

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 651**

51 Int. Cl.:

A61K 38/40 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2019 PCT/EP2019/052696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2019 WO19154773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2019 E 19702105 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3749348**

54 Título: **Composición para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

07.02.2018 IT 201800002457

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

30.10.2024

73 Titular/es:

**NEILOS S.R.L. (100.0%)
Via Bagnulo,95
80063 Piano di Sorrento (NA), IT**

72 Inventor/es:

DI MAIO, UMBERTO

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 984 651 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 para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

5 La presente invención se refiere a una composición que contiene una asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina útil para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y para uso como estimulante del sistema inmunológico. La composición es particularmente eficaz ya que permite obtener al mismo tiempo un efecto antiviral, un efecto antimicrobiano y un efecto inmunomodulador gracias a la acción sinérgica de sus componentes.

10 Antecedentes de la invención

Vías respiratorias y enfermedades respiratorias

15 Las vías respiratorias están compuestas por diferentes estructuras anatómicas que sirven para el correcto funcionamiento de las mismas.

20 De hecho, están destinadas al intercambio de gases, oxígeno y anhídrido carbónico entre los tejidos y el ambiente externo, lo que es fundamental para todos los procesos celulares del organismo y por tanto para su vida.

25 Anatómicamente se pueden distinguir dos macroáreas que son las vías respiratorias superiores e inferiores. Las primeras están compuestas por nariz, faringe y estructuras asociadas, mientras que las segundas están compuestas por laringe, tráquea, bronquios y pulmones, cuya verdadera superficie respiratoria está constituida por los alvéolos. Este complejo sistema de órganos sirve para preparar el aire para su entrada a los pulmones, a través de la filtración de posibles partículas, calentándolo y humectándolo. A nivel de las cavidades nasales, las partículas mayores de 10-15 micras pueden bloquearse, esto gracias a las vibras y a la presencia de moco que atrapa estas partículas, además de la precipitación por turbulencias, mediadas por los cornetes que desvían la dirección del aire. El moco se estratifica en el líquido periciliar, en el que se sumergen los cilios vibrátiles de las células epiteliales. Las partículas de aproximadamente 10 micras llegan a la tráquea, quedan atrapadas en el moco y después se eliminan mediante el movimiento ciliar. Las partículas de 2-5 micras sedimentan en los bronquiolos terminales por precipitación gravitacional, mientras que las de dimensiones inferiores a 2 micras son eliminadas por los macrófagos alveolares y expulsadas por el sistema pulmonar linfático.

35 Las vías respiratorias completas están compuestas por células epiteliales que difieren en tipo y función a lo largo del árbol traqueobronquial. Las células columnares ciliadas caracterizan las vías respiratorias desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. De su superficie apical sobresalen cilios que tienen la tarea de moverse con efecto limpiador del moco y las partículas potencialmente inhaladas. Las células globo tienen la función de secretar moco, útil para mantener la correcta humectación del epitelio y atrapar partículas. Están presentes en las vías más grandes de las vías respiratorias debajo de los bronquios pequeños, pero no se han encontrado en los bronquiolos.

40 Todos los componentes de las vías respiratorias pueden estar expuestos a una serie de enfermedades, de diferente etiología, a menudo causadas por diferentes microorganismos patógenos que, al volverse preponderantes en el microambiente y en la flora normalmente presente, determinan la enfermedad y, como consecuencia, conducen a una funcionalidad reducida.

45 Ejemplos de enfermedades de las vías respiratorias

En dependencia del área de las vías respiratorias se pueden distinguir varias afecciones patológicas caracterizadas por inflamaciones debidas a virus, bacterias u hongos.

50 Resfriado y gripe

55 El resfriado (también conocido como "*resfriado común*") es una infección aguda y autolimitada de las vías respiratorias superiores que afecta a la nariz, las cavidades nasales, la faringe y la laringe. El virus se transmite por contacto con una persona infectada a través del aire, generalmente a través de tos y estornudos o contacto directo con el virus. El período de incubación normalmente es menor de dos días y los síntomas suelen tener un pico entre el primer y tercer día con una duración variable entre 7 y 10 días. Los síntomas más comunes son dolor de garganta, rinitis, rinorrea, tos y malestar general y la gravedad de los síntomas varía mucho de persona a persona y en dependencia de los diferentes agentes infecciosos. Por ejemplo, la fiebre suele ser infrecuente en adultos, pero muy frecuente en niños y en general la incidencia de síndromes de resfriado disminuye con la edad. De hecho, los niños menores de dos años suelen tener hasta seis episodios al año, los adultos entre dos y tres mientras que los ancianos aproximadamente un episodio al año. En los niños, las causas desencadenantes pueden ser la asistencia diaria a la guardería, que aumenta el riesgo de contagio, mientras que, en los adultos, el estrés y los problemas de sueño pueden favorecer la aparición del resfriado. Principalmente los *Rinovirus* intervienen en este tipo de infecciones, en otros casos no se sabe bien cuál es el agente etiológico mientras que solo en el 5 % de los casos son infecciones bacterianas. Aunque es un trastorno que tiende a resolverse espontáneamente, el resfriado tiene una prevalencia muy elevada y puede ser debilitante ya

