

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 210**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2015.01)

A61K 36/899 (2006.01)

A61K 36/35 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2014 PCT/IB2014/065643**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059683**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2014 E 14809976 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3060224**

54 Título: **Composición basada en plantas para su utilización en el tratamiento de la tos**

30 Prioridad:

25.10.2013 IT RM20130592

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

18.02.2020

73 Titular/es:

ABOCA S.P.A. SOCIETÀ AGRICOLA (100.0%)

**Frazione Aboca 20
52037 Sansepolcro (AR), IT**

72 Inventor/es:

**MERCATI, VALENTINO y
MAIDECCHI, ANNA**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 743 210 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

Composición basada en plantas para su utilización en el tratamiento de la tos

5 La presente invención se refiere a una composición nueva para su utilización en el tratamiento de la tos según se define en las reivindicaciones.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 La terapia farmacológica clásica se basa esencialmente en la supresión de la tos mediante mecanismos químicos y farmacológicos. Tomando como base su mecanismo de acción, los fármacos antitusivos se pueden clasificar en tres categorías:

- 15 Mucolíticos: aumentan la fluidez de la mucosidad, con mecanismos de despolimerización de complejos mucoproteicos y de ácidos nucleicos.
- Expectorantes: aumentan las secreciones bronquiales y reducen indirectamente la viscosidad de la mucosidad.
- Sedantes: inhiben el centro de la tos, eliminando el síntoma.

20 Las limitaciones de los fármacos antitusivos se encuentran en su especificidad de acción y en sus efectos secundarios: los mucolíticos sólo actúan en la tos húmeda; los sedantes están indicados solamente en la tos seca, dificultando su acción fisiológica; los expectorantes tienen un mecanismo de acción escasamente racional, tanto es así que en realidad no se recetan.

25 Además, los fármacos antitusivos son escasamente adecuados en la edad pediátrica: de hecho, los mucolíticos y sedantes centrales están contraindicados en menores de 2 años.

30 Por tanto, un tratamiento de la tos mediante composiciones no irritantes, libres de fármacos tales como, por ejemplo, fármacos basados en cortisona o antibióticos, que puede utilizarse por tanto sin contraindicaciones debidas a sobredosis de tales tipologías de fármacos y por tanto también adecuado para utilización pediátrica, es de evidente interés en el estado de la técnica. A pesar de que existen algunas composiciones de efectividad indudable, que comprenden miel y otros principios activos de plantas, es de interés constante desarrollar formulaciones alternativas que pueden ser, por ejemplo, más efectivas sobre algunos tipos de patógenos más que sobre otros. Esto permite dar a conocer alternativas válidas a productos efectivos, los cuales, aunque mantienen características comunes a productos conocidos válidos, tienen un espectro de actividad con diferente efectividad sobre diferentes patógenos.

35 Se conocen productos calmantes para la garganta que comprenden diversos extractos herbarios y miel, como por ejemplo, caramelos Ricola, que contienen miel junto con una mezcla de 13 hierbas, caramelos Tannenblut, indicados para el dolor de garganta y para aliviar la tos, que contienen extractos de plantas de brotes de coníferas, hojas de salvia y hojas de menta, hinojo, anís, tomillo, raíz de primula, líquen de Islandia, flores de tilo y flores de saúco, banano, vulneraria, sacarosa, azúcar cande, agua y miel; jarabes para la tos que contienen extractos de plantas de numerosas hierbas, propóleo y miel.

40 Se conocen también en la bibliografía jarabes basados en plantas officinales y miel para el tratamiento de la tos, como por ejemplo un jarabe presentado en el sitio web www.livingmedicine.org, compuesto por regaliz, *Althaea* (malvavisco), banano, tomillo, anís, miel, azúcar, glicerina y agua. Todas las plantas presentes en el jarabe se conocen por propiedades beneficiosas para el aparato respiratorio.

45 Además, se conoce en la bibliografía un gran número de plantas útiles para el tratamiento de la tos o de sus síntomas; un breve ejemplo está compuesto por:

- 50 1. Plantas antitusivas y mucolíticas, que comprenden, a modo de ejemplo:
Althaea officinalis, *Cephaelis ipecacuanha*, *Cetraria islandica*, *Drosera rotundifolia*, *Eucalyptus globulus*, *Glycyrrhiza glabra*, especies de *Grindelia*, *Hedera helix*, *Malva silvestris*, *Marrubium vulgare*, menta, *Myroxylon toluiferum*, *Origanum majorana*, *Papaver somniferum*, especies de *Pinus*, *Plantago major*, *Polygala senega*, *Primula vulgaris*, *Styrax tonkinensis*, *Thymus vulgaris*, *Tilia cordata*, *Verbascum thapsus* y muchas otras, cada una con propiedades específicas, como por ejemplo propiedades antitusivas, expectorantes, mucolíticas, etc.;
- 55 2. Plantas que tienen una acción antiasmática, que comprenden, a modo de ejemplo:
Boswellia serrata, *Cola acuminata*, *Drosera rotundifolia*, *Ephedra sinica*, *Ginkgo biloba*, *Ilex paraguayensis*, *Thea sinensis* y muchas otras, etc.

60 Se publican en la bibliografía numerosas revisiones sobre plantas officinales y sus propiedades. En cuanto al tema de la tos, por ejemplo, está disponible la publicación de KRAFT K: "Symptomatische Phytotherapie bei Husten Stellenwert pflanzlicher Antitussiva und Expektorantien", PHARMAZIE IN UNSERER ZEIT, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, vol. 37, n.º 6, 1 de noviembre de 2008 (01-11-2.008), páginas 478-483.

Debido a la presencia de numerosas plantas oficinales útiles para el tratamiento de afecciones del sistema respiratorio, el desarrollo de formulaciones de base natural para el tratamiento de trastornos del aparato respiratorio es de interés constante. Particularmente, son de interés las composiciones basadas en sustancias naturales para el tratamiento de la tos que se pueden utilizar también en edad pediátrica.

