

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 784**

51 Int. Cl.:

A61K 36/84 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2014** **E 14176927 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016** **EP 2974733**

54 Título: **Combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda para utilizar en el tratamiento de trastornos del sueño**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2017

73 Titular/es:
DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG
(100.0%)
Willmar-Schwabe-Strasse 4
76227 Karlsruhe, DE

72 Inventor/es:
DIMPFEL, WILFRIED y
NÖLDNER, MICHAEL

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 597 784 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

Combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda para utilizar en el tratamiento de trastornos del sueño

5 La presente invención se refiere al uso de una combinación de extracto de raíz de valeriana (extracto de raíces secas de *Valeriana officinalis*) y aceite de lavanda (aceite de los flores de *Lavandula officinalis*) para el tratamiento oral de trastornos del sueño.

La presente invención se refiere al uso de una combinación de aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana como somnífero de gran potencia. La combinación da lugar a una eficacia sinérgica, superaditiva en relación con la inducción y la profundidad del sueño.

10 El aceite de lavanda se fabrica con fines diversos y se utiliza, por ejemplo, en aromaterapia. Tradicionalmente, se le atribuye en este caso un efecto tranquilizante. Desde hace algunos años, está autorizada en Alemania una preparación especial, en forma de medicamento que se toma por vía oral, para el tratamiento de estados de inquietud asociados a la ansiedad (Lasea® de la Compañía Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG). El extracto de raíz de valeriana se utiliza tradicionalmente en caso de trastornos del sueño de origen nervioso y existe igualmente
15 en forma de medicamento (por ejemplo, Baldiparan® Forte para la noche, de la Compañía Pfizer Consumer Healthcare GmbH).

De hecho, se han notificado ya los posibles efectos biológicos o farmacológicos del aceite de lavanda para el tratamiento de trastornos del sueño, aunque no existen hasta la fecha estudios clínicos confirmados para esta aplicación. No se ha descrito hasta el momento una combinación con extracto de raíz de valeriana para mejorar el
20 sueño. Todavía más sorprendente resultó el hallazgo de que el aceite de lavanda, debido a una acción propia extremadamente débil, es capaz de reforzar o potenciar de forma extraordinaria el efecto del extracto de raíz de valeriana. En el marco de ensayos con un objetivo final distinto se observaron indicios de la presencia de una acción superaditiva y potenciadora de este tipo en el curso de investigaciones de radio-electroencefalografía (Tele-Stereo EEG) en ratas.

25 Los medicamentos disponibles actualmente para el tratamiento de trastornos del sueño tienen un amplio espectro de efectos secundarios (dependencia y desarrollo de tolerancia en el caso de las benzodicepinas).

Existe, por consiguiente, una demanda importante de opciones mejoradas de tratamiento de los trastornos del sueño, ya sea como medicamentos o complementos alimenticios, con una buena eficacia y un índice de efectos secundarios lo más bajo posible. Con la administración de una sustancia natural o una combinación de sustancias
30 naturales cabe esperar una reducida incidencia de efectos secundarios de este tipo.

Esta tarea se resuelve, sorprendentemente, con el uso de aceite de lavanda en combinación con el extracto de raíz de valeriana.

La invención se refiere a la combinación que comprende un contenido de extracto de raíz de valeriana (extracto de raíces secas de *Valeriana officinalis*) y aceite de lavanda (aceite de flores de *Lavandula officinalis*), de uso oral para
35 el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sueño, en la que el extracto de raíz de valeriana se prepara por extracción con etanol acuoso o metanol acuoso, en donde se utilizan en la extracción etanol y agua en una proporción en volumen de 30/70 a 90/10, o metanol y agua en una proporción en volumen de 40/60 a 55/45. De manera opcional, la combinación puede contener otras sustancias naturales o extractos de origen vegetal, pero preferiblemente no comprende otros extractos vegetales y/o aceites vegetales y/u otras sustancias medicamentosas activas (principios activos). La combinación que comprende extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda para
40 usar en el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sueño se puede presentar como una forma de dosificación, es decir, en forma de un medicamento o complemento alimenticio, o en forma de dos medicamentos o complementos alimenticios separados que contienen respectivamente el extracto de raíz de valeriana o el aceite de lavanda. En el caso en que el extracto de raíz de valeriana y el aceite de lavanda están respectivamente en formas de dosificación separadas, por ejemplo, en forma de un medicamento o de un complemento alimenticio, éstos se pueden
45 administrar simultáneamente o de manera consecutiva en el tiempo, es decir, el extracto de raíz de valeriana en primer lugar y, a continuación, el aceite de lavanda, o el aceite de lavanda en primer lugar y, seguidamente, el extracto de raíz de valeriana. La secuencia temporal de administración no debe ser mayor de una hora, preferiblemente no mayor de 30 minutos y, en especial, no mayor de 10 minutos. Preferiblemente, también en el
50 caso de la administración por separado, el extracto de raíz de valeriana y el aceite de lavanda se administran de forma simultánea o casi simultánea, es decir, en el plazo de pocos minutos (hasta 10 minutos).

Las realizaciones siguientes hacen referencia al uso oral, según la invención, de la combinación que comprende extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda y, eventualmente, coadyuvantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico o del consumo, es decir, en un medicamento o alimento.

55 Ensayos *in vivo* en la rata muestran resultados que confirman la superioridad de una combinación de aceite de lavanda con un extracto de raíz de valeriana. El efecto sinérgico y superaditivo que se detectó de manera

sorprendente se documentó *in vivo* en la rata y, seguidamente, se verificó en pacientes individuales afectados por trastornos del sueño.

Breve descripción de los dibujos

5 Fig. 1 Evolución en el tiempo de las ondas theta durante 5 horas después de la administración de los componentes aislados (80 mg/kg de extracto de raíz de valeriana; 80 mg/kg de aceite de lavanda), en comparación con la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda (80 mg/kg + 80 mg/kg) en la rata. El eje “y” muestra la densidad de potencia en % de variación con respecto al valor inicial, determinado 45 minutos antes de la administración. Se aprecia que los dos componentes, administrados por separado, no ejercen ningún efecto sobre esta frecuencia durante la primera hora, en tanto que la combinación ya es eficaz. La acción sinérgica es superaditiva.