que puede determinar, por ejemplo, una reducción de la productividad en el trabajo e interferir con otras actividades tales como la conducción. Además, tiene un alto impacto en la salud; de hecho, aproximadamente 7-17 % de los adultos y 33 % de los niños requieren consulta médica. Por ejemplo, en Estados Unidos los costos relacionados con el resfriado (exámenes médicos, sobreinfección y fármacos) se han estimado en 17 mil millones de dólares en 1997.

5 En el caso de la gripe siempre se trata de una infección viral que afecta profundamente a la población mundial principalmente entre los meses de diciembre y abril. A diferencia del resfriado, se acompaña de fiebre, dolor de cabeza, mialgias, letargo y pérdida de apetito.

10 Rinitis

La rinitis es un proceso inflamatorio que afecta la mucosa de las cavidades nasales y se divide en aguda y crónica. Las rinitis agudas generalmente son causadas por virus, entre los que se encuentran *Rhinovirus*, *Coronavirus*, virus de la influenza y parainfluenza, RSV, *Virus coxsackie*, Virus ECHO y adenovirus. El contagio se produce por contacto directo con el sujeto enfermo que presenta, en el pico de máxima contagiosidad (generalmente el primer día), 500-1000 viriones por ml de secreción, que emite a través de la tos y los estornudos. Es posible que se produzcan sobreinfecciones bacterianas que conducen a complicaciones tales como otitis y sinusitis. El resfriado común por *Rinovirus* determina una sintomatología aguda en los primeros 3-4 días, mientras que durante 7-10 días persisten la tos y otros síntomas. Hay un exceso de secreciones mucosas que son fluidas y transparentes, y se vuelven purulentas y malolientes en caso de superposición bacteriana.

La forma crónica generalmente es secundaria a sinusitis, desviaciones del tabique nasal y adenoides hipertróficas.

25 La rinitis alérgica se debe a la exposición del sujeto a sustancias que le provocan una reacción mediada por IgE, caracterizada por producción excesiva de líquidos, picor intranasal, estornudos y obstrucciones. De hecho, las IgE se unen a los mastocitos que liberan grandes cantidades de histamina, responsable de todas las manifestaciones mórbidas.

30 Estudios recientes destacaron que la rinitis alérgica y el asma son simultáneas y deben considerarse como dos manifestaciones de las vías respiratorias completas, en lugar de ubicarlas una en las vías superiores y la otra en las vías inferiores del árbol respiratorio. De hecho, parece que entre el 20 % y el 50 % de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma y que del 30 % al 90 % de los pacientes con asma tienen rinitis concomitante. Por tanto, la rinitis alérgica podría ser un factor predisponente al desarrollo de asma alérgica, y específicamente la sensibilización a alérgenos (polen o pelo de animales) parecería un factor de riesgo importante en la asociación de asma y rinitis.

35 Sinusitis

40 La sinusitis es la inflamación de las mucosas que recubren las cavidades nasales, cavidades óseas situadas en el grupo de huesos faciales, y que están en comunicación con las cavidades nasales, por lo que pueden infectarse por las mismas causas que determinan la rinitis. La sinusitis se puede dividir en viral aguda o bacteriana aguda (hasta 4 semanas), crónica (más de 12 semanas) y aguda recurrente (al menos 4 episodios al año con resolución). Cuando la sinusitis afecta la cavidad nasal se llama rinosinusitis. Generalmente, un seno sano es estéril y se caracteriza por un drenaje adecuado del moco y un libre paso del aire. La anomalía o la inmovilidad ciliar determinan la inhibición del drenaje lo que da como resultado la sinusitis. Los factores predisponentes a esta enfermedad son estado

45 inmunocomprometido, desviación del tabique nasal, pólipos nasales, tumores, traumatismos y fracturas, abuso de cocaína y presencia de cuerpos extraños.