5

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

Por tanto, la presente invención se refiere a una formulación para el tratamiento de la tos cuyos componentes son capaces de interactuar sinérgicamente de modo que intervienen localmente con efectos mecánico-físicos en sus mecanismos fisiopatogénicos.

10

La formulación de la presente invención es capaz de actuar con un efecto principalmente mecánico:

15

I. sobre la inflamación (que es el factor desencadenante de la tos), mediante una acción directa realizada a través de la formación de una capa protectora que, por un lado impide el contacto adicional con agentes irritantes externos y preserva la hidratación de las membranas mucosas, y por otro lado, gracias a la intervención de sustancias antioxidantes, mitiga el efecto nocivo de los radicales libres producidos por infecciones;

20

II. sobre la mucosidad, haciéndola más fluida y por tanto más fácilmente eliminable mediante mecanismos de aclaramiento fisiológico, mediante hidratación de la misma debido a sustancias hidrófilas que atraen el agua.

Por tanto, el síntoma de la tos puede mitigarse sin anular su papel fisiológico y promoviendo una restauración de las condiciones normales de la mucosidad y la membrana mucosa.

25

Por tanto, los autores de la presente invención han desarrollado una composición basada en sustancias naturales particularmente efectiva para el tratamiento de la tos.

30

Por tanto, la presente invención se refiere a una composición, para su utilización en el tratamiento de la tos, según se define en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de dicha composición según se define en las reivindicaciones.

GLOSARIO

35

Para los fines de la presente invención, *Thymus sp.* denota plantas que pertenecen al género *Thymus*, tales como, por ejemplo, *Thymus vulgaris*, *Thymus serpyllum*, *Thymus citriodorus*, *Thymus zygis*, *Thymus herba barona*. En cualquier punto de la presente invención el término *Thymus sp.* puede reemplazarse por el término *Thymus vulgaris*. Por "sumidades" o "sumidades floridas" se quiere decir el término según se utiliza habitualmente en medicina herbaria y en tratados botánicos, por tanto están queriendo decir los extremos aéreos de la planta que contienen hojas, tallos (entendidos como ramas y no simplemente como el troncho principal de la planta) y flores, o se quiere decir al menos uno de estos componentes.

40

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

45

En la figura 1, se presenta el porcentaje de mucoadhesividad del producto diluido (1:2 y 1:5) para células bucales humanas. El panel 1A muestra dicho porcentaje para una formulación, según la presente invención, con zumo de *Sambucus nigra*, mientras que el panel 1B muestra dicho porcentaje para una formulación, según la presente invención, sin zumo de *Sambucus nigra*.

50

Para este ensayo, se utilizaron formulaciones, según los ejemplos 1 y 2.

En la figura 2, se presenta la resistencia de la capa mucoadhesiva obtenida con el producto diluido 1:2 a diferentes tiempos, 0,5 h, 1 h, y 2 h, frente a una solución salival estimulada (solución fisiológica de NaCl al 0,9 %).

55

El panel 2A muestra dicho porcentaje para una formulación, según la presente invención, con zumo de *Sambucus nigra*, mientras que el panel 2B muestra dicho porcentaje para una formulación, según la presente invención, sin zumo de *Sambucus nigra*.

60

Para este ensayo, se utilizaron formulaciones, según las muestras 1 y 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La tos es una maniobra expiratoria repentina que puede tener lugar como un reflejo o como una acción voluntaria y tiene el objetivo de liberar a las vías respiratorias de cualquier material presente (expectoración), llevando a cabo de ese modo un papel indispensable para el funcionamiento fisiológico del aparato respiratorio.

65

Sin embargo, este sistema para defender las vías respiratorias llega a ser un estado patológico cuando se prolonga en el tiempo, debido a estímulos irritantes repetidos (agentes infecciosos, sustancias irritantes) que provocan producción excesiva de secreciones y mucosidad, que se acumulan en las vías respiratorias y llegan a ser una causa concomitante del estímulo tusivo.

5 La membrana mucosa que reviste las vías respiratorias juega un papel protector de barrera funcional entre el ambiente externo y los tejidos:

- 10 a) representa una auténtica barrera física, que protege a los tejidos subyacentes del contacto con el exterior;
b) debido a la presencia de células ciliadas, con movimientos sincronizados y unidireccionales empuja la materia extraña atrapada en la mucosidad hacia el esófago;
c) produce secreciones y mucosidad;
d) lleva a cabo funciones inmunológicas, y en presencia de un virus ejecuta una serie de mecanismos de defensa efectivos cruciales en la respuesta antiviral.

15 Parte de su función protectora se lleva a cabo mediante la mucosidad que la cubre, la cual es un gel viscoelástico, adhesivo, producido por células caliciformes y cuyas macromoléculas principales son glucoproteínas.

20 Debe tenerse en cuenta que la mucosidad, que en condiciones normales tiene un papel protector, en caso de infección u otro tipo de irritación llega a ser ella misma causa de tos: de hecho, se presencia una sobreproducción y una viscosidad superior de la misma.

Los mecanismos principales que aparecen a partir de un acontecimiento infeccioso y/o irritativo que provocan flogosis de oído y garganta pueden describirse como sigue:

- 25 1. implicación directa de la laringe y la tráquea, debido a su proximidad y a las relaciones de comunicación estrecha con la boca, la faringe y la nariz;
2. transporte de mediadores de inflamación producidos en el foco de infección, a través del torrente circulatorio, hasta las vías respiratorias bajas, donde inician una respuesta inflamatoria; los estudios sobre conejillos de Indias y seres humanos demostraron que estímulos sensoriales de tipo químico aferentes de la nariz o el esófago pueden aumentar la sensibilidad a la tos de las rutas del sistema nervioso central, contribuyendo al estado "hipertusivo" que acompaña a las dolencias inflamatorias de las vías respiratorias, la nariz y el esófago.
30 3. En el goteo retrorinal se produce una presencia continua de mucosidad, a menudo en forma de filamentos viscosos difíciles de expulsar de la nasofaringe, los cuales al descender a lo largo de la faringe la irritan. Esta irritación provoca una pérdida de coordinación entre los nervios y músculos de la tráquea y el esófago, de manera que parte de las secreciones en exceso se vierten en la laringe, provocando una estimulación mecánica de la misma que se traduce en una tos persistente, continua e irritante, muy frecuente en niños.

