

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 875**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/185** (2006.01)

**A61K 36/19** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 31/16** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2018 PCT/IB2018/057555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019 WO19064255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2018 E 18792487 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3687557**

54 Título: **Composición para la prevención y/o tratamiento de trastornos del tracto respiratorio**

30 Prioridad:

**28.09.2017 IT 201700109080**

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

**10.06.2024**

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:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 971 875 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/o tratamiento de trastornos del tracto respiratorio

El objeto de la presente solicitud es tal como se define en las reivindicaciones. Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar trastornos o enfermedades del tracto respiratorio, en la que dicha composición, en cualquier forma de administración farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, que consiste en un extracto de *Pelargonium sidoides*, un extracto de *Adhatoda vasica* y N-acetilcisteína.

El sistema respiratorio está formado por diferentes estructuras anatómicas, que sirven para asegurar su correcto funcionamiento.

De hecho, tiene la función de intercambiar gases, oxígeno y dióxido de carbono entre los tejidos y el entorno exterior, función fundamental para todos los procedimientos celulares del organismo y, por tanto, para su vida.

Anatómicamente se pueden distinguir dos macro áreas, las vías respiratorias superiores e inferiores. Las primeras están formadas por la nariz, la faringe y las estructuras asociadas, mientras que las segundas están formadas por la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones, cuya superficie respiratoria propiamente dicha está formada por los alvéolos. Este complejo sistema de órganos sirve para preparar el aire para su entrada a los pulmones filtrando cualquier partícula y calentándola y humedeciéndola. Las partículas de tamaño superior a 10-15 micrómetros pueden bloquearse a nivel de las fosas nasales gracias a los pelos y a la presencia de moco, que atrapa estas partículas, así como a la precipitación debida a las turbulencias, mediadas por los cornetes, que desvían la dirección de aire. Se forma una capa de moco sobre el líquido periciliar, en el que se sumergen los cilios vibrátiles de las células epiteliales. Las partículas de unos 10 micrómetros llegan a la tráquea, quedan atrapadas en el moco y luego se eliminan mediante el movimiento ciliar. Las partículas de 2-5 micrómetros se depositan en los bronquiolos terminales debido a la precipitación gravitacional, mientras que las de menos de 2 micrómetros son eliminadas por los macrófagos alveolares y eliminadas por el sistema linfático de los pulmones.

Todo el tracto respiratorio está formado 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 los cilios, que tienen la función de moverse con un efecto limpiador sobre la mucosidad y las posibles partículas inhaladas.

Las células caliciformes mucíferas tienen la función de secretar moco, útil para mantener la humedad correcta del epitelio y atrapar partículas. Están presentes en las secciones más anchas de las vías respiratorias, debajo de los bronquios pequeños, pero no se han encontrado en los bronquiolos.

Todos los componentes del sistema respiratorio pueden estar expuestos a una serie de enfermedades de etiología variada, a menudo sostenidas por diferentes microorganismos patógenos que, al volverse preponderantes en el microentorno y sobre la flora normalmente presente, causan la enfermedad y conducen en consecuencia a una funcionalidad reducida.

Patologías del tracto respiratorio superior

Rinitis

La rinitis es un procedimiento inflamatorio que afecta la mucosa de las cavidades nasales y se distingue entre formas agudas y crónicas. La rinitis aguda generalmente es causada por virus, incluidos *rinovirus*, *coronavirus*, virus de la gripe y parainfluenza, RSV, virus Coxsackie, virus ECHO y adenovirus. El contagio se produce como resultado del contacto directo con un sujeto enfermo, quien, en el pico de contagio (generalmente los primeros días), tendrá entre 500-1000 viriones por ml de secreción, que emite al toser y estornudar. Es posible que se produzcan sobreinfecciones bacterianas, que derivan en complicaciones tales como otitis y sinusitis. El resfriado común causado por rinovirus produce síntomas agudos en los primeros 3-4 días, mientras que la tos y otros síntomas persisten durante 7-10 días. Hay un exceso de secreciones mucosas que son fluidas y transparentes y se vuelven purulentas y malolientes en caso de sobreinfección bacteriana.

La forma crónica generalmente es secundaria a sinusitis, desviaciones del tabique nasal y adenoides hipertróficas. La rinitis alérgica es de tipo agudo y se debe a la exposición del sujeto a sustancias que provocan una reacción mediada por IgE, caracterizada por una producción excesiva de líquidos, picazón intranasal, estornudos y obstrucción. La IgE se une a los mastocitos, que liberan grandes cantidades de histamina, responsable de todas las manifestaciones patológicas.

Estudios recientes han demostrado que la rinitis alérgica y el asma son concurrentes y deben considerarse como dos manifestaciones de todo el tracto respiratorio, es decir, la rinitis no afecta únicamente a la parte superior del tracto

respiratorio y el asma no afecta únicamente a la parte inferior del tracto respiratorio. De hecho, parece que entre el 20 % y el 50 % de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma y del 30 % al 90 % de los pacientes con asma tienen rinitis concomitante. Por lo tanto, la rinitis alérgica podría ser un factor predisponente para el desarrollo de asma alérgica y, más concretamente, la sensibilización a aeroalérgenos (polen o pelo de animales) parecería ser un factor de riesgo importante en la asociación de asma y rinitis.

#### Sinusitis

La sinusitis es una inflamación de la mucosa que reviste los senos paranasales, cavidades óseas que se sitúan en el esqueleto facial y que están en comunicación con las fosas nasales, por lo que pueden infectarse por las mismas causas responsables de la rinitis. La sinusitis se puede distinguir en: aguda viral 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 habla de rinosinusitis. Un seno sano es generalmente estéril y se caracteriza por un drenaje adecuado de la mucosidad y un paso libre de aire. Las anomalías ciliares o la inmovilidad determinan una inhibición del drenaje que produce sinusitis. Los factores que predisponen a esta patología son el estado inmunocomprometido, la desviación del tabique nasal, los pólipos nasales, los tumores, los traumatismos y las fracturas, el abuso de cocaína y la presencia de cuerpos extraños.

