



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 432**

51 Int. Cl.:
A61K 36/68 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06004114 .2**
96 Fecha de presentación : **01.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1829548**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Utilización de extractos de pelargonio en combinación con plantago para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la faringitis.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2009

73 Titular/es: **Divapharma Chur AG.**
Wiesentalstrasse 126
7006 Chur, CH

72 Inventor/es: **Schneider, Ernst y**
Ploch, Michael

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 321 432 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

Utilización de extractos de pelargonio en combinación con plantago para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la faringitis.

La presente invención se refiere a la utilización de extractos de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* en combinación con *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata* para la profilaxis o el tratamiento tópico de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea en forma de pastillas para chupar.

El campo de los fitofármacos está adquiriendo una importancia creciente. En este contexto, se conocen ya algunas plantas o extractos de plantas, a los cuales se atribuyen determinados efectos ventajosos. Entre éstas se incluyen *Pelargonium sidoides* y el llantén lanceolado.

Pelargonium sidoides

La procedencia de esta planta designada también como Pelargonio del Cabo es Sudáfrica, existiendo varias citas científicas en Etnobotánica (Van Wyk 1997, 2000, 2004). En Sudáfrica se utilizan, además de *P. Sidoides*, muchas variedades de pelargonio de aspecto muy análogo como plantas medicinales tradicionales e incluso como alimento, así como para otros fines (perfume, material curtiente). Debido a su conocida carencia de toxicidad, se consumen gustosamente hojas y tallos de todas las variedades como “bush food snack”, pero también se cosechan las raíces como hortalizas para acopio de provisiones.

Esta planta se contiene hasta ahora únicamente en el medicamento “solución Umckaloabo® para tomar” con la composición: 100 g, que contienen un extracto acuoso-etanólico de las raíces de *Pelargonium reniforme/sidoides* (1:10) 80 g, y glicerol.

Plantago: Llantén lanceolado y llantén mayor

La aplicación popular del llantén lanceolado y el llantén mayor era ya habitual en la antigüedad y fue también muy apreciada en los herbarios antiguos (Marchesan 1998). Resulta llamativo el conocimiento a escala mundial de las propiedades y aplicaciones de esta planta en muchas naciones. Esto podría ser una indicación de que los efectos positivos son claramente reconocibles (Paper 1999).

El llantén lanceolado está considerado entre nosotros también como hortaliza silvestre (Helm 1988) y al igual que su pariente próximo, la variedad mediterránea también comercializada *P. coronopus* (Liebster 1990) se utiliza en ensaladas y verduras.

En la lista de los componentes permisibles de cosméticos de acuerdo con la directriz EU (lista INCI) se menciona el llantén lanceolado como “sustancia botánica”. Con este carácter funcional, se designan aditivos con los cuales pueden alcanzarse propiedades de composición específicas (INCI 2005)

La memoria descriptiva de patente EP-A-0 870 507 (FARMO-NAT LTD., 14 de octubre de 1998) publica una combinación de principios activos antimicrobianos, que contiene esencia de geranio en combinación con *Plantago major*, para el tratamiento tópico de enfermedades infecciosas. El documento “Tos y Bronquitis” (ZEITSCHRIFT FOR PHYTOTHERAPIE, vol. 28, n.º. 8, 2005, páginas 282-285) publica la utilización de extractos de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* para el tratamiento sistémico de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea, así como la utilización de *Plantago lanceolata* para el tratamiento tópico de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea. El documento SAMUELSEN, A.B.: “The traditional uses”, chemical constituents and biological activities of *Plantago* mejor (JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, vol. 71, n.º. 1-2, julio 2000, páginas 1-21) publica la utilización de *Plantago major* para el tratamiento tópico de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea.

Las dos plantas arriba mencionadas o sus extractos son conocidas particularmente por sus efectos sistémicos y se emplean como tales. Típicamente, dichos efectos sistémicos son mediados en particular por receptores existentes en el cuerpo del afectado. Tales efectos mediados por receptores pueden identificarse como sigue:

Receptor

Un efecto mediado por un receptor requiere un receptor ajustado específicamente a la sustancia activa (principio llave-cerradura). De este modo se llega a efectos de competencia entre la sustancia de test (p.ej. β -bloqueante) y el ligando endógeno (p.ej. adrenalina), de lo que resulta una dependencia típica de la dosis. Si se fija una sustancia a un receptor, resulta de ello una reacción o sucesión de reacciones fisiológicamente predeterminada(s) que puede medirse como efecto (acción) típico(a) en experimentos farmacológicos.

Curva dosis-efecto

Si se evalúan los datos de los experimentos farmacológicos gráficamente de tal manera que se representa en las abscisas el logaritmo decimal de la dosis y en las ordenadas linealmente el efecto, se obtienen curvas sigmoideas típicas.

Tales curvas no se deben a procesos físicos.

Por el contrario, las formas típicas de tratamiento tópico no tienen como base interacción alguna con receptores; en lugar de ello, los tratamientos tópicos son atribuibles a procesos físicos o fisicoquímicos puros.

5

Se conocen algunos cuadros clínicos, en los cuales puede ser necesaria una aplicación tópica. Dichos cuadros clínicos o trastornos son p.ej. reacciones inflamatorias, como p.ej. en la garganta o en la cavidad bucofaríngea, inflamaciones de la piel, como neurodermitis, herpes zóster o dermatitis de los pañales, o incluso inflamaciones del estómago. Particularmente las inflamaciones de la piel, en especial la neurodermitis, adquieren una importancia creciente teniendo en cuenta el hecho de que el número de casos de neurodermitis, está aumentando espectacularmente, de manera especial en los países civilizados. Adicionalmente, adquieren también las inflamaciones de la cavidad bucofaríngea una gran importancia, debido a que éstas se presentan desde hace tiempo con extrema frecuencia y sigue siendo difícil tratar tales inflamaciones tanto desde su raíz como sintomáticamente.

10

Es por tanto una finalidad de la presente invención, proporcionar una nueva utilización de fitofármacos conocidos, siendo esta aplicación apropiada para el tratamiento o la profilaxis de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea.

15

Esta finalidad se consigue por la utilización indicada en la reivindicación 1, a saber por la utilización de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* en combinación con *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata* para la profilaxis y/o el tratamiento tópico de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea.

20

Formas de realización preferidas se indican en las reivindicaciones subordinadas.

En lo que sigue, se utiliza la descripción "llantén lanceolado" como sinónimo de todas las variedades de *Plantago*.

25

Dado que la utilización pretende una profilaxis o tratamiento tópico, la forma de presentación debería ser una pastilla para chupar, una tableta para chupar, una tableta masticable, una cápsula, una espuma, un spray bucal o faríngeo, un chicle de mascar, o una solución de enjuague, particularmente en los casos en que la enfermedad a tratar es una enfermedad de la cavidad bucofaríngea. En este caso se consigue, p.ej. por el chupado de la pastilla o de la tableta, que los principios activos se disuelvan muy lentamente en la cavidad bucofaríngea y alcancen las células afectadas sólo en pequeña concentración. A ello contribuye también que la concentración preferida de los principios activos en la tableta, particularmente del extracto de pelargonio de acuerdo con las formas de realización preferidas se selecciona claramente inferior al existente en los preparados de pelargonio convencionales. Con ello se consigue el efecto de que p.ej. las proteínas inflamadas en el campo de la cavidad bucofaríngea son alcanzadas exclusivamente por vía tópica por el extracto de pelargonio y en ciertas circunstancias por el extracto de llantén lanceolado, y se consumen de este modo sin que tenga lugar una absorción sistémica de los materiales. De esta manera se consigue, de modo particularmente preferido, que los efectos secundarios sistémicos, si bien pequeños, adscritos al pelargonio o al llantén lanceolado, no lleguen a presentarse en el caso de una aplicación tópica.

30

35

Es posible además, que la forma de presentación seleccionada, p.ej. particularmente cuando se trata de una pastilla para chupar o una goma de mascar, a la que se añaden materiales retardantes de la liberación, que son conocidos en el campo y conducen a que los principios activos en concentración particularmente baja y a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, sean suministrados tópicamente más allá de las zonas afectadas, sin que se llegue a una absorción sustancialmente sistémica. Particularmente, las formas de presentación de acuerdo con la presente invención están formuladas de tal manera que, en primer lugar, predomina el efecto del componente pelargonio, después de lo cual predomina el efecto del llantén lanceolado. Un patrón de liberación de este tipo puede lograrse de una manera conocida por los expertos. Por ejemplo, es posible formular pelargonio y llantén lanceolado con vehículos diferentes, que liberan sus principios activos con velocidad diferente. Por ejemplo, el pelargonio puede formularse con un alcohol-azúcar fácilmente soluble, mientras que el llantén lanceolado se mezcla con un alcohol-azúcar difícilmente soluble. De este modo se obtiene un patrón de liberación, en el que inicialmente predomina el efecto del componente pelargonio. Con ello pueden los materiales curtiertes del componente pelargonio reticular inicialmente las proteínas que se encuentran en la piel de la mucosa bucal, después de lo cual los principios activos del llantén lanceolado pueden extender una capa mucilaginoso protectora sobre ésta.

40

45

50

Una posibilidad adicional para conseguir una liberación retardada, es p.ej. la composición en liposomas, que es asimismo conocida por los expertos en este campo.

55

Otra posibilidad adicional es la composición en una pastilla para chupar de dos capas, que está constituida de tal modo que se libera en primer lugar el componente pelargonio, y a continuación o solapándose temporalmente se libera el componente llantén lanceolado.

60

Pueden contemplarse también formulaciones, en las cuales un componente forma una matriz, en la cual está incluido el componente adicional. Combinaciones de las posibilidades anteriores son evidentemente posibles y asimismo imaginables.

65

La invención comprende en este caso expresamente formas de realización de este tipo, en las cuales los componentes *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* y *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata* están depositados separadamente unos de otros, es decir se liberan unos tras otros, y formas en las cuales *Plantago major* y/o *Plantago*

ES 2 321 432 T3

lanceolata y *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* inicialmente juntos, en ciertas circunstancias en una proporción predominante de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*, se liberan, después de lo cual sigue una fase, en la cual se libera predominante o exclusivamente *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata*.

5 Cuando en el caso de la enfermedad a tratar se trata de una enfermedad del estómago o el intestino, se prefieren particularmente pastillas o tabletas así como p.ej. goma de mascar y cápsulas de gelatina blanda o dura que, una vez más, contienen en su dosificación, análogamente a las formas de dosificación preferidas como se describe más adelante acerca de pastillas para chupar, un contenido de principio activo relativamente menor en comparación al contenido convencional de principio activo para pelargonio y/o llantén lanceolado y, una vez más, materiales preferidos, que
10 retardan la liberación de los principios activos y que son conocidos por los expertos en este campo. En este caso deben seleccionarse formulaciones tales que se liberen en el estómago o el intestino dependiendo de la enfermedad. Para una liberación en el intestino son conocidos por los expertos p.ej. algunos revestimientos resistentes al jugo gástrico, como p.ej. Eudragit.

