale* y extracto de *Glycyrrhiza glabra*.

Descripción de la invención

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

En los estudios de estabilidad física realizados durante el desarrollo de una formulación que comprende extracto de Propóleo y extracto de raíz de Ginseng para uso en medicina, se encontró de forma sorprendente que la adición de extracto de otro agente a base de hierbas, en particular *Zingiber officinale*, en la formulación, mejoraba la estabilidad física del producto, y por lo tanto, las propiedades físicas tales como el color, olor, sabor, pH, transparencia, viscosidad, uniformidad, y la densidad del mismo en el momento de preparar la formulación se mantuvieron durante un periodo de tiempo más largo de modo que la estabilidad física también se mantuvo.

En otras palabras, se encontró que las propiedades físicas tales como el color, olor, sabor, densidad, transparencia, homogeneidad, viscosidad, y el pH que se tienen en cuenta cuando se evalúa la estabilidad física de una formulación que comprende extractos de Propóleo, raíz de Ginseng (preferentemente ginseng Panax) y *Zingiber officinale*, se mantienen sin cambios durante un periodo de tiempo más largo en comparación con una formulación que comprende únicamente extractos de Propóleo, raíz de Ginseng (preferentemente ginseng Panax).

Cuando el extracto de *Zingiber officinale* se añade a la formulación que comprende únicamente extracto de Propóleo y extracto de raíz de Ginseng, el sabor de la formulación empeora y cambia para tener un sabor más amargo fuerte.

De manera sorprendente, cuando más de un 30 % (p/v) de extracto de *Zingiber officinale* basándose en el volumen total de la formulación se añade a la formulación que comprende extractos de Propóleo y de raíz de Ginseng, se encontró que el mal sabor de la formulación no se puede suprimir. Esta situación afecta a la conformidad del paciente de una manera negativa. Sin embargo, cuando menos de un 30 % (p/v) de extracto de *Zingiber officinale* basándose en el volumen total de la formulación se añade a la formulación de acuerdo con la presente invención, se observa que el sabor de la formulación puede mejorar.

En consecuencia, la presente invención, con más detalle, es una formulación que comprende extractos de Propóleo, raíz de Ginseng, *Zingiber officinale* y *Glycyrrhiza glabra*, en la que el porcentaje de la cantidad del extracto de *Zingiber officinale* es inferior a un 30 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación. En vista de todo lo mencionado anteriormente, la presente invención proporciona una formulación que comprende extractos de Propóleo, raíz de Ginseng, *Zingiber officinale* y *Glycyrrhiza glabra* que tiene tanto un sabor mejorado para una conformidad del paciente elevada como una buena estabilidad.

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el porcentaje de la cantidad del extracto de *Zingiber officinale* en dicha formulación basándose en el volumen de la formulación total es inferior a un 15 % (p/v) y más preferentemente por ejemplo entre un 0,2 % y un 5 % (p/v), por ejemplo entre un 0,2 % y un 4,8 %; entre un 0,2 % y un 4,5 %; entre un 0,2 % y un 4,2 %; entre un 0,2 % y un 4 %; entre un 0,2 % y un 3,8 %; entre un 0,2 % y un 3,5 %; entre un 0,2 % y un 3,2 %; entre un 0,2 % y un 3 %; entre un 0,2 % y un 2,8 %; entre un 0,2 % y un 2,5 %; entre un 0,2 % y un 2,2 %; entre un 0,2 % y un 2 %; entre un 0,2 % y un 1,8 %; entre un 0,2 % y un 1,5 %; entre un 0,2 % y un 1,2 %; entre un 0,2 % y un 1 %; entre un 0,3 % y un 4,8 %; entre un 0,3 % y un 4,5 %; entre un 0,3 % y un 4,2 %; entre un 0,3 % y un 4 %; entre un 0,3 % y un 3,8 %; entre un 0,3 % y un 3,5 %; entre un 0,3 % y un 3,2 %; entre un 0,3 % y un 3 %; entre un 0,3 % y un 2,8 %; entre un 0,3 % y un 2,5 %; entre un 0,3 % y un 2,2 %; entre un 0,3 % y un 2 %; entre un 0,3 % y un 1,8 %; entre un 0,3 % y un 1,5 %; entre un 0,3 % y un 1,2 %; entre un 0,3 % y un 1 %; entre un 0,4 % y un 4,8 %; entre un 0,4 % y un 4,5 %; entre un 0,4 % y un 4,2 %; entre un 0,4 % y un 4 %; entre un 0,4 % y un 3,8 %; entre un 0,4 % y un 3,5 %; entre un 0,4 % y un 3,2 %; entre un 0,4 % y un 3 %; entre un 0,4 % y un 2,8 %; entre un 0,4 % y un 2,5 %; entre un 0,4 % y un 2,2 %; entre un 0,4 % y un 2 %; entre un 0,4 % y un 1,8 %; entre un 0,4 % y un 1,5 %; entre un 0,4 % y un 1,2 %; entre un 0,4 % y un 1 %; entre un 0,5 % y un 4,8 %; entre un 0,5 % y un 4,5 %; entre un 0,5 % y un 4,2 %; entre un 0,5 % y un 4 %; entre un 0,5 % y un 3,8 %; entre un 0,5 % y un 3,5 %; entre un 0,5 % y un 3,2 %; entre un 0,5 % y un 3 %; entre un 0,5 % y un 2,8 %; entre un 0,5 % y un 2,5 %; entre un 0,5 % y un 2,2 %; entre un 0,5 % y un 2 %; entre un 0,5 % y un 1,8 %; entre un 0,5 % y un 1,5 %; entre un 0,5 % y un 1,2 %; entre un 0,5 % y un 1 %.

