

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 889**

51 Int. Cl.:

A61K 36/68 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 08011644 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 1977757**

54 Título: **Pastilla para chupar que contiene Pelargonium en combinación con Plantago**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2018

73 Titular/es:

**DIVAPHARMA CHUR AG (100.0%)
WIESENTALSTRASSE 126
7006 CHUR, CH**

72 Inventor/es:

**SCHNEIDER, ERNST, DR. y
PLOCH, MICHAEL, DR.**

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 2 662 889 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

Pastilla para chupar que contiene Pelargonium en combinación con Plantago

La presente invención se refiere a una pastilla para chupar que contiene Pelargonium en combinación con Plantago, tratándose de una pastilla para chupar de dos capas, cuya capa del núcleo está formada por un componente de llantén menor (*Plantago lanceolata*) y cuyo revestimiento externo está formado por el componente de Pelargonium. En particular, la presente invención se refiere a una pastilla para chupar que contiene Pelargonium en combinación con Plantago y que se adecúa particularmente para la profilaxis tópica y el tratamiento de inflamaciones de la boca y la faringe. Al campo de los fitofármacos se le otorga una importancia creciente. En este caso, son ya conocidas algunas plantas o extractos vegetales, a los que se les otorga determinados efectos ventajosos. A estos pertenecen *Pelargonium siloides* y llantén menor.

Pelargonium siloides

El origen de esta planta, también denominada Kap-Pelargonie, es Sudáfrica, de donde existe también una serie de documentación científica con respecto a la etnobotánica (Van Wyk 1997, 2000, 2004). En Sudáfrica se utilizan, junto a *P. siloides*, muchas especies de Pelargonium que se asemejan mucho, como plantas medicinales tradicionales y también como alimentos, así como para otros fines (perfume, curtiente). Debido a la no toxicidad conocida, las hojas y el tallo de muchas especies son tomadas con agrado como "bush food snack", pero también las raíces son recolectadas como verduras para el almacenamiento.

Hasta ahora, esta planta está contenida sólo en el medicamento "Umckaloabo® solución para ingerir" con la composición: 100 g que contiene un extracto acuoso-etanólico de las raíces de *Pelargonium reniforme/siloides* (1:10) 80 g, así como glicerol.

Plantago: llantén menor y llantén grande

La aplicación popular del llantén menor y del llantén grande ya era habitual en la antigüedad y se valoró mucho también en los viejos libros de hierbas (Marchesan 1998). Llama la atención el conocimiento mundial de las propiedades y aplicaciones de esta planta en el caso de muchos pueblos. Esto podría ser un indicio de que los efectos positivos son claramente experimentables (Paper 1999). El llantén menor se considera entre nosotros también como una verdura salvaje (Helm 1988) y, al igual que el pariente cercano, la especie *P. coronopus* mediterránea, distribuida también comercialmente (Liebster 1990) se utiliza en ensaladas y verdura.

En el índice de los componentes admisibles de cosméticos de acuerdo con las directrices de la UE (lista INCI), el llantén menor se recoge como "botánico". Con esta propiedad funcional se designan aditivos con los cuales se han de alcanzar propiedades específicas de la receta (INCI 2005). En el documento EP0870507 se describen composiciones que contienen aceite de pelargonios y extracto de Plantago y que están previstas para la aplicación tópica o para la aplicación oral en forma de comprimidos o gotas.

El documento DE202004016077 da a conocer pastillas para chupar para uso para el tratamiento tópico de inflamaciones de la boca o la faringe, conteniendo las pastillas para chupar, entre otros, Plantago lanceolata.

Ambas plantas arriba mencionadas o bien sus extractos son conocidas, en particular, por sus efectos sistémicos y se emplean como tales. Típicamente, efectos sistémicos de este tipo son transmitidos, en particular, mediante receptores en el cuerpo de la persona afectada. Efectos inducidos por receptores de este tipo pueden caracterizarse como sigue:

Receptor

Un efecto inducido por el receptor requiere un receptor específicamente ajustado a la sustancia activa (principio de llave-cerradura). En este caso, se producen efectos de desplazamiento entre la sustancia de ensayo (p. ej. bloqueadores β) y el ligando propio del cuerpo (p. ej., adrenalina), de lo cual resulta una dependencia típica de la dosis. Si una sustancia se une a un receptor, con ello se desencadena una reacción o secuencia de reacciones fisiológicamente predeterminada que puede ser medida como efecto típico (acción) en experimentos farmacológicos.

Curva dosis-efecto

Si se evalúan datos de experimentos farmacológicos gráficamente de modo que en abscisas se representa el logaritmo decimal de la dosis y en ordenadas se representa linealmente la acción, se obtienen curvas sigmoides típicas. Curvas de este tipo no se manifiestan en el caso de procesos físicos.

Frente a ello, formas de tratamiento tópicos típicas no se fundamentan en interacciones con el receptor; más bien, los tratamientos tópicos se han de atribuir a procesos puramente físicos o físico-químicos.

Se conocen algunos cuadros clínicos en los que puede ser necesaria una aplicación tópica. Cuadros clínicos o trastornos de este tipo son, p. ej., reacciones inflamatorias tales como, p. ej., en la zona del cuello, faringe o boca.

De esta forma, a las inflamaciones de la zona de la boca y la faringe se le otorga una gran importancia, dado que se continúan encontrando con extremada frecuencia y sigue siendo difícil tratar inflamaciones de este tipo tanto por el origen como también de modo sintomático.

- 5 Por lo tanto, es misión de la presente invención proporcionar una nueva forma de aplicación de fitofármacos conocidos, siendo esta forma de aplicación particularmente adecuada para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades arriba mencionadas (es decir, inflamaciones de la zona de la boca y la faringe).

10 Este problema se resuelve mediante la pastilla para chupar indicada en la reivindicación 1, a saber, mediante una pastilla para chupar, en particular para uso para la profilaxis y el tratamiento tópico de inflamaciones de la boca y la faringe, conteniendo la pastilla para chupar Pelargonium en combinación con Plantago, en donde en el caso de la aplicación de la pastilla para chupar predomina primeramente el efecto del componente de Pelargonium y seguidamente el efecto del componente de llantén menor, tratándose de una pastilla para chupar de dos capas, estando formada una capa del núcleo interna por el componente de llantén menor y estando formado un revestimiento externo por el componente de Pelargonium.

Formas de realización preferidas se indican en las reivindicaciones subordinadas.

- 15 De manera particularmente preferida, la especie de Pelargonium es *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*. Como especie de Plantago se prefieren Plantago lanceolata y Plantago major.

20 La pastilla para chupar de acuerdo con la invención está dirigida a una profilaxis o un tratamiento tópico, es decir, la enfermedad a tratar es una enfermedad de la zona de la boca y la faringe. En este caso, p. ej., al chupar la pastilla se consigue que los principios activos se disuelvan muy lentamente en la zona de la boca y la faringe y alcancen a las células afectadas sólo en una concentración baja. En ello colabora también el hecho de que la concentración preferida de los principios activos en la pastilla, en particular del extracto de Pelargonium de acuerdo con las formas de realización preferidas, se elige claramente menor que la de preparados de Pelargonium convencionales. Con ello se alcanza el efecto de que, p. ej., las proteínas inflamadas en la zona de la boca y la faringe únicamente sean alcanzadas tópicamente por el extracto de Pelargonium y el extracto de llantén menor y con ello se consuman sin que tenga lugar una absorción sistémica de los principios activos. De este modo se alcanza de una manera particularmente preferida que los efectos secundarios sistémicos, aún cuando también pocos, atribuidos al Pelargonium o al llantén menor, no deberían manifestarse en el presente caso de una aplicación tópica.

30 Además, es posible añadir a la forma de administración elegida, es decir, por lo tanto a la pastilla para chupar de acuerdo con la invención, sustancias que retarden la liberación, que son conocidas en el sector y que conducen a que los principios activos sean aportados de forma tópica a las zonas afectadas en una concentración particularmente baja y a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, sin que se produzca una absorción sistémica sustancial. En particular, las formas de administración de acuerdo con la presente invención se formulan de modo que primeramente predomina el efecto del componente de Pelargonium, tras lo cual predomina el efecto del llantén menor. Un modelo de liberación de este tipo puede ser puesto en práctica de un modo conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, es posible formular Pelargonium y llantén menor con diferentes soportes que liberan sus principios activos de una manera distintamente rápida. Por ejemplo, Pelargonium puede formularse con un azúcar-alcohol fácilmente soluble, mientras que el llantén menor es mezclado con un azúcar-alcohol difícilmente soluble. De este modo, resulta un modelo de liberación en donde primeramente predomina el efecto del componente Pelargonium. Con ello, los taninos del componente de Pelargonium pueden reticular primeramente las proteínas en la mucosa oral, tras lo cual los principios activos del llantén menor pueden depositar sobre la misma una capa de mucílago protectora.