40 Se lleva a cabo un papel importante en los mecanismos de la tos mediante los diferentes tipos de receptores localizados al nivel del esófago, cuya estimulación puede desencadenar la tos mediante diversos mecanismos:

- 45 estimulación de mecanosensores de tensión por medio de los intentos repetidos en la deglución de mucosidad copiosa y viscosa en el caso de acontecimientos infecciosos;
 estimulación de receptores mucosos sensibles a estímulos de presión ligera ejercidos por el estancamiento de filamentos mucosos entre la hipofaringe y el esófago
 estimulación de nociceptores mediante mediadores de inflamación producidos localmente y transportados por la mucosidad a otros sitios (se han demostrado mecanismos de estimulación similares en el conejillo de Indias, incluso con estímulos químicos ácidos).

50 Tomando como base el hecho de que tanto los mecanismos fisiológicos para la protección de las membranas mucosas de las vías respiratorias como los procesos patógenos de la tos se basan realmente en mecanismos de tipo mecánico (mucosidad y mucosa intacta por un lado, sobreproducción de mucosidad y estimulación mecánica por otro lado) los inventores consideraron que intervenir con una acción de protección de las membranas mucosas puede ser el único enfoque realmente efectivo.

55 Por tanto, el enfoque terapéutico a la tos, según se describió anteriormente, requirió el desarrollo de una formulación que es activa en su complejidad, es decir cuyos componentes son capaces de interactuar sinérgicamente de modo que intervienen localmente con efectos mecánico-físicos en sus mecanismos fisiopatogénicos.

60 Teniendo en mente tal objetivo, se elaboró una composición para su utilización en el tratamiento de la tos, que comprende extracto de *Plantago lanceolata*, también conocido como "banano", azúcar de caña, miel, extracto de *Thymus sp.*, también conocido como "tomillo", que comprende opcionalmente también zumo de *Sambucus nigra*, también conocido como "sauco".

65 De *Plantago lanceolata*, se pueden utilizar las hojas; en cuanto a *Thymus sp.*, se pueden utilizar las sumidades según se definen anteriormente, y/u hojas de plantas seleccionadas de *Thymus vulgaris*, *Thymus serpyllum*, *Thymus*

citriodorus, *Thymus zygis*, *Thymus herba barona*, o mezclas de las mismas. En una realización preferente, se utilizará extracto de *Thymus vulgaris*.

5 El zumo de *Sambucus nigra* puede ser zumo obtenido de bayas de *Sambucus nigra* congeladas y/o frescas, y puede utilizarse como tal, diluido, concentrado (por ejemplo, 50, 55, 60, 65 Brix).

El zumo se puede preparar según técnicas estándar conocidas por un experto en la materia.

10 Según la presente invención los extractos pueden ser extractos hidroalcohólicos, extractos liofilizados, extractos secos, extractos secados por técnica de secado por pulverización (diferente de liofilización), extractos blandos o mezclas de los mismos.

15 La preparación de tales tipos de extractos se puede llevar a cabo con tecnologías bien conocidas, por tanto no es necesaria ninguna indicación adicional para un técnico en el sector técnico para llevar a cabo la presente invención.

La composición, según la presente invención, es adecuada para su utilización en pacientes adultos, de edad geriátrica, gestantes, de edad pediátrica. Se prefiere para utilización pediátrica la realización que comprende también zumo de *Sambucus nigra*.

20 Con el fin de verificar la efectividad de la composición de la presente invención, se llevaron a cabo ensayos comparativos entre la composición de la presente invención y jarabes antitusivos basados en plantas descritos en la bibliografía, en los cuales se compararon las capacidades mucoadhesivas, y por tanto las capacidades de protección de membranas mucosas de las vías respiratorias, que son fundamentales para la efectividad de la composición, según se dilucidó anteriormente. Los jarabes según se describen en las tablas 2 y 3 más adelante se compararon
25 con el jarabe presentado en el estado de la técnica anterior, compuesto por regaliz, *Althaea*, banano, tomillo, anís, miel, azúcar, glicerina y agua, y los ensayos realizados demostraron que las propiedades mucoadhesivas de las composiciones de la presente invención, en forma de jarabe, son aproximadamente dos veces las del jarabe descrito en el estado de la técnica.

30 Dado que el jarabe descrito en el estado de la técnica anterior comprende algunos de los principios activos presentes en la composición de la presente invención junto con otros, la comparación llevada a cabo demostró que la selección de sólo algunos principios activos y su coformulación es más efectiva que una mezcla que comprende además tales principios activos junto con otros conocidos en la bibliografía como antitusivos.

35 El hecho de que la efectividad de diferentes mezclas de plantas officinales es estrictamente dependiente de las plantas seleccionadas lo conoce de todos modos el técnico en el sector técnico, por tanto no es obvio señalar, entre las numerosas plantas officinales conocidas en la bibliografía, qué mezclas son más efectivas que otras.

40 La preparación de los extractos, según se mencionó anteriormente, se puede realizar según cualquier técnica conocida por un experto en la materia, en una realización específica dichos extractos pueden ser extractos liofilizados.

45 La miel puede ser miel de abejas, miel de mielada o una mezcla de las mismas, y se puede utilizar también en una forma liofilizada o en cualquier forma.

50 La formulación puede entonces comprender agentes espesantes, aromatizantes, y agentes conservantes de origen natural o sintético u otros adyuvantes tecnológicos que el técnico experto en el sector técnico puede seleccionar, según el estado de la técnica. A modo de ejemplo, se pueden seleccionar zumos (tales como zumo de limón, es decir *Citrus limon*), aromas (por ejemplo, aroma de naranja natural (*Citrus aurantium*), aroma de limón natural (*Citrus limon*), aroma de melocotón natural (*Prunus persica*), aroma de fresa natural (*Fragaria sp.*), aroma de mora natural (*Rubus ulmifolius*)), agentes espesantes (tales como goma xantana, goma arábica).