Una forma viral aguda de sinusitis puede ser susceptible a una sobreinfección bacteriana. Las bacterias comúnmente responsables de estas infecciones son *Streptococcus pneumoniae*, *nontypeable Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La *Pseudomonas aeruginosa* está presente con mayor frecuencia en la sinusitis causada por infecciones por VIH y fibrosis quística. Algunos géneros de hongos tales como *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Rizophus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus* pueden causar sinusitis en pacientes inmunocomprometidos.

Los signos y síntomas de la rinosinusitis aguda consisten en: secreciones mucopurulentas por la nariz, obstrucción nasal, congestión, dolor facial, presión en los senos involucrados, hiposmia, anosmia, fiebre, sensación de presión o "tapón" en los oídos y dolor de muelas. En los primeros 3-5 días no se puede distinguir una forma viral de una bacteriana, por lo que no es aconsejable el uso de antibióticos.

Si la patología persiste más de 10 días, muy probablemente esté sostenida por bacterias y esté indicado tratamiento con antibióticos. Las formas crónicas tienen un inicio más lento, una duración más larga y una mayor frecuencia. Los síntomas son similares a los de la forma aguda, además de mal aliento, laringitis, bronquitis y empeoramiento del asma.

La sinusitis a menudo se resuelve por sí sola 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 pueden obtener buenos resultados en el tratamiento de las formas bacterianas agudas, agudas recurrentes y crónicas, así como en la prevención, mediante la aplicación local de una solución salina hipertónica.

La elección de los antibióticos debe tener en cuenta la producción de beta lactamasa y la presencia de neumococos resistentes a los fármacos.

#### Faringitis (faringoamigdalitis)

Es un procedimiento inflamatorio de la faringe, hipofaringe, úvula y amígdalas, que generalmente se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias. Es más frecuente en la edad pediátrica (5-15 años) y aunque suele ser autolimitada, la inflamación de las partes implicadas puede provocar una permeabilidad reducida de las vías respiratorias o en cualquier caso impedir la ingestión de cantidades adecuadas de líquidos, con consiguiente deshidratación.

La infección puede ser sostenida por virus (tales como Epstein-Barr) y bacterias; en particular, beta-hemolítico del grupo A *Streptococcus pyogenes* es la más frecuente en las formas pediátricas, pero *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamidia neumonia* también se encuentran en adultos y niños. Las formas transmitidas por contacto sexual y sostenidas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Corynebacterium diphtheriae* (forma reducida mediante el uso de una vacuna) también debe considerarse.

#### Epiglotitis

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

La epiglotitis es causada principalmente por *H influenzae* tipo b, pero también por estreptococos, estafilococos o un traumatismo térmico. Se manifiesta con dolor de oído (en adultos) y 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 la causa de la enfermedad son bacterias, mientras que puede ser necesaria la intubación en caso de obstrucción grave de las vías respiratorias.

Laringitis

Es una inflamación de la laringe que se manifiesta con afonía y ronquera, causada principalmente por virus, pero también por bacterias (incluidos estreptococos y *C. diphtheria*) hasta en un 10 % de los casos. Las causas no infecciosas pueden ser tumores, traumatismos térmicos o cáusticos o GERD (enfermedad por reflujo gastroesofágico). La laringitis manifiesta síntomas que duran de 3-4 días y no se usan antibióticos a menos que haya bacterias presentes.

Enfermedades del tracto respiratorio inferior.

Bronquiolitis

La bronquiolitis, una enfermedad frecuente en la edad pediátrica, se caracteriza por una extensa inflamación de las vías respiratorias acompañada de una intensa producción de moco y necrosis de las células epiteliales. Está causada principalmente por una infección viral, en particular por el RSV (virus sincitial respiratorio), pero también por adenovirus, virus de la gripe y parainfluenza, metapneumovirus humano y rinovirus, mientras que las bacterias implicadas con mayor frecuencia son del género *Chlamidia*.

En la edad pediátrica las principales manifestaciones clínicas son taquipnea, disnea o crepitantes a la auscultación, que generalmente siguen a una infección del tracto respiratorio superior.

El tratamiento puede conllevar hospitalización si la saturación de oxígeno está comprendida entre 92 % y 94 %, junto con otras manifestaciones clínicas tales como mala nutrición, deshidratación y antecedentes de disnea.

Fibrosis quística

Esta enfermedad es causada por una mutación del gen que codifica la proteína CFTR, un canal aniónico expresado en células epiteliales de todo el cuerpo. Aunque funciona sobre todo como canal de iones cloruro, también es capaz de regular la función de otras proteínas de membrana, tales como el canal epitelial de sodio (ENaC), cuya actividad está inhibida. Entre sus múltiples funciones, la CFTR también regula la secreción intracelular de bicarbonato, que se reduce y determina una disminución del pH epitelial con la consiguiente reducción de la protección contra los microbios y un aumento de la viscoelasticidad del moco. La disfunción del canal de CFTR en los pulmones determina una absorción excesiva de sodio y una reducida secreción activa de cloro, con la consiguiente reducción de la capa líquida en la superficie de la mucosa. Esto conduce a un aclaramiento moco-ciliar anómalo, con retención de moco viscoso, lo que favorece las infecciones y la inflamación y, por tanto, el daño pulmonar.