Se encuentra que la adición de extracto de *Glycyrrhiza glabra* a la formulación de acuerdo con la invención que comprende extractos de Propóleo, raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* mejora el sabor de la formulación y aumenta la conformidad del paciente. Por lo tanto, al añadir extracto de *Glycyrrhiza glabra*, también conocido como Regaliz, a dicha formulación con el sabor de dicha formulación mejora de forma natural y las cantidades de uso de los edulcorantes artificiales añadidos a la formulación se minimizan por la necesidad del uso de un edulcorante artificial en la formulación que se elimina. El porcentaje de la cantidad del extracto de *Glycyrrhiza glabra* comprendido en la formulación de acuerdo con la presente invención basándose en el volumen total de la formulación se encuentra entre un 0,01 % y un 20 % (p/v); preferentemente entre un 0,05 % y un 10 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,1 % y un 4 % (p/v).

El regaliz, *Glycyrrhiza glabra*, es una planta que se usa ampliamente en problemas respiratorios y del sistema digestivo. Su efecto farmacológico es proporcionado por sustancias contenidas en el mismo tales como glicirricina, cumarina, isoflavano, flomorait, saponina que se usan en fármacos médicos. Además de eso, en el contenido del regaliz, también están presentes sustancias tales como carbendoxolano que trata úlceras, y flavonoides que se conocen por sus potentes características antioxidantes. El regaliz se usa ampliamente en los fármacos médicos. El regaliz tiene características expectorantes y diuréticas, reduce el daño de la nicotina, limpia los bronquios, cura problemas renales, hace pasar los cálculos renales y de vejiga y curar las lesiones ulcerosas en el estómago i.

De manera sorprendente, en la formulación de acuerdo con la presente invención, cuando el extracto de *Glycyrrhiza glabra* y el extracto de *Zingiber officinale* se usan en una proporción de que su específica, es decir, cuando la proporción de peso del extracto de *Glycyrrhiza glabra* con respecto al extracto de *Zingiber officinale* está entre 50:1 y 1:20, se observa un efecto sinérgico en la estabilidad física de dicha formulación además de que mejora el sabor de la formulación. Por lo tanto, se proporciona tanto una alta conformidad del paciente al mejorar el sabor de dicha formulación como un mantenimiento de la calidad, fiabilidad y periodo de almacenamiento de la formulación que tiene una estabilidad física mejorada durante periodos de tiempo más largos.

En consecuencia, en la formulación de acuerdo con la presente invención, la proporción de peso del extracto de *Glycyrrhiza glabra* con respecto al extracto de *Zingiber officinale* se encuentra entre 50:1 y 1:20, preferentemente entre 30:1 y 1:10, y más preferentemente entre 20:1 y 1:5.

Además de esto, el porcentaje de la cantidad del extracto de Propóleo presente en la formulación de acuerdo con la invención está entre un 0,02 % y un 30 % (p/v); preferentemente entre un 0,02 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,02 % y un 5 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación mientras que el porcentaje de la cantidad del extracto de raíz de Ginseng presente en la formulación de acuerdo con la invención está entre un 0,05 % y un 60 % (p/v); preferentemente entre un 0,05 % y un 25 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,1 % y un 10 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación.

Dentro del alcance de la presente invención, el porcentaje de la cantidad de cada extracto a base de hierbas presente en la formulación de acuerdo con la invención es una cantidad basada en gramos del extracto de hierbas respectivo por 100 ml de la formulación.

En un aspecto adicional, la formulación de acuerdo con la presente invención que comprende el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng (preferentemente ginseng Panax), el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* se puede administrar por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual, y tópica.

En una realización preferente de la presente invención, la formulación se administra por vía oral. Sin embargo, los bebés, niños, personas de edades avanzadas o pacientes con dificultad para tragar no pueden usar fácilmente las formas de dosificación oral sólidas. Por esta razón, para asegurar una alta conformidad del paciente y un transcurso del tratamiento satisfactorio, la formulación de acuerdo con la presente invención se presenta preferentemente en una forma de dosificación oral líquida y más preferentemente en forma de un jarabe.