10 Fig. 2 Evolución en el tiempo de las ondas alfa 2 durante 5 horas después de la administración de los componentes aislados (80 mg/kg de extracto de raíz de valeriana; 80 mg/kg de aceite de lavanda), en comparación con la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda (80 mg/kg + 80 mg/kg) en la rata. El eje “y” muestra la densidad de potencia en % de variación con respecto al valor inicial, determinado 45 minutos antes de la administración. Tal como se ha descrito para las ondas theta, en la primera hora siguiente a la administración se genera un efecto superaditivo.

15 Fig. 3 Evolución en el tiempo de las ondas beta 1 durante 5 horas después de la administración de los componentes aislados (80 mg/kg de extracto de raíz de valeriana; 80 mg/kg de aceite de lavanda), en comparación con la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda (80 mg/kg + 80 mg/kg) en la rata. El eje “y” muestra la densidad de potencia en % de variación con respecto al valor inicial, determinado 45 minutos antes de la administración. Tal como se ha descrito ya para las ondas theta y alfa 2, en la primera hora siguiente a la administración se genera una acción superaditiva.

20 Fig. 4 Evolución en el tiempo de la potencia eléctrica de todos los campos de frecuencia durante 5 horas después de la administración del vehículo (metilcelulosa) en cuatro regiones cerebrales: corteza frontal, hipocampo, cuerpo estriado y formación reticular. Los seis campos de frecuencia, a saber, delta (δ), theta (θ), alfa 1 (α_1), alfa 2 (α_2), beta 1 (β_1) y beta 2 (β_2), se documentan en la abscisa.

25 Fig. 5 Evolución en el tiempo de la potencia eléctrica de todos los campos de frecuencia durante 5 horas después de la administración de 80 mg/kg de extracto de raíz de valeriana solo en cuatro regiones cerebrales: corteza frontal, hipocampo, cuerpo estriado y formación reticular. Los seis campos de frecuencia, a saber, delta (δ), theta (θ), alfa 1 (α_1), alfa 2 (α_2), beta 1 (β_1) y beta 2 (β_2), se documentan en la abscisa. La significación estadística en comparación con el control (vehículo) se indica con asteriscos; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

30 Fig. 6 Evolución en el tiempo de la potencia eléctrica de todos los campos de frecuencia durante 5 horas después de la administración de 80 mg/kg de aceite de lavanda solo en cuatro regiones cerebrales: corteza frontal, hipocampo, cuerpo estriado y formación reticular. Los seis campos de frecuencia, a saber, delta (δ), theta (θ), alfa 1 (α_1), alfa 2 (α_2), beta 1 (β_1) y beta 2 (β_2), se documentan en la abscisa. La significación estadística en comparación con el control (vehículo) se indica con asteriscos; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

35 Fig. 7 Evolución en el tiempo de la potencia eléctrica de todos los campos de frecuencia durante 5 horas después de la administración de la combinación de 80 mg/kg de extracto de raíz de valeriana y 80 mg/kg de aceite de lavanda en cuatro regiones cerebrales: corteza frontal, hipocampo, cuerpo estriado y formación reticular. Los seis campos de frecuencia, a saber, delta (δ), theta (θ), alfa 1 (α_1), alfa 2 (α_2), beta 1 (β_1) y beta 2 (β_2), se documentan en la abscisa. La significación estadística en comparación con el control (vehículo) se indica con asteriscos; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

40 De forma sorprendente, en ensayos de las variaciones de las frecuencias del EEG de la rata se observó, en comparación con la administración única de extracto de raíz de valeriana, un incremento claramente mayor de la potencia espectral después de la combinación con aceite de lavanda, incremento que es beneficioso en el tratamiento de los trastornos del sueño, dado que el aumento de esas frecuencias se correlaciona con la profundidad del sueño. La administración de vehículo solo no originó ninguna variación de la potencia eléctrica (Fig. 4).

45 La Fig. 1 muestra las variaciones en el tiempo de las frecuencias EEG theta tras la administración por vía oral de diferentes dosificaciones de aceite de lavanda o extracto de raíz de valeriana solos y combinados. En ensayos anteriores, se demostró que las ondas theta y beta 1 del EEG representan principalmente la profundidad del sueño (Dimpfel W, Hofmann H-C, Documentación multidimensional del sueño, basada en el análisis de frecuencias (Mehrdimensionale Dokumentation des Schlafes auf der Grundlage der Frequenzanalyse), en Mayer G (editores). *Jahrbuch Schlafmedizin Deutschland* 1994; MMV Verlag, Múnich). Aun cuando el aceite de lavanda administrado de forma aislada apenas provoca un aumento de las frecuencias theta, se observa que supera de manera masiva el efecto también reducido del extracto de raíz de valeriana, a pesar de su dosis mayor y, por tanto, se alcanza una mayor profundidad del sueño. Las frecuencias alfa 2 también varían de manera análoga (Fig. 2). Lo mismo es aplicable a la frecuencia beta 1, que es importante para la profundidad del sueño. Tal como se muestra en la Fig. 3,

5 el efecto de la combinación supera claramente la acción de ambos preparados por separado, cuando prácticamente no se aprecia apenas efecto alguno tanto del extracto de raíz de valeriana como del aceite de lavanda. Esta acción sinérgica se ha podido confirmar en pacientes individuales con trastornos del sueño. Estos resultados demuestran que la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda da lugar a un remedio natural muy potente para el tratamiento de los trastornos del sueño, con un bajo potencial de efectos secundarios.

10 En una realización preferida, los trastornos del sueño se seleccionan de trastornos para conciliar y mantener el sueño (G47.0 según CIE-10), trastornos del ritmo de sueño-vigilia (G47.2 según CIE-10), apnea del sueño (G47.3 según CIE-10), insomnio no orgánico (F51.0 según CIE-10), trastorno no orgánico del ritmo de sueño-vigilia (F51.2 según CIE-10), sonambulismo (F51.3 según CIE-10), terrores nocturnos (F51.4 según CIE-10), así como pesadillas (F51.5 según CIE-10).

15 Según la invención, se utiliza aceite de lavanda en combinación con extracto de raíz de valeriana. En este contexto, los dos componentes, aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana, se pueden administrar mezclados en una forma de dosificación (preparado combinado) o como formas de dosificación separadas. En ambos casos, la preparación puede contener coadyuvantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico o del consumo. En una realización preferida, la combinación no contiene otros extractos vegetales y/o aceites vegetales y/o sustancias farmacéuticamente activas (principios activos) adicionales.