Una forma viral aguda puede estar sujeta a sobreinfección bacteriana. Las bacterias generalmente responsables de estas infecciones son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae no tipificable*, *Moraxella catarrhalis*. *Pseudomonas aeruginosa* está presente con mayor frecuencia en sinusitis por infección por VIH y fibrosis quística. Algunos géneros de hongos tales como *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Rizopus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus* pueden provocar sinusitis en pacientes inmunocomprometidos. Los signos y síntomas de la rinosinusitis aguda consisten en: fugas mucopurulentas por la nariz, obstrucción nasal, congestión, dolor facial, presión en los senos afectados, hiposmia, anosmia, fiebre, sensación de presión o "tapón" en los oídos, dolor dental. Generalmente

55 en los primeros 3-5 días no es posible distinguir una forma viral de una forma bacteriana, por lo que no se recomienda el uso de antibióticos. Si la enfermedad persiste más de 10 días, es muy probable que sea causada por bacterias y se indica el tratamiento con antibióticos. Las formas crónicas tienen un inicio más lento, mayor duración y frecuencia. Los síntomas son similares a los de la forma aguda, además de mal aliento, laringitis, bronquitis y empeoramiento del asma.

60 La sinusitis a menudo se resuelve espontáneamente y el tratamiento es predominantemente sintomático. En particular, el tratamiento descongestionante sirve para reducir el edema, mejorar el drenaje del exceso de moco y mantener la permeabilidad de los orificios sinusales. Se puede obtener un buen resultado con la aplicación local de solución salina hipertónica tanto en el tratamiento de la forma bacteriana aguda o recurrente aguda como en la forma crónica y también

65 en la prevención.

En cambio, la selección del antibiótico debe tener en cuenta la producción de beta-lactamasa y la presencia de neumococos resistentes a los fármacos.

Faringitis (faringoamigdalitis)

5 Es un proceso inflamatorio de faringe, hipofaringe, úvula y amígdalas, que generalmente se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias. Es más frecuente en niños (5-15 años) y, aunque frecuentemente es autolimitada, la hinchazón de las partes afectadas puede provocar una reducción de la permeabilidad de las vías respiratorias o, en cualquier caso, impedir la ingestión de cantidades adecuadas de líquidos con la consiguiente deshidratación.

10 La infección puede ser causada por virus (tales como Epstein-Barr) y bacterias, en particular beta-hemolíticas. *Streptococcus pyogenes* del grupo A es el más frecuente en las formas pediátricas, pero también *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* se encuentran en adultos y niños. Además, se deben considerar las formas transmitidas por contacto sexual y causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y aquellas por *Corynebacterium diphtheriae* (forma reducida por el uso de la vacuna).

Epiglotitis

20 Es una inflamación de la epiglotis, consecuencia de una infección viral o bacteriana, que determina la hinchazón del órgano con posible obstrucción de las vías respiratorias.

25 Es provocada predominantemente por *H. influenzae* de tipo b, pero también por estreptococos, estafilococos o un traumatismo térmico. Se manifiesta con dolor de oído (en adultos), disfonía, mientras que la fiebre está ausente hasta en el 50 % de los casos y puede desarrollarse en una fase tardía. El tratamiento es antibiótico cuando las bacterias son la causa de la enfermedad, mientras que se puede solicitar la intubación en casos de obstrucción grave de las vías respiratorias.

Laringitis

30 La inflamación de la laringe se manifiesta por afonía y ronquera, provocadas principalmente por virus, pero hasta 10 % de los casos también por bacterias (estreptococos y *C. diphtheriae* incluidos). Las causas no infecciosas pueden ser tumores, traumatismos térmicos o cáusticos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). La laringitis presenta síntomas que duran 3-4 días y, salvo presencia de bacterias, no se usan antibióticos.

Bronquitis

40 La bronquitis es una inflamación frecuente de los bronquios que se manifiesta por tos, dificultad para respirar y dolor en el pecho. La bronquitis se divide en aguda y crónica; en el primer caso la tos dura aproximadamente tres semanas y en el 90 % de los casos es provocada por una infección viral que puede producirse tras el contagio con otras personas infectadas. Los factores de riesgo predisponentes pueden ser el humo del cigarrillo u otras fuentes de contaminación ambiental. La bronquitis crónica se caracteriza por tos durante tres meses al año por al menos dos episodios al año y el humo del cigarrillo junto con otras causas genéticas o ambientales son los principales factores desencadenantes. Normalmente, salvo determinados casos particulares, no se usan antibióticos sino antiinflamatorios esteroideos, paracetamol para obviar el posible aumento de temperatura y broncodilatadores tales como el salbutamol para mejorar la respiración.