45 Otra posibilidad de alcanzar una liberación retardada es, p. ej., la formulación en liposomas que es asimismo conocida por el experto en la materia en el sector. La pastilla para chupar de acuerdo con la invención es una pastilla para chupar de dos capas que está constituida de modo que primeramente se libera el componente de Pelargonium y, a continuación o de forma solapada en el tiempo, se libera el componente de llantén menor.

Son también imaginables formulaciones en las que un componente forma una matriz en la que está incluido el otro componente. Naturalmente, son asimismo posibles e imaginables combinaciones de las posibilidades anteriores.

50 La invención comprende aquí expresamente aquellas formas de realización en las que los componentes de Pelargonium y de llantén menor son depositados separados en el tiempo uno de otro, es decir, son liberados sucesivamente, así como también aquellas en las que el llantén menor y Pelargonium son liberados primero en común, bajo determinadas circunstancias en una proporción predominante de Pelargonium, tras lo cual sigue una fase en la que se libera predominantemente o de forma exclusiva el llantén menor.

55 La pastilla para chupar de acuerdo con la presente invención contiene Pelargonium en combinación con llantén menor, a saber, Plantago lanceolata, que puede ser utilizado en forma de un extracto seco. Otro uso preferido, en particular de la combinación de un extracto acuoso-etanólico de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* con extracto seco de llantén menor tiene lugar en la misma forma de administración, es decir, a saber, en forma de una pastilla para chupar.

La pastilla para chupar de acuerdo con la invención se utiliza preferiblemente para el tratamiento de inflamaciones en la zona de la boca y la faringe.

En el caso de los trastornos o enfermedades a tratar o de los trastornos o enfermedades que deben ser prevenidos, se trata particularmente de una inflamación de la boca o la faringe.

- 5 El modo de funcionamiento de la pastilla para chupar con la planta con contenido en taninos *Pelargonium* y la planta con contenido en mucílago resulta de manera ventajosa a partir de la forma de un preparado de combinación.

En este caso, primeramente los taninos liberados de la pastilla de *Pelargonium sidoides* reticularán proteínas de la mucosa inflamada en la boca y la faringe. De esta manera se previenen infecciones o bien las infecciones existentes son reducidas. Las mucinas desprendidas de la pastilla del llantén menor rodean sucesivamente a las mucosas con una película protectora. Este efecto mucilaginoso es sustentado por la propiedad de la goma arábiga opcionalmente presente de expandirse con agua para formar un hidrocoloide mucilaginoso.

Esta función se alcanza mediante la forma de administración de las pastillas que son chupadas de manera que permanezcan el mayor tiempo posible en la zona de la boca.

- 15 Mediante las formulaciones preferidas ya arriba mencionadas, que están constituidas de modo que los dos componentes activos principales son liberados en una secuencia retardada, puede incluso alcanzarse el efecto cuando el usuario no chupe, sino mastique la pastilla.

En el contexto actual era particularmente sorprendente que incluso fuese posible combinar los dos componentes activos *Pelargonium* y llantén menor. Desde hace siglos es conocido que, por norma general, no es aconsejable combinar taninos y mucinas. Dado que el *Pelargonium* comprende particularmente taninos y el llantén menor comprende en particular mucinas, una combinación de estos dos componentes activos quedaría excluida desde el principio en base al conocimiento en el sector. Por ejemplo, los farmacéuticos conocen desde hace tiempo que los dos componentes no pueden ser almacenados juntos en solución, dado que los taninos reticularían las mucinas y, por consiguiente, precipitarían en la solución.

Es sorprendente que sea posible, a pesar de ello, la combinación específica a base de *Pelargonium* y llantén menor y que conduzca a los efectos particularmente ventajosos arriba expuestos de la presente invención. En este caso, los taninos reticular primeramente las proteínas inflamadas de la piel (mucosa), tras lo cual las mucinas del llantén menor se adhieren a los taninos, en donde la reticulación de las mucinas por parte, bajo determinadas circunstancias, de taninos todavía no captados por completo presente el efecto ventajoso de que las mucinas se adhieran mejor al tejido inflamado y, con ello, puedan ejercer de manera particularmente ventajosa su función protectora. No obstante, por norma general, los taninos se dosifican en una dosis tan baja que un componente esencial ya sea consumido por la reticulación de las proteínas inflamadas; eventuales taninos residuales todavía presentes reticularían entonces las mucinas. De este modo se garantiza que ningún tipo de tanino acceda, bajo determinadas circunstancias, de manera indeseada en el caso de un tratamiento de la zona de la faringe al estómago o tracto intestinal o que incluso despliegue efectos sistémicos. La pastilla para chupar de acuerdo con la invención, que comprende una combinación a base de *Pelargonium* y *Plantago*, es una pastilla para chupar de dos capas, formándose una capa del núcleo interna por el componente de llantén menor y formándose un revestimiento externo por el componente de *Pelargonium*.

De este modo, el efecto arriba mencionado se alcanza de manera particularmente preferida, a saber, chupando primeramente el revestimiento externo que está formado por el componente de *Pelargonium* y, con ello, reticulando las proteínas de la mucosa inflamada en la boca-faringe, mientras que después de la reticulación por parte del componente de *Pelargonium* se chupa la capa del núcleo interna que está formada por el componente de llantén menor, y las proteínas ya reticuladas son recubiertas entonces con una película protectora.

Adicionalmente a los aditivos conocidos en el sector de la tecnología farmacéutica para las formas de formulación y administración preferidas arriba mencionadas y otras se prefieren en el contexto actual particularmente los siguientes aditivos: goma arábiga, maltitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, isomalt, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy diluida, cera blanqueada, agua, derivados de celulosa, azúcar-alcoholes, Eudragit y/o sustancias aromatizantes, en particular, éstas son adecuadas para la formulación de una pastilla para chupar.

En el caso de las sustancias aromatizantes se trata preferiblemente de aceite de geranio y/o mentol. De manera particularmente preferida, una pastilla para chupar que comprende una combinación a base de extracto de *Pelargonium* y extracto de llantén menor, comprende 80 a 200 mg de tintura madre de *Pelargonium* y 15 a 40 mg de extracto de llantén menor. En otra forma de realización particularmente preferida, una pastilla para chupar de este tipo comprende 100,00 mg de tintura madre de *Pelargonium* y 25,00 mg de extracto de llantén menor. En relación con el extracto de llantén menor se trata en cada caso de un extracto nativo al 90%. Es particularmente preferida la siguiente composición para una pastilla para chupar de este tipo:

55

Tintura madre de Pelargonium:	80 – 200 mg
Extracto seco de llantén menor:	15 – 40 mg
Goma arábica:	300 – 500 mg
Solución de maltitol:	400 – 600 mg
Solución de sorbitol al 70% (no cristalizante):	100 – 200 mg
Ácido cítrico anhidro:	4 – 9 mg
Mentol:	0 – 100 mg
Acesulfamo potásico:	0,3 – 1 mg
Aceite de geranio, natural:	0 – 0,1 mg
Parafina muy diluida:	0 – 2 mg
Cera blanqueada:	0 – 0,1 mg
Agua del proceso:	c. s.

La relación preferida de sustancia seca de Pelargonium a extracto seco de llantén menor asciende a 1:50 hasta 1:8, de manera particularmente preferida a 1:40 hasta 1:20, todavía más preferiblemente, aprox. 1:25 (P/P).

Todavía más preferida es la siguiente forma de realización para una pastilla de este tipo:

Tintura madre de Pelargonium:	100 mg
Extracto seco de llantén menor:	25 mg
Goma arábica:	412 mg
Solución de maltitol:	553 mg
Solución de sorbitol al 70% (no cristalizante):	143 mg
Ácido cítrico anhidro:	6,50 mg
Mentol:	0,80 mg
Acesulfamo potásico:	0,5 mg
Aceite de geranio, natural:	0,05 mg
Parafina muy diluida:	1,30 mg
Cera blanqueada:	0,7 mg
Agua del proceso:	c. s., en el caso de un peso de la pastilla de 1.000,00 mg.

En una forma de administración para pastillas para chupar es imaginable, por lo tanto, la siguiente composición:

5 1 pastilla contiene

100,0 mg de tintura madre de Pelargonium (extracto acuoso-etanólico de la raíz de *Pelargonium sidoides*)

25,0 mg de extracto seco de llantén menor

Otros componentes:

10 Goma arábica, maltitol, sorbitol, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy diluida, cera blanqueada, agua, aroma (aceite de geranio, mentol), azúcar-alcoholes de diferente disolución.

Un destino preferido sería una aplicación para aliviar las molestias en el caso de enfermedades leves y de gravedad media de la zona de la boca y la faringe.

Estas pastillas para el cuello están previstas para la aplicación en la cavidad bucal.