55 Por tanto, la composición descrita anteriormente puede consistir en extracto de *Plantago lanceolata*, azúcar de caña, miel, extracto de *Thymus sp.* y excipientes adecuados, aromas, agentes conservantes, agentes espesantes, o puede consistir alternativamente en extracto de hojas de *Plantago lanceolata*, azúcar de caña, miel, extracto de *Thymus sp.*, zumo de *Sambucus nigra* y excipientes, aromas, agentes conservantes, agentes espesantes adecuados.

La tabla 1 presenta a continuación de forma sintética, para los diferentes componentes funcionales (principios activos) enumerados anteriormente, el efecto físico-mecánico realizado y la planta o sustancia natural de la que se deriva.

| Componentes funcionales | Efecto mecánico-físico llevado a cabo | Fuente natural |
|---------------------------------|--|--|
| Polisacáridos | Película protectora contra agentes irritantes, contribución de hidratación de las secreciones | Extracto de <i>Plantago lanceolata</i> |
| Sustancias azucaradas | adhesividad (viscosidad-consistencia), aumento de salivación y de la parte de agua de las secreciones de las membranas mucosas | Miel, azúcar de caña |
| Sustancias antioxidantes | Protección contra el daño debido a radicales libres | Extracto de <i>Thymus sp.</i> , zumo de <i>Sambucus nigra</i> , miel |

5 Las composiciones de la presente invención están comprendidas por tanto por un conjunto de sustancias funcionales que tienen propiedades químico-físicas tales como llevar a cabo de forma general un efecto de fluidización de la mucosidad y un efecto de protección de la membrana mucosa a nivel del sitio de aplicación representado por las vías respiratorias altas.

10 Estos efectos se obtienen gracias a la sinergia que se desarrolla entre los diferentes componentes:

- 15 I. la propiedad mucoadhesiva característica de los polisacáridos de *Plantago lanceolata*, junto con la viscosidad de la formulación completa, permiten una distribución uniforme del producto y la formación de una película protectora con efecto barrera;
- 20 II. la alta concentración de azúcar dada por la miel y el azúcar aumenta el contenido de agua de la mucosidad, la cual se vuelve más fluida (acción de fluidización indirecta) y por tanto más fácilmente eliminable mediante movimientos ciliares; además la mayor hidratación de la misma membrana mucosa mitiga la irritación de la misma;
- III. las marcadas propiedades antioxidantes de la miel, *Thymus sp.* y el zumo de *Sambucus nigra* intervienen indirectamente en los procesos inflamatorios locales: mediante mecanismos eliminadores de radicales, reducen la concentración de radicales libres que se forman a nivel de la membrana mucosa irritada.

25 Mediante los mecanismos descritos anteriormente, las formulaciones mitigan la susceptibilidad de la membrana mucosa, reduciendo los ataques túsivos y promoviendo la recuperación del estado fisiológico de la mucosidad y la membrana mucosa.

Por estas razones, pueden ser útiles en el tratamiento de la tos seca, la tos productiva, la tos asociada a las URTI (infecciones de las vías respiratorias altas), o incluso la tos por goteo retrorrenal.

30 Además, la selección de los componentes de la composición descrita anteriormente demostró ser particularmente activa contra algunos patógenos específicos (datos no mostrados).

Según la presente invención, la composición se elaborará para administración oral en forma de jarabe.

35 La composición puede elaborarse para administración oral en forma de dosificaciones unitarias diarias o de fracciones de dosificaciones unitarias diarias, y puede contener excipientes convencionales incluyendo, por ejemplo, agentes de unión, como goma.

40 La composición puede también elaborarse en una forma líquida o semilíquida, como una solución para administración oral, contendrá aromatizantes naturales que le darán un sabor agradable, según se define en las reivindicaciones.

Evidentemente, todos los excipientes indicados anteriormente pueden utilizarse en una calidad aceptable farmacéuticamente.

45 En una realización, la composición, según se describe en el presente documento, en una cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, puede estar en forma de composición farmacéutica, es decir comprender componentes de calidad farmacéutica o puede estar o introducirse en un alimento médico o en un dispositivo médico.

50 La composición, según la presente descripción, puede elaborarse en forma de composición farmacéutica o de dispositivo médico, según una cualquiera de las clases descritas en la Directiva 93/42/EEC sobre dispositivos médicos (que comprende también sustancias y no sólo "dispositivos" en el sentido de objetos).

55 Por tanto, según la presente descripción, la composición puede consistir en o estar comprendida por, como un ejemplo general, los siguientes componentes:

ES 2 743 210 T3

Tabla 2

| Adultos |
|---|
| AZÚCAR DE CAÑA |
| MIEL |
| EXCIPIENTES Y/O VEHÍCULOS |
| ZUMO DE LIMÓN |
| <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO |
| EXTRACTO |
| AROMATIZANTES NATURALES, EN POLVO |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS SP.</i> LIOFILIZADO |
| AGREGANTE, EN POLVO |

Tabla 3

| Adultos y/o niños |
|--|
| AZÚCAR DE CAÑA |
| MIEL |
| EXCIPIENTES Y/O VEHÍCULOS |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> |
| ZUMO DE LIMÓN |
| EXTRACTO DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO |
| AROMATIZANTES NATURALES, EN POLVO |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS SP.</i> LIOFILIZADO |
| AGREGANTE, EN POLVO |

Tabla 4

| Composición general | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| EXCIPIENTES Y/O VEHÍCULOS | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 0-3 |
| AROMATIZANTES NATURALES, EN POLVO | 0,1-2,7 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

Tabla 5

| Composición sin zumo de <i>Sambucus nigra</i> | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| EXCIPIENTES Y/O VEHÍCULOS | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,1-1,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,05-0,5 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,01-0,7 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

Tabla 6

| Composición con zumo de <i>Sambucus nigra</i> | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| EXCIPIENTES Y/O VEHÍCULOS | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 0-3 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,05-1 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,05-1 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