15 Si se trata del tratamiento de una inflamación de la piel, como p.ej. una neurodermitis, un herpes zóster o una dermatitis de los pañales, o de la profilaxis de las mismas, las formas de presentación preferidas son p.ej. una crema, una pomada o un gel. La crema, la pomada o el gel pueden contener otros aditivos y/o adyuvantes convencionales y capas base de crema, pomada o gel que, asimismo, son bien conocidas por los expertos en este campo.

20 La utilización se realiza de acuerdo con la presente invención en combinación con llantén lanceolado, es decir *Plantago lanceolata*, que puede emplearse en forma de un extracto seco. Una utilización preferida adicional, particularmente la combinación de un extracto acuoso-etanólico de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* con extracto seco de llantén lanceolado tiene lugar en esta forma de presentación, y de modo particularmente preferido en forma de una pastilla para chupar.

25 Esta forma de realización preferida se utiliza para el tratamiento de inflamaciones de la cavidad bucofaringea.

En el caso de los trastornos o enfermedades a tratar, o de los trastornos o enfermedades que se desea prevenir, se trata particularmente de una inflamación de la boca o la faringe, una inflamación del estómago o el intestino, o una
30 inflamación de la piel, pudiendo ser la inflamación de la piel p.ej. una neurodermitis, un herpes zóster o una dermatitis de los pañales. En el caso de la inflamación del intestino se trata particularmente de la enfermedad de Crohn o de una colitis ulcerosa.

35 La modalidad de función de la pastilla para chupar con la planta que contiene material curtiente de pelargonio y la planta que contiene el mucílago llantén lanceolado se consigue de modo particularmente ventajoso a partir de la forma de una composición de combinación.

40 En este caso, primeramente los materiales curtientes de *Pelargonium sidoides* liberados por la pastilla reticulan las proteínas de la mucosa inflamada de la boca y la faringe. De este modo se previenen las infecciones o se mitigan las infecciones existentes. Los materiales mucilaginosos disueltos a partir de las pastillas del llantén lanceolado rodean a continuación la mucosa con una película protectora. Este efecto del mucílago se ve favorecido por la propiedad de la goma arábiga opcionalmente presente de hincharse con el agua para producir un hidrocoloide de tipo mucilaginoso.

45 Esta función se consigue por la forma de presentación de las pastillas, que deben chuparse de tal modo que las mismas se mantengan el mayor tiempo posible en la cavidad bucal.

50 Por las formulaciones preferidas ya mencionadas anteriormente, que están constituidas de tal modo que los dos componentes activos principales se liberan en orden de sucesión diferido, el efecto puede lograrse incluso cuando el usuario no chupa la pastilla o tableta, sino que la mastica.

A este respecto, resultó particularmente sorprendente, que sea posible en general combinar ambos componentes activos pelargonio y llantén lanceolado. Se sabe ya desde hace siglos, que por regla general no es aconsejable combinar materiales curtientes y materiales mucilaginosos. Dado que el pelargonio comprende particularmente materiales curtientes y el llantén lanceolado particularmente agentes mucilaginosos, una combinación de estos dos componentes
55 activos estaría excluida *a priori* basándose en los conocimientos en este campo. Por ejemplo, es sabido desde hace mucho tiempo por los farmacéuticos que ambos componentes no pueden almacenarse juntos en solución, dado que los materiales curtientes podrían reticular los mucílago y con ello precipitarían en la solución.

60 Sorprendentemente, la combinación específica a base de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* y *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata* es sin embargo posible, y conduce a los efectos particularmente ventajosos de la presente invención expuestos anteriormente. En este caso, los materiales curtientes reticulan primeramente las proteínas inflamadas de la (mucosa de la) piel, después de lo cual los mucílago de la planta llantén lanceolado se adhieren a los materiales curtientes, con lo cual la reticulación de los mucílago por los materiales curtientes no atrapados todavía por completo en ciertas circunstancias exhibe el efecto ventajoso de que los mucílago se adhieren mejor al
65 tejido inflamado y con ello pueden ejercer de modo particularmente ventajoso su función protectora. Sin embargo, los materiales curtientes se dosifican por regla general en una proporción tan baja, que un componente esencial se habrá consumido ya por la reticulación de las proteínas inflamadas; y posiblemente los materiales curtientes residuales todavía presentes reticularían luego los mucílago. De este modo se asegura que ningún material curtiente y en ninguna

ES 2 321 432 T3

circunstancia no deseada en el caso de un tratamiento de la cavidad faríngea vaya a parar al estómago o al intestino o desarrolle incluso efectos sistémicos.

5 A fin de prevenir la inflamación de la piel arriba mencionada, particularmente una neurodermitis, es posible formular además la combinación de pelargonio y extractos de llantén lanceolado en un aditivo para baño o lavado, donde estos aditivos para baño o lavado pueden comprender adicionalmente los adyuvantes conocidos por los expertos.

10 Tanto la composición en una crema, pomada o gel como la composición en un aditivo para baño o lavado tienen el efecto de que pueden tratarse las inflamaciones de la piel por vía tópica; con ello se consigue una vez más el efecto de tal manera que los materiales curtientes contenidos en extracto de *Pelargonium sidoides* o *reniforme* reticulan las proteínas de la piel inflamada y pueden aminorar con ello la inflamación o prevenir la misma. Los mucílagos restantes, que son proporcionados ya por el extracto de llantén lanceolado, rodean a continuación la mucosa con una película protectora.

15 De este modo se hace posible de manera tópica sin intervención en el cuadro sistémico de un individuo afectado un tratamiento muy ventajoso de las enfermedades inflamatorias.

20 Para favorecer adicionalmente los efectos arriba descritos, una pastilla para chupar, que comprende una combinación de extracto de pelargonio y extracto de llantén lanceolado, debería ser de modo particularmente ventajoso una pastilla para chupar de dos capas, en la cual una capa de núcleo interna está formada por el componente llantén lanceolado y un revestimiento externo está formado por el componente pelargonio.

25 De esta manera se consigue el efecto arriba mencionado de modo particularmente preferido, en el cual, a saber, en primer lugar se chupa el revestimiento externo, que está formado por el componente pelargonio, y con ello reticula las proteínas de la mucosa inflamada en la cavidad bucal, chupándose después de la reticulación por el constituyente pelargonio la capa interna, que está formada por el componente llantén lanceolado, y las proteínas ya reticuladas se revisten con una película protectora.

30 Además de los materiales aditivos conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica para las formas de composición y presentación mencionadas preferidas y otras, se prefieren en el contexto actual particularmente los aditivos siguientes: goma arábiga, maltitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, isomalt, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy fluida, cera blanqueada, agua, derivados de celulosa, alcoholes-azúcar, Eudragit y/o perfumes, siendo éstos particularmente apropiados para la composición de una pastilla para chupar.

35 En el caso de los perfumes se trata preferiblemente de esencia de geranio y/o mentol. De modo especialmente preferido, una pastilla para chupar, que comprende una combinación de extracto de pelargonio y extracto de llantén lanceolado, contiene 80 a 200 mg de tintura madre de pelargonio y 15 a 40 mg de extracto de llantén lanceolado. En una forma de realización particularmente preferida adicional, una pastilla para chupar de este tipo comprende 100,00 mg de tintura madre de pelargonio y 25,00 mg de extracto de llantén lanceolado. Por lo que respecta al extracto de llantén lanceolado, se trata en todos los casos de un extracto natural al 90%. Para una pastilla para chupar de este tipo se prefiere particularmente la composición siguiente:

45	Tintura madre de pelargonio:	80-200 mg
	Extracto seco de llantén lanceolado:	15-40 mg
	Goma arábiga:	300-500 mg
50	Solución de maltitol:	400-600 mg
	Solución de sorbitol al 70% (no cristalizable):	100-200 mg
	Ácido cítrico anhidro:	4-9 mg
55	Mentol:	0-100 mg
	Acesulfamo potásico:	0,3-1 mg
60	Esencia de geraniol, natural:	0-0,1 mg
	Parafina muy fluida:	0-2 mg
	Cera blanqueada:	0-0,1 mg
65	Agua de proceso:	cant. suf.

ES 2 321 432 T3

La relación preferida de sustancia seca de pelargonio a extracto seco de llantén lanceolado es 1:50 a 1:8, de modo particularmente preferible 1:40 a 1:20 y de modo todavía mas preferible aprox. 1:25 (G/G).

Se prefiere también la forma de realización siguiente para una pastilla de este tipo:

5	Tintura madre de pelargonio:	100 mg
	Extracto seco de llantén lanceolado:	25 mg
10	Goma arábiga:	412 mg
	Solución de maltitol:	553 mg
15	Solución de sorbitol al 70% (no cristalizable):	143 mg
	Ácido cítrico anhidro:	6,50 mg
	Mentol:	0,80 mg
20	Acesulfamo potásico:	0,5 mg
	Esencia de geraniol, natural:	0,05 mg
25	Parafina muy fluida:	1,30 mg
	Cera blanqueada:	0,7 mg
30	Agua de proceso:	cant. suf. para un peso de pastilla de 1000,00 mg

En una forma de presentación de pastillas para chupar, puede contemplarse por tanto la composición siguiente:

35 Una pastilla contiene

100,0 mg de tintura madre de pelargonio

40 (extracto acuoso-etanólico de la raíz de *Pelargonium sidoides*)

25,0 mg de extracto seco de llantén lanceolado

Ingredientes adicionales:

45 Goma arábiga, maltitol, sorbitol, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy fluida, cera blanqueada, agua, perfume (esencia de geranio, mentol), y alcoholes-azúcar de solubilidad diversa.

50 Una finalidad preferida sería una aplicación para el alivio de las molestias en el caso de enfermedades leves y moderadas de la cavidad bucofaríngea.

Estas pastillas para la garganta se prescriben para aplicación de la cavidad bucal.

55 Las pastillas para chupar deben chuparse de tal manera que las mismas permanezcan el mayor tiempo posible (aprox. 10 minutos) en la cavidad bucal.

La aplicación en el caso de niños a partir de 6 años y adultos debería realizarse inicialmente cada hora, y después de ello en caso necesario cada 2-3 horas con una pastilla en cada caso.

60 Como se ha ilustrado ya anteriormente, el modo de funcionamiento de un preparado de combinación en forma de una pastilla para chupar puede ilustrarse como sigue:

65 El modo de funcionamiento de la pastilla para chupar con la planta que contiene el material curtiente pelargonio y la planta que contiene mucílago llantén lanceolado se obtiene de modo particularmente ventajoso a partir de la forma de una composición de combinación.