Las pastillas para chupar deben chuparse de modo que permanezcan en la zona de la boca el mayor tiempo posible (aprox. 10 minutos).

La aplicación en niños a partir de 6 años y adultos debería tener lugar al comienzo cada hora, después, en caso necesario, cada 2-3 horas, en cada caso con una pastilla.

- 5 Como ya se ha explicado arriba, el modo de funcionamiento de un preparado de combinación en forma de una pastilla para chupar se puede explicar de la siguiente forma:

El modo de funcionamiento de la pastilla para chupar con la planta *Pelargonium* con contenido en taninos y la planta *llantén menor* con contenido en mucílago resulta de manera particularmente ventajosa a partir de la forma de un preparado de combinación.

- 10 En este caso, primeramente los taninos de *Pelargonium sidoides* liberados de la pastilla reticulan las proteínas de la mucosa inflamada en la boca y la faringe. De este modo, se previenen infecciones o bien se debilitan las infecciones existentes. Las mucinas del *llantén menor* desprendidas de las pastillas rodean posteriormente las mucosas con una película protectora. Este efecto mucilaginoso es sustentado por la propiedad de la goma arábiga opcionalmente presente de expandirse con agua para formar un hidocoloide a modo de mucílago.

- 15 Esta función se alcanza mediante la forma de administración de las pastillas que son chupadas de modo que permanezcan en la zona de la boca el mayor tiempo posible.

- 20 Otra forma de administración imaginable sería una formulación en la que el *Pelargonium* estuviera contenido en una dosificación mayor que la arriba mencionada. Esta dosificación mayor tendría la ventaja de que, de manera aditiva al efecto tópico ventajoso, los taninos de *Pelargonium* también podrían actuar directamente en el lugar del centro inmunológico en la faringe, a saber el anillo de Waldeyer de la faringe. Aquí, los taninos tienen un efecto sustentador del sistema inmunitario. De manera particularmente sorprendente se comprobó, conforme a la presente invención, que la combinación a base de *Pelargonium* y *llantén menor*, en el caso de que *Pelargonium* se utilice con una elevada dosis, presenta un efecto sinérgico, dado que los polisacáridos del *llantén menor* muy ramificados excitan asimismo a células inmunocompetentes. Además, mediante la reticulación previa de los taninos, la capa mucilaginosa de las mucinas del *llantén menor* no sólo se puede depositar de forma suelta, sino también adherir firmemente de forma reticulada. Este efecto puede mejorar de un modo sinérgico el efecto de la pastilla para chupar, también en el caso de taninos con una dosificación baja.

- 25 Además, es imaginable una forma de realización de la presente invención en la que los principios activos mencionados *Pelargonium* y *llantén menor* puedan ser tomados de manera suplementaria a otros medicamentos que estén indicados para la indicación respectiva. Esta ingesta complementaria puede tener lugar en la misma forma de dosificación o separada de la misma.

- 30 En lo que sigue se explican en detalle los distintos componentes preferidos, haciendo referencia a las Figuras:

En este caso, muestran:

- 35 La Figura 1, la dependencia lineal de la adsorción de taninos de la concentración. Diferencia de la extinción óptica de una reacción de color antes y después de la adsorción frente a la concentración de ácido clorogénico CHS y un producto de tanino CK (Gracza 1987, *infra*).

La Figura 2, isoterma de adsorción. Cantidad adsorbida a en función de la concentración c tiende a un valor de saturación (Näser 1974, *infra*)

- 40 La Figura 3, reticulación de moléculas de proteína mediante taninos de polifenol. a) Formación de monocapa en el caso de una baja concentración de proteínas. b) Reticulación de las proteínas en el caso de una elevada concentración de albúmina

La Figura 4, unión del mucílago de la planta a la superficie de la mucosa oral. A) Corte microscópico a través de la mucosa oral. B) Fotografía al microscopio de fluorescencia de la acumulación de ramnogalacturonano exclusivamente en la superficie de la mucosa oral (Schmidgall 2000, *infra*).

- 45 La Figura 5, cinética de adsorción de mucílago de la planta (ramnogalacturonano) a la mucosa oral, concentración de ramnogalacturonano en la solución de incubación [mg/ml] frente a la cantidad adsorbida [mg/cm²] (Schmidgall 2000, *supra*); en comparación, la curva de Langmuir derivada teóricamente (Näser, 1974, *infra*).

Extracto de *Pelargonium*

- 50 En el caso del componente preferido extracto de *Pelargonium*, un extracto acuoso-etanólico de la raíz de *Pelargonium sidoides* en forma de una tintura madre tiene prioridad para la pastilla para chupar el efecto de los taninos arriba explicado.

Sistemática de los taninos

Por taninos se entienden originalmente extractos vegetales que se utilizaron para el curtido de piel animal y para la fabricación de cuero. Dado que la industria del cuero utiliza para ello hoy en día predominantemente sustancias químicas, ya sólo interesa el efecto astringente de esta clase de sustancias naturales en farmacia y cosmética.

- 5 Este efecto astringente se basa en una interacción con moléculas de albúmina de las fibras de colágeno de las capas más superiores del tejido de la piel y las mucosas. Este efecto, lo muestran sólo taninos con un peso molecular entre 500 y 3000 y uno a dos grupos hidroxilo por cada 100 unidades de masa.

Desde un punto de vista ecológico, las plantas forman taninos como sustancias constitutivas secundarias con el fin de protegerse frente a enemigos (herbívoros, insectos) y agentes infecciosos fitopatógenos (hongos, bacterias, virus).

En virtud de las propiedades químicas, la clase de sustancias se divide en taninos condensados y taninos hidrolizables.

Taninos condensados:

A ellos pertenecen los taninos de catequina y las proantocianidinas.

- 15 Los componentes de los taninos de catequina condensados son los flavanoles (+)-catequina y (+)-epicatequina. También se presentan condensados mixtos que contienen adicionalmente leucoantocianidinas y que se designan como proantocianidinas.

Taninos particularmente condensados tienden a la oxidación y polimerización lo que, en última instancia, conduce a sustancias insolubles en agua y terapéuticamente sin valor con elevados pesos moleculares. Éstas tampoco pueden ser detectadas ya de forma analítica y se pueden reconocer por una coloración parda (los denominados "rojos tanino").

Para la posterior consideración son importantes, por lo tanto, sólo los oligómeros de esta clase de sustancias.

Taninos hidrolizables:

- 25 Estos taninos se pueden disociar mediante hidrólisis en azúcar y ácido gálico o bien ácido elágico (ácido hexahidroxidifenoico). Por lo tanto, se diferencia entre galotaninos y elagitaninos.

Un representante típico es el "tanino" (hexagalactoglucosa) o el ácido digálico. A menudo, se manifiestan también compuestos mixtos que en la hidrólisis proporcionan tanto ácido gálico como también catequina tales como, p. ej., los galatos de epicatequina de té negro.

Taninos en *Pelargonium sidoides*:

- 30 El contenido total en taninos en las raíces de *Pelargonium sidoides* asciende aprox. a 9% en la masa seca (TM) (Kolodziej, H., Kayser, O. *Pelargonium sidoides* DC – Neueste Erkenntnisse zum Verständnis des Phytotherapeutikums Umckaloabo. Z. Phytother. 19: 28 (1998)). En este caso, el contenido en taninos hidrolizables es muy bajo, dado que los valores encontrados para el ácido gálico son menores que 0,01% en TM y para el éster metílico del ácido gálico ascienden aprox. a 0,02% en TM (Kayser, O.: *Phenolische Inhaltsstoffe von P. sidoides*. Diss. FU Berlin D188, 1997).

Según ello, dominan taninos de catequina para los que se detectaron como monómeros la mayoría de las veces catequina y galocatequina, en menor medida también afzelequina (Kolodziej 1998, supra). Estos monómeros se presentan en una mezcla compuesta compleja de estructuras poliméricas de al menos ocho unidades de flavonol, cuyo peso molecular asciende aprox. a 2300 y, con ello, se encuentra todavía en el intervalo de un efecto astringente.

Mecanismo de acción: Adsorción de taninos a proteínas

- En el caso del contacto de taninos con moléculas de proteína se produce primeramente una adsorción de la sustancia a los tramos abiertos ("amorfos"), no cuasi-cristalinos de las moléculas de proteínas. Para concentraciones bajas de astringente en comparación con la cantidad de proteína se observa una dependencia lineal de la adsorción de la concentración (Gracza L., *Adstringierende Wirkung von Phytopharmaka*. Dtsch. Apotheker, Ztg. 127, 2256-2258, 1987, véase la Figura 1).

Esta circunstancia de una relación lineal entre la adsorción de taninos y la concentración se utiliza en la analítica de los taninos. Mediante un elevado exceso de polvo en la piel (proteínas), el tanino es ligado por completo y mediante la diferencia de la extinción óptica se representa una reacción de color antes y después de la adsorción 1E1(750) – E2(750)j (Gracza, 1987, supra).