5 En el jarabe de la presente invención, la composición puede consistir en los siguientes componentes

Tabla 7

| Jarabe | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| AGUA DESIONIZADA | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 0-3 |
| AROMATIZANTES NATURALES, EN POLVO | 0,16-2,7 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

Tabla 8

| Jarabe sin zumo de <i>Sambucus nigra</i> | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| AGUA DESIONIZADA | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,1-1,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,05-0,5 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,01-0,7 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

10

Tabla 9

| Jarabe con zumo de <i>Sambucus nigra</i> | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| AGUA DESIONIZADA | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |

| Jarabe con zumo de <i>Sambucus nigra</i> | % p/p |
|---|--------------|
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 0-3 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA NATURAL DE FRESA, EN POLVO | 0,05-1 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,05-1 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de dicha composición, en el que extractos de *Plantago lanceolata* y de *Thymus sp* liofilizados se mezclan con: miel, azúcar de caña, agua desionizada, zumo de limón, aroma de naranja natural, aroma de limón natural, aroma de melocotón natural, goma xantana, o con: azúcar de caña, miel, agua desionizada, zumo de limón, zumo de *Sambucus nigra*, aroma de fresa natural, aroma de mora natural, goma xantana.

Por último, la presente invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de la tos seca, la tos productiva, la tos asociada a las URTI (infecciones de las vías respiratorias altas), la tos por goteo retrorrenal que comprende la administración de una dosificación activa terapéuticamente de la composición de la presente invención a un paciente que lo necesita, en la que dicho paciente puede estar también en edad pediátrica, edad geriátrica, gestante.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

A continuación en el presente documento, se dan a conocer algunos ejemplos específicos de formulación líquida que no deben entenderse como una limitación de la aplicación.

Tabla 10

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1 | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 45 |
| MIEL | 33 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,1 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

Tabla 11

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2 | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 30 |
| MIEL | 35 |
| AGUA DESIONIZADA | 30 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 2 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,7 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,8 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,55 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,25 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,2 |

ES 2 743 210 T3

Tabla 12

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3 | % p/p |
|---|-------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 49 |
| MIEL | 29 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,56 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,76 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,52 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,1 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

Tabla 13

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4 | % p/p |
|---|-------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 34 |
| MIEL | 31 |
| AGUA DESIONIZADA | 29 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 2,6 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,7 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,9 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,65 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,45 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,2 |

Tabla 14

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 5 | % p/p |
|---|-------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 40 |
| MIEL | 38 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,1 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

Tabla 15

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 6 | % p/p |
|---|-------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 48 |
| MIEL | 30 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 6 | % p/p |
|---|-------|
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO, DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,10 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

5 Los siguientes ejemplos experimentales tienen el propósito de ilustrar algunos de los ensayos llevados a cabo sobre la composición de la presente invención.

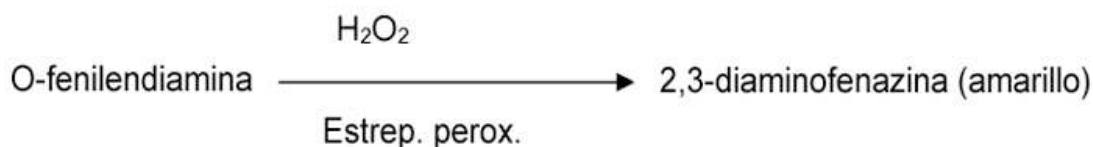
1. ENSAYO DE MUCOADHESIÓN

10 El efecto mucoadhesivo de un producto, que contribuye a la formación de la película protectora sobre las membranas mucosas, puede valorarse mediante modelos *in vitro* adecuados.

15 El modelo utilizado demuestra que la mucoadhesividad de productos destinados para el tratamiento de las membranas mucosas puede determinarse mediante la valoración del porcentaje de inhibición de unión de lectina-glucoproteína. Las células de la mucosa bucal se tratan inicialmente con lectina biotilada (Con-A), una proteína contenida en algunas leguminosas (*Canavalia ensiformis*) que tiene una alta afinidad por los residuos de glucósidos y manósidos presentes en las glucoproteínas de la membrana. Los sitios de las glucoproteínas de las membranas mucosas se acoplarán todos por tanto con lectina biotilada (tratada con biotina, es decir vitamina H). Las células, tratadas con lectina biotilada, se cargan con estreptavidina peroxidasa, haciendo posible formar el complejo *proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa* gracias a la alta afinidad entre biotina y estreptavidina.

20 En este punto, las células se lavan y el complejo *proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa* se cuantifica, valorando la actividad peroxidasa, por medio de una reacción de oxidación de la orto-fenilendiamina (valoración colorimétrica).

25 De hecho, el complejo *proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa* cataliza la reacción de oxidación:



30 La intensidad de la coloración amarillo/naranja de la solución (medida utilizando un espectrofotómetro con $\lambda = 450 \text{ nm}$) es proporcional a la cantidad de enlaces glucoproteína/lectina y por tanto a la cantidad de sitios disponibles (glucoproteínas) para la mucoadhesión.

35 El valor de absorbancia determinado por tanto constituye el "control".

Cuando se determina la mucoadhesividad de un producto, las células se tratan de forma preliminar con este producto (incubación a 30 °C durante 15 minutos antes del tratamiento con lectina).

40 Si el producto en examen contiene sustancias mucoadhesivas, éstas se unirán a los sitios de glucósidos y manósidos presentes en las glucoproteínas de la membrana.

45 En la siguiente fase, añadiendo la secuencia de la lectina biotilada, la estreptavidina peroxidasa y la orto-fenilendiamina se obtendrá una coloración menos intensa, en comparación con el control, y esto dado que parte de los sitios de glucósidos disponibles para la formación de enlaces con la Con-A estaban ya ocupados por las sustancias mucoadhesivas presentes en el producto que va a someterse a ensayo. De hecho, la unión inicial entre las sustancias mucoadhesivas contenidas en el producto que va a someterse a ensayo y los sitios de glucósidos compromete parcialmente la conjugación subsiguiente de la Con-A con el complejo de estreptavidina peroxidasa en el desarrollo subsiguiente de color después de la adición de agua oxigenada.

