

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 665**

51 Int. Cl.:

A61K 36/537 (2006.01)

A61K 36/79 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2006 E 06000495 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1681061**

54 Título: **Composición para el tratamiento de la apnea, del ronquido y de trastornos del sueño**

30 Prioridad:

11.01.2005 DE 102005001252

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

24.10.2013

73 Titular/es:

**JOBES VITAL GMBH (100.0%)
AN DER SCHANZ 2
50735 KÖLN, DE**

72 Inventor/es:

**SCHEMBRA, BETTINA y
SCHEMBRA, JÖRG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 426 665 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 el tratamiento de la apnea, del ronquido y de trastornos del sueño

La presente invención se refiere a una composición, que comprende *Salvia Miltiorrhizae* o partes de planta de la misma, *Fructus Schizandrae* o partes de planta de la misma y una o varias sales de calcio y/o magnesio y puede usarse para el tratamiento de la apnea del sueño, formas patológicas del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido. La presente invención comprende adicionalmente un procedimiento para la preparación de esta composición.

Las molestias en relación con el sueño no reparador o el sueño insuficiente pueden provocarse entre otras cosas por apnea y ronquido. El sueño no reparador puede conducir a cansancio durante el día y asociado a ello a capacidad de rendimiento reducida y finalmente a una pérdida de calidad de vida. En particular el ronquido representa no sólo para el propio afectado, sino también para otras personas en el entorno privado una limitación seria de la calidad de vida.

En esquemas de clasificación anteriores de enfermedades orgánicas o psiquiátricas, tales como por ejemplo el ICD-9, se busca en vano el término sueño no reparador. Sólo esquemas diagnósticos más modernos, tales como por ejemplo DSM-III-R o DSM-IV en la psiquiatría o el ICSD-R para el campo de los trastornos del sueño, usan el término "sueño no reparador". En el DSM-IV se enumeran en los criterios del insomnio primario las molestias trastornos para conciliar o mantener el sueño y sueño no reparador (inglés: "non restorative sleep"). También el ICSD-R define insomnio como "*Molestias del sueño insuficiente o no sentirse repuesto tras el tiempo de sueño habitual*".

La cuestión de la valoración patológica del sueño no reparador resulta de sus consecuencias: el ICSD clasifica el insomnio o la somnolencia según el grado de gravedad en leve, moderado y grave. El sueño no reparador en caso de insomnio leve, moderado y grave conduce a alteraciones gradualmente distintas de la capacidad de rendimiento social y profesional y está asociado con sensaciones de intranquilidad, irritabilidad, miedo, depresión, agotamiento y cansancio. El sueño no reparador en caso de somnolencia leve, moderada y grave durante el día (hipersomnio) conduce a alteración de la vigilancia gradualmente distinta o episodios de sueño durante el día que interfieren en fuerte medida con la capacidad de rendimiento social o profesional de los afectados y además perjudican de manera persistente la salud corporal en determinados cuadros clínicos. Por consiguiente, el término sueño no reparador es muy apropiado como molestia básica que es común a todos los disomnios según la descripción mediante el ICSD (véanse Directrices de la Sociedad Alemana para Investigación del Sueño y Medicina del Sueño (DGSM), agosto 2001).

Una causa del sueño no reparador o en general de un trastorno del sueño son trastornos de la respiración relacionado con el sueño, en particular ronquido y apnea.

Desde el punto de vista epidemiológico se realizan en los EE.UU. actualmente varios estudios a gran escala que se dedican intensamente a la frecuencia de trastornos de la respiración relacionados con el sueño en la población general y sus consecuencias. Según esto se trata del *Cardiovascular Health Study*, el *Wisconsin Sleep Cohort Study* así como el *Sleep Heart Health Study*. Hasta el momento los resultados de estos estudios hablan en favor de que el ronquido y las pausas de respiración observadas por la pareja de cama se producen con frecuencia en la población general. La somnolencia diurna informada afecta al 10 - 20 % de la población general.

En el *Wisconsin Sleep Cohort Study* ha podido determinarse una prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño, definida mediante un índice de apnea-hipopnea de 15/hora, en aproximadamente el 10 % de la muestra representativa.

Un nuevo estudio del grupo de trabajo de Ohayon que se realizó con el SLEEP-EVAL (entrevista normalizada), encontró en Alemania una prevalencia de la apnea obstructiva del sueño del 1,8 %.

El término apnea significa médicamente interrupciones de la respiración durante el sueño. Estas interrupciones de la respiración pueden conducir a somnolencia diurna y pueden ser el factor desencadenante de hipertensión, fallo cardiaco así como ataque cardiaco y apoplejía. La apnea del sueño se indica muchas veces mediante ronquido alto. En casos graves puede interrumpirse la respiración hasta el 75 % de toda la duración del sueño. El sueño nocturno alterado puede causar somnolencia diurna extrema y puede conducir a cargas graves. La apnea del sueño puede conducir a trastornos de la concentración, falta de memoria, distracción, estados de angustia y depresiones. También el entorno puede alterarse por los altos ruidos de ronquido que pueden alcanzar un volumen que llegan al ruido de perforadores neumáticos.

Se diferencia entre dos formas distintas de la apnea del sueño. En la apnea obstructiva del sueño existe una obstrucción de las vías respiratorias superiores. En la apnea del sueño central si bien las vías respiratorias permanecen abiertas, sin embargo los músculos en el tórax y el diafragma no están activos.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS) se caracteriza por obstrucciones recurrentes periódicamente de las vías respiratorias superiores que se producen durante el sueño y tienen como consecuencia habitualmente una

ventilación alveolar disminuida y consecutivamente una reducción del contenido en oxígeno y un aumento de la concentración de CO₂ en sangre. Por el síndrome de apnea obstructiva del sueño está afectado al menos un 1 % de la población total, en su mayoría el colectivo de hombres de 40 a 65 años.

5 El síndrome de apnea del sueño central se caracteriza por estado de parada repetitivo de la respiración o cese de esfuerzos de ventilación en el sueño, habitualmente asociado a saturación de oxígeno.

10 Clasificado entre los parasomnias se encuentra el ronquido primario (código ICSD 780.53-1). Éste se define como ronquido simple sin apnea del sueño y sin los síntomas ni secuelas de ronquido obstructivo y apneas obstructivas. Por consiguiente se trata en este caso de un ronquido sin daños significativos de la respiración y el sistema cardiocirculatorio y sin alteración de la calidad del sueño. Por el contrario es sintomática la sequedad de la boca matutina. La parte ampliamente predominante de personas que roncan presenta el denominado ronquido primario. Se notifica por ejemplo para hombres de 50 años en aproximadamente el 50 % de los casos.