En el caso de la adición ulterior de tanino, el valor de adsorción tiende a un valor límite. La curva que resulta de ello (representada la adsorción frente a la concentración) es totalmente diferente de una relación dosis-efecto farmacológica. Las presentes relaciones son conocidas de la Química-Física y se describen habitualmente por la ecuación de Langmuir para isotermas de adsorción. La gráfica representada en la Fig. 1 representa la parte lineal inferior de la curva conforme a la Figura 2.

Entonces, la ley de Langmuir de la adsorción se representa como función de la cantidad adsorbida a en función de la concentración c .

El valor de saturación descrito con ello resulta de la formación de “monocapas” y, con ello, de una saturación de la superficie disponible de las moléculas de proteínas con tanino (véase la Fig. 3).

En ella se describe la formación de “monocapas” por parte de taninos en moléculas de proteínas y la reticulación de proteínas mediante esta capa de taninos. (Haslam E, Plant polyphenols, Vegetable tannings revisited, Cambridge University Press, Cambridge 1966, Polyphenol complexation 154-219, pág. 171).

En el caso de estos procesos de adsorción se trata de un proceso puramente físico-químico que es típico para el efecto astringente de la clase de sustancias.

Se habla de un efecto astringente cuando el tanino reticula las moléculas de proteínas (p. ej., en fibras de colágeno) por enlaces de iones o de puentes de hidrógeno menos estables. Estos procesos son la base del efecto de la pastilla para chupar de acuerdo con la invención sobre las mucosas en la boca, dado que está presente poco tanino y una gran cantidad de proteínas. De ello se ha de separar el curtido en sentido propiamente dicho (p. ej. en el caso de la producción de cuero), en donde un exceso de curtiente (la mayoría de las veces tanino) pasa a formar parte de enlaces covalentes con los grupos amida de ácido de las proteínas, lo cual conduce a la adsorción de aproximadamente la mitad del peso del cuero en tanino y, con ello, a la saturación. Este estado no puede alcanzarse en virtud de la cantidad muy pequeña de ácido gálico en la dosificación de la pastilla para chupar.

Por lo tanto, se puede partir del hecho de que la cantidad de taninos presentes en la pastilla para chupar ciertamente se une a la mucosa oral, pero no puede penetrar la barrera del epitelio y, con ello, tampoco se resorbe.

Con ello, el uso de las composiciones reivindicado aquí de acuerdo con la invención se diferencia también claramente de composiciones previamente descritas que contienen Pelargonium o bien extractos de Pelargonium que se dirigen todas a efectos sistémicos y, por lo tanto, también requieren mayores dosificaciones.

Sumario

Los taninos liberados del extracto de Pelargonium de la pastilla para chupar reticulan proteínas de la mucosa inflamada en la boca y la faringe en virtud de sus propiedades astringentes. En este caso, se trata de un mecanismo de acción puramente físico-químico de la adsorción y enlaces de iones, que conforme a la definición no cuenta para los efectos farmacológicos. En virtud del mecanismo de acción de la adsorción superficial, el tanino no es resorbido tampoco en la cavidad bucal.

Otro efecto lo despliegan los taninos, p. ej., cuando son liberados en el intestino, dado que presentan un efecto fuertemente antibacteriano.

Extracto de llantén menor

En el caso del componente extracto de llantén menor, para el preparado de acuerdo con la invención tiene prioridad el efecto envolvente-cubriente de las mucinas.

Mucinas

De manera correcta, se debería hablar de mucílagos vegetales que se obtienen mediante extracción con agua caliente o fría a partir de materiales vegetales. Estos polisacáridos mucilaginosos son, por norma general, heteropolisacáridos, es decir, hidratos de carbono poliméricos a base de azúcares enlazados de forma glicosídica que por sí mismos no se pegan en soluciones muy viscosas. En función de la proporción de componentes de ácido urónico, estos hidrogeles pueden reaccionar de forma neutra o ácida. En virtud de la estructura primaria, los polímeros se pueden dividir en mananos, glucomananos, galactomananos, xilanos, ramnogalacturonas, etc., presentándose en las plantas formadoras de mucílago la mayoría de las veces distintos biopolímeros químicamente diferenciables. El peso molecular de los polisacáridos mucilaginosos se encuentra en el orden de magnitud de $5 \times 10^4 - 10^6$.

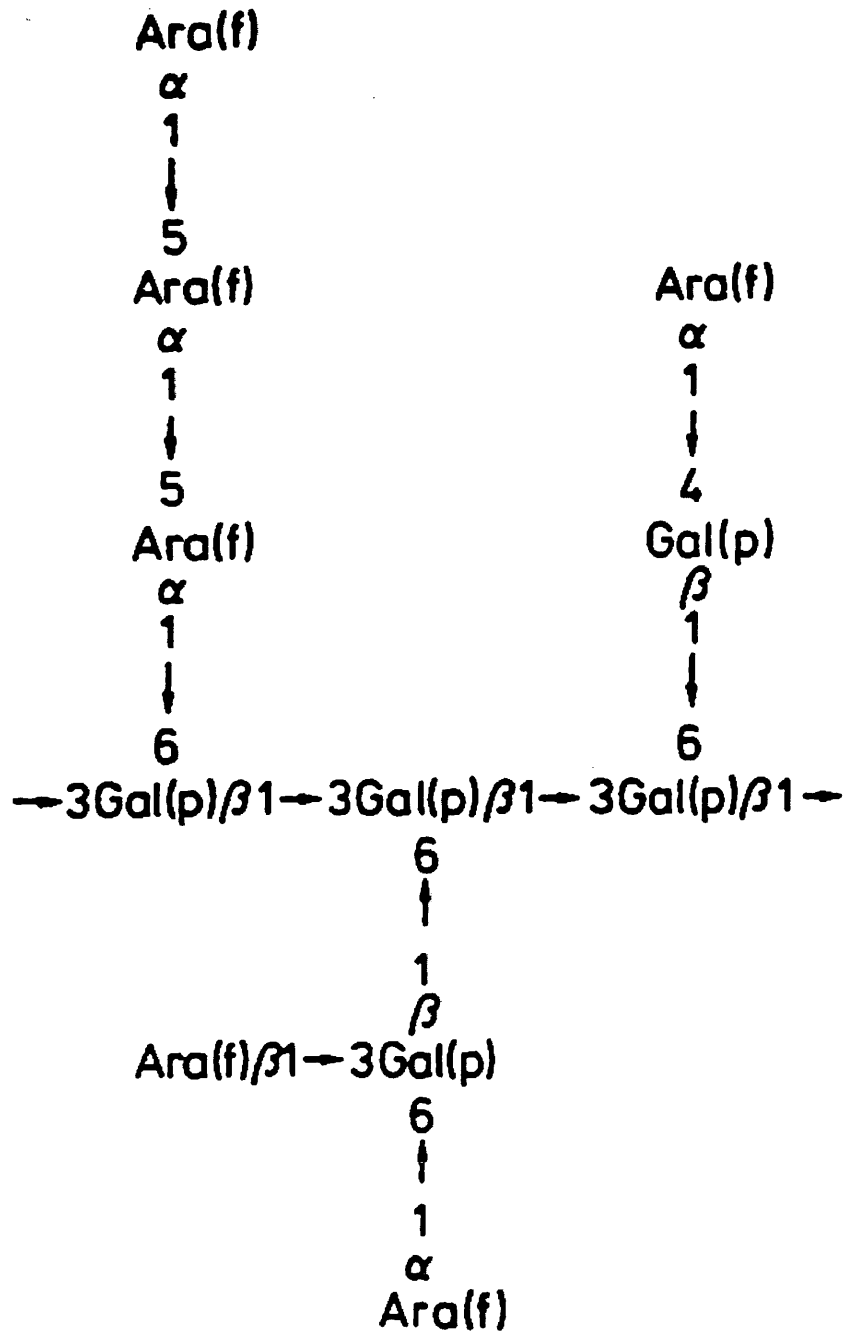
Mucinas en el llantén menor

En las hojas de llantén menor *Plantago lanceolata* se encuentran 2 – 5% de polisacáridos mucilaginosos, que se componen de los monómeros ácido glucurónico 7%, ácido galacturónico 31%, galactosa 44%, arabinosa 32%, glucosa 9%, ramnosa 7%, manosa 4%, fucosa y xilosa.

El mucílago bruto se puede dividir, además, en cuatro fracciones que se componen de una fracción de polisacáridos neutra y varias fracciones de polisacáridos de carácter ácido.