En este caso, primeramente las proteínas de la mucosa inflamada de la boca y la faringe son reticuladas por los materiales curtientes de *Pelargonium sidoides* liberados por la pastilla. Con ello se previenen las infecciones, o se

alivian las infecciones existentes. Los materiales mucilaginosos desprendidos por disolución de las pastillas del llantén lanceolado rodean a continuación la mucosa con una película protectora. Este efecto mucilaginoso es respaldado por la propiedad de la goma arábiga opcionalmente presente de hincharse con el agua formando un hidrocoloide de tipo mucilaginoso.

5

Esta función se logra por la forma de presentación de las pastillas, que se chupan de tal manera que las mismas se mantienen en la cavidad bucal el mayor tiempo posible.

Otra forma de presentación imaginable sería una composición, en la cual el pelargonio está contenido en una dosificación mayor que la mencionada anteriormente. Esta mayor dosificación tendría la ventaja de que además del ventajoso efecto tópico, los materiales curtientes del pelargonio podrían actuar también directamente en el punto del centro inmunológico de la faringe, es decir en el anillo faríngeo de Waldeyer. En este punto, los materiales curtientes tienen un efecto que respalda el sistema inmunitario. Resultó particularmente sorprendente, de acuerdo con la presente invención, comprobar que la combinación de pelargonio y llantén lanceolado, en el caso en que se emplea pelargonio en dosis alta, exhibe un efecto sinérgico, dado que los polisacáridos altamente ramificados de la hierba llantén lanceolado estimulan asimismo las células inmunocompetentes. Adicionalmente, por la reticulación previa de los materiales curtientes, la capa mucosa de los mucílagos de llantén lanceolado no se adiciona inconsistentemente, sino que se adhiere de modo fuertemente reticulado. Este efecto puede mejorarse todavía más de manera sinérgica en el caso de materiales curtientes empleados en dosis bajas el efecto de las pastillas para chupar.

20

Adicionalmente, es imaginable una forma de realización de la presente invención, en la cual los principios activos mencionados *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* y *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata* se incluyen de modo que respaldan a otros medicamentos, que son aconsejables para la indicación. Esta toma de respaldo puede incluirse en la misma forma de dosificación o separada de ella.

25

A continuación se ilustran en detalle los componentes individuales preferidos, haciendo referencia a las figuras.

En ellas representan:

Figura 1 Dependencia lineal de la adsorción de materiales curtientes de la concentración. Diferencia de la extinción óptica de una reacción coloreada antes y después de la adsorción frente a la concentración de ácido clorogénico CHS y de un producto de material curtiente CK (Gracza 1987, *infra*)

30

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

35

Figura 3 Reticulación de las moléculas de albúmina por materiales curtientes polifenólicos. a) formación de monocapa para concentración baja de proteína. b) reticulación de la proteína para concentración alta de albúmina

Figura 4 Unión de los mucílagos vegetales a la superficie de la mucosa bucal. A) corte microscópico a través de la mucosa bucal. Vista al microscopio de fluorescencia de la adición de ramnogalacturonano exclusivamente en la superficie de la mucosa bucal (Schmidgall 2000, *infra*).

40

Figura 5 Cinética de adsorción de mucílagos vegetales (ramnogalacturonano) a la mucosa bucal, concentración de ramnogalacturonano en la solución de incubación [mg/ml] frente a la cantidad adsorbida [mg/cm²] (Schmidgall 2000, *supra*); en comparación con la curva de Langmuir deducida teóricamente (Näser 1974, *infra*).

45

Extracto de Pelargonio

En el componente preferido extracto de pelargonio, un extracto acuoso-etanólico de la raíz de *Pelargonium sidoides* en forma de una tintura madre, la pastilla para chupar representa en primer término el efecto del material curtiente arriba expuesto.

50

Sistemática de los materiales curtientes

55

Bajo materiales curtientes se entienden originalmente extractos de plantas, que se han empleado para el curtido de la piel de los animales y para la preparación del cuero. Dado que la industria del cuero emplea predominantemente hoy para ello sustancias químicas, el efecto astringente de esta clase de materiales naturales interesa actualmente sólo en farmacia y cosmética.

60

Este efecto astringente está basado en una interacción con las moléculas de albúmina de las fibras de colágeno de las capas de tejido superiores de la piel y las mucosas. Este efecto en primer término es exhibido únicamente por los materiales curtientes que tienen un peso molecular comprendido entre 500 y 3000 y 1 a 2 grupos hidroxilo por 100 unidades de masa.

65

Consideradas desde el punto de vista ecológico, las plantas forman materiales curtientes como componentes secundarios a fin de rechazar los enemigos devoradores (devoradores de plantas, insectos) y patógenos infectantes (hongos, bacterias, virus).

ES 2 321 432 T3

Debido a sus propiedades químicas, esta clase de materiales se divide en materiales curtientes condensados e hidrolizables.

5 *Materiales curtientes condensados:*

A ellos pertenecen los materiales curtientes de catequina y las proantocianidinas.

10 Las unidades fundamentales de los materiales curtientes de catequina condensados son los flavanoles (+)-catequina y (+)-epicatequina. Se forman también condensados mixtos, que contienen adicionalmente leucoantocianidinas y que se designan como proantocianidinas.

15 Los materiales curtientes condensados tienden particularmente a oxidación y polimerización, lo que conduce finalmente a sustancias insolubles en agua y sin valor terapéutico con altos pesos moleculares. Éstos ya no pueden determinarse analíticamente, y pueden reconocerse por su coloración parda (los denominados “curtientes rojos”).

Para la consideración adicional son por tanto importantes únicamente los oligómeros de esta clase de sustancias.

20 *Materiales curtientes hidrolizables:*

Estos materiales curtientes pueden disociarse por hidrólisis en azúcar y ácido gálico, o ácido elágico (ácido hexahidroxidifénico). Por esta razón, se distingue entre galotaninos y elagitaninos.

25 Un representante típico es el “tanino” (hexagaloilglucosa) o el ácido digálico. Con frecuencia se producen también compuestos mixtos que, por hidrólisis, dan no sólo ácido gálico, sino también catequina, como p.ej. el galato de epicatequina del té negro.

30 *Materiales curtientes en Pelargonium sidoides:*

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

40 Por tanto, predominan materiales curtientes de catequina, para los cuales se han encontrado como monómeros en la mayoría de los casos catequina, y galocatequina, y en menor proporción también afcelequina (Kolodziej 1998, *supra*). Estos monómeros están presentes en una mezcla compleja combinada de estructuras polímeras de al menos 8 unidades de flavonoide, cuyo peso molecular es aprox. 2300 y por tanto todavía se encuentra en el campo de un efecto astringente.

45 *Mecanismo de acción: Adsorción de los materiales curtientes en las proteínas*

50 Por contacto de materiales curtientes con moléculas de albúmina se llega en primer lugar a una adsorción de la sustancia a las secciones abiertas (“amorfas”), no cuasicristalinas de la molécula de albúmina. Para concentraciones bajas de astringente en comparación con la cantidad de albúmina se observa una dependencia lineal de la adsorción respecto de la concentración (Gracza L., *Adstringierende Wirkung von Phytopharmaka*. Dtsch. Apotheker Ztg. 127, 2256-2258, 1967, véase Figura 1).

55 Este estado de cosas de una relación lineal entre la adsorción del material curtiente y la concentración se aprovecha en la analítica de los materiales curtientes. Por un exceso importante de polvo de piel (proteínas) el material curtiente se combina en su totalidad y se representa por la diferencia de la extinción óptica de una reacción coloreada antes y después de la adsorción [1E1 (750) - E2 (750)] (Gracza, 1987, *supra*).

60 Por adición ulterior de material curtiente, el valor de adsorción tiende a un valor límite. La curva resultante de ello (adsorción en función de la concentración aplicada) es totalmente distinta de una ecuación farmacológica dosis-efecto. Las relaciones existentes se conocen también por química-física y se describen habitualmente por la ecuación de Langmuir para las isoterms de adsorción. El gráfico reproducido arriba en Fig. 1 representa la parte inferior lineal de la curva de acuerdo con la Figura 2.

65 Se representa la ley de Langmuir de la adsorción como función de la cantidad adsorbida a en función de la concentración c.

ES 2 321 432 T3

El valor de saturación descrito de este modo resulta de la formación de “monocapas” y por consiguiente de una saturación de la superficie disponible de la molécula de albúmina con material curtiente (véase Fig. 3).

Se describe aquí la formación de “monocapas” por los materiales curtientes en las moléculas de albúmina y la reticulación de las proteínas por esta capa de material curtiente. (Haslam E, Plant polyphenols, Vegetable tannings revisited, Cambridge University Press, Cambridge 1966, Polyphenol complexation 154-219, p. 171)

En el caso de estos fenómenos de adsorción se trata de un fenómeno fisicoquímico puro, que es típico para el efecto astringente de esta clase de sustancias.

Se habla de efecto astringente, cuando el material curtiente reticula las moléculas de albúmina (v.g. en fibras de colágeno) por enlaces iónicos o puentes de hidrógeno menos estables.

Estos fenómenos son el fundamento del efecto de la pastilla para chupar correspondiente a la invención en la mucosa bucal, dado que está presente poco material curtiente y una gran cantidad de albúmina. De ello debe distinguirse el curtimiento en sentido estricto (p.ej. en el caso de la preparación del cuero), en el cual interviene un exceso de enlaces covalentes de material curtiente (en su mayoría tanino) con los grupos amida de ácido de las proteínas, lo que conduce a una adsorción de tanino de aproximadamente la mitad del peso de cuero y con ello a la saturación. Esta situación no puede alcanzarse en la dosificación de la pastilla para chupar, debido a la cantidad muy pequeña de ácido gálico en la dosificación.

Por tanto, se parte de que si bien las cantidades de materiales curtientes existentes en la pastilla para chupar se unen de hecho a la mucosa bucal, sin embargo no pueden atravesar la barrera epitelial y por tanto no se resorben.

La utilización de las composiciones de acuerdo con la invención aquí reivindicadas se diferencia también claramente de composiciones descritas previamente que contienen pelargonio o extractos de pelargonio, que tienden en conjunto a efectos sistémicos y requieren también por tanto mayores dosificaciones.

Resumen

Los materiales curtientes del extracto de pelargonio liberados por las pastillas para chupar reticulan las proteínas de la mucosa bucofaringea inflamada debido a sus propiedades astringentes. En este caso se trata de mecanismos de acción puramente fisicoquímicos de adsorción y enlaces iónicos, que de acuerdo con la definición no se consideran efectos farmacológicos. Debido al mecanismo de acción de la adsorción superficial, el material curtiente no se resorbe tampoco en la cavidad bucal.