20 El extracto de raíz de valeriana que contiene la combinación utilizada según la invención se prepara, preferiblemente, a partir de raíces secas de *Valeriana officinalis*. La preparación del extracto se lleva a cabo con etanol acuoso o con metanol acuoso como disolvente de extracción, utilizando etanol y agua en una proporción de volumen de 30/70 a 90/10, o metanol y agua en una proporción de volumen de 40/60 a 55/45.

25 En una realización preferida, se usa como extracto de raíz de valeriana un extracto seco de raíz de valeriana. (Según la Farmacopea Europea, un extracto seco tiene una pérdida por desecación o un contenido de agua menor de 5%). El extracto seco de raíz de valeriana contiene preferiblemente al menos 0,25% en peso de ácidos sesquiterpénicos (suma de ácido valerénico, ácido hidroxivalerénico y ácido acetoxivalerénico, calculados como ácido valerénico) y, por lo tanto, cumple las especificaciones de la Farmacopea Europea, Edición 8.0. En una realización preferida adicional, la proporción en peso de ácido valerénico a ácido acetoxivalerénico es de al menos 2/1.

30 El aceite de lavanda que contiene la combinación según la invención citada anteriormente se obtiene, preferiblemente, según la monografía de la Farmacopea Europea, Edición 8.0 "Aceite de Lavanda" por destilación por vapor de agua a partir de flores de *Lavandula officinalis* y, en caso necesario, purificado por una destilación adicional. En una realización preferida, el aceite de lavanda contiene 20,0% en peso a 45,0% en peso de linalool y 25,0% en peso a 47,0% en peso de acetato de linalilo, así como un máximo de 1,0% en peso de limoneno, como máximo 2,5% en peso de 1,8-cineol, 0,1% en peso hasta 5,0% en peso de 3-octanona, como máximo 1,2% en peso de canfor, 0,1% en peso a 8,0% en peso de terpinen-4-ol, al menos 0,2% en peso de acetato de lavandulilo, al menos 0,1% en peso de lavandulol y como máximo 2,0% en peso de alfa-terpineol y cumple, por lo tanto, las especificaciones de la Farmacopea Europea, Edición 8.0.

35 De acuerdo con la invención, el aceite de lavanda y el extracto de raíz de valeriana se pueden utilizar también en forma de preparados altamente purificados. La producción de estos preparados se lleva a cabo de manera en sí conocida.

40 Los medicamentos o complementos alimenticios que contienen aceite de lavanda en combinación con extracto de raíz de valeriana como componentes activos (preparados de combinación) o las formas de dosificación separadas que contienen, respectivamente, sólo aceite de lavanda o extracto de raíz de valeriana como componentes activos, se administran por vía oral.

45 Para su administración, el medicamento o complemento alimenticio que contienen como componente activo la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda o que contienen por separado el extracto de raíz de valeriana o el aceite de lavanda, se pueden formular, por ejemplo, como forma de dosificación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, gragea, pellet (bolitas), granulado, supositorio) o como forma de dosificación líquida (solución, emulsión, suspensión), en donde el principio activo puede estar combinado opcionalmente con adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

50 Si el medicamento o complemento alimenticio se presentan en forma de administración oral, contiene, preferiblemente, una combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda en una proporción en peso de 12,5:1 a 1:2,5, preferiblemente 7:1 a 1:1. Existe la posibilidad de otras proporciones.

55 El medicamento o complemento alimenticio que contienen aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana como componentes activos se preparan normalmente según métodos actuales de producción y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

Las formas de dosificación sólidas pueden contener, además de la sustancias activas (componentes activos), coadyuvantes utilizados habitualmente en farmacia y en la tecnología de productos de consumo. Cargas

frecuentemente empleadas son, por ejemplo, azúcar (lactosa, sacarosa), alcoholes de azúcar (manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, isomaltol), almidones y celulosa. Adicionalmente, pueden contener otros coadyuvantes tecnológicamente necesarios tales como, por ejemplo, aglutinantes (gelatina, goma arábiga, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona), agentes reguladores de fluidez (dióxido de silicio altamente dispersado, dióxido de silicio precipitado), aceleradores de la desintegración (croscarmelosa, crospovidona), lubricantes (estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo).

Para facilitar la ingesta y enmascarar cualquier sabor u olor desagradables, las formas sólidas (por ejemplo, comprimidos) pueden estar recubiertos con agentes de recubrimiento usados habitualmente. Para el recubrimiento se pueden usar soluciones de azúcares o alcoholes de azúcar; asimismo, se pueden preparar grageas. De manera alternativa, las formas sólidas pueden estar recubiertas con una película de polímero, preparando de este modo comprimidos recubiertos con película. Estas películas están compuestas por lo general por un polímero de recubrimiento (por ejemplo, hidroxipropil-metilcelulosa), plastificante (por ejemplo, polietilenglicol, glicerol, citrato trietilico, triacetato de glicerol), antiadherente (por ejemplo, talco, monoestearato de glicerol), antiespumante (polidimetilsiloxano) y pigmentos colorantes orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, óxido de hierro, dióxido de titanio, carmín).

Con el fin de evitar una desintegración excesivamente rápida de la forma de administración sólida tras la ingesta, unida a una sensación desagradable de sabor u olor debida a un incremento de la regurgitación, la forma de administración sólida puede estar provista de un recubrimiento que impida la degradación en el estómago y determine la liberación del principio activo en el intestino. Normalmente, se utilizan para este objetivo polímeros de recubrimiento insolubles en los jugos gástricos y solubles en el medio intestinal tales como, por ejemplo, coetilacrilato del ácido poli(metacrílico) o schellack.

Una realización preferida adicional de la invención consiste en el uso de cápsulas como formas de dosificación. Las cápsulas tienen la ventaja de que pueden contener en su interior muy diversas sustancias en forma sólida o líquida, en cantidades variables. En el caso de las cápsulas citadas, existen dos realizaciones diferentes, a saber, cápsulas duras, formadas por dos partes que, para el cierre, se encajan una en la otra una vez rellenas, y cápsulas blandas que se conforman, se rellenan y se cierran en una sola etapa de trabajo. Las cápsulas duras están compuestas habitualmente por gelatina o almidón modificado y son adecuadas para ser rellenas con materiales sólidos o líquidos. En este último caso, la costura de la cápsula se provee, después del cierre, de un precinto para evitar la fuga del contenido. Las cápsulas blandas están formadas generalmente por gelatina o una mezcla de carragenina y almidón modificado y se rellenan con contenidos líquidos en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones.