Bronquiolitis

50 La bronquiolitis, una enfermedad frecuentemente pediátrica, se caracteriza por una extensa inflamación de las vías respiratorias acompañada de una intensa producción de moco y necrosis de células epiteliales. Es provocada principalmente por una infección viral, en particular por el *virus respiratorio sincitial (RSV)*, pero también por adenovirus, virus de la influenza y parainfluenza, metaneumovirus humano y rinovirus, mientras que las bacterias que intervienen más frecuentemente son las del género *Chlamydia*.

55 En la edad pediátrica las principales manifestaciones clínicas son taquipnea, disnea o crepitanes durante la auscultación, que generalmente siguen a una infección de las vías respiratorias superiores. El tratamiento puede demandar hospitalización en caso de que la saturación de oxígeno esté comprendida entre 92 % y 94 %, junto con otras manifestaciones clínicas tales como mala nutrición, deshidratación y antecedentes de disnea.

Bronquiectasias

60 Es una enfermedad caracterizada por una dilatación irreversible de una porción del árbol bronquial en los pulmones. La dilatación bronquial puede ser el resultado de un defecto estructural de la pared, la exposición a una presión anormal o un daño del cartílago o del tejido elástico debido a una inflamación. Afecta bronquios y bronquiolos en donde se puede establecer un círculo vicioso de infección e inflamación, también con liberación de mediadores. Los síntomas

comunes son tos productiva con mocos y dolor en el pecho. El moco presenta una cantidad aumentada de elastasa y TNF- α , IL-8 y prostanoïdes. Puede presentarse como un proceso obstructivo local o extendido a parte de ambos lóbulos, acompañado también de sinusitis o asma. Las causas son diversas, por ejemplo, especialmente en la edad pediátrica, la infección también por hongos que deja un daño permanente. De cualquier otra manera se produce la discinesia ciliar primaria, en la que hay una marcada retención de secreciones seguida de infecciones. La fibrosis quística, así como también las afecciones de inmunodeficiencia, pueden ser factores predisponentes. También se observó que en pacientes con colitis ulcerosa hay presencia de infecciones de las vías respiratorias y bronquiectasias. El tratamiento involucra el uso de antimicrobianos para combatir infecciones causadas tanto por bacterias como por hongos. Además, resulta particularmente útil lavar las vías respiratorias para aumentar la eliminación de secreciones, mediante el uso de soluciones salinas y mantener al paciente, generalmente, bien hidratado.

Ahora se descubrió sorprendentemente que una asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina es particularmente eficaz en la prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias y para la estimulación del sistema inmunológico gracias a la acción sinérgica de sus componentes.

En todas estas enfermedades antes mencionadas, así como también en otras afecciones patológicas, es necesario disponer de ingredientes activos capaces de activar de manera significativa el sistema inmunológico para combatir de forma eficaz y rápida la infección, al tiempo que reducen la duración y la gravedad de los síntomas.
Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es una composición que contiene una asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina para la prevención y el tratamiento de enfermedades respiratorias y para la estimulación del sistema inmunológico. Los componentes de la asociación de acuerdo con la presente invención son todos componentes conocidos, ampliamente usados en terapia.

Pelargonium sidoides

Pelargonium sidoides es una de las especies más importantes del género *Pelargonium* que se han usado durante mucho tiempo en la medicina tradicional de Sudáfrica.

El uso popular de este tipo de planta estaba dirigido a infecciones respiratorias y problemas gastrointestinales; en particular ha crecido cada vez más el interés por esta especie vegetal por su posible uso como antituberculoso, como remedio para el dolor de oído, el resfriado, la amigdalitis, la bronquitis, la sinusitis y la rinoфарингитис.

Desde el punto de vista fitoquímico numerosos estudios se han dirigido a la identificación de los principales metabolitos en los extractos vegetales y ha surgido la presencia de un gran número de metabolitos pertenecientes a las clases de cumarinas, flavonoides, proantocianidinas, ácidos fenólicos y fenilpropanoides. En particular, la "umcalina" y otras trimetoxicumarinas se consideran marcadores de la especie *Pelargonium sidoides*, para distinguirla por ejemplo de la especie *Pelargonium reniforme*, en la que estos compuestos deberían estar ausentes.