Los materiales curtientes despliegan un efecto adicional, p.ej. cuando los mismos se liberan en el intestino, dado que aquéllos exhiben un efecto fuertemente antibacteriano.

Extracto de llantén lanceolado

En el componente extracto de llantén lanceolado, el preparado correspondiente a la invención representa en primer término el efecto envolvente/cubriente de los materiales mucilaginosos.

Materiales mucilaginosos

Debería hablarse acertadamente de mucílagos vegetales, que por extracción con agua relativamente caliente o fría se extraen de materiales vegetales. Estos polisacáridos mucilaginosos son por regla general heteropolisacáridos, es decir hidratos de carbono polímeros constituidos por azúcares unidos por enlaces glicosídicos, que incluso en soluciones muy viscosas no son adherentes. Dependiendo de la proporción de unidades fundamentales de ácido urónico, estos hidrogeles pueden exhibir reacción neutra o reacción ácida. Debido a su estructura primaria, los polímeros pueden dividirse en mananos, glucomananos, galactomananos, xilanos, ramnogalacturonas (sic) etc., existiendo en la mayoría de los casos en las plantas formadoras de mucílagos diversos biopolímeros diferenciables químicamente. El peso molecular de los polisacáridos mucilaginosos está comprendido dentro del orden de magnitud de 5×10^4 - 10^6 .

Materiales mucilaginosos en el llantén lanceolado

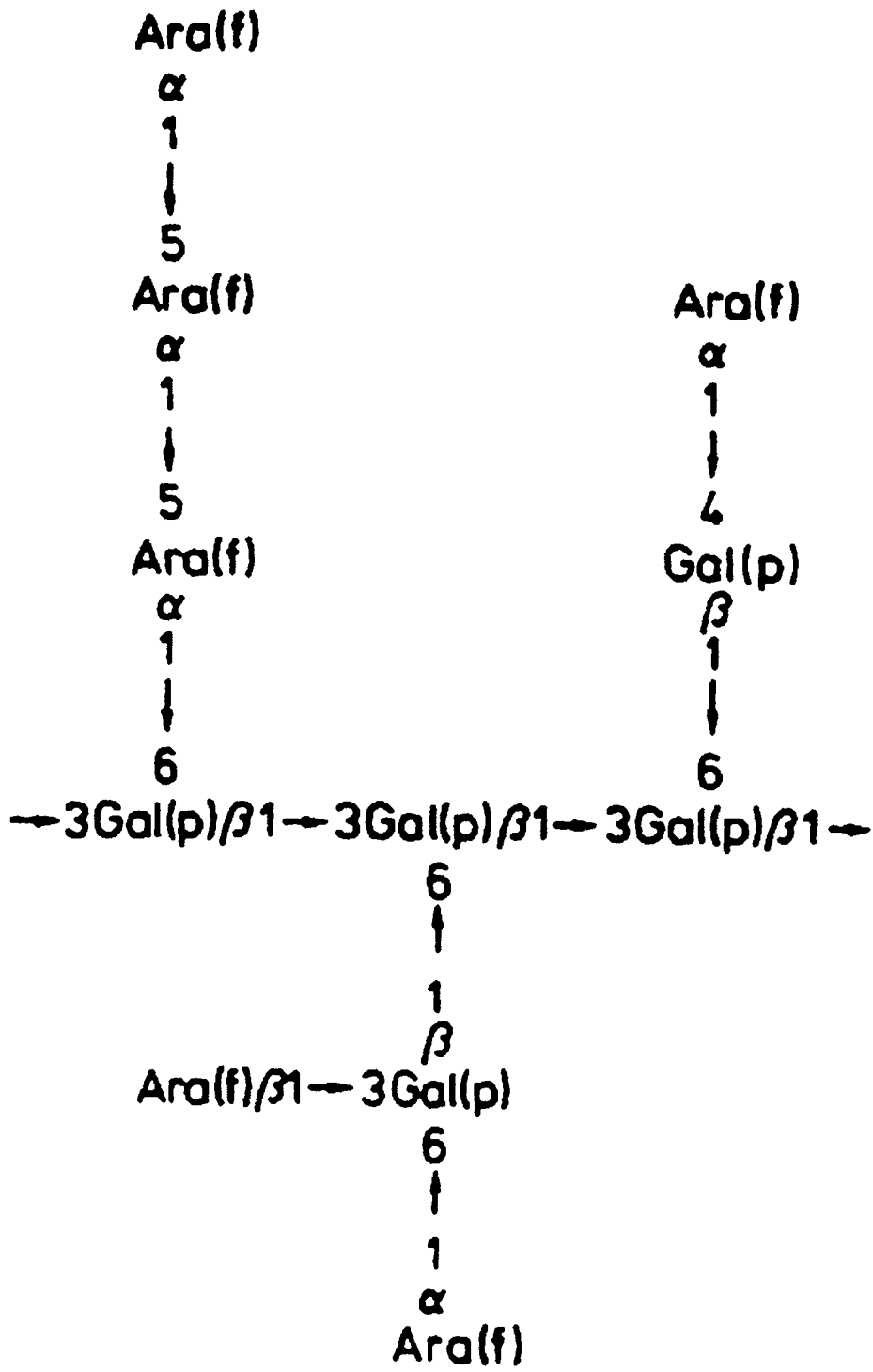
En las hojas del llantén lanceolado *Plantago lanceolata* se encuentran 2-5% de polisacáridos mucilaginosos, constituidos por los monómeros ácido glucurónico 7%, ácido galacturónico 31%, galactosa 44%, arabinosa 32%, glucosa 9%, ramnosa 7%, manosa 4%, fucosa y xilosa.

El mucílago puede separarse adicionalmente en cuatro fracciones, que se componen de una fracción de polisacáridos neutros y varias fracciones de polisacáridos ácidos.

Polisacáridos neutros

Estructura de arabinogalactano y glucomanano:

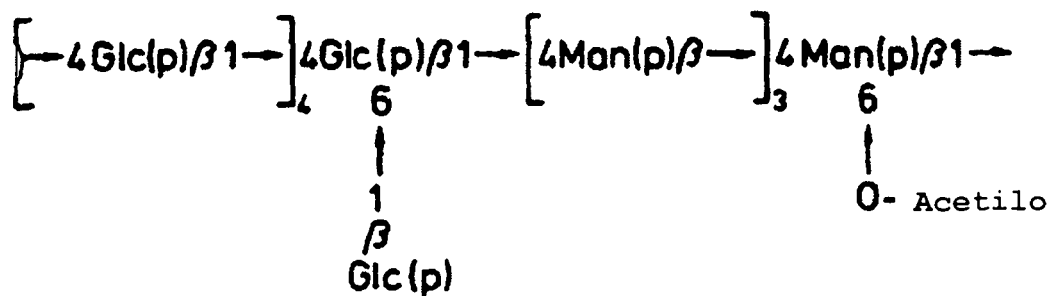
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Polisacáridos ácidos

Ramnogalacturonano con cadenas laterales de arabinogalactano de la estructura siguiente:

5



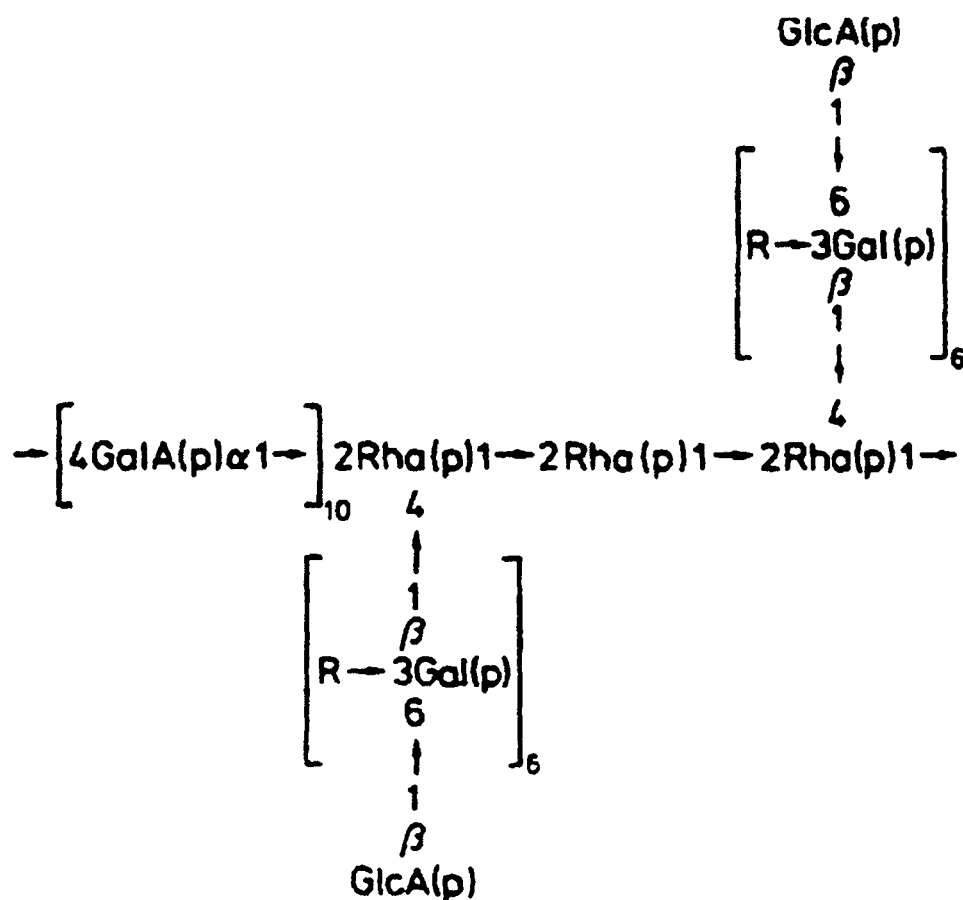
10

15

20

25

30

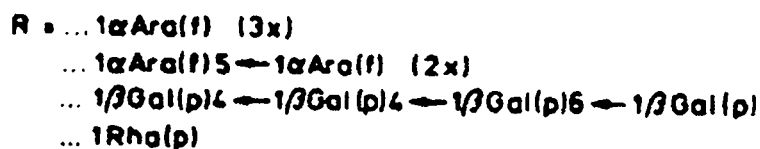


35

40

45

50



55

60

y tres fracciones ácidas adicionales con pesos moleculares inferiores a 10.000.

65

El llantén lanceolado contiene además 2-4% de iridoides con los componentes fundamentales aucubina y catalpol, así como materiales curtientes, flavonoides, ácidos fenolcarboxílicos (ácido cafeico, ácido ferúlico) y feniletanoides, como acetosido (Paper DH, Marchesan M, Spitzwegerich (*Plantago lanceolata* L.) Z. Phytother. 20, 231-238, 1999).