15 Para el tratamiento de trastornos del sueño condicionados por la respiración se usan hasta ahora distintos procedimientos. En la respiración artificial con presión positiva continua, la terapia CPAP (*Continuous positive airway pressure*, presión de vías respiratorias positiva continua), se les practica la respiración artificial a los pacientes mediante máscaras nasales adaptadas individualmente con aire ambiente. A este respecto debe pasarse siempre toda la noche con la máscara nasal. El uso del aparato se considera, sin embargo, por muchos pacientes demasiado molesto. En algunos pacientes se usan férulas dentales adaptadas individualmente para la mandíbula superior e inferior. Con este medio auxiliar técnico deben mantenerse abiertas las vías respiratorias, desplazándose ligeramente hacia delante la mandíbula, la lengua y el paladar blando. Sin embargo, las férulas son con frecuencia bastante caras y actúan sólo parcialmente. Tampoco puede pronosticarse con seguridad si estas férulas contribuyen al éxito.

20 En caso de anomalías físicas que influyen en la respiración en el sueño de manera desventajosa, pueden realizarse en algunos casos correcciones quirúrgicas. A estas anomalías pertenecen por ejemplo amígdalas aumentadas y pólipos, así como malformaciones de la mandíbula y un tabique nasal que discurre de manera desfavorable para la respiración. En caso de síndromes de apnea graves potencialmente mortales se usa ocasionalmente también una traqueotomía. Sin embargo estos procedimientos terapéuticos representan sólo la última medida en caso de emergencia.

25 El uso de fármacos debería realizarse siempre con extrema precaución. Así por ejemplo fármacos de acción central contra el dolor de cabeza y estados de ansiedad pueden repercutir en el sueño y la respiración negativamente. Igualmente deberían evitarse los somníferos, dado que también reducen la actividad respiratoria y pueden fomentar la apnea del sueño.

<página 4a>

35 Hasta ahora los pacientes con apnea se beneficiaban únicamente en baja medida de un tratamiento farmacológico. Un fármaco que actuara realmente contra trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como ronquido o apnea del sueño, no se ha encontrado aún hasta el momento.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que pueda usarse para el tratamiento en gran parte sin riesgo de la apnea del sueño, formas patológicas del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido.

40 El documento WO00/57727 da a conocer compuestos nutracéuticos que pueden contener entre otras cosas *Salvia Miltiorrhizae*, *Fructus Schizandrae* y minerales (sales de metal alcalinotérreo).

Por el documento CN-A-1 435 206 se conoce el uso de cápsulas que contienen entre otras cosas *Salvia Miltiorrhizae* y *Fructus Schizandrae*, para fines médicos. Sin embargo en este caso no se describe que la composición contenga metales alcalinotérreos como componentes activos. Este objetivo se soluciona por el objeto de las reivindicaciones independientes. Ciertas formas de realización preferidas están indicadas en las reivindicaciones dependientes.

45 De acuerdo con la invención, la composición según la reivindicación 1 proporciona una composición de este tipo para el tratamiento de la apnea del sueño, formas patológicas del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido.

50 De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere, por consiguiente, a una composición que comprende *Salvia Miltiorrhizae* o partes de planta de la misma, *Fructus Schizandrae* o partes de planta de la misma y una o varias sales de metal alcalinotérreo como componentes activos, en la que se usan como sales de metal alcalinotérreo sales de calcio y/o magnesio, preferentemente carbonato de calcio y/o magnesio.

55 La expresión "componentes activos" significa en el presente documento que los componentes individuales están contenidos en cantidades tales que son adecuadas para la obtención de la acción terapéutica. Esto se refiere en particular también a las sales de metal alcalinotérreo contenidas en la composición que representan igualmente un componente activo.

Las sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio, se usan en la tecnología farmacéutica concretamente también con frecuencia como coadyuvantes, por ejemplo como cargas etc. Según esto se usan sin embargo, por ejemplo, en cantidades de sólo el 0,5 % (p/p), lo que es demasiado baja con mucho para la obtención de una acción terapéutica.

- 5 Ha resultado sorprendente que una combinación de los tres componentes presente una acción excelente para el tratamiento de la apnea del sueño, formas patológicas del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido.

Este conocimiento fue inesperado, dado que los componentes individuales (conocidos suficientemente y usados también médicamente) de la composición no muestran una acción de este tipo.

- 10 Del primer componente, *Salvia Miltiorrhizae*, se usa preferentemente la raíz (radix). El nombre chino de la raíz de *Salvia Miltiorrhizae* es DAN SHEN. En la medicina china DAN SHEN pertenece a los fármacos estimulantes sanguíneos. DAN SHEN actúa de manera trombolítica, antihipertensora, sedante, antimicrobiana, antipirética/antiinflamatoria y hepatoprotectora, mejora la circulación sanguínea periférica y reduce la resistencia vascular.

- 15 El correspondiente nombre en inglés es "*Salvia Roof*" (raíz de salvia). La planta pertenece a la familia de las labiadas (lamiáceas) (véase también "Chinese Medical Herbology and Pharmacology", John K. Chen, Tina T. Chen, Art of Medicine Press, Inc., CA, EE.UU., 2004; "Grosses Handbuch der chinesischen Phytotherapie, Akupunktur und Diätetik", S. Englert, Verlag für ganzheitliche Medizin, Kötzing).

- 20 *Fructus Schizandrae*, también denominado Schisandra, es según la medicina china un fármaco estabilizante y resistente. Contiene entre otras cosas, lignanos, vitamina C y E. Los lignanos aislados (schizandrina, schizandrol) actúan de manera hepatoprotectora, como captador de radicales, de manera fomentadora de la regeneración del hígado, sin embargo también se detectaron propiedades antiinflamatorias, inhibidoras de tumor, neurolépticas y anticonvulsivas. *Schizandrae Fructus*, cuyo nombre chino es WU WEI ZI, puede usarse para la mejora de la función del hígado, en caso de reacciones dermatológicas alérgicas así como en caso de hipertensión y neurastenia. En experimentos en animales se observó con sobredosisificación intranquilidad, insomnio y disnea.

Como sales de metal alcalinotérreo se usan sales de calcio y/o magnesio, en este caso en particular sus carbonatos. Ha resultado especialmente ventajosa la composición de las sales de magnesio y calcio en la dolomita. El polvo de dolomita molido puede obtenerse por ejemplo como producto alimenticio puro en los Alpes de Berchtesgaden. Se sabe que la cal dolomita relaja la musculatura.

- 30 La dolomita pura contiene aproximadamente el 45,7 % de carbonato de magnesio y el 54,3 % de carbonato de calcio. Ésta puede recibirse por ejemplo de la empresa Schöndorfer Dolomitwerk, Oberjettenberg.

La combinación de los principios activos de *Salvia Miltiorrhizae* y *Fructus Schizandrae* con sales de magnesio y/o calcio muestra una acción inesperada en la apnea del sueño, la forma patológica del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido. Por lo tanto, esto podría sorprender tanto más, dado que (tal como se ha mencionado anteriormente) *Fructus Schizandrae* en caso de sobredosisificación causa intranquilidad, insomnio y disnea.

- 35 En una forma de realización preferente se usa una proporción de *Salvia Miltiorrhizae* o sus partes de planta en el intervalo del 40-80 % en peso, preferentemente del 50-70 % en peso y de manera especialmente preferente del 60 % en peso.