50 La disminución en el valor de absorbancia es proporcional a la capacidad de las sustancias en examen para "mucoadherirse" a las células mucosas.

La capacidad mucoadhesiva se expresa como un porcentaje de inhibición de unión de glucoproteína/lectina, y

representa el porcentaje de sitios mucosos ocupados por el producto según la expresión:

$$\text{Porcentaje de mucoadhesión del producto} = (1 - \text{abs muestra}/\text{abs control}) \times 100$$

5 Adicionalmente, además de la capacidad mucoadhesiva, se valora también la resistencia de la capa mucoadhesiva a la acción de la solución salival con la que entra en contacto.

Para este fin, en una segunda fase del experimento, la resistencia a lo largo del tiempo (0,5-2 h) de la mucoadhesividad del producto después de la exposición a un flujo continuo de solución salival artificial.

10 Para llevar a cabo este ensayo, se empleó un sistema de celdas de Franz, utilizándose generalmente estas celdas en la valoración de la absorción percutánea de una sustancia o para el estudio de otros procesos de permeación a través de membranas naturales o artificiales.

15 En el experimento, los cultivos de células bucales se depositaron en el donante y se trataron con el producto diluido 1:2 (una dilución con toda probabilidad más cerca de las condiciones reales que pueden tener lugar *in vivo*). El donante se alimentó entonces con un flujo continuo (2 ml/min.) de solución salival artificial, mediante una bomba peristáltica.

20 En la base del donante, en la zona de separación con el receptor, se situó una membrana de acetato de celulosa, capaz de permitir la salida de la solución salival desde el donante hasta el receptor, reteniendo las células mucosas en el donante. El flujo salival a través de las células mucosas tratadas con el producto en examen se interrumpió regularmente después de 0,5, 1, 2 horas y las células del donante se transfirieron al interior de un tubo de ensayo adecuado para la valoración de la mucoadhesividad.

25 A la luz de los resultados obtenidos, es posible establecer que el producto, que demuestra que posee una mucoadhesividad buena, resistente, puede jugar un papel protector interesante en las células mucosas del tracto oral.

30 Con el fin de imitar la dilución natural de un jarabe en la cavidad bucal, los ensayos de mucoadhesividad se llevaron a cabo en un producto diluido 1:2; para mayor completitud, se sometió a ensayo también la mucoadhesividad del producto diluido 1:5.

35 El porcentaje de mucoadhesividad del producto diluido (1:2 y 1:5) con respecto a las células bucales humanas se presenta en la figura 1.

La resistencia de la capa mucoadhesiva obtenida con el producto diluido 1:2 a diferentes tiempos, 0,5 h, 1 h y 2 h, con respecto a una solución salival estimulada (solución fisiológica de NaCl al 0,9 %) se muestra en la figura 2.

40 2. VALORACIÓN DEL EFECTO ANTIBACTERIANO DE LA COMPOSICIÓN SEGÚN LA INVENCION

Los datos preliminares en ensayos llevados a cabo como sigue muestran las capacidades antibacterianas específicas de la composición de la presente invención.

45 Se recogieron tapones faríngeos de pacientes que dieron su consentimiento y se almacenaron en un refrigerador a 4 °C hasta el tratamiento.

a. Se disuelven los tapones en aproximadamente 2 ml de solución fisiológica estéril a 35 °C. Las suspensiones microbiológicas se agitan con un vórtex durante 2 minutos, se centrifugan para eliminar las células exfoliadas, después de la lectura espectrofotométrica a 600 nm se llevan a la misma concentración con solución fisiológica (10⁸ células/ml). La suspensión microbiana en la solución fisiológica se subdivide en diversas alícuotas que se almacenan entonces a -80 °C en presencia de glicerol al 20 %.

50 b. Se siembran alícuotas de la misma muestra en caldo en presencia o en ausencia de la composición de la presente invención. A tiempos fijos (4-24 h) se siembra una alícuota de cada muestra experimental en medios sólidos para determinar el recuento microbiano total, y en medios diferenciales para determinar el género de los microorganismos presentes.

c. Se hace crecer una alícuota adicional en placas de 96 pocillos para determinar la capacidad para formar biopelícula en presencia y en ausencia de la composición, según la presente invención.

55 d. Por último, se añade otra alícuota a las monocapas celulares (BEAS-2B ATCC® CRL-9609) pretratadas con la composición de la presente invención, y después de 1-2 h de incubación se valoran el número y el género de las bacterias que se han adherido a las monocapas epiteliales sembrando en medios selectivos.

60 Los datos preliminares obtenidos muestran una actividad antibacteriana específica de la composición, según la presente invención, con respecto a otras composiciones utilizadas como ensayos comparativos.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su utilización en el tratamiento de la tos que consiste en:

- 5 azúcar de caña, miel, agua desionizada, zumo de limón, extracto de *Plantago lanceolata* liofilizado, extracto de *Thymus sp* liofilizado, aroma de naranja natural, aroma de limón natural, aroma de melocotón natural, goma xantana, o en
 10 azúcar de caña, miel, agua desionizada, zumo de limón, extracto de *Plantago lanceolata* liofilizado, extracto de *Thymus sp* liofilizado, zumo de *Sambucus nigra*, aroma de fresa natural, aroma de mora natural, goma xantana; en la que dicha composición está en forma de jarabe.

2. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste en:

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| AGUA DESIONIZADA | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,1-1,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,05-0,5 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,01-0,7 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

15 o

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 20-60 |
| MIEL | 10-80 |
| AGUA DESIONIZADA | 10-80 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,5-3 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,1-1 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 0-3 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,01-0,5 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,05-1 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,05-1 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,01-1 |

3. Composición para su utilización, según la reivindicación 2, en la que dicha composición es

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 45 |
| MIEL | 33 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,1 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

ES 2 743 210 T3

o,

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 40 |
| MIEL | 38 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE LIMÓN NATURAL, EN POLVO | 0,1 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

o,

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 30 |
| MIEL | 35 |
| AGUA DESIONIZADA | 30 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 2 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,7 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,8 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,55 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,25 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,2 |

o,

| | % p/p |
|---|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 34 |
| MIEL | 31 |
| AGUA DESIONIZADA | 29 |
| ZUMO DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> | 2,6 |
| ZUMO DE LIMÓN | 0,7 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,9 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,65 |
| AROMA DE MORA NATURAL, EN POLVO | 0,5 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,45 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,2 |

o,

| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 6 | % p/p |
|--------------------------|--------------|
| AZÚCAR DE CAÑA | 48 |
| MIEL | 30 |
| AGUA DESIONIZADA | 20 |

ES 2 743 210 T3

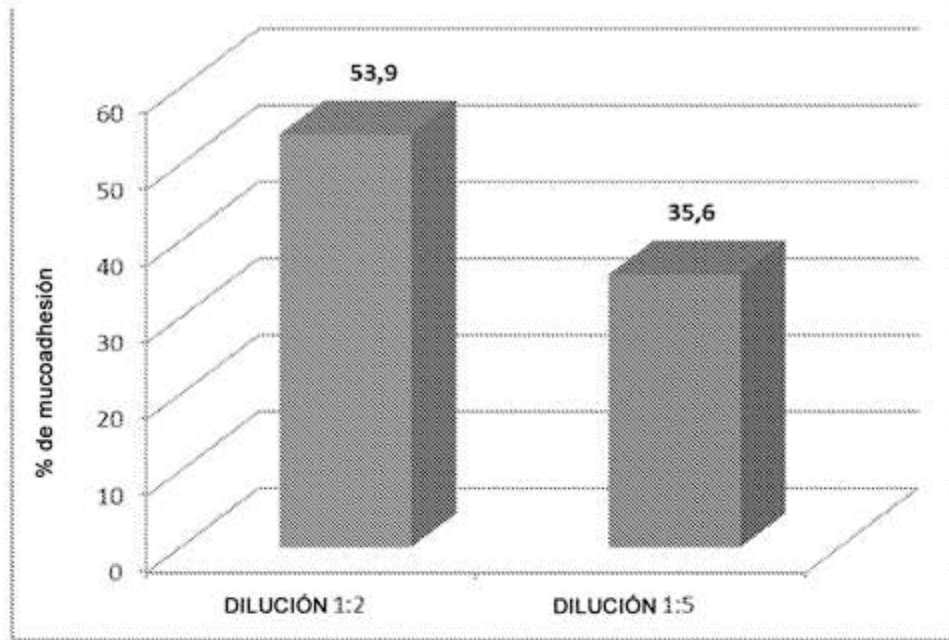
| EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 6 | % p/p |
|---|-------|
| ZUMO DE LIMÓN | 0,6 |
| EXTRACTO DE HOJAS DE <i>PLANTAGO LANCEOLATA</i> LIOFILIZADO | 0,58 |
| AROMA DE NARANJA NATURAL, EN POLVO | 0,2 |
| EXTRACTO DE <i>THYMUS VULGARIS</i> LIOFILIZADO | 0,3 |
| AROMA DE FRESA NATURAL, EN POLVO | 0,15 |
| AROMA DE MELOCOTÓN NATURAL, EN POLVO | 0,10 |
| GOMA XANTANA, EN POLVO | 0,07 |

4. Composición para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho tratamiento es un tratamiento para la tos seca, tos productiva, tos asociada a las URTI (infecciones de las vías respiratorias altas), tos por goteo retranasal.

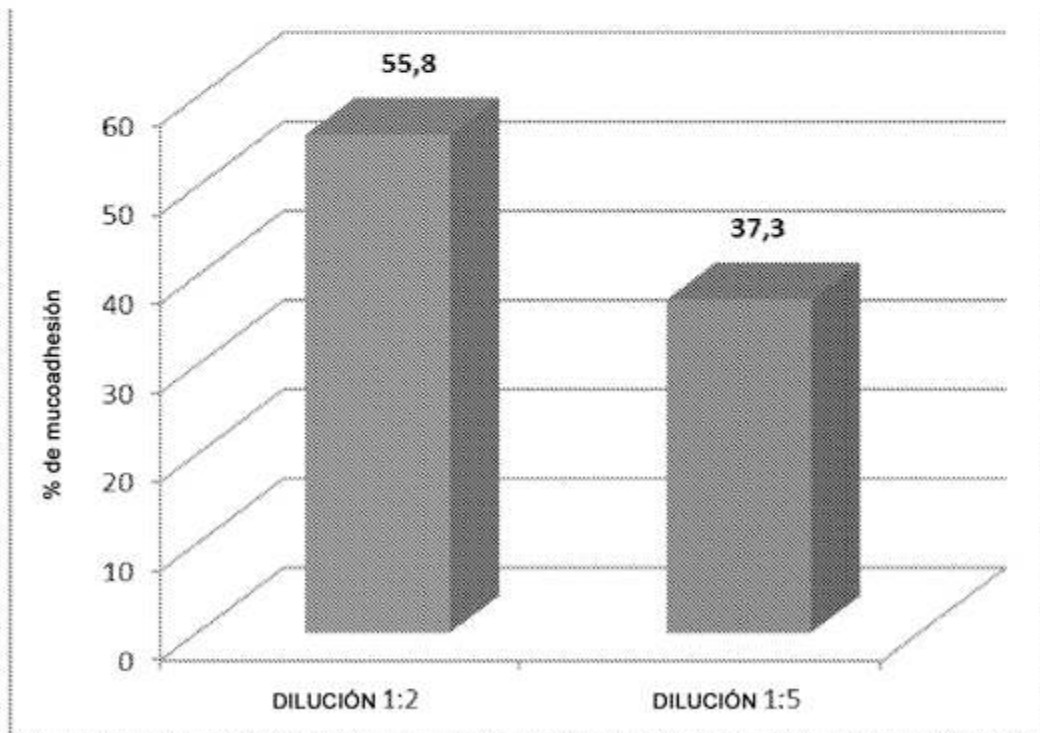
5

5. Proceso para la preparación de la composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los extractos de *Plantago lanceolata* y de *Thymus sp.* liofilizados se mezclan con: miel, azúcar de caña, agua desionizada, zumo de limón, aroma de naranja natural, aroma de limón natural, aroma de melocotón natural, goma xantana, o con:

10 azúcar de caña, miel, agua desionizada, zumo de limón, zumo de *Sambucus nigra*, aroma de fresa natural, aroma de mora natural, goma xantana.