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

Dentro del alcance de la presente invención, además de los extractos de Propóleo, raíz de Ginseng (preferentemente ginseng Panax), *Glycyrrhiza glabra* y *Zingiber officinale*, dicha formulación también comprende más preferentemente al menos uno de los extractos de *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea*.

En otro aspecto de la presente invención, dicha formulación comprende adicionalmente al menos un excipiente además de los extractos a base de hierbas mencionados anteriormente. En consecuencia, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende cargas, disolventes, agentes para ajuste del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.

Es probable que el excipiente o excipientes comprendidos en la formulación puedan influir de forma positiva o de forma adversa en las características, eficacia y/o estabilidad de la formulación al interactuar con los extractos a base de hierbas y/o entre sí. Por lo tanto, cuando la selección del excipiente se realiza para la formulación de acuerdo con la presente invención, la selección se tiene que realizar con mucho cuidado y se deben tener en cuenta los objetos de la presente invención.

Las cargas adecuadas que pueden estar contenidas en la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre el grupo que comprende, pero que no se limita a, sacarosa, sorbitol, xilitol, dextrosa, fructosa, maltitol, azúcar, potasio, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, lactosa secada por pulverización o anhidra, manitol, almidón, celulosa (preferentemente, celulosa microcristalina), y mezclas de los mismos; en la que la carga es preferentemente sorbitol.

En las formulaciones líquidas orales las cargas se usan como medio de dispersión. Además, también se pueden usar para ajustar la concentración y para mejorar la reproducibilidad de la formulación. En las formulaciones líquidas orales estos excipientes se usan preferentemente en forma de solución.

En la presente invención el sorbitol tiene algunas propiedades físicas y químicas que le hacen ideal para su uso como un agente de carga adecuado. Es químicamente inactivo y por lo tanto, compatible con muchos excipientes. Al mismo tiempo, se disuelve fácilmente en agua y contribuye al mantenimiento de la estabilidad de la formulación aumentando su viscosidad. Además de todas las características mencionadas, el sorbitol también se usa 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 un 60 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación, éste contribuía tanto mejorar el sabor de la formulación, como a la prevención de la cristalización de la misma de modo que la homogeneidad y la transparencia de la formulación se mantenía. El porcentaje de la cantidad del sorbitol contenido en la formulación de acuerdo con la presente invención basándose en el volumen total de la formulación está preferentemente entre un 5 % y un 30 % (p/v), y más preferentemente entre un 10 % y un 25 % (p/v).

Los agentes adecuados para el ajuste del pH que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre un grupo que comprende, pero que no se limita a, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, citrato sódico, citrato potásico, fosfato sódico, fosfato tricálcico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, fosfatos de calcio, fosfatos de calcio carbonatados, hidróxido de magnesio y los hidratos de los mismos y las mezclas de los mismos, en la que los agentes para ajuste del pH son preferentemente el monohidrato de ácido cítrico y dihidrato de citrato sódico.

De acuerdo con la presente invención, se observó que el ajuste de la proporción de peso de dihidrato de citrato sódico con respecto a monohidrato de ácido cítrico contenido en dicha formulación a 1:2 y por lo tanto el mantenimiento del pH en un nivel ácido contribuía a mejorar el sabor de la formulación y a mantener la estabilidad física de la formulación, basándose en un pH constante. El porcentaje de la cantidad de monohidrato de ácido cítrico en dicha formulación se encuentra entre un 0,01 % y un 1 % (p/v), preferentemente entre un 0,02 % y un 0,5 % (p/v), más preferentemente entre un 0,03 % y un 0,2 % (p/v) basándose en el volumen total de la formulación, mientras que el porcentaje de la cantidad de dihidrato de citrato sódico se encuentra entre un 0,005 % y un 0,5 % (p/v), preferentemente entre un 0,01 % y un 0,25 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,015 % y un 0,1 % (p/v) en 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 la formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre un grupo que comprende, pero que no se limita a, metilparabeno y propilparabeno y las sales de los mismos (por ejemplo, sodio, potasio), benzoato sódico, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado, y las mezclas de los mismos.

En el presente documento, se encontró de forma sorprendente que cuando los porcentajes indicados anteriormente de extractos de hierbas se añadían a una formulación de acuerdo con la presente invención, la necesidad de incluir conservante en dicha formulación se evitaba debido a los elementos distintivos característicos de estos extractos, en particular las características anti bacterianas, antivirales, y/o antioxidantes de los mismos.