- 40 En otra forma de realización preferente, la proporción de *Fructus Schizandrae* o sus partes de planta asciende a del 10-50 % en peso, preferentemente del 20-40 % en peso y de manera especialmente preferente al 30 % en peso.

La proporción en peso de las plantas mencionadas anteriormente o sus partes de planta se mueve de manera óptima en un intervalo de aproximadamente 2:1 de *Salvia Miltiorrhizae* con respecto a *Fructus Schizandrae*.

- 45 En caso de que se use como sal de metal alcalinotérreo carbonato de magnesio y/o calcio, asciende su proporción en la composición total al 1-20 % en peso, preferentemente al 5-15 % en peso y de manera especialmente preferente al 10 % en peso. Como fuente para el carbonato de magnesio y/o calcio se usa preferentemente cal dolomita. Con respecto a las propiedades y origen de cal dolomita se remite a las realizaciones anteriores. Para más información sobre la cal dolomita usada de acuerdo con la invención se remite a la dirección de internet: <http://www.dolomitwerk.de> de Schöndorfer Dolomitwerk o la hoja de datos accesible públicamente n.º 30xx.05.

- 50 La composición de acuerdo con la invención se encuentra preferentemente en forma de una composición farmacéutica. En este caso, la composición farmacéutica contiene los componentes médicamente activos indicados anteriormente en las cantidades indicadas y adicionalmente uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticos.

Preferentemente, la composición se encuentra entonces en forma de un granulado con el que se rellenan cápsulas, en forma de un concentrado para la disolución en agua o en forma de comprimidos obtenidos mediante compresión

de granulados. Con respecto a detalles, de cómo pueden prepararse tales granulados, extractos etc., se remite a la información indicada a continuación.

5 La composición puede estar contenida en cápsulas de gelatina dura de ajuste a presión, al igual que en cápsulas de gelatina blanda que se preparan a partir de gelatina y un ablandador, tal como por ejemplo glicerol o sorbitol. Las cápsulas pueden contener los compuestos activos en forma sólida o líquida que pueden mezclarse con cargas, tales como por ejemplo lactosa, aglutinantes tales como por ejemplo almidones y/o lubricantes, tales como por ejemplo talco o estearato de magnesio y opcionalmente estabilizadores.

10 En cápsulas de gelatina blanda se usan los compuestos activos preferentemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, como por ejemplo en solución salina tamponada. Adicionalmente pueden añadirse estabilizadores.

15 Además, para la administración en forma líquida, por ejemplo en una cápsula de gelatina u otro vehículo adecuado, las preparaciones farmacéuticas pueden contener vehículos adecuados para la facilitación de la administración de los componentes activos. Por consiguiente, las preparaciones farmacéuticas pueden obtenerse para la administración oral mediante extracción de las partes de planta con un disolvente adecuado, tal como el experto conoce, preparación de un extracto seco, opcionalmente molienda del extracto resultante y procesamiento del extracto para obtener granulados tras la adición de coadyuvantes adecuados. Pueden rellenarse cápsulas directamente con los granulados así obtenidos o pueden comprimirse éstos para obtener comprimidos o centros de grageas.

20 Vehículos adecuados son en particular cargas tales como por ejemplo azúcar, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, al igual que aglutinantes, tales como por ejemplo almidón, usando por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatinas, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. En caso de que esto sea necesario, pueden añadirse disgregantes o agentes de disgregación, tales como por ejemplo los almidones mencionados
25 anteriormente e igualmente carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o sales del mismo, tal como por ejemplo alginato de sodio.

Los excipientes son sobre todo agentes de regulación de flujo y lubricantes, por ejemplo dióxido de silicio, talco, ácido esteárico y sales del mismo, tales como por ejemplo estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol.

30 Los centros de grageas o comprimidos se proporcionan con recubrimientos adecuados y en caso de que esto sea necesario, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas que contienen opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para generar recubrimientos o capas de cubierta que sean resistentes frente al ácido gástrico se usan disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como por ejemplo ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Preferentemente
35 se usan recubrimientos resistentes a los jugos gástricos de la serie de Eudragit®. A los recubrimientos de comprimidos o grageas pueden añadirse colorantes o pigmentos, por ejemplo para la mejor identificación.

La composición de acuerdo con la invención se encuentra en particular como composición farmacéutica, producto alimenticio dietético o como complemento alimentario. Como tal la ingestión de los ingredientes de las composiciones no se somete a ningún tipo de limitaciones legales, de modo que la composición puede usarse también en el sector de productos alimenticios.

40 De acuerdo con una forma de realización preferente, los componentes vegetales de acuerdo con la invención se encuentran en forma de granulado, ascendiendo la proporción en peso de material de partida vegetal con respecto al granulado a de 10:1 a 1:1, preferentemente a aproximadamente 5:1. La proporción en peso de partes de planta usadas en principio con respecto al granulado se determina de manera decisiva por el procedimiento de extracción de las primeras para la preparación de un extracto seco. En determinadas circunstancias se tiene en consideración también el procesamiento directo de los materiales de partida vegetales, por ejemplo tras la molienda de las sustancias de partida vegetales, representado esto sin embargo una alternativa menos preferente.

50 Una composición especialmente preferente de la presente invención contiene como componentes médicamente activos:

- | | | |
|----|--|--------------|
| a) | <i>Salvia Miltiorrhizae</i> o partes de planta de la misma | 60 % en peso |
| b) | <i>Fructus Schizandrae</i> o partes de planta de la misma | 30 % en peso |
| c) | cal dolomita | 10 % en peso |

55 Adicionalmente, tal como se mencionó anteriormente, pueden estar contenidos aún otros componentes, por ejemplo excipientes etc.

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de la composición definida anteriormente para el tratamiento

de la apnea del sueño, formas patológicas del ronquido, de trastornos del sueño condicionados por ronquido y al uso para la preparación de un complemento alimentario o de un producto alimenticio dietético.

5 De acuerdo con una forma de realización preferente, la composición contiene los componentes vegetales en forma de granulado y se administra en una cantidad de 1-3 g, preferentemente de aproximadamente 2 g/día (de componentes médicamente activos) a un paciente adulto.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición tal como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- 10 a) proporcionar *Salvia Miltiorrhizae* o partes de planta de la misma, *Fructus Schizandrae* o partes de planta de la misma y carbonato de magnesio y/o calcio;
 b) desmenuzar los componentes vegetales en un dispositivo adecuado;
 c) extraer los componentes vegetales, desmenuzados en b) con un disolvente adecuado;
 d) eliminar el disolvente para la preparación de un extracto seco;
 e) mezclar el extracto seco obtenido en la etapa d) con carbonato de magnesio y/o calcio y procesar la mezcla para obtener una composición administrable.

15 El experto en la técnica puede siempre variar las condiciones de preparación para obtener composiciones administrables. Las correspondientes instrucciones pueden encontrarse en particular en DAB 2004 o EAB 4ª edición, 7º suplemento. Otra correspondiente información técnica está contenida en libros técnicos de la tecnología farmacéutica, por ejemplo "Pharmazeutische Technologie", Rudolf Voigt, 9ª edición completamente revisada o "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición.