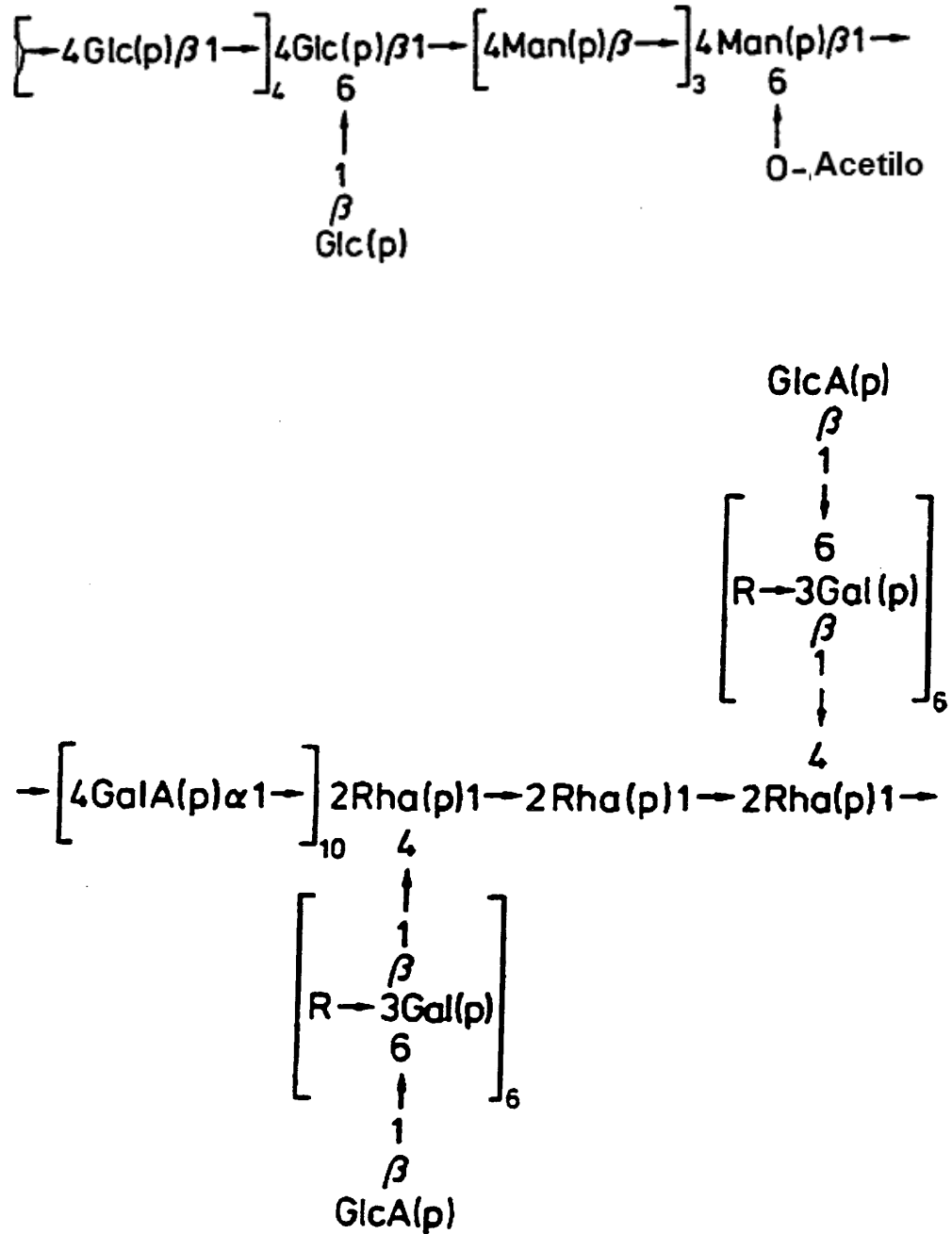
Polisacáridos neutros

Estructura de arabinogalactano y glucomanano:



Polisacáridos de carácter ácido

Ramnogalacturonano con cadenas laterales de arabinogalactano de la siguiente estructura:



$R = \dots 1\alpha \text{Ara(f)} (3x)$
 $\dots 1\alpha \text{Ara(f)} 5 \leftarrow 1\alpha \text{Ara(f)} (2x)$
 $\dots 1\beta \text{Gal(p)} 4 \leftarrow 1\beta \text{Gal(p)} 4 \leftarrow 1\beta \text{Gal(p)} 6 \leftarrow 1\beta \text{Gal(p)}$
 $\dots 1 \text{Rha(p)}$

- 5 así como tres fracciones de carácter ácido adicionales con pesos moleculares inferiores a 10.000.

Junto a ello, llantén menor contiene 2-4% de iridoides con los componentes principales aucubina y catalpol, así como taninos, flavonoides, ácidos fenolcarboxílicos (ácido cafeico, ácido ferulaico) y feniletanoides tales como acteosida (Paper DH, Marchesan M, Spitzweigerich (Plantago lanceolata L.) Z. Phytother. 20, 231-238, 1999).

Mecanismo de acción: Adsorción de mucinas a la mucosa oral

Estructura y función de la mucosa oral

La anatomía de la mucosa oral muestra una capa epitelial que es sustentada por una capa de tejido conjuntivo (*Lamina propria*), de la que está separada por una membrana basal. En función de la situación en la zona de la boca, se diferencian diferentes tipos de epitelio de la mucosa. En las encías y el paladar ésta está queratinizada. La mucosa restante - a excepción en el fondo de la lengua - muestra 4 capas (superficial, intermedia, células espinosas y capa basal). El grosor del epitelio asciende a 500 - 600 µm, en el caso de una superficie total de aprox. 50 cm². Los "gránulos de revestimiento de la membrana" de las "células espinosas" son organelas con contenido en lípidos, cuyo contenido es descargado a los espacios intercelulares y allí es el responsable de la cohesión de la célula y la barrera intercelular. La mucosa de la boca no posee complejos adherentes estancos ("tight junctions") entre las células epiteliales tal como son típicos para la mucosa intestinal (en el intestino).

La capa mucilaginosa de la mucosa de la boca humedece y protege al epitelio y le hace deslizante. El mucílago propiamente dicho, denominado mucina, es una glicoproteína, cuyo núcleo proteico está rodeado por cadenas laterales de oligosacáridos. Con ello, se condiciona también el valor del pH de 5,8 - 7,4 de la saliva.

Por parte de las glándulas salivares se segregan al día 1000 - 1500 ml de saliva (aprox. 40-60 ml/h) (Roche Lexikon Medizin, © Urban & Fischer, 5ª edición. 2003, en internet bajo <http://www.gesundheit.de/roche/> visitada el 5.6.2005).

Con ello, en el espacio de 10 minutos en los que aproximadamente se chupa una pastilla, se encuentran a disposición hasta 10 ml de saliva.

También en la saliva están presentes sustancias mucilaginosas fisiológicas. Junto a glicoproteínas del tipo mucina, están contenidos 3 tipos de polisacáridos en una concentración de 50-300 mg/100 ml. Los fucomucoides contienen fucosa, hexosamina, galactosa y algo de manosa, mientras que los sialomucoides son ricos en ácido siálico y acetilgalactosamina. Los glicosaminoglicanos ácidos que se presentan en pequeña cantidad no se han investigado todavía con mayor precisión.

En el caso de infecciones e inflamaciones en la cavidad oral, el flujo de saliva disminuye en general fuertemente.

Mecanismo de acción de mucinas

Para diferentes mucílago vegetales se investigó en modelos *in-vitro* su unión a la mucosa de la boca.

La unión del mucílago a las células de la mucosa de la boca cultivadas puede medirse mediante la disminución de la concentración de polisacáridos en la solución sobrenadante. La magnitud y la velocidad del efecto depende del fármaco mucilaginoso utilizado.

En la Fig. 4 se muestra la unión del mucílago vegetal a células de la mucosa oral (examen histoquímico). El ramnogalacturonano marcado por fluorescencia utilizado en este caso se almacena sólo apicalmente en el epitelio [ep: epitelio, ct: tejido conjuntivo, bc: células basales, d: vasos linfáticos] (Schmidgall J. Schnetz E, Hensel A., Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides y polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on bucal membranes, *Planta Med.* Feb. 2000; 66(1): 48-53).

En estas investigaciones se demuestra que el mucílago vegetal sólo se almacena en las partes apicales del epitelio de la mucosa de la boca.

Además de ello, también *in vivo* se confirmó una unión sólo superficial de mucílago vegetales a la mucosa en el modelo de la mucosa estomacal de la rata con hidrocoloides equiparables de *Opuntia* (Galati EM, Pergolizzi S, Miceli N, Monforte MT, Tripodo MM., Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. *Cladodes*, J. *Ethnopharmacol.* Dic. de 2002; 83(3) : 229-33).

El mecanismo en el que se fundamenta esta unión de mucílago vegetal a los epitelios se designa en este examen expresamente como adsorción (Schmidgall 2000 supra).