ES 2 321 432 T3

Mecanismo de acción: Adsorción de los materiales mucilaginosos a la mucosa bucal

Constitución y función de la mucosa bucal

5 La anatomía de la mucosa bucal exhibe una capa epitelial, que está apoyada en una capa de tejido conectivo (*Lamina propria*), de la que está separada por una membrana basal. Dependiendo de la forma de la cavidad bucal se diferencian diversos tipos de epitelio mucosal. En las encías y el paladar, éste está queratinizado. La mucosa restante - con excepción de la zona de la lengua - exhibe cuatro capas (superficial, intermedia, de células espinosas y basal). El espesor del epitelio asciende a 500-600 pm, para una superficie total de aprox. 50 cm². Los “gránulos de recubrimiento
10 de membrana” de las “células espinosas”, son orgánulos que contienen lípidos, cuyo contenido se libera en el espacio intercelular y es competente en el mismo para la cohesión de las células y la barrera intercelular. La mucosa bucal carece de complejos adherentes de cierre estanco (“tight junctions”) entre las células epiteliales, como son típicos en el caso de la mucosa intestinal (en el intestino).

15 La capa mucilaginosa de la mucosa bucal humidifica y protege el epitelio y lo hace deslizante. El mucílago propiamente dicho denominado mucina, es una glicoproteína, cuyo núcleo de albúmina está rodeado por cadenas laterales de oligosacáridos. Debido a ello, el valor de pH es de 5,8-7,4, condicionado por la saliva.

20 Las glándulas salivares secretan por día 1000-1500 ml de saliva (aprox. 40-60 ml/hora) (Roche Lexikon Medizin, © Urban & Fischer, 5ª edición, 2003, incorporado en Internet bajo <http://www.gesundheit.de/roche/> en fecha 5.6.2005).

Por tanto, en los 10 minutos, en los cuales se chupa aproximadamente una pastilla, están disponibles hasta 10 ml de saliva.

25 En la saliva se encuentran también sustancias mucilaginosas fisiológicas. Además de glicoproteínas del tipo de la 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 glucosaminoglucanos ácidos que se encuentran en pequeña cantidad no han sido investigados todavía suficientemente.

30 En el caso de infecciones e inflamaciones en la cavidad bucal, el flujo de saliva disminuye generalmente.

Mecanismo de acción de los materiales mucilaginosos

35 Se investigó para diversos mucílagos vegetales un modelo *in vitro* de su unión a la mucosa bucal.

La unión del mucílago a las células cultivadas de la mucosa bucal puede medirse por disminución de la concentración de polisacáridos en la solución sobrenadante. La magnitud y la velocidad del efecto dependen del fármaco mucilaginoso empleado.

40 En Fig. 4 se muestra la unión del mucílago vegetal a las células de la mucosa bucal (investigación histoquímica). El ramnogalacturonano marcado por fluorescencia utilizado en este caso se adiciona sólo apicalmente al epitelio [ep: epitelio, ct: tejido conectivo, bc: células basales, d: vaso linfático (Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A., Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an *ex vivo* bioadhesion assay on buccal
45 membranes, *Planta Med.* 2100 Feb; 66(1):48-53)

En estas investigaciones, se demuestra que el mucílago vegetal se adiciona únicamente a la parte apical del epitelio de la mucosa bucal.

50 Adicionalmente, se comprobó también *in vivo* una unión solamente superficial de mucílagos vegetales a la mucosa en el modelo de la mucosa del estómago de la rata con hidrocoloides comparables 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.* 2002 Dec; 83(3):229-33).

55 El mecanismo subyacente en esta unión de mucílagos vegetales a los epitelios, se designa en esta investigación explícitamente como adsorción (Schmidgall 2000, *supra*).

La unión del mucílago a las células de la mucosa bucal cultivadas puede medirse por disminución de la concentración de polisacáridos en la solución sobrenadante. La adsorción de los mucílagos vegetales a las células es por consiguiente un proceso dependiente de la concentración, cuya cinética corresponde a la forma de una isoterma de adsorción (Schmidgall 2000, *supra*).

En Fig. 5 se representa:

65 a) la cinética de adsorción de los mucílagos vegetales (ramnogalacturonano) a la mucosa bucal (Schmidgall 2000, *supra*) y

ES 2 321 432 T3

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

5 La curva resultante de esto (adsorción frente a concentración aplicada) es completamente distinta de una relación farmacológica dosis-efecto. Las relaciones existentes son conocidas por la química física y se traducen por la ecuación de Langmuir para isoterma de adsorción.

10 En estos fenómenos de adsorción se trata de un fenómeno fisicoquímico, que es típico para el efecto mucoprotector de la clase de sustancias mucopolisacáridos. Como muestra el diagrama de los ensayos *in vitro*, el mucílago vegetal se adiciona solamente a la superficie del epitelio. Sin embargo, el mucílago no atraviesa la mucosa bucal y por tanto no se resorbe. Después de cierto tiempo, esta capa mucilaginosa se desprende nuevamente.

Resumen

15 Los materiales mucilaginosos liberados del extracto de llantén lanceolado del producto medicinal se extienden debido a sus propiedades bioadhesivas en forma de película por toda la mucosa inflamada en la boca y la faringe. En este caso se trata de mecanismos de acción fisicoquímicos de adsorción que, de acuerdo con su definición, no se cuentan entre los efectos farmacológicos. Debido al mecanismo de acción de la adsorción reversible en la superficie del epitelio, los mucílago tampoco se resorben en la cavidad bucal.

Como posibles campos de aplicación de la presente invención, pueden mencionarse por tanto en líneas generales las terapias de boca y faringe.

25 Una aplicación de este tipo estaría indicada, cuando las mucosas de la cavidad buco-faríngea llegaran a infectarse por la flora germinal natural indispensable de la cavidad bucal (10^7 hasta 10^9 bacterias por mililitro de saliva) debido a una infección viral o irritación mecánica o química.

30 Por este fenómeno se llega a situaciones dolorosas motivadas por inflamación, particularmente durante el tragado. El tratamiento sintomático necesario en este caso consiste en un alivio de estas situaciones con la finalidad de mejorar el bienestar subjetivo del paciente.

Preparados para chupar o para enjuagues bucales son comunes en este campo de aplicación.

35 Campos de aplicación adicionales son otras inflamaciones, que pueden aliviarse por un tratamiento tópico en el sentido arriba indicado, p.ej. inflamaciones del esófago, del estómago y de la piel. En este caso, el extracto correspondiente a la invención o la combinación correspondiente a la invención se formula preferiblemente en la forma de presentación utilizada habitualmente, pero especialmente una forma de este tipo que permite una administración tópica de la invención en el punto inflamado.

40 La presente invención comprende la planta que contiene materiales curtientes *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* y la planta que contiene mucílago *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata*.

45 En este caso, los materiales curtientes reticularán las proteínas de la mucosa inflamada de la piel y la faringe. De este modo se previenen las infecciones. Los mucílago vegetales envuelven las mucosas de la boca con una película protectora.

Como resumen, puede concretarse:

50 Los astringentes conducen a una densificación de la estructura coloidal y a una impermeabilización superficial en la mucosa de la cavidad bucofaríngea. Dado que la relación de concentraciones de moléculas de material curtiente a albúmina es muy pequeña, se llega solamente a una complejación superficial de las moléculas de albúmina con las moléculas polifenólicas y con ello a la formación de una membrana coherente y protectora. De este modo se reduce la irritación de la mucosa y se produce un efecto antibacteriano y anestésico moderado.

55 Debido a procesos inflamatorios en la mucosa de la cavidad bucofaríngea, la capa mucosa endógena del epitelio se ve deteriorada en su función, lo que conduce a irritación química y microbiana. El efecto de los mucílago vegetales en esta aplicación consiste en que los polisacáridos mucilaginosos se adicionan ligeramente a las capas superiores de la mucosa bucal y de este modo forman sobre una mucosa bucal inflamada una película protectora fisiológicamente análoga a la mucosa natural. Con ello se produce rehidratación, desensibilización de los receptores del dolor y disminución de la inflamación local, con la consecuencia de una disminución de la tos irritativa.

60 Ambos efectos se alcanzan óptimamente p.ej. por la forma de aplicación de una pastilla, preferiblemente de manera sinérgica, dado que por el chupado lento los principios activos se ponen en contacto intensivo con la mucosa bucal. Los principios activos pasan inmediatamente al estado de solución, dado que p.ej. las pastillas de goma arábica forman soluciones sólidas.

ES 2 321 432 T3

El sustrato goma arábica (goma de acacia, *Acacia senegal*), del cual se fabrican preferiblemente las pastillas, forma con agua soluciones coloidales hasta 50%, que no tienen tendencia alguna a formación de gel, sino que son pegajosas. A partir de los arabinogalactanos altamente ramificados de la goma arábica se forman con agua soluciones hidrocoloidales de alta viscosidad, que refuerzan aún más en la boca la sensación mucilaginoso del llantén lanceolado.

Adicionalmente, por una pastilla se provoca una irritación mecánica, que junto con el ácido cítrico de carácter agrio y los adyuvantes maltitol y sorbitol provoca un denominado efecto sialagogo, es decir que excita las glándulas salivares a la secreción. De este modo se lava adicionalmente la mucosa bucal y el mucílago natural de la saliva se distribuye por toda la boca.

Composición preferida de una pastilla para chupar

Los autores de la invención han comprobado durante el desarrollo de la forma de presentación, que la tintura madre puede incorporarse directamente en pastillas; se emplea la cantidad equivalente a 2 mg DE por 100 mg de tintura madre. La tintura madre contiene en este caso exclusivamente 1% de la sustancia seca. Esto debe tenerse en cuenta para la interpretación de las cantidades empleadas de tintura madre de pelargonio y llantén lanceolado.

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

De este modo, la dosis diaria de la pastilla para chupar (6 pastillas) corresponde a 16 hasta 25% de la dosis médicamente activa del fitofármaco.

Para el producto correspondiente a la invención es determinante de la eficacia el contenido de material curtiente y el contenido de mucílago de las pastillas.

Las raíces secas de *Pelargonium sidoides* contienen aprox. 9% de material curtiente (Kolodziej 1998, *supra*).

Para un DEV de 6,3:1 referido a DE se obtiene:

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

De este modo, en 2 mg DE/pastilla o 100 mg de tintura madre están contenidos 1,13 mg de material curtiente.

Esta cantidad disuelta por 10 ml exhibe experimentalmente un efecto plenamente satisfactorio como astringente. Por tanto puede partirse de una dosificación adecuada, dado que en los 10 minutos en los cuales se chupa aproximadamente la pastilla, están disponibles por término medio hasta 10 ml de saliva.

Evaluación farmacológica del extracto de llantén lanceolado

Este componente representa el efecto de material mucilaginoso del producto de la invención.