Diversos estudios apoyan la hipótesis de que el daño pulmonar también es causado por la vulnerabilidad de la mucosa deshidratada. En base a esto, se ha planteado la hipótesis de que las soluciones salinas hipertónicas podrían ser una nueva opción para aumentar la hidratación de la mucosa y mejorar el aclaramiento moco-ciliar.

Bronquiectasias

Es una patología 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 al cartílago o al tejido elástico como resultado de una inflamación. Las bronquiectasias afectan a los bronquios y bronquiolos, donde puede surgir un círculo vicioso de infección e inflamación, también con liberación de mediadores. Los síntomas comunes son tos con mucosidad y dolor en el pecho.

El moco contiene una mayor cantidad de elastasa, TNF  $\alpha$ , IL-8 y prostanoïdes. Las bronquiectasias pueden manifestarse como un procedimiento obstructivo local o difuso que involucra parte de ambos lóbulos, acompañándose también de sinusitis o asma. Hay diversas causas; por ejemplo, sobre todo en la edad pediátrica, infecciones, incluidas las micóticas, que dejan daños permanentes, o también discinesia ciliar primaria, en la que hay una marcada retención de las secreciones seguida de infecciones. La fibrosis quística, así como las condiciones de inmunodeficiencia, pueden ser factores predisponentes. Se ha observado además que hay infecciones del tracto respiratorio y bronquiectasias en pacientes con colitis ulcerosa. El tratamiento implica el uso de antimicrobianos para combatir las infecciones sufridas tanto por bacterias como por hongos. Además, resulta especialmente útil realizar lavados de las vías respiratorias para aumentar la eliminación de secreciones, haciendo uso de soluciones salinas y, como norma general, manteniendo al paciente bien hidratado.

Otras patologías del tracto respiratorio incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras patologías bronquiales obstructivas.

Los tratamientos farmacológicos disponibles para los trastornos del tracto respiratorio enumerados anteriormente tienen generalmente poca eficacia, dependen en gran medida de la respuesta individual de los sujetos afectados y pueden tener efectos secundarios, también importantes, tales como erupción cutánea y picor, dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño (antibióticos), calambres musculares, taquicardia, temblores, ansiedad e hiperreactividad bronquial (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos).

Otros tratamientos, tales como la administración de una solución salina hipertónica, además de tener escasa eficacia, deben repetirse varias veces y durante periodos prolongados.

Sigue existiendo la necesidad de disponer de un tratamiento que permita prevenir o curar los trastornos del tracto respiratorio sin los inconvenientes de las terapias disponibles actualmente.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento que permita prevenir o curar los trastornos del tracto respiratorio y que sea eficaz, bien tolerado y fundamentalmente exento de efectos secundarios.

- 5 Como solución a dicha necesidad, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento según las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a una composición que comprende o, alternativamente, que consiste en una cantidad eficaz de una mezcla que comprende al menos, o consiste en:

a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;

- 10 b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y

c) N-acetilcisteína

para su uso en un método para el tratamiento preventivo o terapéutico de al menos un trastorno del tracto respiratorio en un sujeto, en el que dicho método de tratamiento comprende la administración de dicha composición al sujeto.

- 15 El objeto de la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, complemento dietético o composición para un dispositivo médico que comprende o, alternativamente, que consiste en una cantidad eficaz de una mezcla que comprende al menos, o consiste en:

a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;

b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y

c) N-acetilcisteína

- 20 y al menos un ingrediente o excipiente inerte adaptado para uso farmacéutico, dietético o nutracéutico.

El objeto de la presente descripción también se refiere a un método para el tratamiento preventivo o terapéutico de al menos un trastorno del tracto respiratorio en un sujeto, en el que dicho método de tratamiento comprende la administración de la composición de la invención a dicho sujeto.

- 25 Finalmente, el objeto de la presente descripción también se refiere al uso no terapéutico de la composición de la invención para el tratamiento no terapéutico, preventivo o de mejora de al menos un trastorno del tracto respiratorio en un sujeto, en el que dicho uso comprende la administración de la composición de la invención a dicho sujeto.

Realizaciones preferidas de la presente invención surgirán claramente de la descripción detallada que sigue y se especifican en las reivindicaciones adjuntas.

- 30 Dentro del alcance de la presente invención, el término "vías respiratorias" indica indistintamente las vías respiratorias superiores o inferiores, es decir, la composición de la invención puede ser activa sobre un trastorno del tracto respiratorio superior o inferior o sobre un trastorno del tracto respiratorio superior e inferior.

- 35 Tras extensos ensayos, los inventores han desarrollado una composición que comprende dos extractos naturales a) y b) y N-acetilcisteína c), que ha demostrado una alta actividad en el tratamiento y/o prevención de trastornos del tracto respiratorio. Sin estar limitado por la teoría, dicha alta actividad puede deberse a la acción sinérgica entre los componentes a), b) y c) como se indicó anteriormente.

Dentro del alcance de la presente invención, "método de tratamiento", o método para el tratamiento de una patología o trastorno, significa terapia dirigida a restaurar las condiciones de salud de un sujeto, mantener las condiciones existentes y/o prevenir el empeoramiento de dichas condiciones de salud.

- 40 Dentro del alcance de la presente invención, "prevención" de una patología o trastorno significa terapia dirigida a evitar la aparición de dicha patología o trastorno en un sujeto, también, pero no sólo, como una complicación o efecto de una afección o trastorno patológico preexistente.

A menos que se especifique lo contrario, dentro del alcance de la presente invención, los porcentajes y cantidades de un componente en una mezcla pretenden referirse al peso de ese componente con respecto al peso total de la mezcla.

- 45 A menos que se especifique lo contrario, dentro del alcance de la presente invención, en relación con intervalos numéricos de valores para una determinada característica, la indicación "desde X a Y" incluye los extremos, es decir, X e Y, además de todos los posibles valores numéricos intermedios.