Las dispersiones líquidas para administrar por vía oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

Además de agua, el jarabe puede contener como disolvente azúcar (por ejemplo, sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), agentes solubilizadores (glicerol, propilenglicol) y otros coadyuvantes (conservantes, agentes acidificantes, sustancias aromáticas).

La dosificación del medicamento o complemento alimenticio comprende, preferiblemente, 80 a 600 mg de extracto de raíz de valeriana, de forma especialmente preferida, 250 a 500 mg, en combinación con 40 a 200 mg, de forma especialmente preferida, 40 a 80 mg de aceite de lavanda por dosis unitaria. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, una a tres veces al día, preferiblemente una a dos veces al día. Una combinación preferida comprende 250 a 500 mg de extracto de raíz de valeriana y 40 a 80 mg de aceite de lavanda por dosis unitaria. Una combinación especialmente preferida comprende 500 mg de extracto de raíz de valeriana y 80 mg de aceite de lavanda o 250 mg de extracto de raíz de valeriana y 40 mg de aceite de lavanda.

Si se utilizan extractos adicionales, se debe adaptar la cantidad empleada de manera conocida por el experto.

La combinación utilizada según la invención se puede usar tanto como medicamento como en forma de complemento alimenticio. Por complemento alimenticio se entienden particularmente complementos dietéticos, suplementos alimenticios así como "nutrición médica" ("*medical food*" en inglés, en el original) y "suplementos dietéticos".

Procedimientos experimentales

1. Tiempo de sueño inducido por pentobarbital en el ratón

Para comprobar la influencia del aceite de lavanda (preparado según el Ejemplo 2), del extracto de raíz de valeriana (preparado según el Ejemplo 1), o de la combinación de ambas sustancias sobre el sueño en ratones, se eligió el modelo del tiempo de sueño inducido por pentobarbital. Para ello, los animales se tratan con las sustancias de prueba y, a continuación, se administra pentobarbital para medir si se modifica el tiempo de sueño inducido. Las sustancias de prueba sedantes prolongan el tiempo de sueño inducido por pentobarbital.

Las variaciones del tiempo de sueño se determinaron tras la administración de gel de agarosa (control) o de aceite de lavanda, extracto de raíz de valeriana o aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana como combinación.

Para los experimentos se utilizaron 32 ratones NMRI machos, del criador Janvier, LaGenest, Francia, después de un periodo de aclimatación de al menos una semana. El ensayo propiamente dicho se inició con el tratamiento de los ratones por vía oral con las sustancias de control o de prueba (aceite de lavanda, extracto de raíz de valeriana o la combinación de ambos). Una hora más tarde, todos los animales experimentales recibieron la administración intraperitoneal de 45 mg/kg de pentobarbital para inducir el sueño. Los ratones fueron vigilados a intervalos regulares y cuando se determinó que estaban sedados, se comprobó el reflejo de enderezamiento (los animales se colocan sobre el lomo y cuando permanecen inmóviles, se define como sueño/sedación), y se estableció la hora de inicio del sueño. Cuando termina la sedación y los animales se despiertan, se dan la vuelta y vuelven a la posición ventral. Este momento del despertar se documentó igualmente. El periodo comprendido entre el inicio del sueño y el despertar es el tiempo de sueño. Dos horas después del inicio individual del sueño, finalizó el estudio. En los animales que durmieron durante más tiempo, la duración del sueño se estableció en dos horas.

La administración de extracto de raíz de valeriana o aceite de lavanda solos no produce variaciones del tiempo de sueño inducido por pentobarbital. Por el contrario, la administración de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda provoca una prolongación altamente significativa del tiempo de sueño (Tabla 1).

Tabla 1: Tiempo de sueño inducido por pentobarbital tras la administración de gel de agarosa (control) o de aceite de lavanda, extracto de raíz de valeriana o aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana combinados.

Sustancia	Dosis mg/kg	Tiempo de sueño (minutos)
Control		46,9 ± 21
Extracto de raíz de valeriana	80	38,4 ± 27
Aceite de lavanda	80	57,4 ± 23
Extracto de raíz de valeriana + aceite de lavanda	80 + 80	90,8 ± 32*

*p<0,01, test t

2. Radio-electroencefalografía (Tele-Stereo-EEG) en la rata

Las variaciones de las frecuencias de EEG se determinaron después de la administración de metilcelulosa (control) o de aceite de lavanda (preparado según el Ejemplo 2), extracto de raíz de valeriana (preparado según el Ejemplo 1), o aceite de lavanda y extracto de raíz de valeriana combinados.

Los ensayos se llevaron a cabo de manera análoga al método descrito por W. Dimpfel (Dimpfel W: Preclinical data base of pharmaco-specific rat EEG fingerprints (Tele-Stereo-EEG), *Eur J Med Res* (2003) 8:199-207) de la forma siguiente: Ocho ratas Fischer-344 machos adultas (adaptadas al ciclo día-noche) recibieron a la edad de 6 meses la implantación de 4 electrodos concéntricos bipolares junto con una micro-clavija sobre una placa de base común. La clavija sirvió para recibir la señal de un emisor de 4 canales para la transmisión telemétrica de los potenciales de campo derivados de la corteza frontal, el hipocampo, el cuerpo estriado y la formación reticular. En un sistema informático (Software "EEG-Analyse", Sistema Operativo OS Science, Laborrechner "Lab Team" de la Compañía MediSyst, Linden, Alemania) las señales se sometieron a una transformada rápida de Fourier en tiempo real y se calcularon los espectros de potencia cada 60 minutos. La división de los espectros en 6 campos de frecuencia diferentes permitió detectar variaciones fármaco-específicas con respecto a los respectivos valores iniciales, medidos antes de la administración, dentro de estas bandas de frecuencia.

Los preparados se administraron por vía oral 45 minutos después del inicio de las mediciones (valor inicial). Cinco minutos más tarde, se reanudaron las mediciones y se llevaron a cabo análisis continuos durante al menos 5 horas, que se recopilaron en periodos de 60 minutos. Los preparados de prueba se administraron en diferentes combinaciones. La serie experimental comenzó con la administración de metilcelulosa (control), que no dio lugar a ninguna modificación apreciable.