De acuerdo con una monografía de la Comisión Europea, el llantén lanceolado exhibe los efectos siguientes: mitigante de la irritación, astringente, antibacteriano. Como dosis diaria se indican 3-6 drogas (sic).

Un extracto seco comercial tiene un DEV de 4-5:1.

Por tanto corresponden 3 g droga = 0,6-0,75 TE/d 6g droga = 1,2-1,5 g TE/d, en suma 0,6-1,5 g TE/d.

Con la prescripción de 6 pastillas/día y la dosificación de 10% de la especificación en la monografía de la Comisión Europea se obtiene:

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

Interacciones

Respecto a las interacciones terapéuticas de los componentes *Pelargonium sidoides* y llantén lanceolado no se encuentran en la técnica anterior indicaciones de ningún tipo. De hecho existe en la técnica anterior un prejuicio contra una combinación de pelargonio y llantén lanceolado, dado que el pelargonio contiene material curtiente y el llantén lanceolado contiene mucílagos, sabiéndose que los mismos precipitan cuando se utilizan juntos. Sólo con la presente invención se ponen de manifiesto las propiedades particularmente preferidas de esta combinación.

No se conocen incompatibilidades de los principios activos físico-químicos del producto medicinal con otros componentes de la forma de administración (adyuvante), y debido al patrón de ingredientes de las plantas no son tampoco de esperar.

ES 2 321 432 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 1 pastilla para chupar correspondiente a la invención contiene por ejemplo:

No.	Componente	Cantidad por pastilla	Monografía de Calidad	Función	
10	1	Principio activo			
	1	Tintura madre de pelargonio	100,00 mg	Especificación Lichtwer	Principio activo
15	2	Extracto seco de <i>Plantago lanceolata</i>	25,00 mg	Especificación Lichtwer	Principio activo
		Otros componentes		P	
	3	Goma arábica	411,76 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Aportador de estructura
20	4	Solución de maltitol	553,06 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Sucedáneo de azúcar
	5	Solución de sorbitol (no cristizable)	142,85 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Sucedáneo de azúcar
25	6	Ácido cítrico anhidro	6,50 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Acidulante
	7	Mentol	0,80 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Corrector de sabor
	8	Acesulfamo potásico	0,5 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Edulcorante
	9	Esencia de geranio, natural	0,05 mg	Frey+Lau	Corrector de sabor
30	10	Parafina muy fluida	1,30 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Abrillantador
	11	Cera blanqueada	0,07 mg	Farmac. Eur., edic. act.	Abrillantador
	12	Agua de proceso	cant. suf.	Especificación Bolder	Disolvente
35		Peso de pastilla	1000,00 mg		

40

45

50

55

60

65

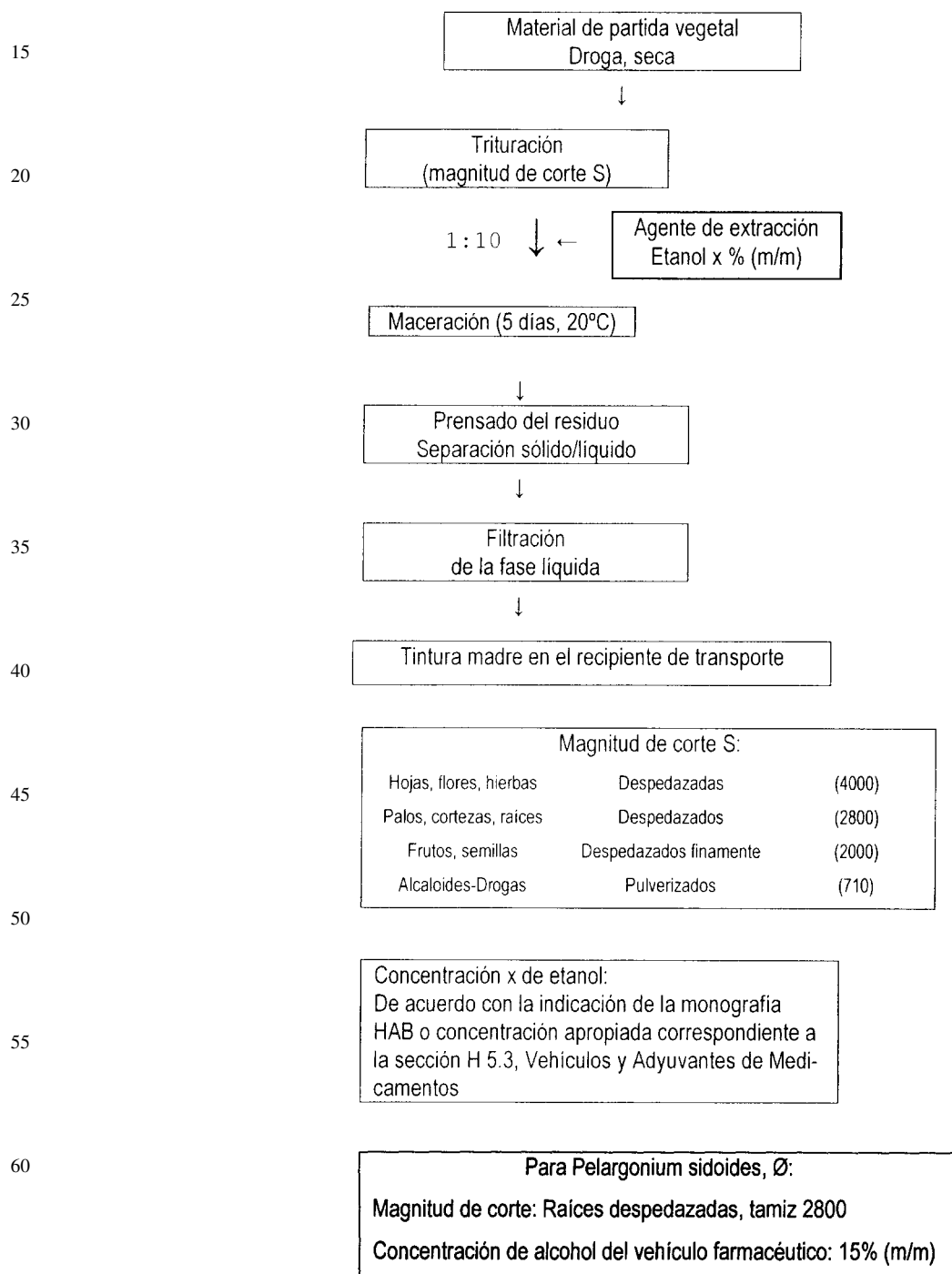
ES 2 321 432 T3

Ejemplo 2

Proceso de preparación de los extractos

5 (A) *Pelargonio*

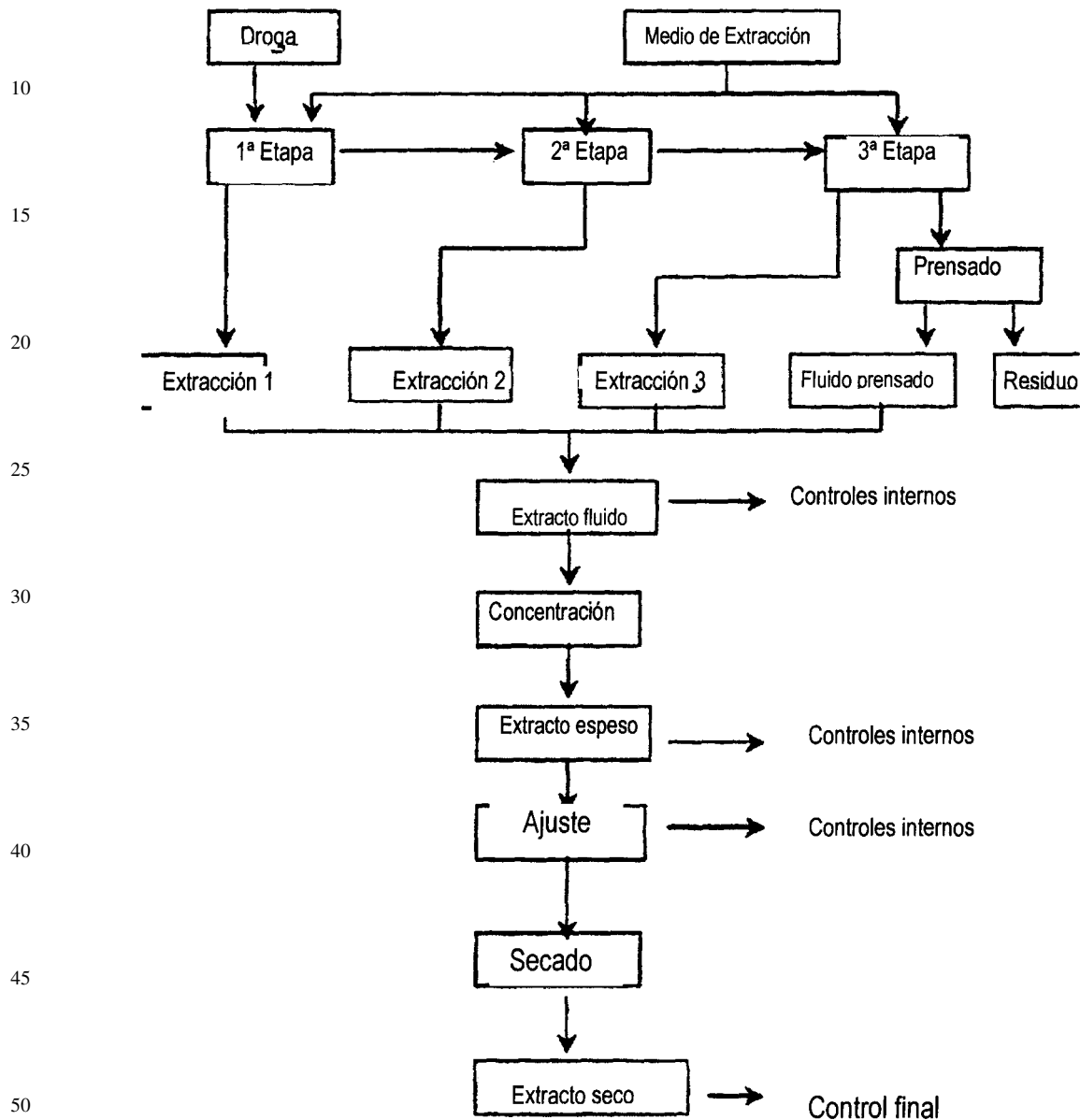
Representación esquemática del proceso de preparación 10 según la farmacopea homeopática



(B) *Llantén lanceolado*

Desarrollo de la preparación de los extractos secos:

5



25

30

35

40

45

50

55 La preparación de las pastillas se basa en este caso en la utilización de goma arábica u otros hidrocoloides. En esta mezcla base se incorporan los principios activos y adyuvantes de manera conocida. La masa siruposa que se produce se vierte en una denominada instalación Mogul en forma de polvo preparada previamente y a continuación se seca cuidadosamente, se pulveriza y se abrillanta.