20 En una forma de realización preferente el disolvente es agua y la extracción de los componentes vegetales se realiza mediante cocción con baja presión.

En una variante del procedimiento se preparan a partir de los extractos secos preparados de cada material de partida vegetal respectivamente granulados que a continuación se mezclan entre sí y con las sales de metal alcalinotérreo o los extractos secos se mezclan en primer lugar con las sales y entonces se granulan.

25 A continuación se rellenan preferentemente cápsulas con la mezcla o se comprime ésta para obtener comprimidos.

En particular se consideran en la presente invención las siguientes etapas que se usan habitualmente para la preparación de concentrados de plantas.

1. Comprobación de los materiales de partida

30 Cada carga de los materiales de partida vegetales se somete a una cuarentena, se inspecciona y se le asigna una cifra tras la entrada. Tras el recorrido de la inspección con respecto a la calidad de la planta, la identificación de la planta, a la concentración de metales pesados, a la presencia de coleópteros y otras sustancias contaminantes y en casos especiales a los ingredientes activos, se sacan los materiales de partida vegetales de la cuarentena y se transportan al espacio de almacenamiento. Los materiales se limpian entonces manualmente y se eliminan todos los materiales exteriores para preparar el procesamiento posterior.

35 2. Extracción

Los ingredientes para una preparación predeterminada se combinan y se disponen en un recipiente grande de acero inoxidable que está relleno con agua y entonces se tratan *in situ* con una unidad de purificación de agua. Las hierbas se maceran durante un intervalo de tiempo predeterminado y el agua se calienta hasta una temperatura preajustada. Las hierbas se cuecen durante un intervalo de tiempo óptimo para extraer la mayor parte de los ingredientes sin sobrecocer a este respecto y sin destruir los ingredientes. La duración de cocción y las temperaturas son distintas para cada producto. En intervalos de tiempo distintos se registran el volumen y la temperatura de la disolución. Al inicio del procedimiento de calentamiento se agrupan aceites esenciales mediante un sistema de recuperación que está colocado en cada recipiente. Estos aceites se transportan durante el procedimiento de granulación de nuevo al producto.

45 3. Concentración

Cuando se alcanza la concentración de extracción óptima o cuando se agota el material de partida usado, se sacan las hierbas del aparato de extracción y el líquido se bombea directamente al aparato de condensación. Aquí se condensa éste mediante evaporación a vacío relativo a baja temperatura.

4. Granulación

50 Tras la evaporación a vacío se introduce bombeando el líquido espesado en una secadora a vacío y en una cámara de granulación. En este momento se pulveriza un polvo base o bien de almidón de patata o un polvo de los materiales de partida vegetales en las cámaras. Este material se mezcla con la pulverización de líquido (con la adición de metilcelulosa), de modo que se forman granulados. Al final de este procedimiento se introducen los

aceites esenciales agrupados en la fase de extracción en la cámara y se absorben por los granulados. Como alternativa puede encontrarse el extracto como extracto seco y puede granularse solo/mezclado con almidón, con agua (opcionalmente + metilcelulosa).

5. Envasado

5 Los granulados se envasan entonces y se empaquetan al calor en botellas de plástico (reciclables). Todos los procedimientos tras la extracción se realizan en una atmósfera de sala limpia. Básicamente son importantes las siguientes consideraciones con respecto a la concentración de los concentrados de plantas en los granulados:

10 Habitualmente se usan 250-500 g de materiales de partida vegetales para la generación de 100 g de concentrado. Esto da como resultado una proporción de concentración de 2,5:1 a 5:1 dependiendo de la fórmula especial o el material de partida vegetal individual. La mayor parte de las fórmulas se mueven en el intervalo de 3:1 a 4:1.

15 Aunque la mayor parte de los productos preparados mediante el procedimiento anterior son concentrados, se usan también algunas sustancias de partida de manera no concentrada, por ejemplo sustancias minerales, dado que éstas no pueden concentrarse más. Estos componentes se muelen para obtener polvos finos y entonces se añaden a las composiciones.

Con respecto a la dosificación se administran en la medicina china de manera clásica 10 g de la fórmula de partida no modificada al paciente. La dosificación de los concentrados asciende igualmente a aproximadamente 10 g por día, prefiriéndose dosis individuales de aproximadamente 3 g por día (3 veces).

La invención se ilustra a continuación por medio de un ejemplo y de las figuras adjuntas.

20 En las figuras se muestra:

la figura 1: el desarrollo de ronquido de 12 personas de experimentación en los días 0-5 tras la ingestión de una composición de acuerdo con la invención (evaluación propia);

la figura 2: el desarrollo de ronquido de las 12 personas de experimentación en total;

25 la figura 3: la evaluación de la pareja del desarrollo de ronquido de las personas de experimentación de las figuras 1 y 2;

la figura 4: la evaluación de la pareja del desarrollo de ronquido de las 12 personas de experimentación en total;

la figura 5: el desarrollo de la recuperación del sueño tras la ingestión de una composición de acuerdo con la invención (evaluación propia) en 12 personas de experimentación;

30 la figura 6: el desarrollo de la recuperación del sueño en total.

Ejemplo:

La actividad de la composición pudo demostrarse en un estudio. A este respecto se usó una composición con los siguientes ingredientes y procedimientos de preparación:

Como materiales de partida se proporcionan los componentes

- 35
- a) *Salvia Miltiorrhizae* o componentes de la misma, un 60 % en peso
 - b) *Fructus Schizandrae* o componentes de la misma, un 30 % en peso
 - c) cal dolomita, un 10 % en peso.

Los componentes vegetales (fármacos en bruto) se comprueban en primer lugar con respecto a impurezas (por ejemplo pesticidas, impurezas microbianas). Después se trituran mediante un dispositivo habitual.

40 Los componentes desmenuzados se mezclan con agua y se cuecen a baja presión. A este respecto se recogen los aceites esenciales volátiles y en la siguiente etapa de granulación se absorben conjuntamente de nuevo en la composición.

45 Después se elimina por evaporación el agua y el extracto seco se mezcla con poco agua y algo de almidón (aproximadamente del 5-10 % p/p de la misma planta) y se granula según procedimientos habituales. A continuación se rellenan cápsulas de gelatina dura con el granulado.

En este ejemplo corresponde la proporción en peso de fármaco en bruto con respecto al granulado a aproximadamente 5:1.

A los pacientes se les administra un número de cápsulas que corresponde aproximadamente a 2 g de composición

eficaz. La administración se realiza por ejemplo 30 min. antes de dormir.

A los pacientes con apnea y ronquido se les preguntó entonces durante un periodo de tiempo de una semana por la manifestación del ronquido nocturno y la recuperación del sueño antes o durante el tratamiento con la composición.

La encuesta se realizó en cuanto a los siguientes parámetros:

- 5 - manifestación del ronquido nocturno;
- sequedad de la boca tras despertarse;
- recuperación del sueño;
- cansancio y fatiga durante el día siguiente;
- pausas de respiración durante el sueño;
- 10 - compatibilidad de la composición.