Los efectos científicamente reconocidos de *P. sidoides* son los antibacterianos, antivirales e inmunomoduladores que se han atribuido a los polifenoles (ácido gálico) y a una combinación de compuestos fenólicos y compuestos con estructura de cumarina respectivamente.

En cuanto a la actividad antibacteriana y antifúngica, un estudio de 1997 evaluó el efecto de los componentes individuales (escopoletina, "umcalina", 5,6,7-trimetoxicumarina, catequina-(+), ácido gálico y ésteres del mismo) contra bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* 1451) y gramnegativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*). Todos los componentes, excepto la catequina, han mostrado actividad antibacteriana con una MIC comprendida entre 200 y 1000 $\mu\text{g/ml}$. La actividad antibacteriana se evaluó también indirectamente mediante la evaluación de la capacidad de un extracto de *Pelargonium sidoides* para inhibir la adhesión bacteriana (estreptococos) a las células epiteliales humanas. Otros estudios *in vitro* han demostrado para el extracto de la planta la capacidad de aumentar la fagocitosis, la respuesta oxidativa y la muerte celular.

Otros estudios confirmaron el importante poder inmunomodulador de los extractos de *Pelargonium* capaces de estimular, además de la actividad de los macrófagos, también la liberación de una serie de citocinas esenciales para la respuesta inmunitaria tales como TNF- α , iNOS, IL-1, IL-10, IL-12, IL-18, interferón- α , γ Esta acción inmunomoduladora es de primordial importancia considerando también que la mayoría de las infecciones de las vías respiratorias superiores se deben a virus.

Un estudio de 2011 de Janecki y colaboradores destacó un papel potencial de las procianidinas contenidas en la raíz de *P. sidoides* en la inhibición de la adhesión de *Streptococcus pyogenes* a las células epiteliales de la laringe.

Otra actividad documentada del extracto vegetal es la capacidad de estimular el sistema mucociliar: en dos estudios se ha observado la capacidad del extracto vegetal (1, 30, 100 $\mu\text{g/ml}$) para aumentar la eliminación mucociliar en cultivo celular de epitelio nasal humano.

La acción de *Pelargonium sidoides* se ha evaluado en seres humanos en aproximadamente 20 estudios clínicos, la mayoría de los cuales fueron de tipo aleatorio, con doble enmascaramiento y controlados con placebo. En los estudios realizados, el extracto demostró ser capaz de reducir la gravedad y la duración de la bronquitis aguda, faringoamigdalitis y otras infecciones de las vías respiratorias en adultos y niños.

5 Por ejemplo, en un estudio de 2006 se reclutaron 400 pacientes entre 6 y 18 años que de forma aleatoria recibieron 30, 60 y 90 mg de extracto de *Pelargonium sidoides* dividido en tres administraciones diarias o el placebo durante un período de 7 días.

10 Después de 7 días los autores describen una mejora en la *Puntuación de gravedad de la bronquitis* (BSS) en dosis de 60 y 90 mg/día y, en particular, también mejoró la tos, las sibilancias durante la auscultación y *el esputo*. En los grupos tratados la tolerancia del producto fue comparable a la del placebo.

15 Para la faringoamigdalitis, entre otros, se realizó un estudio en 143 niños de entre 6 y 10 años con diagnóstico de faringoamigdalitis aguda y una Puntuación de gravedad de la faringoamigdalitis (TSS) ≥ 8 .

20 Se administró a los niños 1 ml de extracto de *P. sidoides* EPs 7630 tres veces al día o el placebo durante seis días. En el grupo tratado se ha registrado una reducción de TTS significativamente superior con respecto al placebo, un menor uso de fármacos antipiréticos sin efectos secundarios particulares.

En un estudio de 2007, la eficacia del tratamiento de los síntomas del resfriado con el extracto de *P. sidoides* EPs 7630 se observó en 133 pacientes que lo tomaron durante un máximo de diez días.

25 También para el resfriado común el extracto demostró ser un tratamiento eficaz capaz de reducir la gravedad y la duración de los síntomas con respecto al placebo.

30 Debido al gran número de ensayos clínicos de los que se desprende una buena eficacia y, al mismo tiempo, una buena seguridad de uso (principalmente efectos secundarios leves y transitorios), el extracto de *Pelargonium sidoides* representa una elección válida para el desarrollo de un producto para la prevención y el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio.