Por lo tanto, cuando una formulación de acuerdo con la presente invención contiene los porcentajes indicados anteriormente de extractos de hierbas, la estabilidad física de la misma se puede mantener durante un periodo de tiempo más largo sin que contengan conservantes 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 entre un grupo que comprende, pero que no se limita a, aromas de frutas tales como naranja, cereza, fresa, plátano, guinda, limón; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina, y etil vainillina y las mezclas de los mismos, en la que el agente aromático es preferentemente eucalipto.

Cuando se usó eucalipto como un agente aromático como se ha mencionado anteriormente, se observó que el eucalipto proporcionaba un efecto de apoyo en la acción de la formulación basándose en los efectos refrescantes y suavizantes del olor del eucalipto, y que los pacientes que recibían estas formulaciones experimentaban un alivio instantáneo así como un alivio en los síntomas, y por lo tanto esto les ayudaba a sentirse mejores un periodo de tiempo relativamente corto. Basándose en dicho efecto de una formulación de acuerdo con la presente invención que comprende eucalipto como un agente aromático, se observó adicionalmente que la formulación aumentaba la conformidad del paciente y que se aceleraba el proceso en el que los pacientes que usan esta formulación cumplían el tratamiento. El porcentaje de la cantidad de eucalipto usada como un agente aromático de acuerdo con la presente invención está entre un 0,01 % y un 5 % (p/v), preferentemente entre un 0,03 % y un 3 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,05 % y un 2 % (p/v), basándose en el volumen total de la formulación.

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

Los disolventes adecuados que pueden estar contenidos en una formulación de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre un grupo que comprende, pero que no se limita a, propilenglicol, glicerina, agua, etanol, alcohol

isopropílico y disolventes polares solubles en agua y no polares insolubles en agua, o la mezcla 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 tiene que estar formada por un disolvente.

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

De acuerdo con la presente invención, todos los extractos a base de plantas contenidos en la formulación se pueden obtener a partir del tallo, hoja, flor, de la raíz de la semilla de las mismas.

- 10 De acuerdo con la presente invención todos los estratos se obtienen usando métodos de la técnica anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación usada para el tratamiento, prevención de, y/o el alivio de los efectos de enfermedades parasitarias, enfermedades cutáneas, infecciones de las vías respiratorias agudas y crónicas, resfriado, faringitis, angina, sinusitis, bronquitis aguda, amigdalitis, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación de las vías respiratorias aguda y crónica, infecciones de las vías respiratorias inferior y superior, enfermedades bronquiales inflamatorias agudas y crónicas, infecciones del oído, nariz y garganta, otras enfermedades de las vías respiratorias bacterianas y virales. Adicionalmente, la formulación de acuerdo con la presente invención se puede usar para el alivio y/o eliminación de los síntomas resultantes de dichas enfermedades, para reforzar el sistema inmunitario, así como un expectorante, un agente antiinflamatorio, agente antibacteriano y agente antiviral, y para aliviar los síntomas similares a todos y dolor de garganta.

Una formulación de acuerdo con la presente invención que comprende sustancias a base de hierbas, que tiene mejor estabilidad física, que se encuentra preferentemente en forma de dosificación oral líquida comprende:

- 25 a. de un 0,02 % a un 30 % en peso de extracto de Propóleo,
b. de un 0,05 % a un 60 % en peso de extracto de raíz de Ginseng,
c. de un 0,05 % a un 30 % en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
d. de un 0,01 % a un 20 % en peso de extracto de *Glycyrrhiza glabra*,
30 e. de un 1 % a un 60 % en peso de propilenglicol,
f. de un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
g. de un 0,01 % a un 1 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,
h. de un 0,005 % a un 0,5 % en peso de dihidrato de citrato sódico,
i. de un 1 % a un 60 % en peso de sorbitol,
35 j. de un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
k. de un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirricinato amónico,
l. de un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
m. de un 0,01 % a un 5 % en peso de eucalipto,
40 n. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

En una realización preferente de la presente invención, la formulación mencionada anteriormente de acuerdo con la presente invención comprende:

- 45 a. de un 0,02 % a un 15 % en peso de extracto de Propóleo,
b. de un 0,05 % a un 25 % en peso de extracto de raíz de Ginseng,
c. de un 0,1 % a un 15 % en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
d. de un 0,05 % a un 10 % en peso de extracto de *Glycyrrhiza glabra*,
e. de un 1 % a un 60 % en peso de propilenglicol,
f. de un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
50 g. de un 0,02 % a un 0,5 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,
h. de un 0,01 % a un 0,25 % en peso de dihidrato de citrato sódico,
i. de un 5 % a un 30 % en peso de sorbitol,
j. de un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
k. de un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirricinato amónico,
55 l. de un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
m. de un 0,03 % a un 3 % en peso de eucalipto,
n. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

En una realización preferente de la presente invención, la formulación mencionada anteriormente de acuerdo con la presente invención comprende:

- 60 a. de un 0,02 % a un 5 % en peso de extracto de Propóleo,
b. de un 0,1 % a un 10 % en peso de extracto de raíz de Ginseng,
c. de un 0,2 % a un 5 % en peso de extracto de *Zingiber officinale*,
65 d. de un 0,1 % a un 4 % en peso de extracto de *Glycyrrhiza glabra*,
e. de un 1 % a un 60 % en peso de propilenglicol,

- f. de un 25 % a un 50 % en peso de glicerina,
- g. de un 0,03 % a un 0,2 % en peso de monohidrato de ácido cítrico,
- h. de un 0,015 % a un 0,1 % en peso de dihidrato de citrato sódico,
- i. de un 10 % a un 25 % en peso de sorbitol,
- j. de un 0,01 % a un 2 % en peso de sucralosa,
- k. de un 0,01 % a un 10 % en peso de glicirricinato amónico,
- l. de un 0,5 % a un 30 % en peso de etanol,
- m. de un 0,05 % a un 2 % en peso de eucalipto,
- n. cantidad suficiente de agua hasta que el volumen total sea 100 ml.

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

De acuerdo con otro objeto de la presente invención, el proceso preferente de acuerdo con 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 que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A),
- b. los principios inactivos se añaden al recipiente que contiene la mezcla A y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla B),
- c. los extractos de sustancias a base de hierbas añaden sobre la mezcla B obtenida en la etapa anterior sucesivamente y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla C),
- d. la mezcla C obtenida se convierte en formas de dosificación adecuadas y se carga en los envases.

Otro proceso preferente para preparar la formulación que se encuentra preferentemente 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 que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A),
- b. los principios inactivos se añaden al recipiente que contiene la mezcla A y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla B),
- c. los extractos de sustancias a base de hierbas añaden sobre la mezcla B obtenida en la etapa anterior sucesivamente y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla C),
- d. la mezcla C obtenida se somete a proceso de filtración y se deja sedimentar,
- e. al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

Durante los procesos de fabricación descritos anteriormente, el homogeneizador y la mezcladora funcionan a velocidades elevadas y el proceso de mezcla continua hasta que se obtiene una mezcla homogénea que está libre de masas sólidas.

Estudios experimentales para evaluación de la estabilidad física

Con el fin de demostrar la estabilidad de la formulación a mejorar cuando contiene la combinación de extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng y extracto de *Zingiber officinale*, en primer lugar, se preparan cinco formulaciones de acuerdo con la presente invención. Estas formulaciones comprenden:

- *Formulación 1*: extracto de Propóleo + excipientes
- *Formulación 2*: extracto de raíz de Ginseng + excipientes
- *Formulación 3*: *Zingiber officinale* + excipientes
- *Formulación 4*: extracto de Propóleo & extracto de raíz de Ginseng + excipiente
- *Formulación 5*: extracto de Propóleo & extracto de raíz de Ginseng & *Zingiber officinale* + excipientes

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

El examen de cambios en las propias físicas tales como pH, densidad, viscosidad, color, precipitación, sabor, olor, etc., de las formulaciones bajo condiciones de tensión es útil para evaluar la estabilidad física de las formulaciones. Por lo tanto, el ensayo de tensión se realiza en las formulaciones mencionadas anteriormente en un horno de secado a la temperatura de 50 °C como una condición térmica y en 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. De forma sorprendente, se encontró que la formulación que comprende la combinación de extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng y extracto

de *Zingiber officinale* es la formulación más estable entre las formulaciones que se analizan. A continuación se proporcionan los resultados comparativos obtenidos al final del ensayo de tensión:

Ensayo de tensión térmica

El ensayo de tensión térmica se realiza en las formulaciones mencionadas anteriormente que se mantienen en un horno de secado con la temperatura de 50 °C durante 10 días. Durante el periodo de ensayo, se determinan los cambios en las propiedades físicas de las formulaciones, y los resultados comparativos obtenidos al final del periodo de ensayo se proporcionan a continuación.

- pH

De acuerdo con los resultados comparativos de la Tabla 1, el cambio en el valor del pH de las Formulaciones 1, 2, 3, y 4 es más elevado que el de la Formulación 5 durante todo el periodo de ensayo. Aunque el cambio en los valores de pH de las formulaciones que comprenden Propóleo, raíz de Ginseng o *Zingiber officinale* es más elevado que en las formulaciones que comprenden una combinación doble (Formulación 4) o combinación triple (Formulación 5), de hecho, los valores de pH de la Formulación 5 permanecen casi iguales durante todo el periodo de ensayo. Se muestra que la formulación que comprende la combinación de Propóleo, raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* es la formulación más estable entre las otras formulaciones con respecto al cambio en los valores de pH. De forma sorprendente, también se encontró que aunque el valor del pH de la formulación se aproxima a 4, el sabor de la formulación se convierte en mejor, por lo tanto, la Formulación 3 tiene el mejor sabor entre las formulaciones.