Con respecto a la compatibilidad de la composición no se obtiene ningún punto de referencia para acciones no deseadas.

La evaluación se divide en una autoevaluación (figuras 1, 2, 5 y 6) y una evaluación de la pareja (figuras 3 y 4).

- 15 Claramente puede observarse como resultado del estudio y en todas las representaciones gráficas la reducción de la intensidad del ronquido y la recuperación mejorada del sueño. Un valor de 10 significa ronquido muy fuerte o recuperación del sueño muy mala y un valor de 0 se correlaciona con ronquido muy bajo o ninguno y recuperación del sueño muy buena.

- 20 Tal como es evidente a partir de la figura 1 pudo reducirse en algunos pacientes (aproximadamente el 50 %) en el intervalo de 6 días el desarrollo de ronquido hasta casi 0, es decir nada de ronquido o sólo muy bajo. También en todos los demás pacientes se produjo una clara reducción del ronquido. Se obtuvo como resultado un valor promedio de 1,5 tras 6 días de tratamiento, con un valor de partida de 8.

- 25 La evaluación de la pareja (figura 3) mostró igualmente una reducción muy clara del desarrollo de ronquido. También en este caso no se determinó para aproximadamente el 50 % de los pacientes nada de ronquido o sólo muy bajo. También en los demás pacientes se determinó una clara reducción del ronquido. Únicamente en caso de dos pacientes (5 y 11) se obtuvo como resultado únicamente una reducción más baja del ronquido. También en este caso muestran los valores promedios una clara reducción del ronquido desde el valor 8,1 hasta el valor 2,8.

Por último mostró también la recuperación del sueño una clara mejora tras la ingestión de la composición de acuerdo con la invención (véanse las figuras 5 y 6).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición, que comprende como componentes activos *Salvia Miltiorrhizae* o partes de planta de la misma, *Fructus Schizandrae* o partes de planta de la misma y una o varias sales de metal alcalinotérreo, en la que las sales de metal alcalinotérreo se seleccionan de sales de calcio y/o magnesio, preferentemente de carbonato de calcio y/o magnesio.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la proporción de *Salvia Miltiorrhizae* o sus partes de planta se encuentra en el intervalo del 40-80 % en peso, preferentemente en el intervalo del 50-70 % en peso y de manera especialmente preferente en el 60 % en peso y/o la proporción de *Fructus Schizandrae* o de sus partes de planta se encuentra en el intervalo del 10-50 % en peso, preferentemente en el intervalo del 20-40 % en peso y de manera especialmente preferente en el 30 % en peso.
3. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de carbonato de magnesio y/o calcio asciende al 1-20 % en peso, preferentemente al 5-15 % en peso y de manera especialmente preferente al 10 % en peso y/o como fuente para el carbonato de magnesio y/o calcio se usa cal dolomita.
- 15 4. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se encuentra en forma de un granulado con el que se rellenan cápsulas, en forma de un concentrado para la disolución en agua o en forma de comprimidos obtenidos a partir de la compresión de granulado.
5. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una composición farmacéutica, un producto alimenticio dietético o un complemento alimentario.
- 20 6. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que los componentes vegetales se encuentran en forma de granulado y la proporción en peso de material de partida vegetal con respecto al granulado asciende a de 10:1 a 1:1, preferentemente a aproximadamente 5:1.
7. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está compuesta de lo siguiente:
- 25
- | | | |
|----|--|--------------|
| a) | <i>Salvia Miltiorrhizae</i> o partes de planta de la misma | 60 % en peso |
| b) | <i>Fructus Schizandrae</i> o partes de planta de la misma | 30 % en peso |
| c) | cal dolomita | 10 % en peso |
8. Composición según una o varias de las reivindicaciones 1-7 para su uso para el tratamiento de apnea del sueño, formas patológicas del ronquido y de trastornos del sueño condicionados por ronquido.
- 30 9. Uso de la composición según una o varias de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un complemento alimentario o de un producto alimenticio dietético.
10. Uso según la reivindicación 8 o 9, en el que la composición contiene los componentes vegetales en forma de granulado y la composición se administra en una cantidad de 1-3 g, preferentemente de aproximadamente 2 g/día, a un paciente adulto.
- 35 11. Procedimiento para la preparación de una composición según una o varias de las reivindicaciones 1-7, que comprende las siguientes etapas:
- 40
- a) proporcionar *Salvia Miltiorrhizae* o partes de planta de la misma, *Fructus Schizandrae* o partes de planta de la misma y carbonato de magnesio y/o calcio;
 - b) desmenuzar los componentes vegetales en un dispositivo adecuado;
 - c) extraer los componentes vegetales, desmenuzados en b) con un disolvente adecuado;
 - d) eliminar el disolvente para la preparación de un extracto seco;
 - e) mezclar el extracto seco obtenido en la etapa d) con carbonato de magnesio y/o calcio y procesar la mezcla para obtener una composición administrable.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente es agua y la extracción de los componentes vegetales se realiza cociendo a baja presión.
- 45 13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que a partir de los extractos secos preparados se preparan respectivamente granulados que se mezclan a continuación o los extractos secos se mezclan en primer lugar con carbonato de magnesio y/o calcio y después se granulan y opcionalmente con la mezcla se rellenan cápsulas, se comprime para obtener comprimidos o se prepara como comprimidos bebibles.