Lactoferrina

35 La lactoferrina (Lf), formalmente conocida también con el nombre de lactotransferrina, es una glicoproteína capaz de fijar hierro que pertenece a la familia de las transferrinas junto con la transferrina sérica, la ovotransferrina y la melanotransferrina.

40 La lactoferrina se aisló en 1939 de la leche bovina y después de varios años se descubrió que era la principal proteína de la leche humana capaz de fijar hierro. La Lf se produce en y se libera de células epiteliales de las mucosas y neutrófilos de diferentes especies de mamíferos, entre ellos humanos, bovinos, caballos, perros y varios roedores. Varios estudios han demostrado cómo dicho compuesto interviene en diferentes funciones fisiológicas y protectoras tales como la regulación de la absorción de hierro en el intestino, así como también cómo está dotado de propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerígenas. En la leche y el calostro, la lactoferrina está presente en una concentración de 7 g/l y está muy concentrada también en la saliva, el sudor, los fluidos vaginales, los espermatozoides, las secreciones bronquiales, nasales, biliares y en la orina.

50 Desde el punto de vista estructural-químico la lactoferrina es una proteína glicosilada de 80 kDa que contiene 700 aminoácidos con una elevada homología entre diferentes especies. Su estructura tridimensional consiste en una única cadena polipeptídica envuelta en dos lóbulos simétricos (lóbulos N y C) muy similares entre sí.

55 Además del hierro, la lactoferrina también es capaz de fijar iones de cobre, zinc y manganeso y en los fluidos biológicos puede estar presente tanto en forma libre de hierro (apo-lactoferrina) como unida a hierro (olo-lactoferrina). A pesar de ser una proteína, trabajos científicos informan la capacidad de la lactoferrina bovina (aprobada para el uso en complementos alimenticios) de resistir el paso en el ambiente gástrico tras su administración oral. A pesar de una digestión parcial de la molécula, a partir de dicha reacción es posible que se formen péptidos catiónicos que muestran actividades comparables, si no superiores, con respecto a la proteína nativa, tal como en el caso del péptido lactoferricina.

60 Una de las principales actividades de la lactoferrina es la antibacteriana: de hecho, este compuesto es muy eficaz tanto con bacterias grampositivas como gramnegativas. Su eficacia se debe a un doble mecanismo de acción, uno dependiente de su capacidad para fijar hierro y otro independiente. La alta capacidad para fijar hierro determina una poca disponibilidad de este metal particularmente importante para determinadas especies bacterianas para su adhesión y proliferación. Ejemplos de este tipo de patógenos son *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* por lo que la lactoferrina a través de este mecanismo es capaz de reducir la adhesión a las mucosas y la formación de biopelículas.

65

5 El otro mecanismo de acción está relacionado con su capacidad de unirse al lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana plasmática de las bacterias gramnegativas y al ácido lipoteicoico presente en la membrana de las grampositivas. En la superficie de las bacterias se han identificado receptores para la porción N-terminal de la lactoferrina, dicho enlace determina una alteración estructural del LPS y el ácido lipoteicoico que conlleva a un aumento de la permeabilidad de la membrana bacteriana.

10 Además, la lactoferrina está dotada de una marcada actividad antiviral contra diferentes virus tales como el citomegalovirus, el virus del herpes simple 1 y 2, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C y el virus del papiloma. En lo que respecta a la presente invención son de particular importancia las actividades contra el *virus sincitial respiratorio* (RSV) donde interactúa con la proteína F, la principal glicoproteína que interviene en la invasión celular, contra el virus de la parainfluenza (PIV) donde inhibe la adhesión del virus lo que previene la invasión y replicación, y contra el adenovirus donde se une al polipéptido III responsable de la adhesión del virus a través de integrinas a la superficie de la célula huésped. La lactoferrina es particularmente activa también contra el virus de la influenza A, donde inhibe la muerte celular e interfiere con la caspasa 3, que es el principal efector inducido por el virus y, además, detiene la exportación desde el núcleo celular de los ribonucleótidos virales, así evita el ensamblaje del virus dentro de la célula huésped.