En el contexto de la presente invención, el término "composición(es)" pretende incluir una composición farmacéutica, una composición para un complemento dietético, una composición para un producto alimenticio o una composición para un dispositivo médico.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende o, alternativamente, que consiste en una cantidad eficaz de una mezcla que comprende al menos, o consiste en:

- a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;
- b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y
- c) N-acetilcisteína

10 para su uso en un método para el tratamiento preventivo o terapéutico de al menos un trastorno del tracto respiratorio en un sujeto, en el que dicho método de tratamiento comprende la administración de dicha composición al sujeto.

15 La hipersecreción mucosa es una afección que caracteriza diversas patologías del tracto respiratorio tales como el asma, la fibrosis quística y otras patologías bronquiales obstructivas. En sujetos sanos, la producción de moco no es excesiva y este último es fácilmente eliminado por las células ciliares que revisten la pared del tracto respiratorio. Ante la presencia de algunas patologías, puede producirse una hipersecreción de moco o su eliminación por las células ciliares puede verse reducida como consecuencia de infecciones, inflamación o irritación, por lo que se hace necesario el uso de tratamientos que permitan reducir estos problemas y mejorar así la capacidad respiratoria. Existen numerosas clases de fármacos capaces de aliviar los síntomas de la hipersecreción mucosa, tales como expectorantes, mucolíticos, mucorreguladores y mucocinéticos.

20 La N-acetil-L-cisteína (NAC o simplemente N-acetilcisteína) es la forma acetilada del aminoácido L-cisteína y actualmente también se usa para limitar la toxicidad del paracetamol en caso de sobredosis y como agente mucolítico.

25 El mecanismo de acción consiste en reducir los puentes disulfuro de las proteínas presentes en el moco: esto permite reducir su viscosidad y facilitar su eliminación. Se ha propuesto un mecanismo adicional de acción, basado en la actividad antiinflamatoria y antioxidante de esta molécula, que podría permitir una mayor reducción de los síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) con el uso de NAC en comparación con otros tratamientos farmacológicos.

30 Así lo demostró el estudio HIACE, durante el cual se observó que en pacientes afectados de COPD se produjo una mejora del flujo espiratorio forzado, que pasó del 25 % al 75 %, y una reducción de las exacerbaciones (de 1.71 veces al año a 0.96). Otra serie de estudios también sugiere la eficacia del uso de NAC para tratar la COPD: en este caso se demostró que los pacientes tratados durante seis meses con esta molécula mostraron un aumento significativo del FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y del flujo espiratorio máximo. mientras que otro estudio mostró un aumento del FEV1 del 25 % al 30 % después de una terapia breve de 4 semanas. Las exacerbaciones de la patología se redujeron en 0.07 exacerbaciones/mes y los días de malestar en 0.56 días/mes, lo que permitió reducir las hospitalizaciones por COPD en un 30 %. Como se mencionó anteriormente, la N-acetilcisteína se muestra eficaz contra la COPD gracias no sólo al efecto mucolítico, sino también al antiinflamatorio. De hecho, la NAC es capaz de influir en diversos factores implicados en el procedimiento inflamatorio, reduciendo así la capacidad quimiotáctica del moco de los pacientes después de 10 meses de tratamiento y modulando la respuesta inflamatoria después de 10 semanas de administración.

40 Además, un metaanálisis demostró los beneficios del uso prolongado de N-acetil cisteína para el tratamiento y prevención de la bronquitis crónica, que ha demostrado ser capaz de prevenir las exacerbaciones agudas de esta patología. Por estos motivos, la N-acetil-L-cisteína tiene aplicación en el tratamiento de diversas patologías que afectan al tracto respiratorio superior, tales como enfisema pulmonar, bronquitis, amiloidosis y COPD. La N-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz también en el tratamiento de la fibrosis quística. En cuanto al tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior que afectan a niños que no presentan trastornos broncopulmonares crónicos, el uso de N-acetilcisteína y carbocisteína sólo ha producido ligeras mejoras (reducción de la tos a los 7 días), que poco tienen relevancia clínica.

45 La N-acetilcisteína también es eficaz en casos de fibrosis pulmonar idiopática y se han propuesto numerosos mecanismos de acción en esta patología.

50 De hecho, se ha demostrado que la NAC es capaz de inhibir la acumulación de colágeno en los casos de fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina, aumentar la cantidad de glutatión en el líquido broncoalveolar de los pacientes e inhibir diversos mecanismos profibróticos, tales como el aumento de los niveles de hidroxiprolina, colágeno, diversas citocinas, células inflamatorias, células secretoras de moco y mucina 5 subtipos A y C. Además, ha demostrado eficacia para inhibir la transición epitelial-mesenquimatoso en células alveolares de rata y reducir la expresión de fibronectina, VEGF y  $\alpha$ -SMA en los fibroblastos pulmonares humanos y la concentración de citocinas producidas por los macrófagos alveolares.

Actualmente no existen estudios clínicos capaces de demostrar la mayor eficacia de la N-acetil cisteína por sí sola en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, pero surgió del estudio de la "IFIGENIA" que el tratamiento con NAC, prednisona y azatioprina reveló ser más eficaz que la combinación de prednisona + azatioprina (M. Demedts et al., " High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis", N. Engl. J. Med., vol. 353, no. 21, pp. 2229-2242 21, noviembre de 2005).