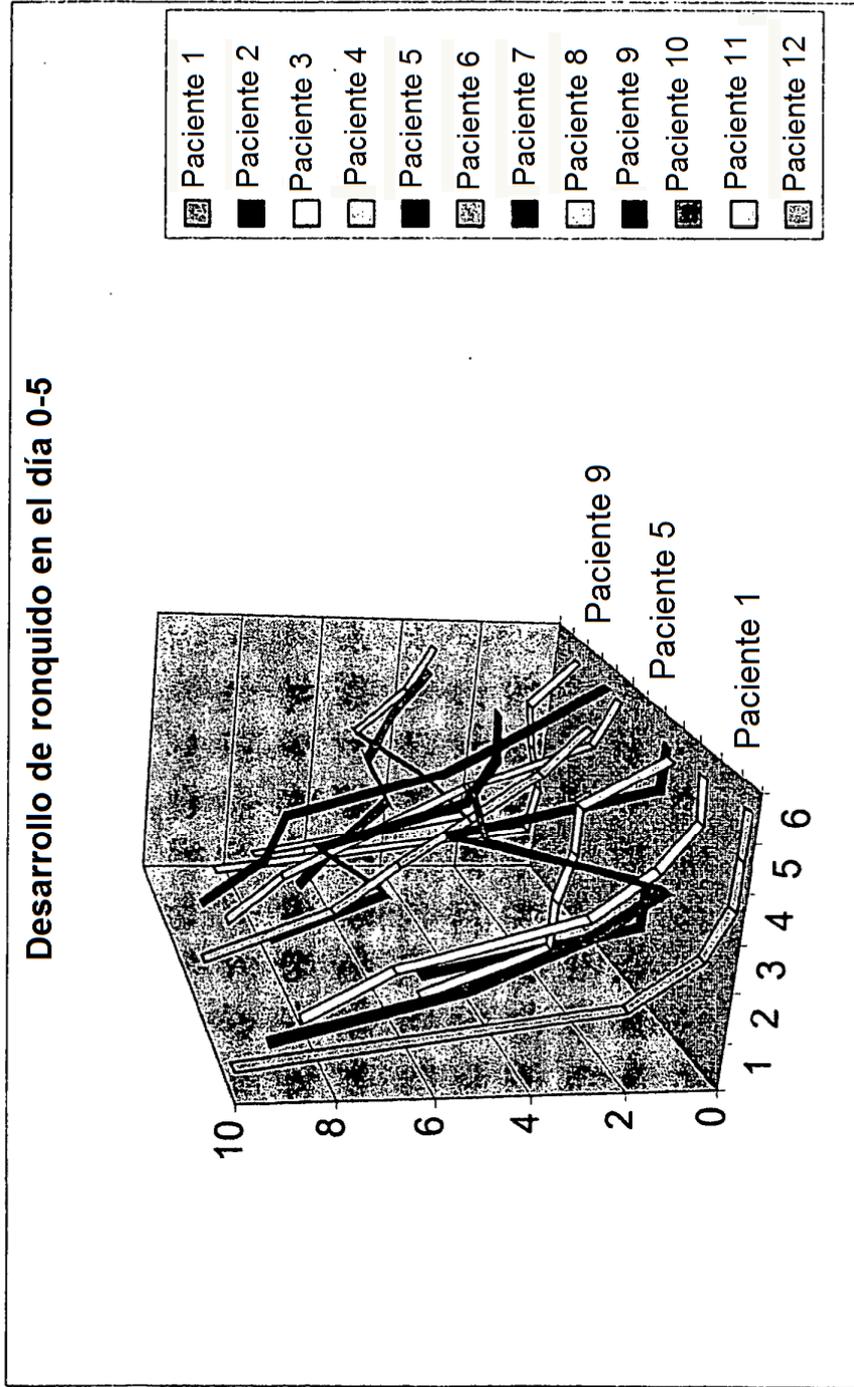


Fig. 1

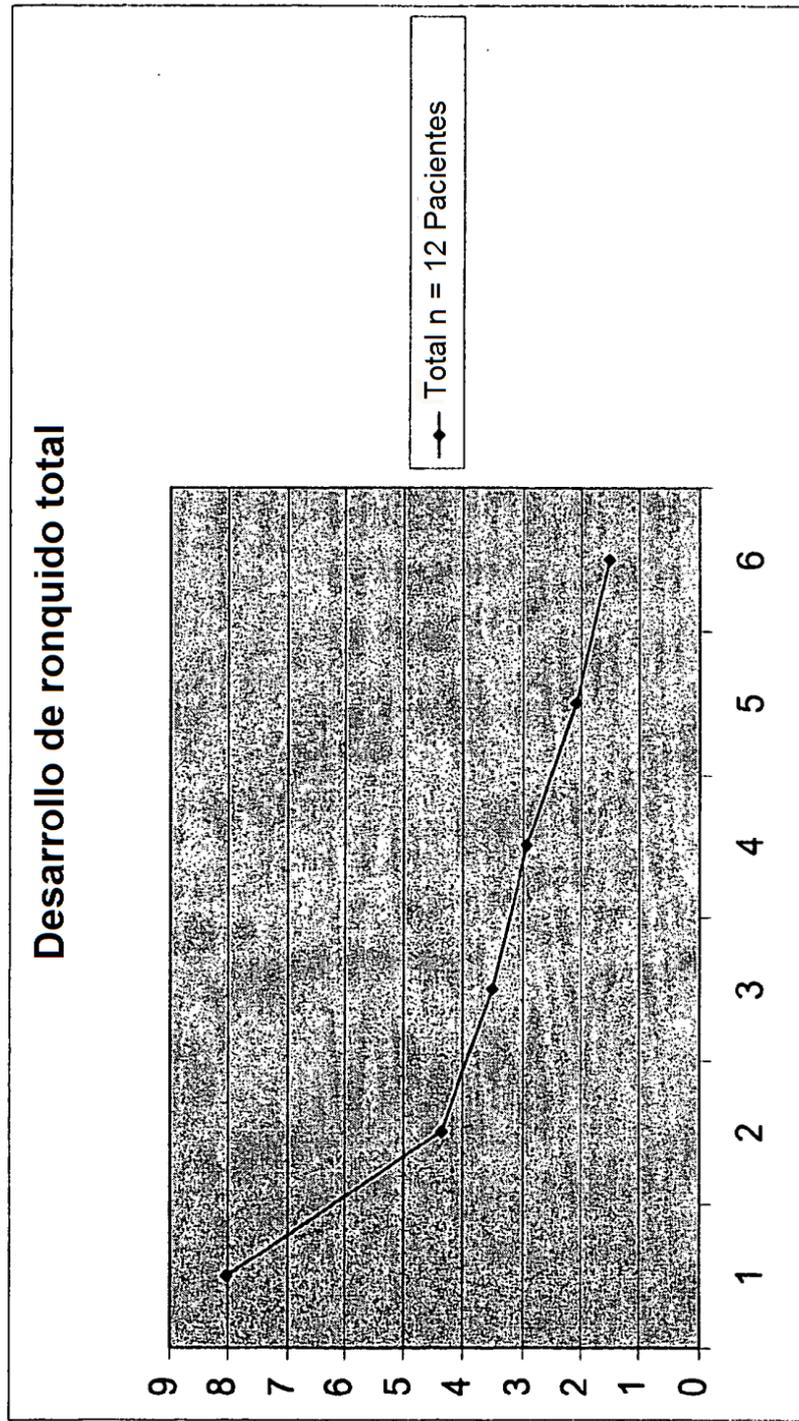


Fig. 2