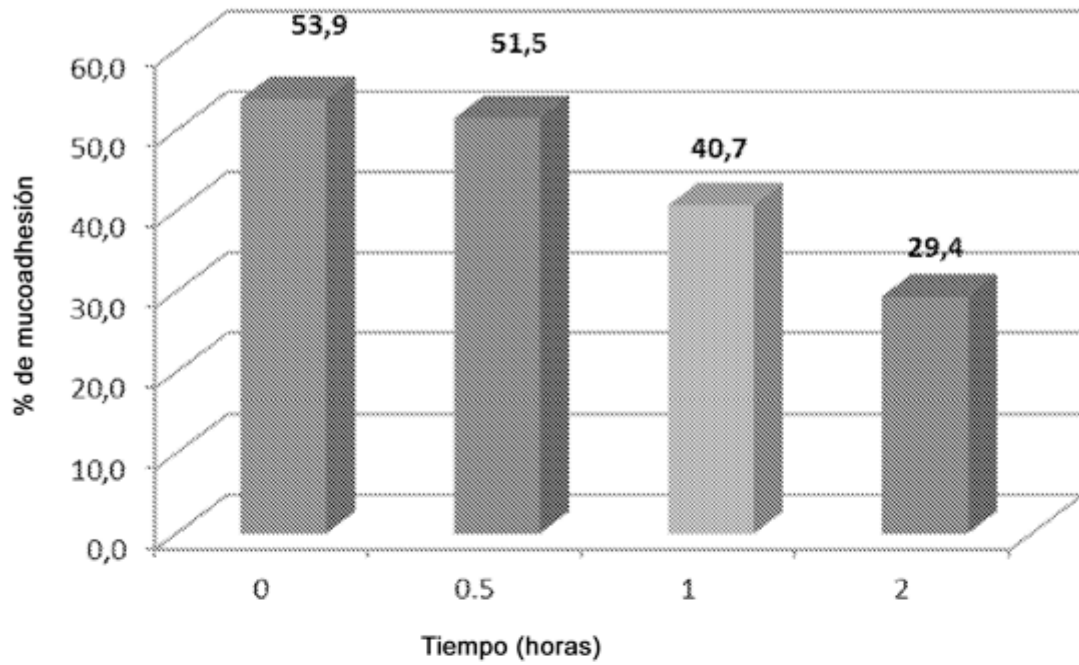


1A

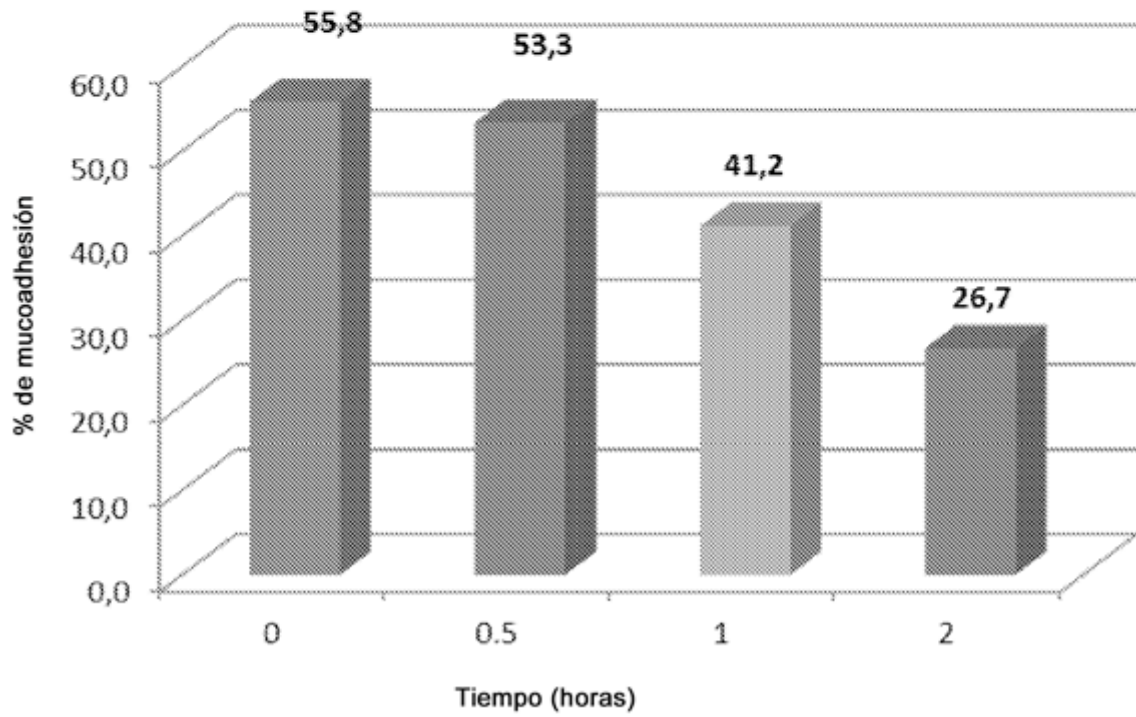


1B

Fig. 1



2A



2B

Fig. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Literatura no patente citada en la descripción

10

- Symptomatische Phytotherapie bei Husten Stellenwert pflanzlicher Antitussiva und Expektorantien. KRAFT K. PHARMAZIE IN UNSERER ZEIT. VCHVERLAGSGESELLSCHAFT, 01 November 2008, vol. 37, 478-483