Numerosos estudios demuestran que la administración combinada de NAC y solución salina hipertónica podría conducir a una mejora de la actividad respiratoria en numerosas patologías, gracias a la acción mucolítica de la NAC y al efecto expectorante de las soluciones salinas hipertónicas (DE 41 03 360 A1). Se consideró que la mejor vía de administración era la inhalación de aerosoles, ya que de esta manera la N-acetilcisteína puede interactuar directamente con las mucoproteínas que revisten el tracto respiratorio superior. De acuerdo con lo anterior, existe la posibilidad de minimizar tales efectos secundarios como náuseas, vómitos, somnolencia, dolor de cabeza, sarpullido y fiebre, que se han encontrado en diversos casos después de la administración oral de NAC.

#### *Pelargonium sidoides*

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

El uso popular de este tipo de plantas estuvo enfocado a infecciones respiratorias y problemas gastrointestinales; en particular, el interés por esta especie vegetal ha crecido cada vez más por su potencial uso como antituberculoso y como remedio para el dolor de oído, resfriados, amigdalitis, bronquitis, sinusitis y rinfaringitis (H. Kolodziej, O. Kayser, O.A. Radtke, A.F. Kiderlen y E. Koch, "Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents" Phytomedicine, vol. 10 Suppl 4, no. Febrero, págs. 18-24, 2003).

Desde el punto de vista fitoquímico, numerosos estudios se han dirigido a identificar los principales metabolitos en extractos de plantas y se ha detectado la presencia de un amplio 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 distinguirlo, por ejemplo, de la especie *Pelargonium reniforme*, en el que estos compuestos deberían estar ausentes.

Los efectos científicamente reconocidos de *P. sidoides* Son efectos antibacterianos, antivirales e inmunomoduladores atribuidos, respectivamente, a los polifenoles (ácido gálico) y a una combinación de compuestos fenólicos y compuestos con estructura cumarínica.

Con respecto 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 sus ésteres) contra bacterias Grampositivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* 1451) y bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*). Todos los componentes, excepto la catequina, mostraron actividad antibacteriana con una MIC comprendida entre 200 µg/mL y 1000 µg/mL.

La actividad antibacteriana también ha sido evaluada indirectamente valorando la capacidad de un extracto de *Pelargonium sidoides* para inhibir la adhesión bacteriana (estreptococos) a las células epiteliales humanas. Otro estudio *in vitro* ha demostrado que el extracto de la planta es capaz de aumentar la fagocitosis, la respuesta oxidativa y la muerte celular.

Otros estudios han confirmado el importante poder inmunomodulador de los extractos de *Pelargonium*, que son capaces de estimular no sólo la actividad de los macrófagos, sino también la liberación de una serie de citocinas fundamentales en la respuesta inmunitaria, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , iNOS, IL-1, IL-10, IL-12, IL-18 e interferón- $\alpha$ , y. Esta acción inmunomoduladora es de particular importancia, teniendo en cuenta también que la mayoría de las infecciones que afectan al tracto respiratorio superior se deben a virus.

Otra actividad documentada del extracto de la planta es la capacidad de estimular el sistema mucociliar: en dos estudios se observó la capacidad del extracto de la planta (1, 30, 100 µg/mL) para aumentar la eliminación mucociliar en cultivos de células epiteliales nasales humanas.

De un amplio número de ensayos clínicos se ha demostrado que el extracto de *Pelargonium sidoides* tiene buena eficacia y al mismo tiempo una buena seguridad de uso (los efectos secundarios son principalmente leves y transitorios).

El extracto de *Pelargonium sidoides* a) usado en la composición de la presente invención es ventajosamente un extracto de hojas, frutos, semillas, corteza, ramas o raíces o, alternativamente, un extracto obtenido de dos o más de dichas partes de la planta. Dicho extracto de *Pelargonium sidoides* a) usado en la composición de la presente invención es preferiblemente un extracto hidroalcohólico seco obtenido según procedimientos estándar conocidos para el experto en la técnica y/o informados en la literatura.

*Adhatoda vasica*

*Adhatoda vasica*, también conocido como *Justicia adhatoda* L., es una planta medicinal de la familia *Acanthaceae*, Originario de Asia.

La planta crece de forma espontánea y abundante en Nepal, India y en la región de Pothohar en Pakistán, particularmente en el área de Pharwala.

5 La floración se produce entre noviembre y abril en las zonas llanas, julio y octubre en las zonas montañosas.

Los estudios fitoquímicos de esta planta han revelado la presencia de alcaloides, fitoesteroles, polifenoles y glucósidos como principales compuestos químicos. Los principales constituyentes son alcaloides de quinazolina, siendo la vasicina el compuesto más representativo. Además de vasicina, las hojas y raíces de esta planta contienen otros alcaloides, tales como l-vasicinona, desoxivasicina, maiontona, vasicinolona y vasicinol.

10 Las hojas son ricas en vitamina C y carotenoides. Los compuestos químicos presentes en las hojas y raíces de la planta incluyen aceites esenciales, grasas, resinas, azúcares, aminoácidos y vitaminas.

15 *Adhatoda* se ha usado en la medicina tradicional para tratar trastornos respiratorios. La vasicina y la vasicinona se conocen como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio. Los extractos de las hojas y raíces de *Adhatoda* se usan para el tratamiento de la bronquitis y otras patologías de los bronquiolos y los pulmones, tales como la tos y los resfriados. La actividad broncodilatadora de la vasicina ha sido demostrada tanto *in vitro* como *in vivo*. La vasicinona, el principal metabolito de la vasicina, ha mostrado actividad broncodilatadora *in vitro*, pero actividad broncoconstrictora *in vivo*. La actividad antitusiva ha sido demostrada en estudios *in vivo* en cobayas y conejos. Estudios recientes sobre la vasicina han demostrado su actividad broncodilatadora tanto *in vitro* como *in vivo*.