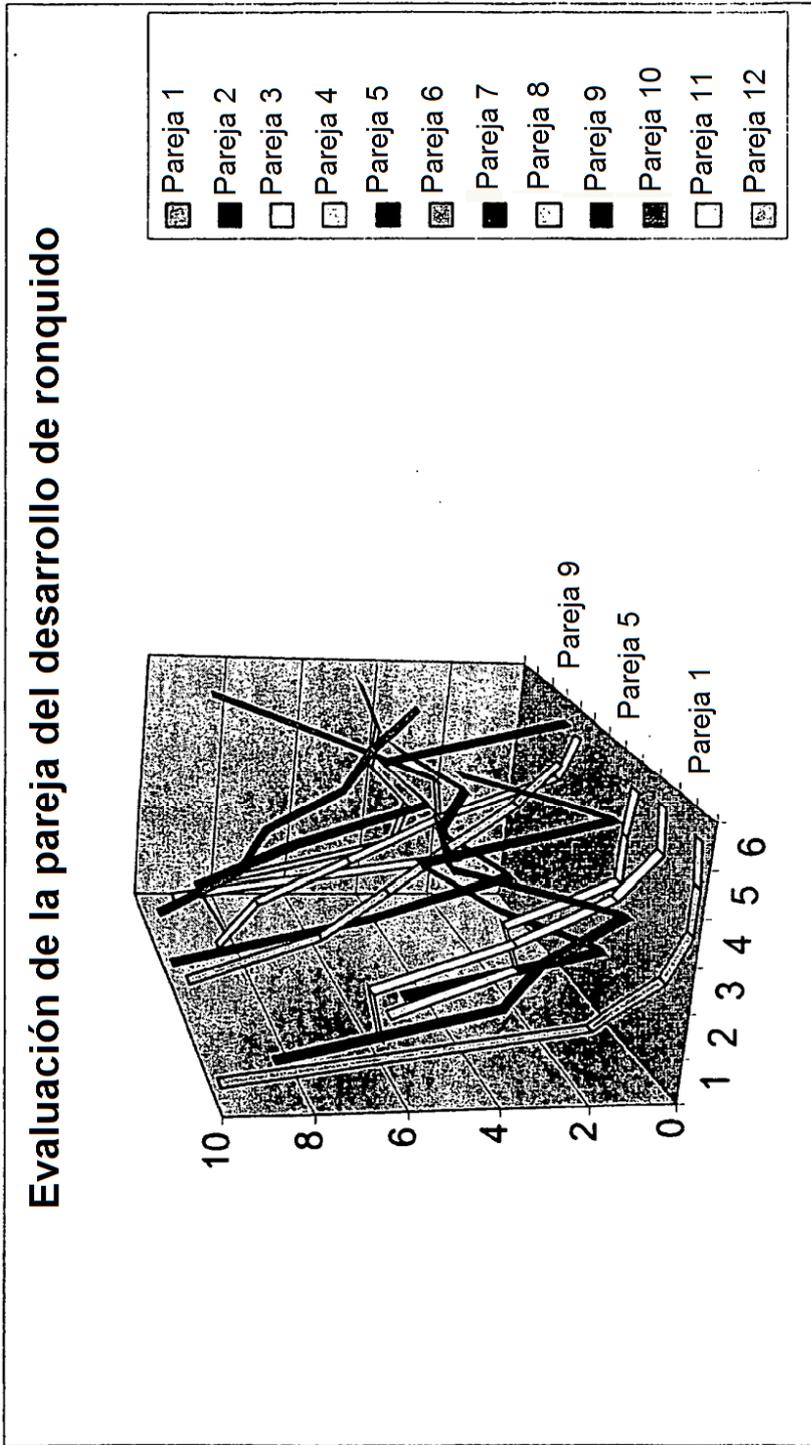


Fig. 3

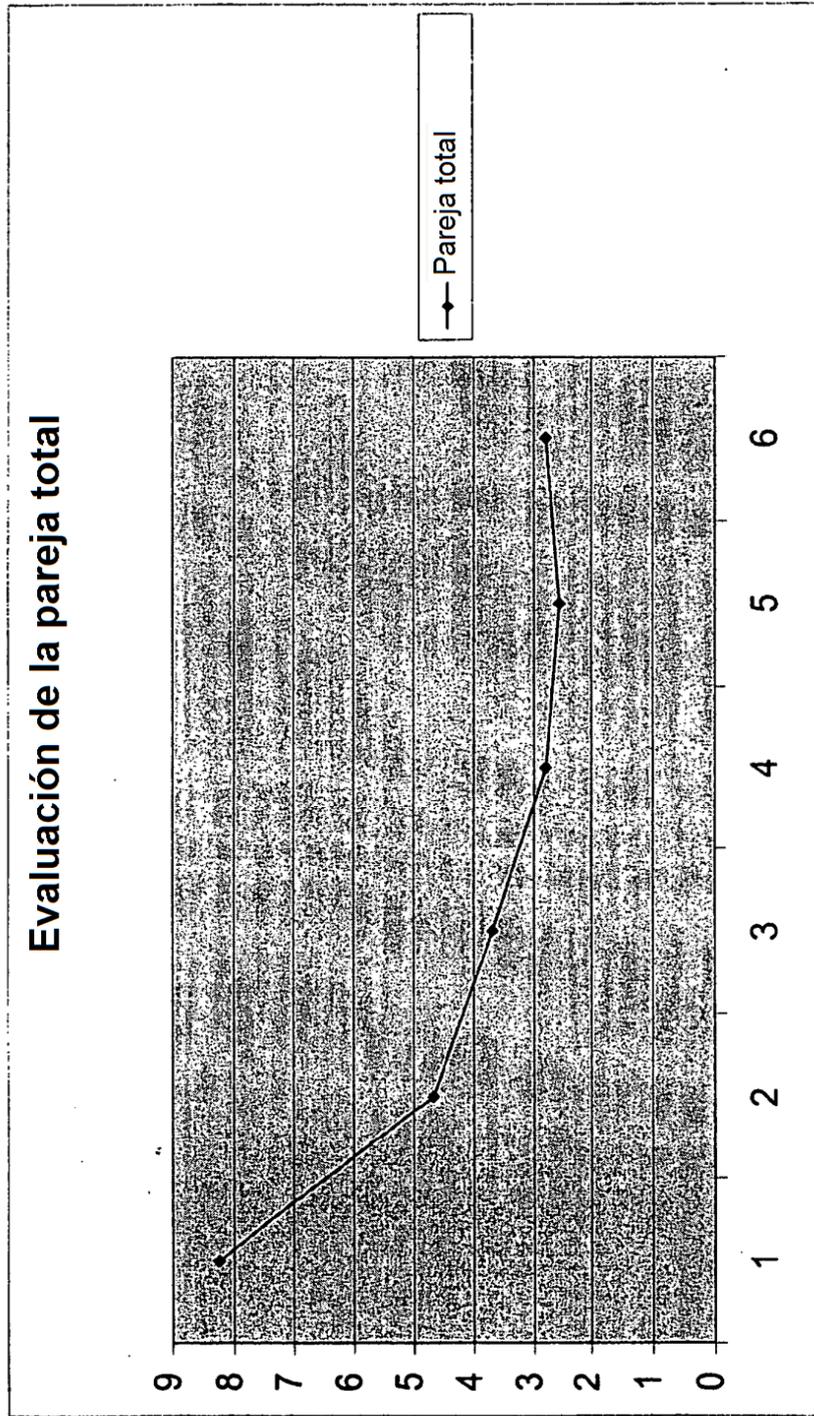


Fig. 4