El aumento producido en los valores de pH de la Formulación 1-4 también conduce al cambio del sabor de las formulaciones durante todo el periodo de ensayo.

Tabla 1: Valores de pH en las formulaciones con respecto al 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	3,81	3,95	3,97	3,96	4,02	4,08	4,06	4,05	4,09	4,13	4,19
Formulación 2	4,30	4,37	4,43	4,51	4,49	4,53	4,55	4,59	4,67	4,66	4,69
Formulación 3	4,69	4,75	4,73	4,82	4,95	5,03	4,97	4,99	5,04	5,02	5,06
Formulación 4	4,05	4,12	4,09	4,13	4,12	4,17	4,21	4,20	4,24	4,22	4,26
Formulación 5	4,04	4,00	4,02	4,01	4,02	4,02	4,02	4,00	4,02	4,00	4,03

h: hora; d: día

Los valores de pH de las formulaciones durante todo el periodo de ensayo se miden usando un pH metro Mettler Toledo / Seven Multi a temperatura ambiente (25 °C ± 2 °C)

- Densidad

De acuerdo con los resultados comparativos de la Tabla 2, el aumento en la densidad de las Formulaciones 1, 2, 3, y 4 es superior al de la Formulación 5 durante todo el periodo de ensayo. Al igual que en la densidad de las formulaciones, el aumento en la viscosidad de las Formulaciones 1, 2, 3 y 4 es superior que el de la Formulación 5 durante todo el periodo de ensayo que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 2: Densidades de las formulaciones con respecto al tiempo

	0 d	10 d
Formulación 1	1,1297 g/ml	1,1575 g/ml
Formulación 2	1,1321 g/ml	1,1571 g/ml
Formulación 3	1,1274 g/ml	1,1447 g/ml
Formulación 4	1,1316 g/ml	1,1452 g/ml
Formulación 5	1,1342 g/ml	1,1350 g/ml

d: día

Tabla 3: Viscosidades de las formulaciones con respecto al tiempo

	0 d	10 d
Formulación 1	18,5 mP	21,8 mP
Formulación 2	19,8 mP	21,7 mP
Formulación 3	18,2 mP	21,4 mP
Formulación 4	19,2 mP	21,5 mP
Formulación 5	20,6 mP	20,7 mP

d: día

Las densidades de las formulaciones durante todo el periodo de ensayo se miden usando un medidor de densidad DE40 de Mettler Toledo a temperatura ambiente ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) y las viscosidades de las formulaciones durante todo el periodo de ensayo 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 Propóleo solo (Formulación 1) y en la formulación que comprende *Zingiber officinale* solo (Formulación 3), no se observa ninguna precipitación cuando Propóleo y raíz de Ginseng o Propóleo y raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* se presentan juntos en la formulación (Formulación 4 o Formulación 5 respectivamente). Adicionalmente, las formulaciones en las que no se observa ninguna precipitación presentan un aspecto transparente y mantienen esta transparencia durante todo el periodo de ensayo.

Tabla 4: Precipitación en las formulaciones con respecto al 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	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Formulación 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Formulación 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

h: hora; d: día

Este análisis físico para determinar si la precipitación se produce o no en las formulaciones durante todo el periodo de ensayo, lo realiza el mismo analista. Adicionalmente, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo campo que es un campo plano de color blanco iluminado con una lámpara de mano paralela al campo.

- Color

Como se muestra en la Tabla 5, aunque el cambio de color se observa en la formulación que comprende la combinación de Propóleo y raíz de Ginseng (Formulación 4), no se observa ningún cambio de color en la formulación que comprende la combinación de Propóleo, raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* (Formulación 5) durante todo el periodo de ensayo. Adicionalmente, excepto para la Formulación 2, las otras formulaciones que comprenden un solo extracto experimentan el cambio de color durante todo el periodo de ensayo.

Tabla 5: Cambio de color en las formulaciones con respecto al tiempo

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

	0 s	5 s	21 s	29 s	44 s	54 s	5 d	6 d	8 d	9 d	10 d
Formulación 3	marrón claro	marrón claro	amarillo	amarillo	amarillo claro	amarillo claro	amarillo claro	amarillo claro	amarillo claro	amarillo claro	amarillo claro
Formulación 4	marrón claro	marrón claro	marrón claro	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo
Formulación 5	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro	marrón claro

h: hora; d: día

Este análisis físico para determinar si la precipitación se produce uno en las formulaciones durante todo el periodo de ensayo, lo realiza el mismo analista. Adicionalmente, el análisis de cada formulación se realiza sobre el mismo campo que es un campo plano de color blanco iluminado con una lámpara de mano paralela al campo, y el color de las formulaciones se decide usando una escala de color.