La unión de la mucosa a las células de la mucosa de la boca cultivadas puede medirse mediante la disminución de la concentración en polisacáridos en la solución sobrenadante. La adsorción de los mucílago vegetales a las células es, según ello, un proceso dependiente de la concentración, cuya cinética corresponde a la imagen de una isoterma de adsorción (Schmidgall 2000 supra).

En la Fig. 5 se muestra

a) la cinética de adsorción de mucílago vegetal (ramnogalacturonano) a la mucosa de la boca (Schmidgall 2000 supra) y

b) para comparación, la curva de Langmuir derivada teóricamente [c = concentración, a = cantidad adsorbida] (Näser KH: *Physikalische Chemie*, VEB Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1974).

La curva que resulta de ello (representada la adsorción frente a la concentración) es totalmente diferente de una relación dosis-efecto farmacológica. Las presentes relaciones son conocidas por la Química-Física y se reproducen habitualmente mediante la ecuación de Langmuir para isotermas de adsorción.

- 5 En el caso de estos procesos de adsorción se trata de un proceso puramente físico-químico que es típico para el efecto mucoprotector de la clase de sustancias polisacáridos de la mucosa. Tal como muestra la figura de los ensayos *in vitro*, el mucílago vegetal se acumula sólo en la superficie del epitelio. El mucílago no atraviesa, sin embargo, la mucosa oral y, por lo tanto, no es resorbido. Después de algún tiempo, esta capa mucilagínosa se vuelve de nuevo a desprender.

Sumario

- 10 Las sustancias mucilaginosas liberadas a partir del extracto de llantén menor del producto medicinal se depositan, en virtud de sus propiedades bioadhesivas, en forma de película sobre la mucosa inflamada en la boca y la faringe. En este caso, se trata de mecanismos de acción puramente físico-químicos de la adsorción que, por definición, no pertenecen a efectos farmacológicos. En virtud del mecanismo de acción de la adsorción reversible a la superficie del epitelio, las mucinas tampoco son resorbidas en la cavidad de la boca.

- 15 Como posibles sectores de aplicación de la presente invención se han de nombrar, en general, por lo tanto, agentes terapéuticos para la boca y faringe.

Un uso de este tipo sería adecuado cuando las mucosas de la cavidad de la boca-faringe sean infectadas por la flora de gérmenes natural obligada de la cavidad de la boca (10E7 a 10E9 bacterias por mililitro de saliva) en virtud de una infección viral o estímulos mecánicos o bien químicos.

- 20 Mediante este proceso, se producen estados de dolor condicionados por la inflamación, en particular al tragar. El tratamiento sintomático necesario para ello se compone de un alivio de esos estados, con el objetivo de mejorar el estado de salud subjetivo del paciente.

Preparados para chupar o para hacer gárgaras son habituales para el sector de aplicación.

- 25 Otros sectores de aplicación son otras inflamaciones que pueden ser aliviadas mediante un tratamiento tópico en el sentido anterior, p. ej., inflamaciones del esófago, del estómago y de la piel. En este caso, el extracto de acuerdo con la invención o bien la combinación de acuerdo con la invención se formula preferiblemente en la forma de administración utilizada habitualmente, pero en particular una que posibilite una administración tópica de la invención al lugar inflamado.

- 30 La presente invención contiene la planta con contenido en taninos *Pelargonium* y la planta con contenido en mucílago llantén menor.

En este caso, los taninos deben reticular proteínas de la mucosa inflamada en la boca y el esófago. De esta manera se previenen infecciones. Los mucílagos vegetales rodean a las mucosas en la boca con una película protectora.

De manera resumida se puede establecer:

- 35 Los astringentes conducen a una compactación de la estructura coloidal y a una estanqueización superficial sobre la mucosa de la cavidad oral-faríngea. Dado que la relación de concentración de moléculas de taninos a proteínas es muy pequeña, sólo se produce una complejación superficial de las moléculas de proteína a través de las moléculas de polifenol y, con ello, la formación de una membrana continua y protectora. Con ello, se reduce la irritación de la mucosa y se consigue un efecto antibacteriano y anestésico más suave.

- 40 Mediante procesos inflamatorios en la mucosa en la zona de la boca-faringe, se perturba el revestimiento mucilaginoso endógeno del epitelio en su función, lo cual conduce a una irritación química y microbiana. El efecto de mucílagos vegetales en esta aplicación es que los polisacáridos mucilaginosos se acumulan finamente en las capas superiores de la mucosa de la boca y, con ello, forman sobre una mucosa de la boca inflamada una película protectora - fisiológicamente similar a la capa mucilagínosa natural. Con ello se produce una rehidratación, una desensibilización de los receptores del dolor y una disminución de la inflamación local con la consecuencia de una
45 excitación reducida de la tos.

Estos dos efectos se cumplen óptimamente, p. ej., mediante la forma de aplicación de una pastilla, preferiblemente de un modo sinérgico, dado que debido a la lenta chupada, las sustancias activas entran en intenso contacto con la mucosa de la boca. Los principios activos pasan inmediatamente al estado de solución, dado que, p. ej., pastillas de goma arábica representan soluciones sólidas.

- 50 La materia prima goma arábica (goma de acacia, acacia del Senegal), a partir de la cual se fabrican preferiblemente las pastillas, forma con el agua soluciones coloidales hasta el 50%, que no muestran tendencia a la formación de gel alguna, sino que se pegan. A partir de los arabinogalactanos altamente ramificados de la goma arábica se forman soluciones hidrocoloides muy viscosas con el agua que todavía potencian en la boca la sensación mucilagínosa del llantén menor.

Adicionalmente, mediante una pastilla se desencadena un estímulo, el cual junto con el ácido cítrico de carácter ácido y los coadyuvantes maltitol y sorbitol, provoca un denominado efecto sialógeno, es decir, las glándulas salivares son excitadas para la secreción. En este caso, se lava adicionalmente la mucosa de la boca y el mucílago natural procedente de la saliva se reparte en la boca.

5 Composición preferida de una pastilla para chupar

Los autores de la invención han comprobado en el desarrollo de la forma de administración que la tintura madre puede ser incorporada directamente en pastillas; entonces se emplea la cantidad equivalente a 2 mg de DE de 100 mg de tintura madre. La tintura madre contiene en este caso únicamente 1% de la sustancia seca. Esto debería incorporarse en la observación de la interpretación de las cantidades empleadas de tintura madre de *Pelargonium* y llantén menor.

En el caso de una dosis diaria de la pastilla para chupar de 6 pastillas, esto proporciona 600 mg de tintura madre/d, lo cual corresponde a un 40% de la dosificación de tintura madre (medicamento homeopático).

Con ello, la dosis diaria de la pastilla para chupar (6 pastillas) corresponde a 16 hasta 25% de la dosis médicamente eficaz del fitofármaco.

15 Para el producto de acuerdo con la invención es determinante para la efectividad el contenido en taninos y el contenido en mucinas de las pastillas.

Raíces secas de *Pelargonium sidoides* contienen aprox. 9% de taninos (Kolodziej 1998, supra).

En el caso de una relación DEV de 6,3 : 1 para el DE resulta:

9 g de tanino en 100 de fármaco corresponden a 15,87 g de DE.

20 Con ello, en 2 mg de DE/pastilla o bien 100 mg de tintura madre están contenidos 1,13 mg de taninos.

Esta cantidad por cada 10 ml disuelta, muestra experimentalmente un buen efecto como astringente. Por lo tanto, se puede partir de una dosificación adecuada, dado que en los 10 minutos en los que se chupa aproximadamente una pastilla, están a disposición por término medio hasta 10 ml de saliva.

Evaluación farmacológica de extracto de llantén menor

25 Este componente representa el efecto de mucina del producto de la invención.

De acuerdo con la Comisión E - Monografía, el llantén menor muestra los siguientes efectos: mitigante de la irritación, astringente, antibacteriano. Como dosis diarias se indican 3 - 6 fármacos.

Un extracto seco usual en el comercio tiene una DEV de 4-5 : 1.

30 Con ello, corresponden 3 g de fármaco = 0,6 - 0,75 g de TE/d , 6 g de fármaco = 1,2 - 1,5 g de TE/d, en total 0,6 - 1,5 g de TE/d.

Con la especificación de 6 pastillas/día y la dosificación de 10% de la cantidad en la Monografía de la Comisión E resulta:

0,06 - 0,15 g de TE/d = 60 - 150 mg de TE/d o 10 - 25 mg de TE/pastilla.

Interacciones

35 A interacciones terapéuticas de los componentes *Pelargonium sidoides* y llantén menor no existen indicaciones algunas en el estado de la técnica. Realmente, en el estado de la técnica existe un prejuicio frente a una combinación de *Pelargonium* y llantén menor, dado que el *Pelargonium* contiene taninos y el llantén menor mucinas de las que se conoce que precipitan cuando se utilizan conjuntamente. Sólo con la presente invención resultan claras las propiedades particularmente preferidas de esta combinación.