20 Otra propiedad farmacológica muy útil para el tratamiento de patologías respiratorias puede ser la actividad antibacteriana. Los estudios *in vitro* han demostrado la fuerte actividad de los alcaloides de *Adhatoda* contra las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

La vasicina y la vasicinona también han demostrado tener actividad antialérgica. En un estudio *in vivo*, un extracto que contenía vasicinol y vasicina en una dosis de 5 mg demostró inhibir la respuesta alérgica inducida por la ovoalbúmina en un 37 %.

25 El extracto de *Adhatoda vasica* b) usado en la composición de la presente invención es ventajosamente un extracto de hojas, raíces o flores o, alternativamente, un extracto obtenido de raíces y/o hojas; es preferiblemente un extracto de hojas. Dicho extracto de *Adhatoda vasica* b) usado en la composición de la presente invención es preferiblemente un extracto seco obtenido según procedimientos estándar conocidos para el experto en la técnica y/o informados en la literatura.

30 Los extractos a) y b) y la N-acetilcisteína c) han demostrado una acción sinérgica, es decir más que aditiva, en la prevención y el tratamiento de patologías del tracto respiratorio inferior y/o superior. Por ejemplo, la composición según la presente invención permite obtener los efectos terapéuticos que se pueden obtener con dosis elevadas de N-acetilcisteína a pesar de una reducción en la cantidad de NAC realmente administrada, disminuyendo así significativamente la posibilidad de efectos secundarios.

35 La presente invención permite obtener, simultáneamente:

- Efecto mucolítico;
- Efecto antimicrobiano.

40 La N-acetilcisteína tiene la capacidad de reducir los puentes disulfuro de la mucina. De esta manera, la NAC reduce la viscosidad del moco. *Adhatoda vasica* también muestra actividad mucolítica que, combinada con la actividad broncodilatadora, es capaz de contribuir aún más al bienestar del tracto respiratorio.

El extracto de *Pelargonium sidoides* está dotado de actividad antimicrobiana contra muchos microorganismos, incluidas bacterias y virus, que pueden ser la causa de patologías que afectan el tracto respiratorio. Otra actividad interesante de *Pelargonium sidoides* es su actividad inmunomoduladora, que debería contribuir aún más a prevenir infecciones que son causa de patologías del tracto respiratorio.

45 La acción sinérgica se produce entre N-Acetilcisteína, extracto de *Pelargonium sidoides* y extracto de *Adhatoda vasica*, particularmente, pero no exclusivamente, cuando la N-acetilcisteína está presente en una cantidad de 100 mg a 1500 mg, preferiblemente de 200 mg a 1200 mg; el extracto de *Pelargonium sidoides* está presente en una cantidad de 1 mg a 500 mg, preferiblemente de 1 mg a 100 mg, más preferiblemente de 10 mg a 60 mg; y el extracto de *Adhatoda vasica* está presente en una cantidad de 50 mg a 2000 mg, preferiblemente de 75 mg a 800 mg, más preferiblemente  
50 de 100 mg a 600 mg.

La composición según la presente invención se usa preferiblemente en un método de tratamiento de al menos un trastorno del tracto respiratorio entre rinitis, sinusitis, faringitis, epiglotitis, laringitis, bronquiolitis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias.

La composición según la presente invención se usa preferiblemente en el método de tratamiento antes mencionado que comprende la administración por vía oral, nasal o por inhalación.

La composición según la presente invención está preferiblemente en forma de composición líquida para su uso oral y/o un polvo que es soluble o dispersable en un líquido.

- 5 En la composición para su uso según la presente invención, dicha mezcla comprende preferiblemente una cantidad de extracto de *Pelargonium sidoides* a) de 1 a 100 mg, más preferiblemente de 10 a 60 mg.

En la composición para su uso según la presente invención, dicha mezcla comprende preferiblemente una cantidad de extracto de *Adhatoda vasica* a) de 50 a 100 mg, más preferiblemente de 75 a 800 mg, incluso más preferiblemente de 100 a 500 mg.

- 10 En la composición para su uso según la presente invención, dicha mezcla comprende preferiblemente una cantidad de N-acetilcisteína que oscila entre 50 y 2000 mg, preferiblemente de 200 a 1200 mg.

En la composición para su uso según la presente invención, dicha mezcla comprende preferiblemente un extracto de *Pelargonium sidoides* a) y un extracto de *Adhatoda vasica* b) en una relación en peso a):b) de 1:2 a 1:50, preferiblemente de 1:5 a 1:30 o de 1:9 a 1:20.

- 15 En la composición para su uso según la presente invención, dicha mezcla comprende preferiblemente una cantidad de N-acetilcisteína c) en una relación en peso con el peso total del extracto de *Pelargonium sidoides* a) y extracto de *Adhatoda vasica* b), c):[a)+b)] en el intervalo de 50:1 a 1:10, preferiblemente de 30:1 a 1:3 o de 10:1 a 6:1.

- 20 La composición según la presente invención es preferiblemente para el tratamiento terapéutico o preventivo de al menos un trastorno del tracto respiratorio entre rinitis, sinusitis, faringitis, epiglotitis, laringitis, bronquiolitis, fibrosis quística y bronquiectasias.

La composición según la presente invención puede ser para su uso en sujetos humanos, también, pero no sólo, de edad pediátrica, o para su uso veterinario, por ejemplo, pero sin limitación, en mascotas tales como perros o gatos, o en otros mamíferos. La composición según la presente invención es preferiblemente para uso en seres humanos.

- 25 En una realización, la administración de la composición al sujeto se realiza por vía oral, por ejemplo en forma de comprimido, píldora, también recubierta, cápsula, polvo para disolver en la boca, solución, suspensión, también obtenida por disolución o suspensión de un polvo en un líquido tal como un medio acuoso, jarabe, alimento que contenga los extractos a) y b) y N-acetilcisteína c) o en cualquier otra forma conocida para el experto en la técnica.