20 La lactoferrina tiene un importante poder inmunomodulador debido tanto a su actividad antiinflamatoria como a su capacidad de activar la respuesta inmunitaria innata y adquirida. Específicamente, la Lf interactúa con receptores de superficie expresados por células presentadoras de antígenos (APC), tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, mediante la inducción de su activación y migración en el sitio de infección. Además, aumenta la expresión de moléculas de adhesión tales como Beta1, Beta2, ICAM-1 en la superficie de los monocitos, factores que estimulan la síntesis de granulocitos y monocitos lo que extiende su acción en el sitio de interés y aumenta también la expresión de las glicoproteínas CD80, CD83, CD86 con un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias.

25 La eficacia antibacteriana, antiviral e inmunomoduladora de la lactoferrina la convierte en un ingrediente activo válido para el uso en la prevención y tratamiento de infecciones del sistema respiratorio.

30 En una modalidad preferida, la composición objeto de la presente invención contiene la asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina mezclados con un portador aceptable adecuado.

35 Los portadores aceptables adecuados son aquellos comúnmente conocidos por el experto en la técnica para la preparación de composiciones para la administración oral tales como soluciones, suspensiones, polvos o granulados, comprimidos, cápsulas, gránulos.

40 A manera de ejemplo no limitante, dichos portadores aceptables pueden consistir en aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, agentes solubilizantes (humectantes), estabilizadores, colorantes, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, espesantes y agentes gelificantes, agentes de recubrimiento, humectantes, secuestrantes y edulcorantes.

45 Específicamente, pueden ser ejemplos de diluyentes: carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón, lactosa y sacarosa; los lubricantes usados principalmente son estearato de magnesio, ácido esteárico y estearilfumarato de sodio. Se pueden mencionar como deslizantes la sílice coloidal y el silicato de magnesio, como desintegrantes las polivinilpirrolidonas reticuladas y el glicolato sódico de almidón, como agentes solubilizantes surfactantes tales como el TWEEN o el laurilsulfato de sodio, y como estabilizantes toda clase de agentes conservantes (ácido sórbico y derivados, ácido benzoico y derivados, parabenos), antioxidantes (ácido ascórbico y derivados, tocoferol) y acidificantes (ácido fosfórico, ácido tartárico). Los agentes espesantes y gelificantes pueden ser carragenina, pectinas y almidones, los agentes de recubrimiento incluyen, por ejemplo, ceras y derivados, los agentes antiaglomerantes incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio o magnesio, los humectantes incluyen, por ejemplo, sorbitol y manitol, los secuestrantes incluyen, por ejemplo, EDTA y derivados. los edulcorantes incluyen, por ejemplo, aspartamo y acesulfamo potásico.

55 La composición objeto de la presente invención es preferentemente una composición líquida o sólida para uso oral, aún con mayor preferencia una solución acuosa, una suspensión, un polvo o granulado, un comprimido, una cápsula y un gránulo.

La composición objeto de la presente invención contiene extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina.

60 El extracto de *Pelargonium sidoides* está presente en una cantidad entre 1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 10 mg y 500 mg, aún con mayor preferencia entre 20 mg y 200 mg.

La lactoferrina está presente en una cantidad entre 1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 10 mg y 500 mg, aún con mayor preferencia entre 20 mg y 200 mg.

65 Las composiciones objeto de la presente invención son particularmente eficaces en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular en la prevención y/o tratamiento de rinitis, rinitis alérgica,

rinofaringitis o resfriado, rinosinusitis, sinusitis, faringitis, epiglotitis, laringitis, bronquitis, bronquiolitis y bronquiectasias que permiten obtener al mismo tiempo un efecto antiviral, un efecto antimicrobiano y un efecto inmunomodulador gracias a la acción sinérgica de sus componentes.

5 Gracias a las propiedades de los ingredientes activos la composición objeto de la presente invención es particularmente eficaz como estimulante del sistema inmunológico.

Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es una composición que contiene la asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina mezclados con un portador aceptable adecuado para su uso en la prevención y/o
10 tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y para la estimulación del sistema inmunológico.

La composición objeto puede ser un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un producto alimenticio, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicado, una composición farmacéutica o un alimento para fines médicos especiales.

15 Sin estar ligados a una teoría específica, los inventores opinan que el efecto sinérgico de la asociación presente en la composición objeto de la presente invención, se deriva de las siguientes actividades de los componentes de la asociación. El extracto de *Pelargonium sidoides* tiene una marcada actividad antibacteriana, antiviral e inmunomoduladora gracias a la capacidad de sus componentes para prevenir la adhesión bacteriana, estimular la fagocitosis y la liberación de diversas citocinas proinflamatorias (interleucinas, interferón γ y TNF- α , iNOS); además es capaz de estimular la eliminación mucociliar que resulta eficaz en la mayoría de las afecciones a nivel respiratorio.