60 Ejemplo 3

Preparación de una pastilla para chupar de dos capas

65 En lo que sigue se describe la producción de una pastilla para chupar de dos capas, que representa una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, que hace posible una liberación de pelargonio en primer lugar y de llantén lanceolado posteriormente.

ES 2 321 432 T3

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

5 Adicionalmente, puede emplearse además en la capa difícilmente soluble un aumentador de la viscosidad. Para ello pueden emplearse derivados de celulosa o goma arábiga. En la producción de las tabletas se emplean éstos para la granulación de los extractos, a fin de mejorar la fluidez de la masa de tabletas en la prensa.

La técnica de la tableta de dos capas está disponible de fabricantes sobre pedido de tabletas farmacéuticos.

10 Hoy en día se encuentran en el comercio una serie completa de alcoholes azúcar. Éstos se diferencian considerablemente en su solubilidad, alcanzando el espectro a 35°C (temperatura de la boca) desde 25 g/100 ml hasta 85 g/100 ml de agua.

15 *Ejemplos de composición*

Principios activos:

20 Tintura madre de *Pelargonium sidoides* 100 mg, correspondientes a 1,0 hasta 1,5 mg de extracto seco natural.
Extracto seco de llantén lanceolado 25 mg (5:1, acuoso).

Saborizantes:

25 Ácido cítrico anhidro

Mentol

30 Geranio (esencia de geranio, natural)

Adyuvantes:

35 Capa externa

Sorbitol, xilitol, sacarosa, maltitol

El xilitol tiene un sabor edulcorante-refrescante, y el maltitol es agradablemente dulce.

40 En este caso la tintura madre puede adsorberse en la sacarosa y secarse. Los saborizantes se incorporan en esta capa.

45 Capa interna

Manitol, isomalta (con una cantidad limitada de eritritol, que aporta una sensación refrescante).

50 Los dos materiales citados en primer lugar aportan un sabor predominantemente dulce y armonizan con el sabor herbáceo del extracto de llantén lanceolado.

Para la granulación tecnológicamente necesaria del extracto seco se utiliza goma arábiga o un derivado de celulosa (v.g. hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), que aumenta adicionalmente la viscosidad y refuerza la sensación mucilaginoso en la boca.

55

Perfil del producto

60 Inicialmente el producto tiene un sabor dulce-refrescante debido a la combinación de xilita y mentol con una nota exótica debida al geranio. De este modo, se disipa en cuanto al sabor el efecto del material curtiende del pelargonio. Los mucílagos reticulan muy rápidamente las proteínas de la mucosa irritada y la impermeabilizan con ello. La capa exterior de la pastilla se disuelve con relativa rapidez.

65 A continuación se disuelve lentamente la segunda capa de sabor predominantemente dulce-herbáceo con los materiales mucilaginosos. Los mucílagos vegetales, junto con la goma arábiga pegajosa, se extienden formando una película sobre la mucosa irritada de la cavidad bucofaringea y calman con ello la garganta irritada.

ES 2 321 432 T3

Ejemplo 4

Pastillas para chupar de pelargonio-llantén lanceolado

5 Estudio piloto en clínica (12/2005)

Participantes:

10 n = 7 (5 hombres/2 mujeres)

Edades:

18-60 (promedio: 43,4 años)

15 Criterio de inclusión/diagnóstico:

Inflamación catarral de la faringe en el contexto de una enfermedad de resfriado o bronquitis

20 En un estudio piloto abierto, los siete participantes recibieron 6 pastillas para chupar por día de tratamiento (pelargonio-llantén lanceolado) durante un periodo de tiempo de 5 días en total (día 0 ingreso y comienzo del tratamiento, días 2 y 4 etapa de investigación). La dosis diaria es de hasta 6 pastillas para chupar, que deben chuparse lentamente a lo largo del día distribuidas de acuerdo con las necesidades deben chuparse lentamente.

Síntoma	Día 0	Día 2	Día 4
Picor de garganta/irritación de la mucosa	2,7	0,7	0,1
Garganta seca	2,7	0,6	0,4
Fuerza de carraspeo	1,1	0,3	0,0
Sensación de cuerpo extraño	1,7	0,6	0,0
Tragado en vacío doloroso	2,9	0,6	0,1
Tos irritativa	2,6	1,0	0,4
Tos faríngea	1,6	0,4	0,4
SINTOMAS globales	2,2	0,6	0,2

Resultado de la investigación	Día 0	Día 2	Día 4
Engrosamiento difuso de la mucosa	1,7	0,9	0,1
Enrojecimiento de la mucosa, particularmente en la curvatura posterior del paladar	2,3	0,7	0,4
Úvula hinchada y de color rojo oscuro	1,6	0,7	0,0
Fiebre > 38°C	1,3	0,3	0,0
Ganglios linfáticos de la garganta hinchados y dolorosos	1,4	0,3	0,0
RESULTADOS globales	1,7	0,6	0,1

55 Registro de molestias:

0 = sin molestias (o sin fiebre)

60 1 = síntomas leves

2 = síntomas moderados

65 3 = síntomas acusados

Se aprecia con claridad que todas las molestias testadas mejoran claramente por la toma de las pastillas para chupar de pelargonio-llantén lanceolado.

ES 2 321 432 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Empleo de pelargonio en combinación con llantén para la preparación de una composición farmacéutica en forma de una pastilla para chupar o tableta para chupar, para la profilaxis y el tratamiento tópicos de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea, donde pelargonio es *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*, y llantén es *Plantago major* y/o *Plantago lanceolata*, y donde pelargonio se utiliza en forma de un extracto.

10 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque inicialmente predomina el efecto del componente pelargonio y en segundo lugar el efecto del componente llantén.

3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque se produce un efecto temporalmente desplazado de los componentes debido a la liberación retardada de llantén.

15 4. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, **caracterizada** porque, la liberación retardada se produce por mezcla con sustancias que se disuelven con diferente rapidez.

5. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el llantén se utiliza también en la forma de un extracto.

20 6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque, en el caso del extracto de llantén, se trata de un extracto seco.

25 7. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque en el caso del extracto de pelargonio se trata de un extracto acuoso-etanólico.

8. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual se trata de una pastilla para chupar de dos capas, en donde una capa de núcleo interno está formada por el componente llantén, y un revestimiento exterior está formado por el componente pelargonio.

30 9. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque se trata de una pastilla para chupar, y porque ésta contiene como componentes adicionales goma arábiga, maltitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, isomalta, ácido cítrico anhidro, acesulfamo potásico, parafina muy fluida, cera blanqueada, agua, derivados de celulosa, alcoholes-azúcar, Eudragit, y/o perfumes.

35 10. Utilización de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada** porque en el caso de los perfumes se trata esencia de geranio y/o mentol.

40 11. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual se trata de una pastilla para chupar, que contiene 80-200 mg de tintura madre de pelargonio y 15-40 mg de extracto seco de llantén.

12. Utilización de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada** porque la pastilla para chupar contiene 100,00 mg de tintura madre de pelargonio y 25,0 mg de extracto seco de llantén.

45 13. Utilización de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada** porque se trata de una pastilla para chupar y porque ésta tiene la composición siguiente:

Tintura madre de pelargonio:	80-200 mg
50 Extracto seco de llantén:	15-40 mg
Goma arábiga:	300-500 mg
Solución de maltitol:	400-600 mg
55 Solución de sorbitol al 70% (no cristizable):	100-200 mg
Ácido cítrico anhidro:	4-9 mg
Mentol:	0-100 mg
60 Acesulfamo potásico:	0,3-1 mg
Esencia de geranio, natural:	0-0,1 mg
Parafina muy fluida:	0-2 mg
65 Cera blanqueada:	0-0,1 mg
Agua de proceso:	cant. suf.

ES 2 321 432 T3

14. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque la pastilla contiene, por pastilla unitaria, lo siguiente:

5	Tintura madre de pelargonio:	100 mg
	Extracto seco de llantén:	25 mg
	Goma arábiga:	412 mg
10	Solución de maltitol:	553 mg
	Solución de sorbitol al 70% (no cristalizabile):	143 mg
	Ácido cítrico anhidro:	6,50 mg
15	Mentol:	0,80 mg
	Acesulfamo potásico:	0,5 mg
	Esencia de geranio, natural:	0,05 mg
20	Parafina muy fluida:	1,30 mg
	Cera blanqueada:	0,7 mg
	Agua de proceso:	cant. suf., para un peso de pastilla de 1000,00 mg
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

FIG. 1

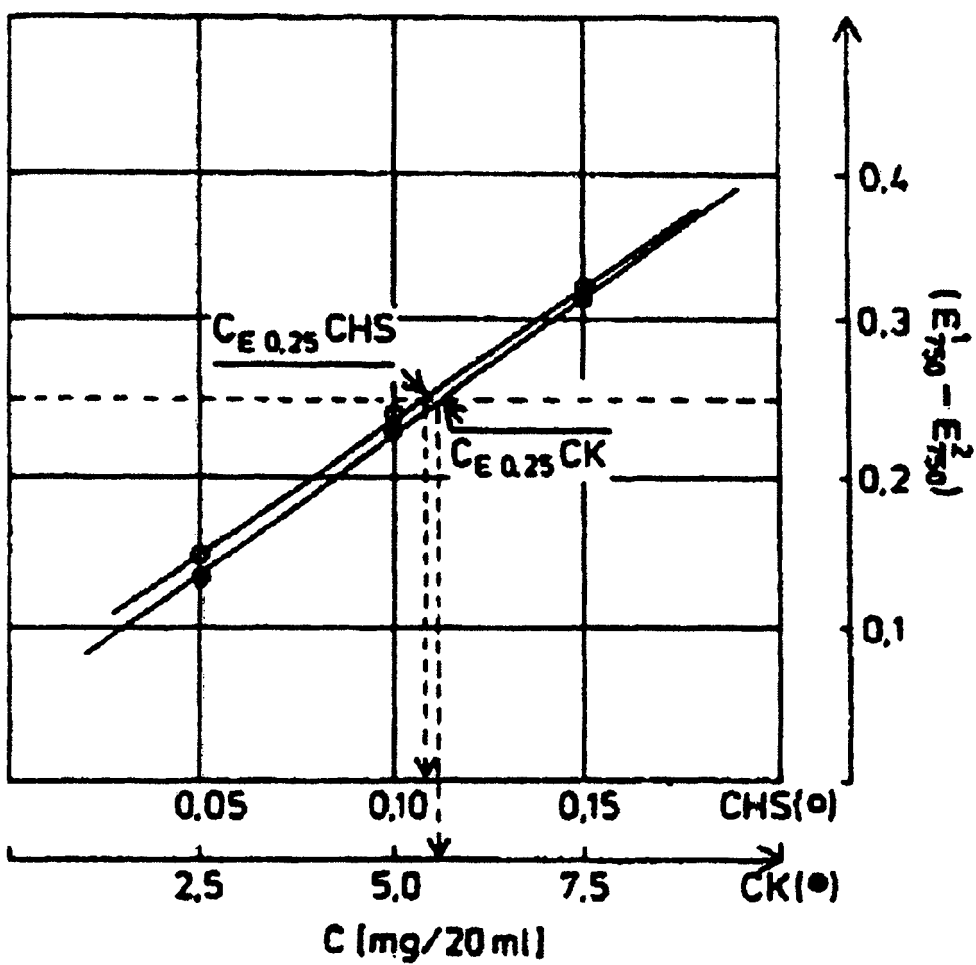


Fig. 2.