- Olor

Se observó que el olor de la Formulación 5 no cambia mientras que el valor de las otras formulaciones cambia durante todo el periodo de ensayo. Este análisis físico también lo realiza el mismo analista en el mismo entorno sin olor para cada formulación.

De acuerdo con el de los resultados del ensayo de tensión térmica, aunque la temperatura a la que se realizan los análisis físicos es elevada (50 °C), la Formulación 5 se ve 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 ensayo.

Ensayo de tensión de fotoestabilidad

Para determinar la fotoestabilidad de las formulaciones, el ensayo de tensión de fotoestabilidad se realiza en condiciones definidas en ICH Q1B *Photostability Testing of New Drug Substances and Products*. Durante el periodo de ensayo se usan dos condiciones diferentes definidas en las directrices: inicialmente, las formulaciones se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con 200 Wh/m² a una temperatura constante (25 °C) durante 4 horas (parámetro 1 de ICH). Después de realizar los análisis físicos de las formulaciones, estas formulaciones se mantienen en una cabina de fotoestabilidad con 1,2 millón de horas de luxes a una temperatura constante (25 °C) durante 10 horas (parámetro 2 de ICH).

De acuerdo con los resultados comparativos que se muestran en la Tabla 6, la Formulación 5 es la formulación más fotoestable entre las formulaciones. La Formulación 5 se ve menos afectada de la tensión a la luz en comparación con otras formulaciones, y por lo tanto, el cambio en las propiedades físicas de la Formulación 5 es menor que el de las Formulaciones 1, 2, 3, y 4 al final de los periodos de ensayo.

Tabla 6: Fotoestabilidad de las formulaciones

	Parámetro 1 de ICH				Parámetro 2 de ICH			
	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color	pH	Densidad (g/ml)	Precipitación	Color
Formulación 1	3,97	1,1299	+	amarillo	4,18	1,1325	+	amarillo claro
Formulación 2	4,47	1,1322	-	amarillo claro	4,62	1,1398	-	amarillo claro
Formulación 3	4,88	1,1276	+	amarillo	5,01	1,1352	+	amarillo
Formulación 4	4,07	1,1334	-	marrón claro	4,19	1,1402	-	marrón claro
Formulación 5	4,06	1,1351	-	marrón claro	4,04	1,1353	-	marrón claro

En consecuencia, estos resultados comparativos proporcionados a partir de la Tabla 1 a la Tabla 6 demuestran que la estabilidad física de la formulación que comprende la combinación de Propóleo, raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* (Formulación 5) es más elevada que la de la formulación que comprende la combinación de Propóleo y raíz de Ginseng (Formulación 4) o de las formulaciones que comprenden un solo extracto (Formulación 1, 2, y 3). En otras palabras, el uso de Propóleo, raíz de Ginseng y *Zingiber officinale* juntos en la formulación aumenta la estabilidad física de la formulación que comprende la combinación de Propóleo y raíz de Ginseng. Además, el hecho de que la Formulación 5 presente un aumento de la estabilidad física también es una indicación de que presenta un aumento de la estabilidad química.

La presente invención se describe adicionalmente con los siguientes ejemplos. La finalidad de estos ejemplos no es limitar el alcance de la presente invención y se debería evaluar a la vista de las descripciones cuyos detalles se han proporcionado anteriormente.

Ejemplo 1

(Para referencia)

Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng y el extracto de *Zingiber officinale* se añaden, respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 5 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,1 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,2 % - 5 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Dihidrato de citrato sódico	0,005 % - 0,5 %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,01 % - 5 %
Agua	c.s.

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

Ejemplo 2

(Para referencia)

Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng y el extracto de *Zingiber officinale* se añaden, respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de

filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 30 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,05 % - 60 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Dihidrato de citrato sódico	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

Ejemplo 3

Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* se añaden respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 5 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,1 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,2 % - 5 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,1 % - 4 %
Propilenglicol	1 % - 60 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,01 % - 1 %
Dihidrato de citrato sódico	0,005 % - 0,5 %

Ingredientes	Cantidad %
Sorbitol	1 % - 60 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,01 % - 5 %
Agua	c.s.

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

Ejemplo 4

5

Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* se añaden respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

10

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 30 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,05 % - 60 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,05 % - 30 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,01 % - 20 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Dihidrato de citrato sódico	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

15

Ejemplo 5

5 Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* se añaden respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto final obtenido se carga en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 5 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,1 % - 10 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,2 % - 5 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,1 % - 4 %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Dihidrato de citrato sódico	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	c.s.

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

Ejemplo 6

15 Los disolventes se mezclan en la mezcladora hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, los principios inactivos se añaden y se mezclan hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Por último, el extracto de Propóleo, el extracto de raíz de Ginseng, el extracto de *Zingiber officinale* y el extracto de *Glycyrrhiza glabra* se añaden respectivamente y se mezclan a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se somete al proceso de filtrado y se deja sedimentar. Al final del periodo de sedimentación, el producto

20 final obtenido se carga en frascos adecuados.