En una realización, la administración de la composición al sujeto se realiza por inhalación, por ejemplo en forma de aerosol, suspensión nebulizada o aerosol nasal u oral.

- 30 Queda entendido que la administración de los extractos a) y b) y de N-acetilcisteína c) según la invención puede tener lugar simultáneamente, por ejemplo en una única formulación, o en secuencia rápida, por ejemplo mediante dos o más formulaciones tomadas por el sujeto en cualquier orden, en una secuencia estrechamente espaciada en el tiempo (por ejemplo, entre 1 y 10 minutos) en dos o más composiciones distintas.

- 35 La composición para su uso según la presente invención puede comprender, además de los extractos a) y b) y N-acetilcisteína c), al menos un ingrediente inerte, tal como al menos un excipiente entre los comúnmente utilizados y conocidos para el experto en la técnica.

"Ingrediente inerte" significa cualquier sustancia, o combinación de sustancias, auxiliar en la producción de una forma farmacéutica, dietética o nutracéutica, que se encuentra en el producto terminado y no es el ingrediente activo, aunque puede modificar la estabilidad, liberación u otras características de los mismos.

- 40 Ejemplos no limitantes de tales ingredientes, como conoce el experto en la técnica de las formulaciones en los sectores farmacéutico, nutracéutico o alimentario, son diluyentes, adsorbentes, lubricantes, deslizantes, colorantes, surfactantes, antioxidantes, edulcorantes, saborizantes, aglutinantes, excipientes desintegrantes, plastificantes, potenciadores de la viscosidad, emulsionantes, humectantes, hidratantes, conservantes y quelantes y similares.

- 45 En una realización, la composición para su uso según la presente invención comprende, además de los extractos a) y b) y N-acetilcisteína c), al menos un ingrediente activo adicional de origen natural o sintético. Ejemplos no limitantes de dichos ingredientes activos son tiamina, riboflavina, ácido pantoténico, niacina, biotina y ácido ascórbico.

- 50 En una realización preferida, la composición para su uso según la presente invención contiene, además de los extractos a) y b) y N-acetilcisteína c), al menos otro ingrediente activo seleccionado entre extractos de *Hedera helix* L., hederagenina, *Glycyrrhiza glabra* L., ácido glicirrónico, ácido 18β-glicirrético, *Papaver rhoeas* L., *Grindelia humilis* Nutt., *Eucalyptus globulus* Labill. y 1,8-cineol.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, complemento dietético o composición para un dispositivo médico que comprende o, alternativamente, que consiste en una cantidad eficaz de una mezcla que comprende al menos, o consiste en:

- a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;
- 5 b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y
- c) N-acetilcisteína

y al menos un ingrediente o excipiente inerte adaptado para uso farmacéutico, dietético o nutracéutico.

10 En el contexto de la presente invención, el término "dispositivo médico" se usa con el significado según el Decreto Legislativo italiano no. 46 de 24 de febrero de 1997, y la Directiva 93/42/CEE de 14 de junio de 1993, es decir, indica una sustancia u otro producto, ya sea usado solo o en combinación, destinado por el fabricante a ser usado en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, seguimiento, tratamiento o alivio de una enfermedad, y que no logra su acción principal prevista en o sobre el cuerpo humano para la cual está destinado por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede ser ayudado en su función por tales medios.

15 La composición farmacéutica, complemento dietético o composición para un dispositivo médico de la presente invención puede ser sólida, líquida o semisólida, por ejemplo una suspensión o gel, y puede estar en cualquier forma conocida para el experto en la técnica de alimentos, productos farmacéuticos. o formulaciones nutracéuticas; a modo de ejemplo no limitativo, en forma de cápsula, comprimido o polvo al menos parcialmente soluble en la boca o soluble en agua, gránulos, pellas o micropartículas contenidos opcionalmente en un sobre o en una cápsula o minicomprimido, una preparación líquida o semisólida, gel, suspensión, solución, sistema líquido de dos fases y formas equivalentes.

20 Ejemplos de las composiciones según la presente invención están representados por:

Ejemplo 1

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	30 mg
d.e.: extracto seco	

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 2

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	1,200 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	600 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	60 mg

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 3

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg

## ES 2 971 875 T3

<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	30 mg

Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

Ejemplo 4

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	200 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	20 mg

5 Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

Ejemplo 5

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	20 mg

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 6

Ingrediente activo	Dosis diaria
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
N-Acetilcisteína	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	10 mg

10

Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

La siguiente parte experimental proporciona ejemplos de realizaciones prácticas de la invención.

Parte experimental

1) Materiales

15 Las formas farmacéuticas ilustradas a continuación se preparan según técnicas estándar conocidas para el experto en la técnica para la preparación de composiciones sólidas y líquidas para uso farmacéutico, nutracéutico y/o dietético en seres humanos.

Ejemplo 1

## ES 2 971 875 T3

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	30 mg

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 2

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	1,200 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	600 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	60 mg

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 3

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	30 mg

Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

Ejemplo 4

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	200 mg
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	20 mg

Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

Ejemplo 5

Ingrediente activo	Dosis diaria
N-Acetilcisteína	600 mg

Ingrediente activo	Dosis diaria
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	20 mg

Forma farmacéutica: sobres.

Ejemplo 6

Ingrediente activo	Dosis diaria
<i>Adhatoda vasica</i> , d.e.	300 mg
N-Acetilcisteína	100 mg
<i>Pelargonium sidoides</i>	10 mg

Forma farmacéutica: frasco de líquido oral.

## 5 2) Métodos

La eficacia de la composición de la presente invención en un método para el tratamiento de al menos un trastorno del tracto respiratorio y/o la acción sinérgica de los componentes a), b) y c) de la propia composición se evaluó utilizando métodos *in vitro* e *in vivo* conocidos para el experto en la técnica, como se describe a continuación.