La comparación estadística de los ensayos con respecto a los resultados medidos tras la administración de metilcelulosa se efectuó de acuerdo con Wilcoxon, Mann y Whitney, usando como variables las modificaciones de las bandas de frecuencia en todas las regiones del cerebro.

La administración de metilcelulosa apenas produjo variaciones de la potencia eléctrica (μV^2) en comparación con los valores de la fase previa (Fig. 4). La administración de extracto de raíz de valeriana o aceite de lavanda solos provocó variaciones muy débiles, escasamente mensurables de la potencia espectral, que igualmente fueron detectables a partir de la segunda hora después de la administración (Figs. 1, 2, 3 y 5 y 6).

Por el contrario, la administración de aceite de lavanda en combinación con extracto de raíz de valeriana generó variaciones estables muy tempranas de la densidad de potencia ya en la primera hora siguiente a la administración,

sobre todo en la corteza, pero principalmente también durante la tercera a quinta horas siguientes a la administración (véanse Figs. 1, 2, 3 y Fig. 7).

5 La administración por vía oral de la combinación de extracto de raíz de valeriana y aceite de lavanda como dosis individuales dio lugar a variaciones extremadamente evidentes y estadísticamente significativas de la actividad eléctrica del cerebro en los animales de experimentación, que se correspondieron con las registradas durante el sueño. En particular, resulta sorprendente comprobar que los preparados se administraron por la mañana, es decir, después del descanso nocturno (fase inactiva).

Ejemplo 1: Preparación de un extracto de raíz de valeriana según la Ph. Eur.

10 Raíces desecadas de *Valeriana officinalis* se extrajeron dos veces con siete veces la cantidad en peso de etanol al 70% (en volumen) a 60°C durante 1 h. La mezcla enfriada se filtró. El filtrado se concentró y, a continuación, se secó a 60°C y 25 mbar durante 8 h; rendimiento de 24% de extracto seco.

Ejemplo 2: Preparación de un aceite de lavanda según la Ph. Eur.

15 Flores frescas de *Lavandula officinalis* se sometieron a una destilación en vapor de agua según la Ph. Eur. El aceite etérico obtenido de esta forma se siguió purificando por destilación a una temperatura máxima de 120°C y 10 a 20 mbar.

Ejemplo 3: Preparado de combinación en forma de comprimido recubierto

Tabla 2: Composición del comprimido recubierto con 500 mg de extracto seco de raíz de valeriana y 80 mg de aceite de lavanda

Posición	Sustancia presente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote de fabricación para 30.000 comprimidos (kg)
1	Extracto seco de raíz de valeriana	500,0	15,00
2	Dióxido de silicio precipitado	100,0	3,00
3	Aceite de lavanda	80,0	2,40
4	Celulosa microcristalina	200,0	6,00
5	Croscarmelosa sódica	40,0	1,20
6	Dióxido de silicio precipitado	20,0	0,60
7	Estearato de magnesio	5,0	0,15
8	Hipromelosa	40,0	1,20
9	Macrogol 1500	8,0	0,24
10	Dióxido de titanio E171	6,0	0,18
11	Óxido de hierro amarillo E172	3,0	0,09
12	Talco	3,0	0,09
		1005,0	30,15

20 Para la preparación de un comprimido con 500 mg de extracto seco de raíz de valeriana y 80 mg de aceite de lavanda líquido, se mezclan intensivamente 15 kg de extracto seco de raíz de valeriana (Posición 1) con 3 kg de dióxido de silicio precipitado (Posición 2). A continuación, a esta mezcla se agregan 2,4 kg de aceite de lavanda (Posición 3) y se mezcla nuevamente de forma intensiva. Se forma una mezcla pulverulenta sin partes líquidas. Si la mezcla de extracto seco de raíz de valeriana y aceite de lavanda se efectúa sin dióxido de silicio precipitado, el
25 aceite de lavanda se separa en forma líquida y la mezcla no es apropiada para el procesamiento posterior en comprimidos.

30 La mezcla de extracto seco de raíz de valeriana, dióxido de silicio y aceite de lavanda se combina y mezcla con celulosa microcristalina (carga y aglutinante; Posición 4), croscarmelosa sódica (acelerador de la disgregación; Posición 5), dióxido de silicio precipitado (agente regulador de fluidez; Posición 6). Seguidamente, se agregan estearato de magnesio (lubricante; Posición 7) y se vuelve a mezclar brevemente durante 5 minutos.

5 La mezcla completa se comprime en una prensa rotativa de compresión para formar comprimidos ovalados con una masa individual de 945 mg. Para preparar el recubrimiento, se dispersan en agua los componentes del recubrimiento hipromelosa (formador de película; Posición 8), Macrogol 1500 (plastificante; Posición 9), dióxido de titanio y óxido de hierro (pigmentos colorantes; Posiciones 10 y 11), así como talco (agente antiadherente; Posición 12) y se aplican sobre los comprimidos en una máquina de recubrimiento de tambor. El producto final son comprimidos recubiertos de película, de color amarillo y uniformemente revestidos, con 500 mg de extracto seco de raíz de valeriana y 80 mg de aceite de lavanda para administración por vía oral.

Ejemplo 4: Preparado de combinación en forma de cápsula blanda

10 Tabla 3: Composición de una mezcla para el llenado de cápsulas blandas o duras con 250 mg de extracto seco de raíz de valeriana y 40 mg de aceite de lavanda

Posición	Sustancia presente	Cantidad por cápsula (mg)	Cantidad por lote de fabricación para 100.000 cápsulas (kg)
1	Grasa sólida	230,0	23,0
2	Aceite de soja hidratado	60,0	6,0
3	Aceite refinado de colza	40,0	4,0
4	Extracto seco de raíz de valeriana	250,0	25,0
5	Aceite de lavanda	40,0	4,0
		620,0	62,0