Ingredientes	Cantidad %
Extracto de Propóleo	0,02 % - 15 %
Extracto de raíz de Ginseng	0,05 % - 25 %
Extracto de <i>Zingiber officinale</i>	0,1 % - 15 %
Extracto de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0,05 % - 10 %

ES 2 661 373 T3

Ingredientes	Cantidad %
Propilenglicol	10 % - 30 %
Glicerina	25 % - 50 %
Monohidrato de ácido cítrico	0,03 % - 0,2 %
Dihidrato de citrato sódico	0,015 % - 0,1 %
Sorbitol	10 % - 25 %
Sucralosa	0,01 % - 2 %
Glicirricinato amónico	0,01 % - 10 %
Etanol	0,5 % - 30 %
Eucalipto	0,05 % - 2 %
Agua	

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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende extracto de Propóleo, extracto de raíz de Ginseng y extracto de *Zingiber officinale*, en la que
 - el porcentaje de la cantidad del extracto de *Zingiber officinale* basándose en el volumen total de la formulación es inferior a un 30 % (p/v), preferentemente inferior a un 15 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,2 % y un 5 % (p/v),
 - el porcentaje de la cantidad del extracto de Propóleo basándose en el volumen total de la formulación, está entre un 0,02 % y un 30 % (p/v); preferentemente entre un 0,02 % y un 15 % (p/v); y más preferentemente entre un 0,02 % y un 5 % (p/v),
 - el porcentaje de la cantidad del extracto de raíz de Ginseng basándose en el volumen total de la formulación, está entre un 0,05 % y un 60 % (p/v); preferentemente entre un 0,05 % y un 25 % (p/v); y más preferentemente entre un 0,1 % y un 10 % (p/v);
 - y dicha formulación comprende adicionalmente extracto de *Glycyrrhiza glabra*.
2. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción de peso del extracto de *Glycyrrhiza glabra* con respecto al extracto de *Zingiber officinale* está entre 50:1 y 1:20, preferentemente entre 30:1 y 1:10, y más preferentemente entre 20:1 y 1:5.
3. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha formulación es para su administración por vía oral, parenteral, ocular, nasal, bucal, sublingual y tópica.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que es para su administración preferentemente por vía oral.
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que preferentemente esta está presente en una forma de dosificación oral líquida, más preferentemente en una forma de jarabe.
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende cargas, disolventes, agentes para ajuste del pH, edulcorantes, agentes aromáticos y conservantes.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la carga se selecciona entre el grupo que comprende sacarosa, sorbitol, xilitol, dextrosa, fructosa, maltitol, azúcar, potasio, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, lactosa secada por pulverización o anhidra, manitol, almidón, celulosa (preferentemente, celulosa microcristalina), y mezclas de los mismos, la carga es preferentemente sorbitol.
8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el porcentaje de la cantidad del sorbitol basándose en el volumen total de la formulación está entre un 1 % y un 60 % (p/v), preferentemente entre un 5 % y un 30 % (p/v), y más preferentemente entre un 10 % y un 25 % (p/v).
9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los agentes para ajuste del pH se seleccionan entre el grupo que comprende ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, citrato sódico, citrato potásico, fosfato sódico, fosfato tricálcico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, fosfatos de calcio, fosfatos de calcio carbonatados, hidróxido de magnesio e hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, los agentes para ajuste del pH son preferentemente monohidrato de ácido cítrico y dihidrato de citrato sódico.
10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la proporción de peso del dihidrato de citrato sódico con respecto al monohidrato de ácido cítrico es 1:2.
11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que esta no comprende conservantes.
12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los agentes aromáticos se seleccionan entre el grupo que comprende aromas de frutas tales como naranja, cereza, fresa, plátano, guinda, limón; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina, y etil vainillina y mezclas de los mismos, el agente aromático es preferentemente eucalipto.
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el porcentaje de la cantidad del eucalipto basándose en el volumen total de la formulación está entre un 0,01 % y un 5 % (p/v), preferentemente entre un 0,03 % y un 3 % (p/v), y más preferentemente entre un 0,05 % y un 2 %.
14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los edulcorantes se seleccionan entre el grupo que comprende sucralosa, glicirricinato amónico, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina o sales de sodio y calcio de sacarina, ciclamato sódico, sacarosa, fructosa, glucosa, sorbitol y mezclas de los mismos.

15. La formulación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el porcentaje de la cantidad del edulcorante basándose en el volumen total de la formulación está entre un 0,005 % y un 20 % (p/v), preferentemente entre un 0,005 % y un 15 % (p/v) y más preferentemente entre un 0,005 % y un 10 % (p/v).
- 5 16. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los disolventes se seleccionan entre el grupo que comprende 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.