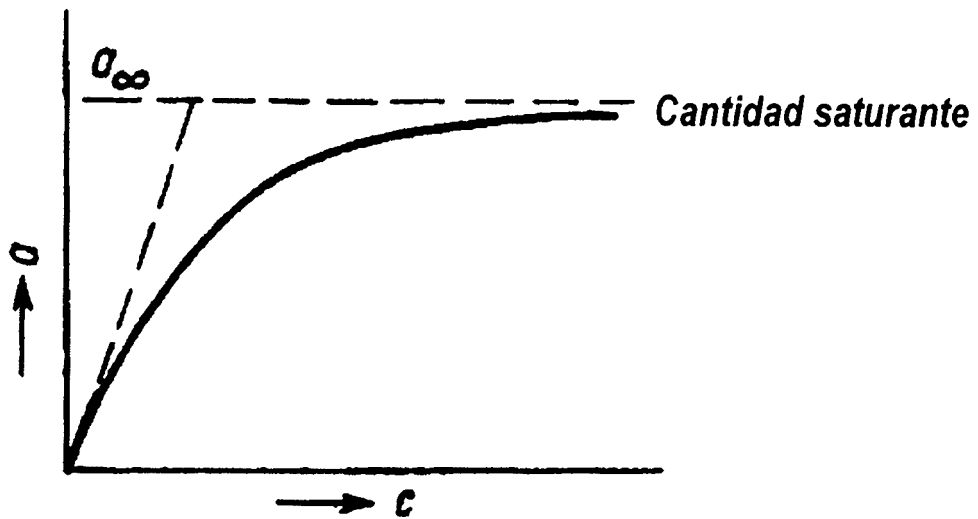


Figura 123. Isotherma de adsorción

Fig. 3

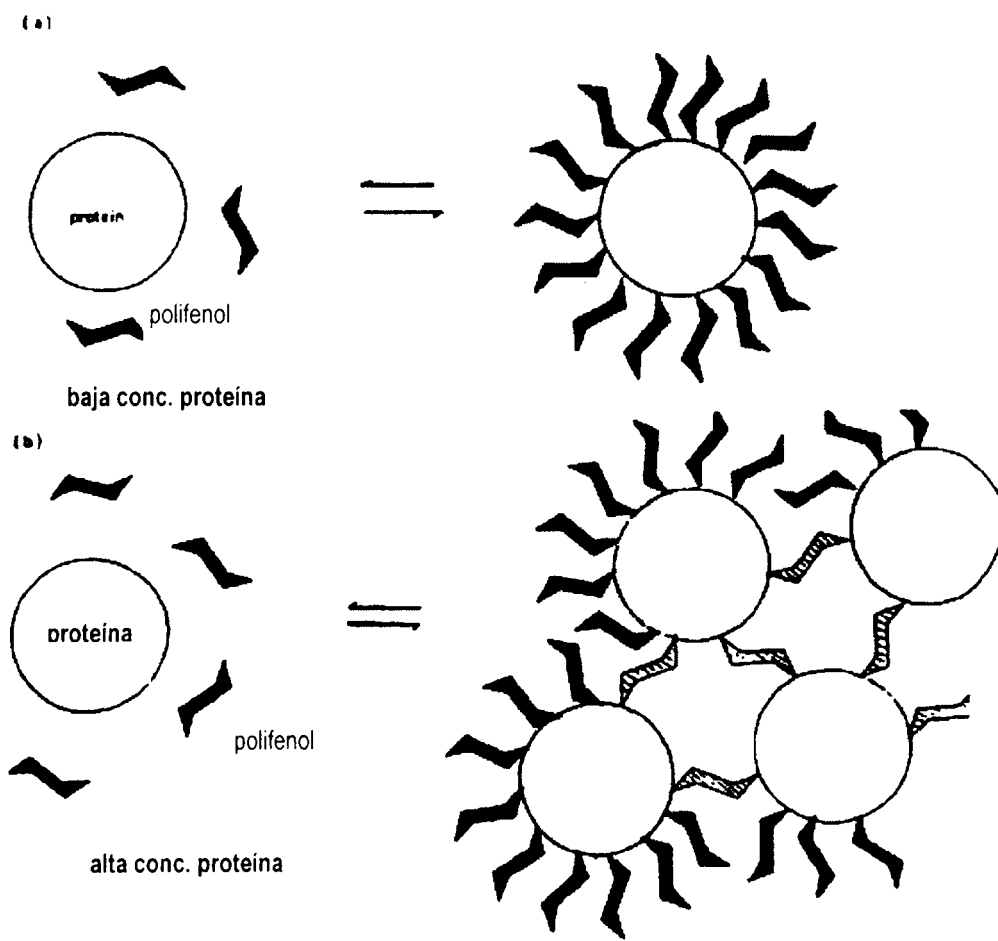


Fig. 4

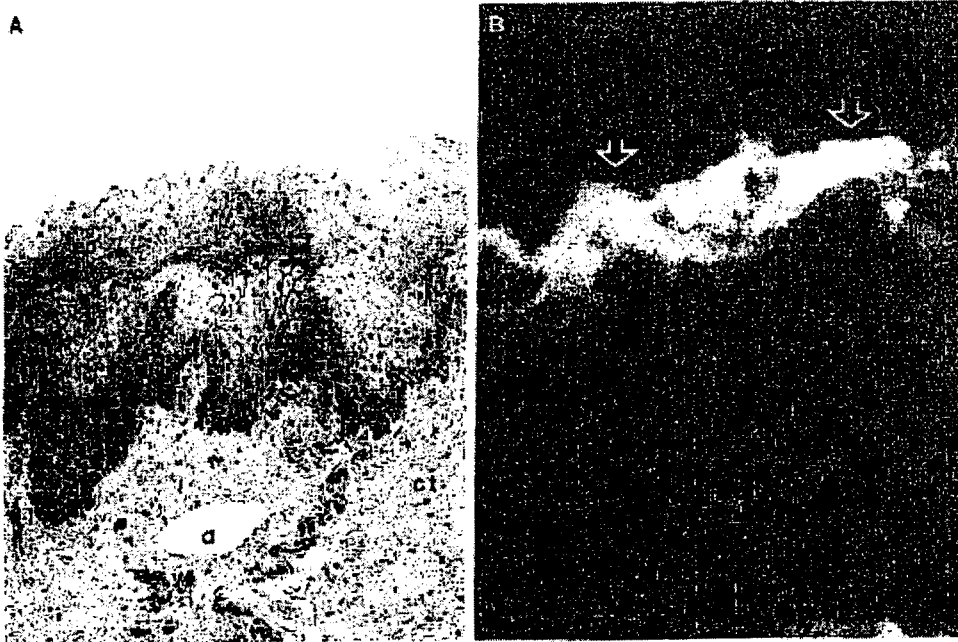


Fig. 5a

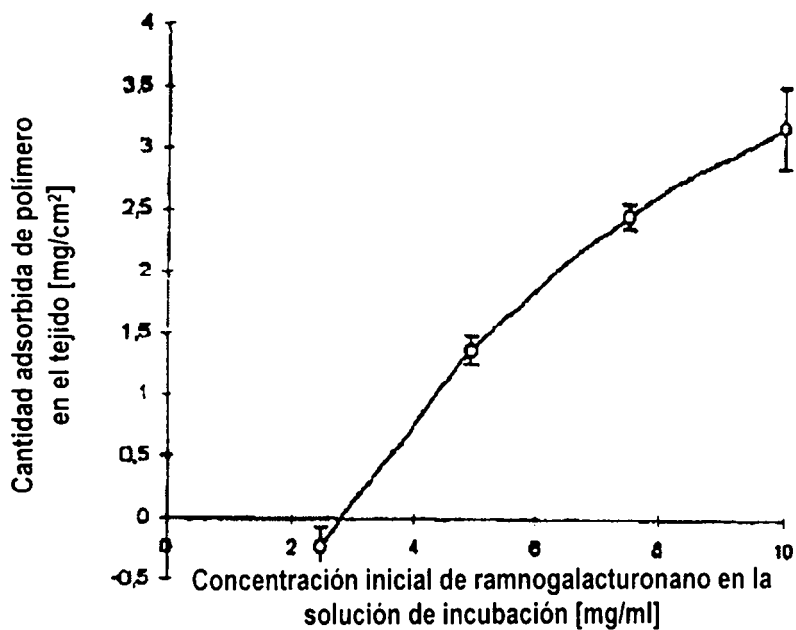


Fig. 5b

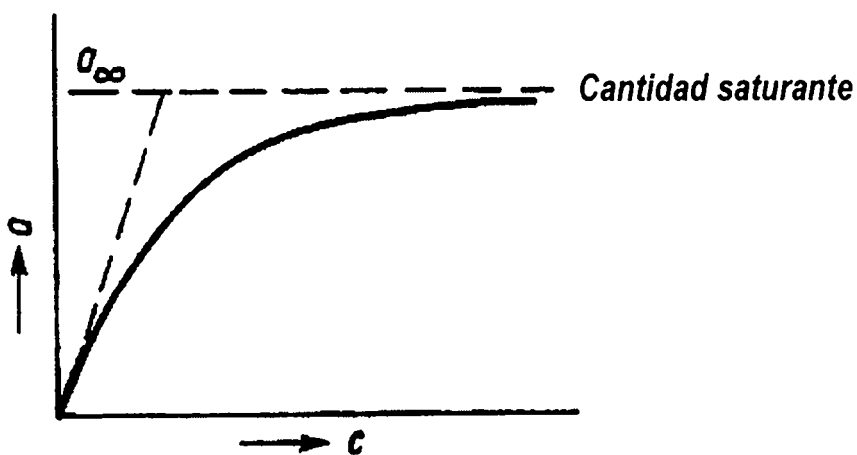


Figura 123. Isotherma de adsorción