15 Para preparar la masa de relleno de las cápsulas, se funden o disuelven grasa sólida (Posición 1), aceite de soja hidratado (Posición 2) y aceite refinado de colza (Posición 3) a aproximadamente 50°C. El extracto seco de raíz de valeriana se distribuye de manera homogénea en la masa fundida y, a continuación, se agrega el aceite de lavanda y se distribuye homogéneamente. La masa de relleno de las cápsulas se conserva bajo agitación en un recipiente herméticamente cerrado que se puede calentar y se introduce a aproximadamente 30 – 40°C en cápsulas duras o se utiliza para rellenar las cápsulas blandas. Mediante la ingesta de dos cápsulas se administra la cantidad deseada de 500 mg de extracto seco de raíz de valeriana y 80 mg de aceite de lavanda.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación que comprende un contenido de extracto de raíz de valeriana (extracto de raíces secas de *Valeriana officinalis*) y aceite de lavanda (aceite de flores de *Lavandula officinalis*) para utilizar por vía oral en el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sueño, en la que el extracto de raíz de valeriana se prepara por extracción con etanol acuoso o metanol acuoso, en donde se utilizan para la extracción etanol y agua en una proporción de volumen de 30/70 a 90/10, o metanol y agua en una proporción de volumen de 40/60 a 55/45.
2. Combinación para usar según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente coadyuvantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico o de consumo.
- 10 3. Combinación para usar según una de las reivindicaciones 1 o 2, en la que no hay presentes otros extractos vegetales y/o aceites vegetales y/u otras sustancias farmacológicamente activas (principios activos) adicionales.
4. Combinación para usar según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que como extracto de raíz de valeriana se utiliza un extracto seco de raíz de valeriana.
5. Combinación para usar según la reivindicación 4, en la que el extracto seco de raíz de valeriana contiene al menos 0,25% en peso de ácidos sesquiterpénicos.
- 15 6. Combinación para usar según la reivindicación 5, en la que la proporción en peso de ácido valerénico a ácido acetoxivalerénico en el extracto seco de raíz de valeriana es de al menos 2/1.
7. Combinación para usar según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el aceite de lavanda contiene 20,0% en peso a 45,0% en peso de linalool y 25,0% en peso a 47,0% en peso de acetato de linalilo.
- 20 8. Combinación para usar según la reivindicación 7, en la que el aceite de lavanda contiene, además, como máximo 1,0% en peso de limoneno, como máximo 2,5% en peso de 1,8-cineol, 0,1% en peso a 5,0% en peso de 3-octanona, como máximo 1,2% en peso de canfor, 0,1% en peso a 8,0% en peso de terpinen-4-ol, al menos 0,2% en peso de acetato de lavandulilo, al menos 0,1% en peso de lavandulol y como máximo 2,0% en peso de alfa-terpineol.
9. Combinación para usar según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que se utilizan 40 a 200 mg de aceite de lavanda y 80 a 600 mg de extracto de raíz de valeriana por dosis individual.
- 25 10. Combinación para usar según la reivindicación 9, en la que se utilizan 40 a 80 mg de aceite de lavanda y 250 a 500 mg de extracto de raíz de valeriana por dosis individual.
- 30 11. Combinación para usar según una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde los trastornos del sueño se seleccionan de trastornos para conciliar y mantener el sueño, trastornos del ritmo de sueño-vigilia, apnea del sueño, insomnio no orgánico, trastorno no orgánico del ritmo de sueño-vigilia, sonambulismo, terrores nocturnos y pesadillas.

Fig. 1:

Valor medio
[%] del valor inicial

Corteza frontal
theta

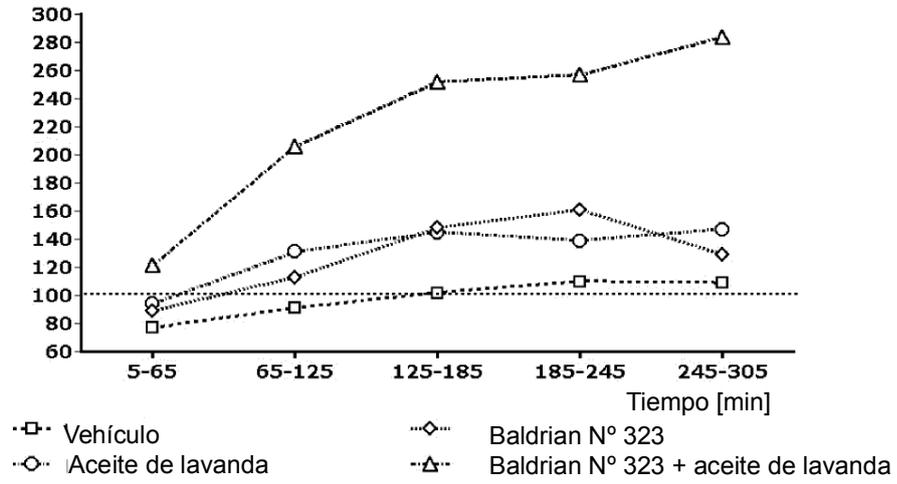


Fig. 2: Corteza frontal
Alfa 2
Valor medio
[%] del valor inicial

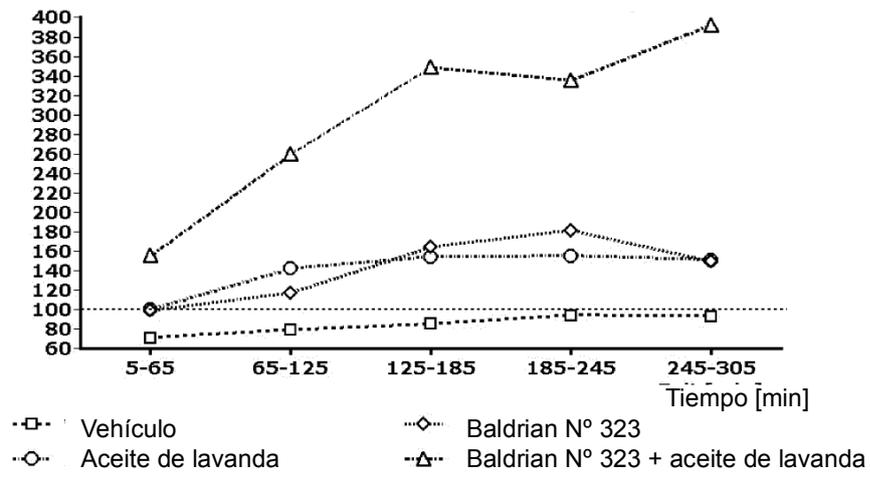


Fig. 3:

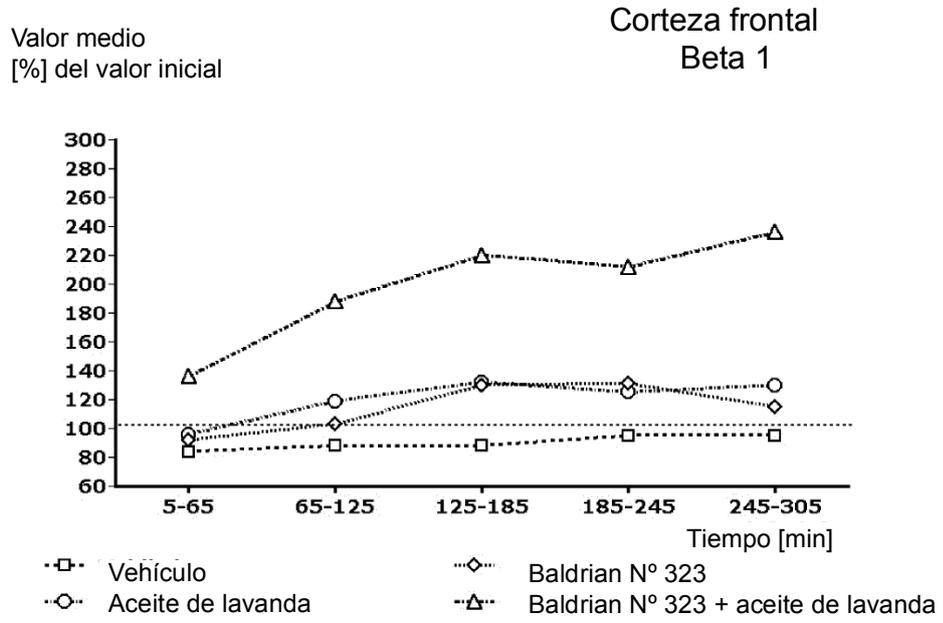


Fig. 4:

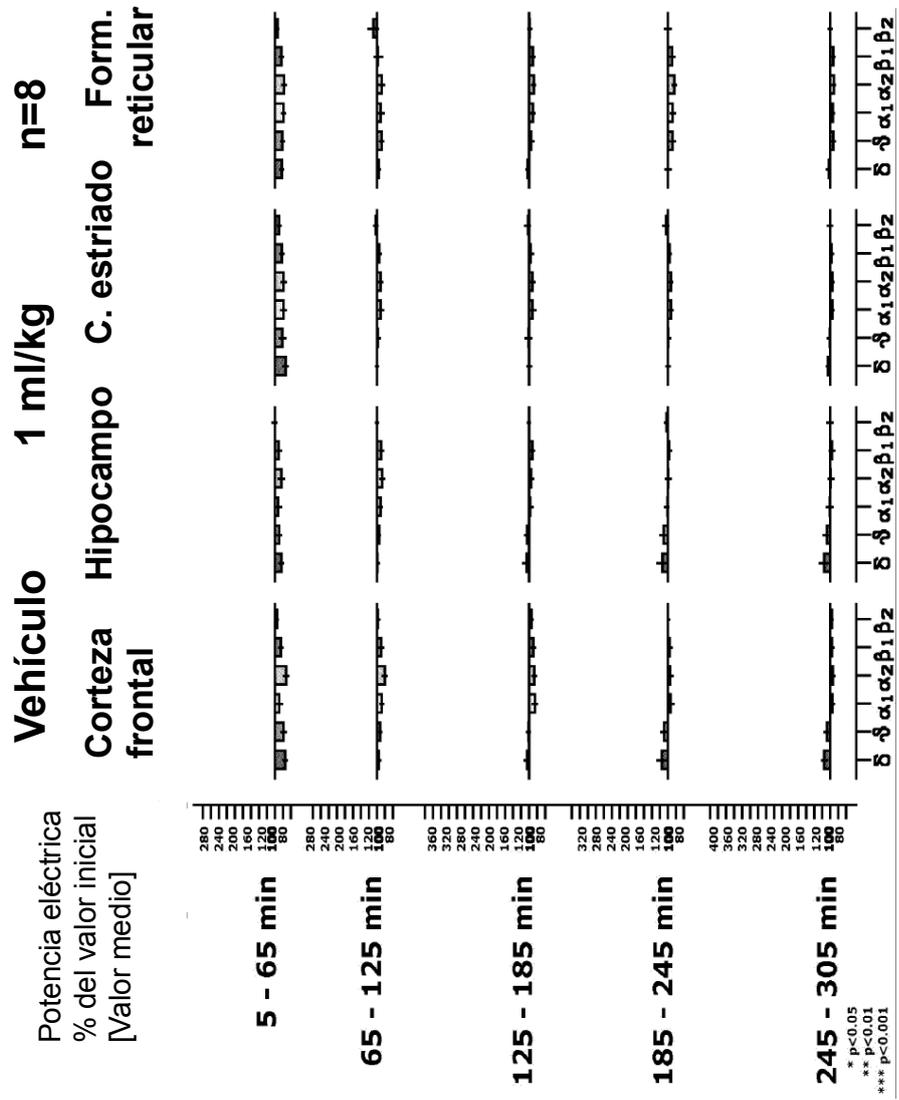


Fig. 5:

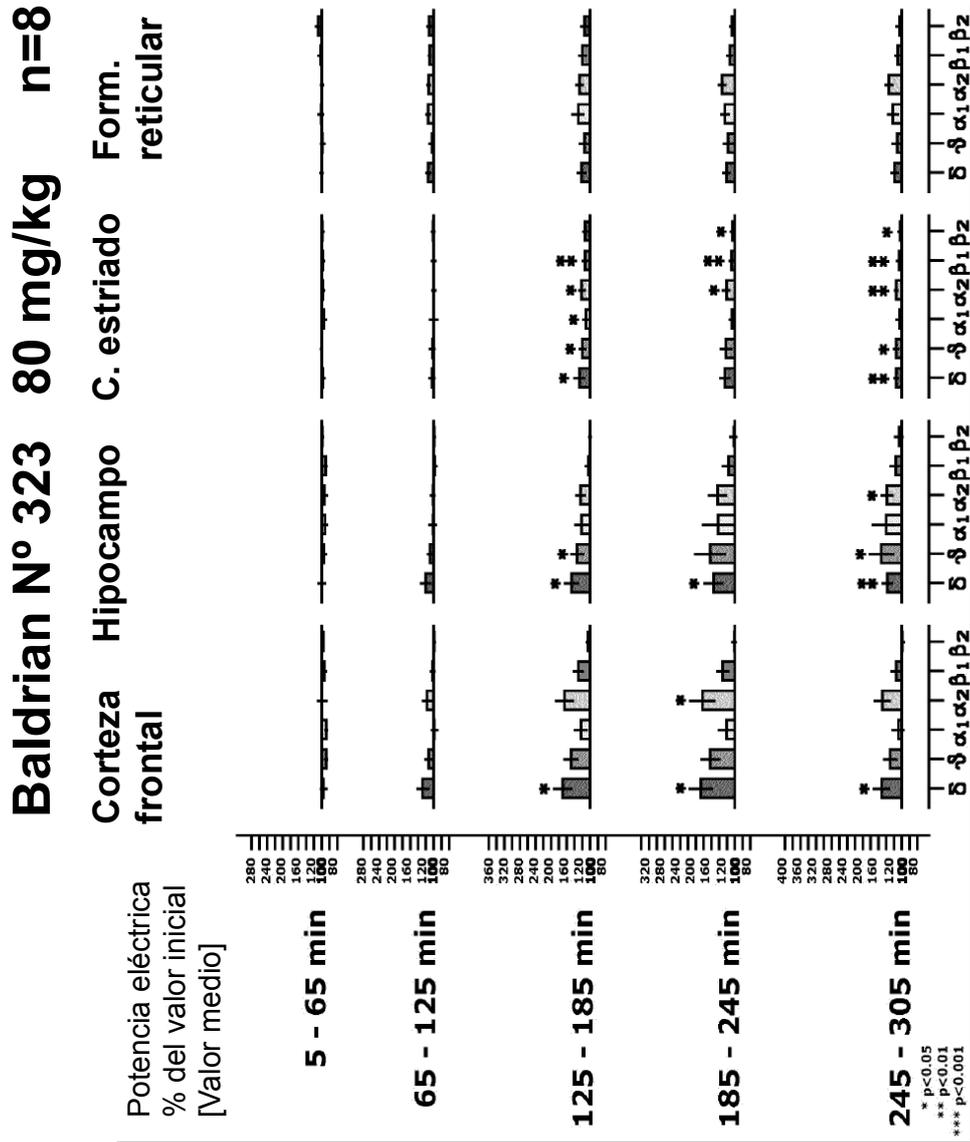


Fig. 6:

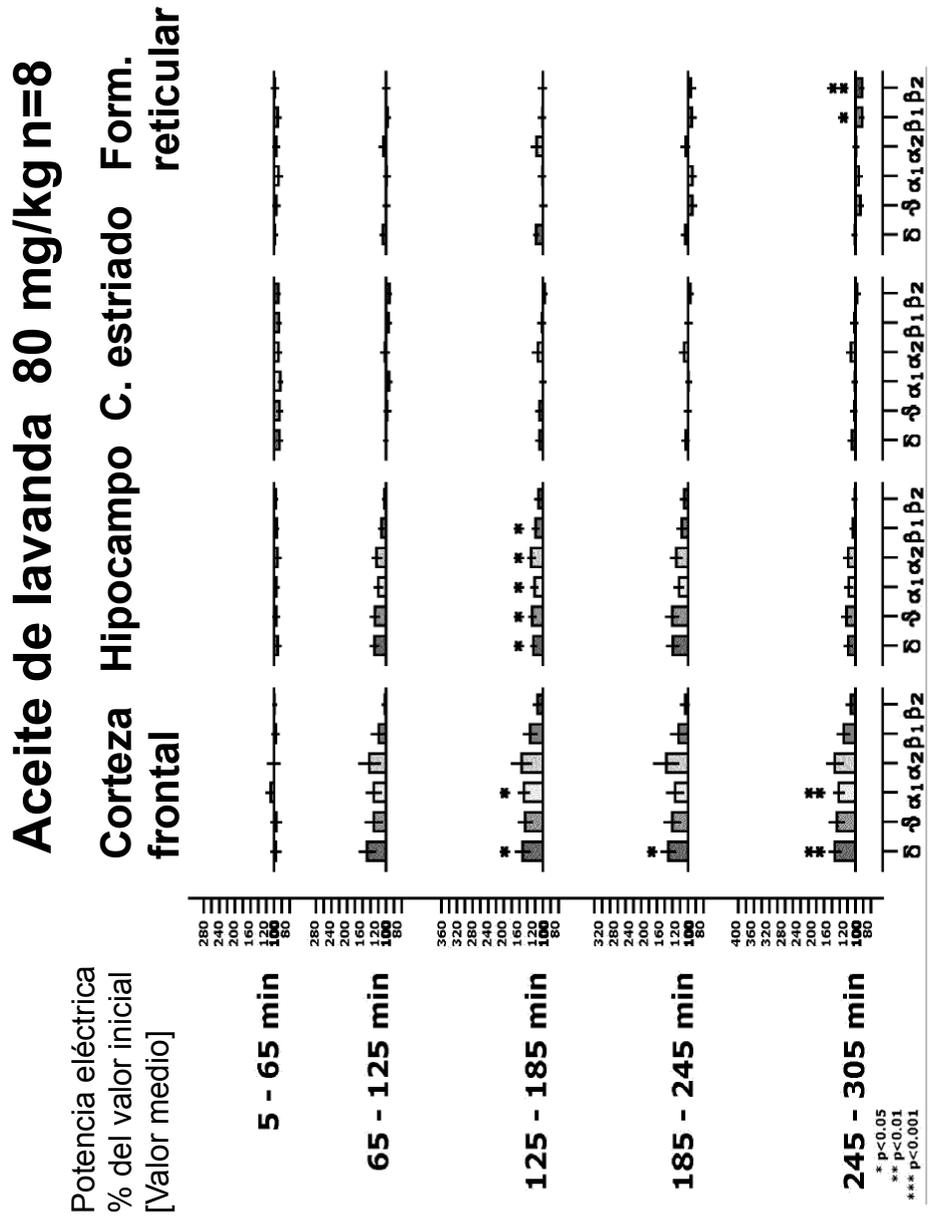


Fig. 7:

Aceite de lavanda 80 mg/kg + Baldrian N° 323 80 mg/kg n=8