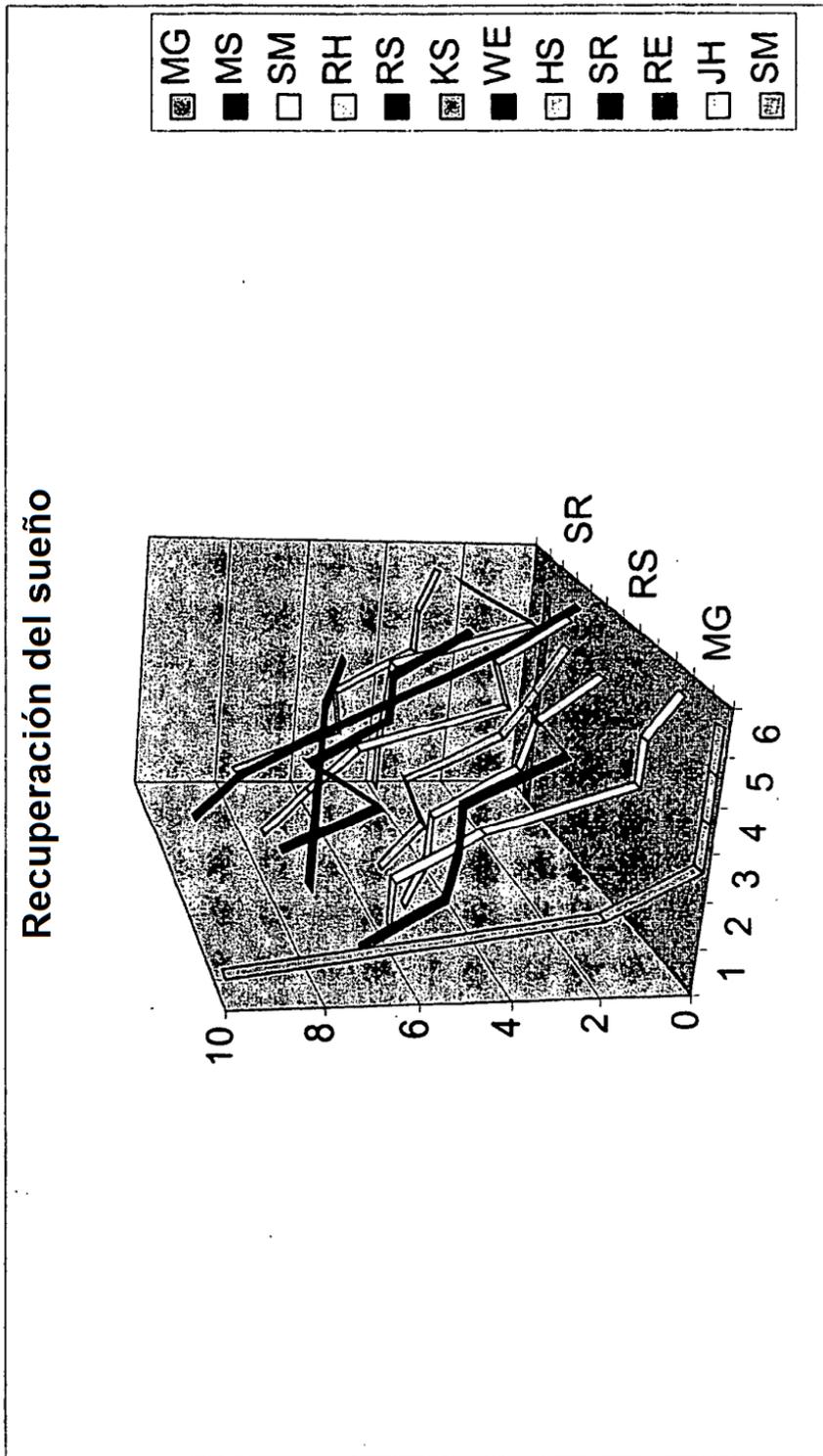


Fig. 5

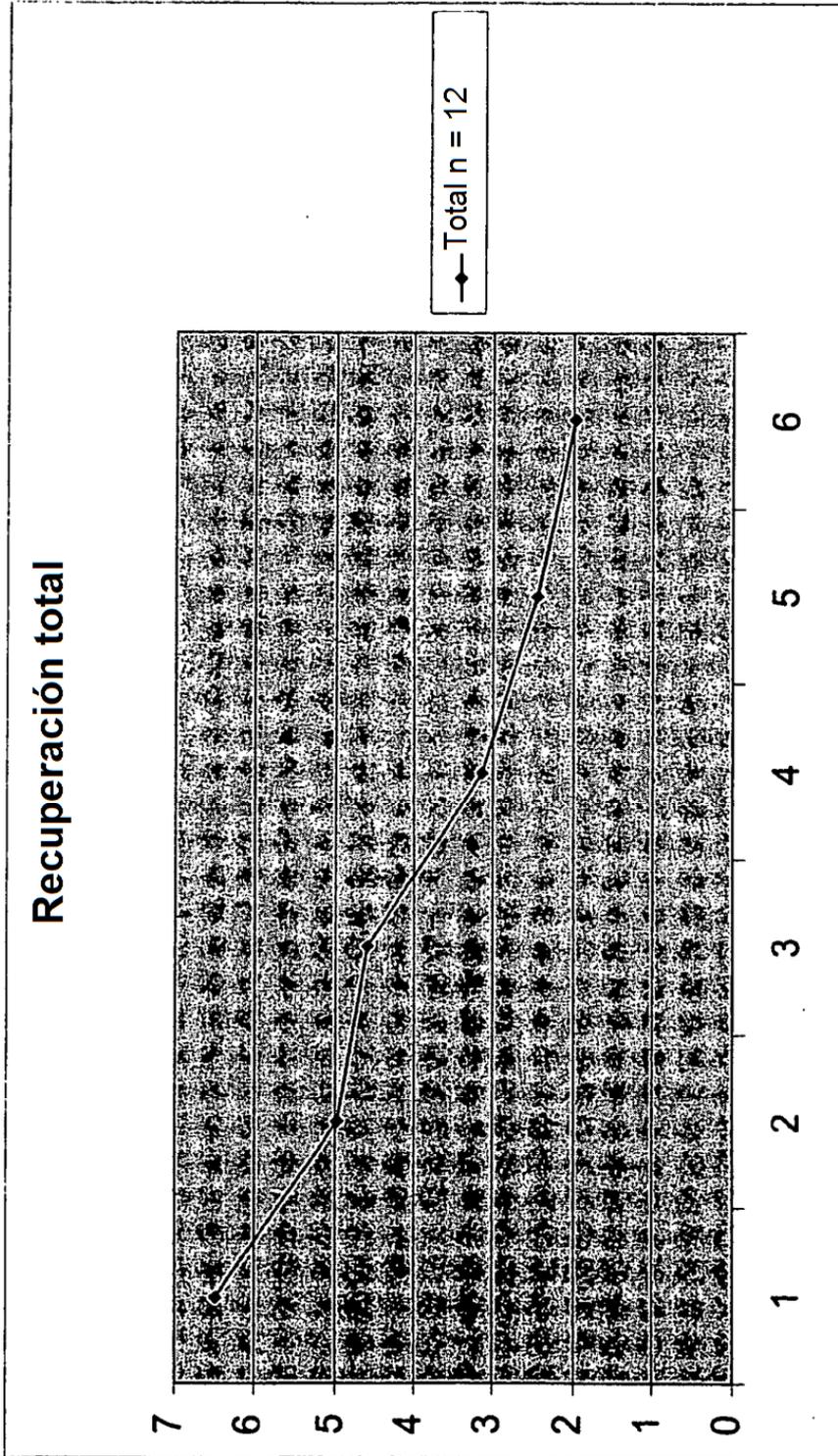


Fig. 6