40 La incompatibilidad de los principios activos físico-químicos del producto medicinal con otros componentes de la forma de administración (coadyuvantes) no es conocida y, en virtud del modelo de sustancias constitutivas de las plantas, tampoco es de esperar.

Ejemplos

Ejemplo 1

1 pastilla para disolución de acuerdo con la invención contiene, por ejemplo:

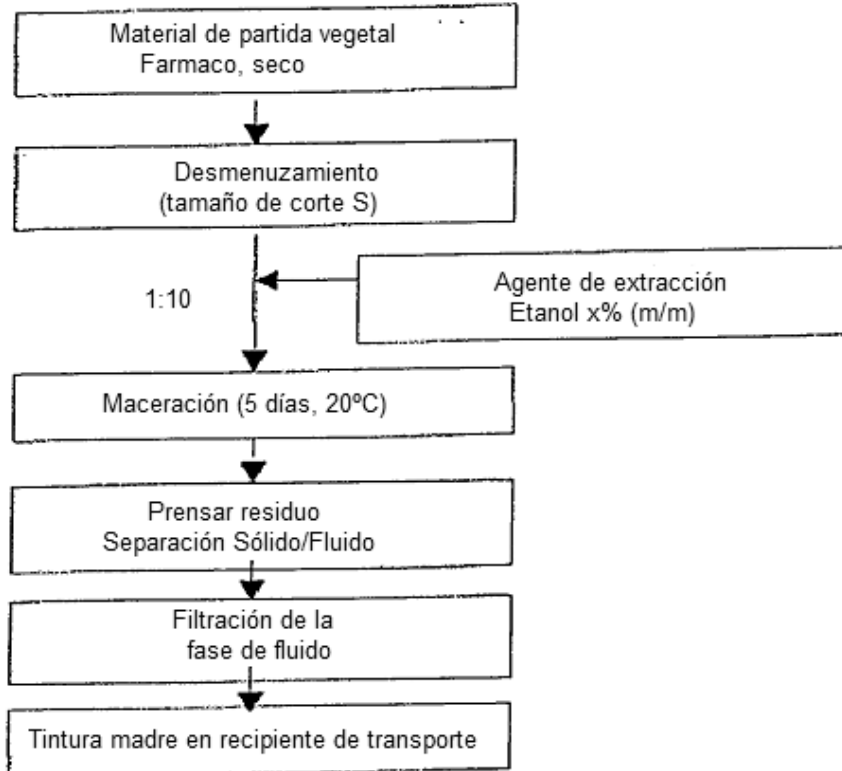
Nº	Componente	Cantidad por pastilla	Monografía de calidad	Función
1	Principio activo			
1	Tintura madre de Pelargonium	100,00 mg	Especificación de Lichtwer	Principio activo
2	Extracto seco de Plantago lanceolata	25,00 mg	Especificación de Lichtwer	Principio activo
	Demás componentes			
3	Goma arábica	411,76 mg	Ph. Eur. ed. actual	Estructurante
4	Solución de maltitol	553,06 mg	Ph. Eur. ed. actual	Sustancia intercambiadora de azúcar
5	Solución de sorbitol al 70% (no crist.)	142,85 mg	Ph. Eur. ed. actual	Sustancia intercambiadora de azúcar
6	Ácido cítrico anhidro	6,50 mg	Ph. Eur. ed. actual	Acidificante
7	Mentol	0,80 mg	Ph. Eur. ed. actual	Corrector del sabor
8	Acesulfamo potásico	0,5 mg	Ph. Eur. ed. actual	Edulcorante
9	Aceite de geranio, natural	0,05 mg	Frey+Lau	Corrector del sabor
10	Parafina muy diluida	1,30 mg	Ph. Eur. ed. actual	Abrillantador
11	Cera blanqueada	0,07 mg	Ph. Eur. ed. actual	Abrillantador
12	Agua del proceso	c.s.	Especificación de Bolder	Disolvente
	Peso de la pastilla	1000,00 mg		

Ejemplo 2

Procedimiento de preparación de los extractos

(A) Pelargonium

Representación esquemática del procedimiento de preparación según la farmacopea homeopática



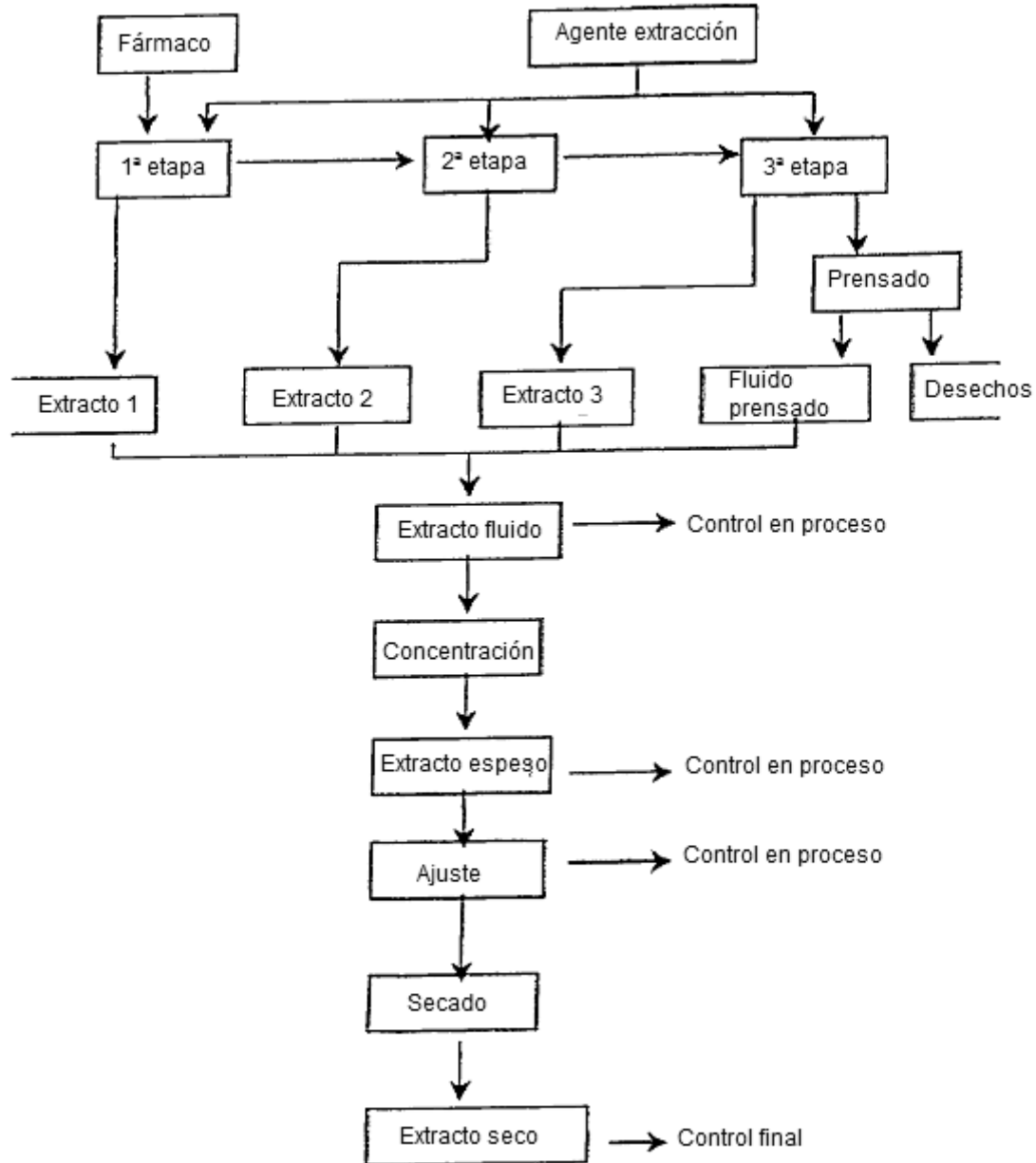
Tamaño de corte S:		
Hojas, Flores, Hierbas	cortadas	(4000)
Ramas, Cortezas, Raíces	cortadas	(2800)
Frutos, Semillas	finamente cortados	(2000)
Fármacos alcaloides	pulverizados	(710)

Concentración de Etanol x:
Conforma a Datos de Monografía HAB o
Concentración Adecuada correspondiente a Apartado H
5.3 Soportes Medicamentos y Coadyuvantes

Ø en el caso de Pelargonium sidoides:
Tamaño de corte: Raíces cortadas, Tamiza 2800
Concentración de alcohol del soporte de medicamentos: 15% (m/m)

(B) Llantén menor

Transcurso de la preparación de extractos secos



La preparación de las pastillas se basa aquí en el uso de goma arábica u otros hidrocoloides. En este enfoque básico se incorporan de manera conocida sus principios activos y coadyuvantes. La masa a modo de jarabe resultante se vierte sobre una denominada instalación Mogul en formas de polvo prefabricadas y a continuación se secan con cuidado, se las elimina el polvo y se las da brillo.