La lactoferrina tiene actividad antibacteriana con un mecanismo de acción único asociado a su alta capacidad para secuestrar hierro de las células bacterianas lo que provoca la muerte de las mismas; además, es capaz de unirse al lipopolisacárido y al ácido lipoteicoico, dos componentes importantes de la membrana de las bacterias gramnegativas y grampositivas. La lactoferrina también es particularmente eficaz contra virus comunes tales como el de la influenza o el del resfriado gracias a su capacidad de interferir en la muerte celular a través de una acción inhibidora de la caspasa 3. Por último, al interactuar con los receptores de superficie de las células presentadoras de antígenos, es capaz de inducir la activación y migración celular en el sitio de la infección.

30 La actividad sinérgica de los ingredientes activos antes mencionados puede estudiarse mediante pruebas *in vitro* y/o *in vivo* capaces de evaluar la actividad antiviral, antimicrobiana e inmunomoduladora de las composiciones de acuerdo con la presente invención y/o de las composiciones comparativas.

35 Para la evaluación de la actividad antiviral, antimicrobiana e inmunomoduladora puede usarse cualquier prueba conocida en la bibliografía.

A título indicativo, la actividad antiviral, por ejemplo, se evalúa a través de diferentes tipos de pruebas que permiten evaluar el efecto de los compuestos probados sobre las placas virales, sobre un efecto particular (citotoxicidad) de los mismos, sobre determinadas proteínas esenciales para los virus, o sobre las fases del ciclo reproductivo tales como unión, entrada, desrecubrimiento, replicación, ensamblaje, liberación, etc.

45 En cambio, la actividad antimicrobiana se evalúa en las principales cepas bacterianas pertenecientes a las categorías grampositivas y/o gramnegativas y/u otras especies microbianas. En cuanto a la actividad inmunomoduladora, esta se evalúa preferentemente a través de pruebas científicas capaces de detectar la capacidad de estimulación/inhibición de las células, de las citocinas o de otros factores que intervienen en la respuesta inmunitaria.

Ejemplos

50 A manera de ejemplo se proporcionan ahora algunos ejemplos no limitantes de dosis diarias de componentes activos de la composición objeto de la presente invención.

Las dosis diarias deben administrarse en una forma farmacéutica oral adecuada y dividirse en una o más unidades de dosificación.

55 Ejemplo 1 (comprimido recubierto)

Ingrediente activo	Dosis diaria
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	60 mg
Lactoferrina	100 mg

65

ES 2 984 651 T3

Ejemplo 2 (polvo o granulado para suspensión/solución oral)

5

Ingrediente activo	Dosis diaria
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	120 mg
Lactoferrina	200 mg

Ejemplo 3 (polvo o granulado para suspensión/solución oral)

10

Ingrediente activo	Dosis diaria
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	30 mg
Lactoferrina	200 mg

15

Ejemplo 4 (cápsula)

20

Ingrediente activo	Dosis diaria
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	20 mg
Lactoferrina	20 mg

25

Ejemplo 5 (frasco de líquido para uso oral)

30

Ingrediente activo	Dosis diaria
Extracto de <i>Pelargonium sidoides</i>	40 mg
Lactoferrina	80 mg

35

Las composiciones se preparan de acuerdo con técnicas convencionales tales como mezcla.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que contiene una asociación de un extracto de *Pelargonium sidoides* y lactoferrina mezclados con un portador aceptable adecuado.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una composición líquida o sólida para uso oral.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el extracto de *Pelargonium sidoides* está presente en una cantidad entre 1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 10 mg y 500 mg, aún con mayor preferencia entre 20 mg y 200 mg.
- 15 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la lactoferrina está presente en una cantidad entre 1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 10 mg y 500 mg, aún con mayor preferencia entre 20 mg y 200 mg.
- 20 5. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un producto alimenticio, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicado, una composición farmacéutica o un alimento para fines médicos especiales.
- 25 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
- 30 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en la prevención o tratamiento de rinitis, rinitis alérgica, rinofaringitis o resfriado, rinosinusitis, sinusitis, faringitis, epiglotitis, laringitis, bronquitis, bronquiolitis y bronquiectasias.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como estimulante del sistema inmunológico.