Se evaluó *in vitro* la actividad antiinflamatoria de los componentes individuales en comparación con la combinación de los mismos (composición de la presente invención) y en comparación con el control. Específicamente, se seleccionaron líneas celulares J774 de monocitos/macrófagos de ratón y se cultivaron en DMEM (modificación de Dulbecco del medio Eagle) con la adición de glutamina, Hepes, penicilina, suero fetal bovino y piruvato de sodio. Las células se sembraron en placas y se mantuvieron en una incubadora a temperatura y atmósfera controladas. La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) y posteriormente se estimuló su crecimiento. En este punto, se utilizaron métodos específicos para medir la concentración de nitritos, niveles de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  como parámetros para evaluar la actividad antiinflamatoria.

Se evaluó *in vitro* la actividad antimicrobiana de la composición de la presente invención. Los ensayos apropiados incluyen la dilución en caldo (con el cálculo de la MIC, o concentración mínima inhibidora, y la MBC, o concentración mínima bactericida) y la difusión en agar (donde se aplica una concentración estandarizada de la muestra en un caldo de cultivo de bacterias y se calcula la difusión de la muestra dentro del medio). La actividad antimicrobiana se evaluó en las principales cepas bacterianas pertenecientes a las categorías Gram positivas y/o Gram negativas y/u otras especies microbianas.

Se evaluó *in vitro* la actividad antioxidante de la composición de la presente invención, de particular interés para aliviar trastornos del tracto respiratorio. Los ensayos *in vitro* apropiados incluyen, por ejemplo: ensayo DPPH (radical nitrógeno 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), actividad eliminadora de radicales sobre el óxido nítrico o sobre el radical peroxinitrilo, ensayo TEAC (parámetro antioxidante que atrapa radicales totales), FRAP (poder antioxidante reductor férrico), HORAC (capacidad de prevención de radicales hidroxilo), ORAC (capacidad de absorción de radicales de oxígeno) y similares.

Se evaluó *in vivo* la actividad expectorante de la composición de la presente invención en ratones CD1<sup>®</sup>. Específicamente, los animales fueron tratados con diferentes formulaciones (por ejemplo, componentes activos individuales, componentes activos en asociación, vehículo, control) administradas por vía oral. Varios minutos después del tratamiento, los animales recibieron una inyección intraperitoneal de rojo fenol; a continuación se anestesiaron los ratones, se afeitó la parte frontal superior del cuello y se expuso la tráquea. Luego, los ratones se sometieron a un lavado traqueobronquial con solución salina y posteriormente el líquido del lavado se recuperó y centrifugó. Como parámetro para evaluar la actividad expectorante, se midió mediante espectrofotometría la concentración de fenol rojo después del lavado.

El efecto antitusivo de la composición de la presente invención se probó en un modelo *in vivo* de cobayas con tos provocada por la inhalación de capsaicina. Los animales anestesiados fueron expuestos a una solución acuosa nebulizada de capsaicina y durante la exposición fueron observados constantemente para evaluar el número de episodios de tos. La mayoría de los episodios de tos ocurrieron dentro de los 10 minutos, que fue el tiempo establecido entonces como duración de la exposición. Este modelo propone pretratar a las cobayas con los componentes activos

de la presente invención (a), b) y c)) administrados por vía oral, individualmente o en mezcla (composición según la invención), 30 minutos antes de la inhalación con capsaicina, demostrar cómo el número de episodios de tos se reduce considerablemente por la acción sinérgica de los componentes en comparación con los mismos probados individualmente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad eficaz de una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:
- a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;
- 5 b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y
- c) N-acetilcisteína para su uso en el tratamiento preventivo o terapéutico de al menos un trastorno del tracto respiratorio en un sujeto, en el que dicho uso comprende la administración de dicha composición al sujeto.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición se administra a dicho sujeto por vía oral, nasal o por inhalación.
- 10 3. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de una composición líquida para su uso oral o un polvo que es soluble o dispersable en un líquido.
4. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha mezcla comprende una cantidad de extracto de *Pelargonium sidoides* a) que oscila entre 1 mg a 100 mg, más preferiblemente de 10 mg a 60 mg; una cantidad de extracto de *Adhatoda vasica* b) que oscila entre 50 mg a 1000 mg, preferiblemente de 100 mg a 500 mg; y/o una cantidad de N-acetilcisteína que oscila entre 50 mg y 2000 mg, preferiblemente de 200 mg a 1200 mg, cada cantidad independiente de la otra.
- 15 5. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha mezcla comprende un extracto de *Pelargonium sidoides* a) y un extracto de *Adhatoda vasica* b) en una relación en peso de 1:2 a 1:50, preferiblemente de 1:5 a 1:30 o de 1:9 a 1:20.
- 20 6. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha mezcla comprende una cantidad de N-acetilcisteína en una relación en peso con el peso total del extracto de *Pelargonium sidoides* a) y extracto de *Adhatoda vasica* b) que oscila entre 50:1 a 1:10, preferiblemente de 30:1 a 1:3 o de 10:1 a 6:1.
- 25 7. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un trastorno del tracto respiratorio es al menos uno entre rinitis, sinusitis, faringitis, epiglotitis, laringitis, bronquitis, bronquiolitis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias.
8. Una composición farmacéutica, complemento dietético o composición para un dispositivo médico que comprende una cantidad eficaz de una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:
- a) un extracto de *Pelargonium sidoides*;
- 30 b) un extracto de *Adhatoda vasica*; y
- c) N-acetilcisteína
- y al menos un ingrediente o excipiente inerte adaptado para uso farmacéutico, dietético o nutracéutico.