Ejemplo 3

Preparación de una pastilla para chupar de dos capas

En lo que sigue se representa la producción de una pastilla para chupar de dos capas, la cual se trata de una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, que posibilita una liberación de primeramente Pelargonium y seguidamente Llantén menor.

Con el fin de alcanzar una velocidad de liberación diferente, para una capa se utiliza un azúcar-alcohol fácilmente soluble y para la segunda capa se utiliza uno más difícilmente soluble.

Adicionalmente, en la capa difícilmente soluble puede emplearse además un incrementador de la viscosidad. Para ello entran en consideración derivados de celulosa o goma arábica. Para la formación de comprimidos, los anteriores se emplean para la granulación de los extractos con el fin de mejorar la fluidez de la masa de pastillas en la prensa.

La técnica de la pastilla de 2 capas está presente en el caso de fabricantes por contrato farmacéuticos para pastillas.

Hoy en día se pueden adquirir en el comercio toda una serie de azúcar-alcoholes. Estos se diferencian en su solubilidad de manera considerable, abarcando el espectro a 35°C (temperatura de la boca) de 25 g/100 ml a 85 g/100 ml de agua.

Ejemplos de la receta

Principios activos:

Tintura madre de *Pelargonium sidoides* 100 mg, corresponde a 1,0 hasta 1,5 mg de extracto seco nativo

Extracto seco de llantén menor 25 mg (5:1, acuoso)

Sustancias saborizantes:

Ácido cítrico anhidro

Mentol

Geranio (aceite de geranio, natural)

Coadyuvantes:

Capa exterior

Sorbitol, xilitol, sacarosa, maltitol

Xilitol tiene un sabor dulce refrigerante y el maltitol es agradablemente dulce.

En este caso, la tintura madre se puede aplicar sobre sacarosa y secar. Las sustancias saborizantes se incorporan en esta capa.

Capa interna

Manitol, isomalta (con la limitación de eritritol, éste refrigerante).

Las dos sustancias mencionadas en primer lugar tienen un sabor predominantemente dulce y armonizan con el sabor herbáceo del extracto de llantén menor.

Para la granulación tecnológicamente necesaria del extracto seco se utiliza goma arábica o un derivado de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), que aumentan adicionalmente la viscosidad y potencian la sensación mucilaginosa en la boca.

Perfil del producto

Primeramente, el producto tiene un sabor dulce-refrigerante mediante la combinación de xilita y mentol con una nota exótica por parte del geranio. Con ello, se desvía en el sabor el efecto del tanino de *Pelargonium*. Los taninos reticulan muy rápidamente las proteínas de la mucosa irritada y con ello las estancan. La capa externa de la pastilla se disuelve de forma relativamente rápida.

A continuación, la segunda capa con un sabor predominantemente dulce-herbáceo se disuelve lentamente con las mucinas. Los mucílagos vegetales, junto con la goma arábica pegajosa, se depositan en forma de una película sobre las mucosas irritadas de la cavidad de la boca-faringe y calman de esta forma al cuello irritado.

Ejemplo 4

Pastillas para chupar de Pelargonium-llantén menor

Estudio piloto clínico (12/2005)

Participantes:

5 n = 7 (5 hombres / 2 mujeres)

Edad:

18 - 60 (media: 43,4 años)

Criterio de inclusión/diagnóstico:

Inflamación faríngea catarral en el marco de una enfermedad de enfriamiento o bronquitis

- 10 En un estudio piloto abierto, siete participantes recibieron por cada día de tratamiento 6 pastillas para chupar (de Pelargonium-llantén menor) a lo largo de un espacio de tiempo de en total 5 días (día 0 inclusión y comienzo de tratamiento, días 2 y 4, días de examen). La dosis diaria asciende hasta 6 pastillas para chupar que deben ser chupadas lentamente a lo largo del día distribuidas según sea necesario.

Sintomatología	Día 0	Día 2	Día 4
Raspado en el cuello / irritación de la mucosa	2,7	0,7	0,1
Garganta seca	2,7	0,6	0,4
Necesidad de toser	1,1	0,3	0,0
Sensación de cuerpo extraño	1,7	0,6	0,0
Tragar doloroso	2,9	0,6	0,1
Picor de garganta	2,6	1,0	0,4
Tos faríngea	1,6	0,4	0,4
Puntuación suma SÍNTOMAS	2,2	0,6	0,2

Resultado del examen	Día 0	Día 2	Día 4
Engrosamiento difuso de la mucosa	1,7	0,9	0,1
Enrojecimiento de la mucosa, en especial en la cavidad posterior de las amígdalas	2,3	0,7	0,4
Úvula roja oscura, hinchada	1,6	0,7	0,0
Fiebre > 38°C	1,3	0,3	0,0
Nódulos linfáticos dolorosos, hinchados en el cuello	1,4	0,3	0,0
Puntuación suma RESULTADOS	1,7	0,6	0,1

- 15 Puntuación de molestias:

0 = sin molestias (o bien sin fiebre)

1 = ligeros síntomas

2 = síntomas de gravedad media

3 = síntomas graves

- 20 Resulta claro que todas las molestias sometidas a ensayo mejoraban claramente bajo la ingesta de las pastillas para chupar de Pelargonium-llantén menor.

REIVINDICACIONES

1. Pastilla para chupar, en particular para uso para la profilaxis y el tratamiento tópico de inflamaciones de la boca y la faringe, conteniendo la pastilla para chupar Pelargonium en combinación con Plantago, en donde en el caso de la aplicación de la pastilla para chupar predomina primeramente el efecto del componente de Pelargonium y seguidamente el efecto del componente de llantén menor (*Plantago lanceolata*), tratándose de una pastilla para chupar de dos capas, estando formada una capa del núcleo interna por el componente de llantén menor y estando formado un revestimiento externo por el componente de Pelargonium.
2. Pastilla para chupar según la reivindicación 1, caracterizada por que Pelargonium es *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* y por que Plantago es *Plantago lanceolata* o por que Plantago es *Plantago lanceolata* y *Plantago major*.
3. Pastilla para chupar según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que se utiliza Pelargonium y opcionalmente también llantén menor en forma de un extracto, en particular, en el caso del extracto de pelargonio se puede tratar de un extracto acuoso-etanólico, y en particular en el caso del llantén menor se puede tratar de un extracto seco.
4. Pastilla para chupar según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la pastilla para chupar contiene como componentes adicionales goma arábica, maltitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, isomalt, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy diluida, cera blanqueada, agua, derivados de celulosa, azúcar-alcoholes, Eudragit® y/o sustancias aromatizantes, en particular, en el caso de las sustancias aromatizantes se trata de aceite de geranio y/o mentol.
5. Pastilla para chupar según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la pastilla para chupar comprende 80 a 200 mg de tintura madre de Pelargonium y 15 a 40 mg de extracto de llantén menor.
6. Pastilla para chupar según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la pastilla para chupar presenta, por pastilla, la siguiente composición:

Tintura madre de Pelargonium:	80 – 200 mg
Extracto seco de llantén menor:	15 – 40 mg
Goma arábica:	300 – 500 mg
Solución de maltitol:	400 – 600 mg
Solución de sorbitol al 70% (no cristalizante):	100 – 200 mg
Ácido cítrico anhidro:	4 – 9 mg
Mentol:	0 – 100 mg
Acesulfamo potásico:	0,3 – 1 mg
Aceite de geranio, natural:	0 – 0,1 mg
Parafina muy diluida:	0 – 2 mg
Cera blanqueada:	0 – 0,1 mg
Agua del proceso:	c. s.

7. Pastilla para chupar según la reivindicación 6, caracterizada por que la pastilla para chupar presenta, por pastilla, lo siguiente:

Tintura madre de Pelargonium:	100 mg
Extracto seco de llantén menor:	25 mg
Goma arábica:	412 mg
Solución de maltitol:	553 mg
Solución de sorbitol al 70% (no cristalizante):	143 mg
Ácido cítrico anhidro:	6,50 mg
Mentol:	0,80 mg

ES 2 662 889 T3

Acesulfamo potásico:	0,5 mg
Aceite de geranio, natural:	0,05 mg
Parafina muy diluida:	1,30 mg
Cera blanqueada:	0,07 mg
Agua del proceso:	c. s., en el caso de un peso de la pastilla de 1.000,00 mg.

8. Pastilla para chupar según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizada por que la pastilla para chupa comprende 100,0 mg de tintura madre de Pelargonium y 25,0 mg de extracto seco de llantén menor.