

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 863 402**

51 Int. Cl.:

A61K 36/734 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2018** **E 18207237 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021** **EP 3485894**

54 Título: **Combinación de plantas oficinales y su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño**

30 Prioridad:

20.11.2017 IT 201700132442

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

11.10.2021

73 Titular/es:

ITALFARMACO SPA (100.0%)
Viale Fulvio Testi 330
20126 Milano, IT

72 Inventor/es:

PIZZONI, ANGELO y
PIZZONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 863 402 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 plantas officinales y su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño

Resumen de la invención

5 [0001] El objeto de la presente invención es una combinación de extractos de espino, lavanda y lúpulo, y una nueva y original composición que comprende dicha combinación de extractos, y su uso en el tratamiento y / o prevención de los trastornos del sueño.

Antecedentes técnicos

10 [0002] Los trastornos del sueño son muy comunes e incluyen, entre otros, la incapacidad para conciliar el sueño (insomnio) y los repetidos despertares nocturnos. Las causas pueden ser las más variadas, por ejemplo, situaciones estresantes, preocupaciones, mala alimentación, etc. Estos trastornos también tienen graves consecuencias en el comportamiento diurno del sujeto afectado, como fatiga, irritabilidad y dificultad de concentración. Por tanto, se entiende que es necesario un descanso nocturno adecuado para evitar repercusiones en la vida diaria y, en general, para el bienestar del organismo.

15 [0003] Para combatir los trastornos del sueño, a menudo se utilizan fármacos como los sedantes hipnóticos, por ejemplo, las benzodiazepinas, que tienen efectos secundarios numerosos y graves. De hecho, tales drogas pueden inducir dependencia física y mental, y tolerancia, es decir, reducción de la respuesta después de la administración repetida. Además, se ha demostrado que las benzodiazepinas causan deterioro cognitivo y aumentan significativamente el riesgo de desarrollar demencia senil y enfermedad de Alzheimer. Por último, pero no menos importante, es importante tener en cuenta que la vida media de estos medicamentos es muy variable y varía desde 20 unas pocas horas (por ejemplo, para triazolam y midazolam) hasta 1-4 días (para diazepam, bromazepam y otros). Por tanto, se entiende que estos fármacos no son un remedio válido y seguro para tratar los trastornos del sueño y favorecer un descanso de 7-8 horas.

25 [0004] Además de los medicamentos específicos mencionados anteriormente, es común el uso de sustancias naturales, como extractos y aceites esenciales derivados de plantas officinales, que no muestran las graves consecuencias y efectos secundarios de los medicamentos sedantes. Sin embargo, la eficacia de dichos remedios naturales se ve frustrada a menudo por la aproximación de las dosis, debido a la escasa fiabilidad de los títulos de principios activos en dichas sustancias naturales, así como por el hecho de que la preparación de dichos remedios naturales es generalmente realizada por el sujeto que las toma, un sujeto que muchas veces no cuenta con las 30 habilidades científicas necesarias para gestionar adecuadamente el tratamiento.

[0005] Por tanto, existe la necesidad de proporcionar preparados a base de sustancias naturales para el tratamiento de los trastornos del insomnio, que sean eficaces, fiables y garanticen una titulación adecuada de los principios activos contenidos en esas sustancias.

35 Objeto de la invención

[0006] Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva combinación de extractos de plantas officinales, útil en el tratamiento de los trastornos del sueño.

40 [0007] Es otro objeto de la presente invención proporcionar una nueva composición que comprende dicha combinación de extractos, particularmente adecuada para el tratamiento y / o prevención de los trastornos del sueño.

[0008] Estos y otros objetos se consiguen mediante el objeto de la presente invención, que proporciona una nueva combinación de extractos de plantas officinales, y una composición original y eficaz para su administración, preparada mediante una técnica farmacéutica particular.

45 Breve descripción de los dibujos

[0009]

La figura 1A representa una vista esquemática de una sección de un comprimido que tiene tres capas superpuestas con diferentes velocidades de liberación.

50 La figura 1B representa una vista esquemática de una sección de un comprimido que tiene tres capas concéntricas con diferentes velocidades de liberación.

Descripción de la invención

[0010] Según uno de sus aspectos, el objetivo de la invención se refiere a una combinación constituida por extractos de espino, lavanda y lúpulo, siendo ventajosamente extractos secos dichos extractos. Según la presente invención, el espino es de la especie *Crataegus pinnatifida*, ventajosamente un extracto seco de esta planta.

[0011] Según la presente invención, el espino es de la especie *Crataegus Oxyacantha*, ventajosamente un extracto seco de esta planta.

[0012] Según una forma de realización particularmente preferida, el extracto seco, valorado en vitexina, tiene un título del 1-4%, ventajosamente alrededor del 3%.

[0013] El espino es un fármaco vegetal con acción cardiovasoprotectora y ansiolítica. La acción de este fármaco sobre el corazón y los vasos está ligada a su acción energética antioxidante / antirradicales, gracias a la cual inhibe la oxidación del colesterol LDL y la lipoperoxidación, favoreciendo también la vasodilatación y la actividad de las enzimas antioxidantes endógenas.

[0014] Su acción sedante se produce gracias a un aumento de los niveles intracerebrales de GABA, un aminoácido con acción sedante, interfiriendo con el receptor GABA-A, con un efecto similar al de las benzodiazepinas, debido a la inhibición de las transaminasas GABA (Biochem. Pharmacol. 40, 2227-2231, 1990; Phytother. Res. 10, supl. 1, S 177-S 179, 1996; Pharm Biol. 48 (8): 924-31, 2010). Otros estudios muestran que un extracto de espino tiene acción neuroprotectora en ratas que sufren el síndrome de isquemia-reperfusión, principalmente por su marcada acción antioxidante (Int J Dev Neurosci. 2009 Dec; 27 (8): 799-803). Un estudio también mostró que el extracto de espino tiene una acción analgésica antagonizada por la naloxona, muy probablemente de tipo opioide (Pharm Biol. 48 (8): 924-31, 2010).

[0015] Según la presente invención, la lavanda es del tipo *Lavandula officinalis* especie, ventajosamente un extracto seco de esta planta. Según una forma de realización particularmente preferida, el extracto seco, valorado en linalool, tiene un título del 2-6%, ventajosamente alrededor del 4%.

[0016] El extracto de lavanda y el linalool, que es su componente principal, no se unen al receptor GABA-A (AANA J. 76 (1): 47-52, 2008).

[0017] La esencia de lavanda reduce los déficits neurológicos, la extensión de la zona de infarto, el nivel de malondialdehído, proteínas carboniladas y ROS, y aumenta el glutatión y la actividad de las enzimas antioxidantes endógenas en la zona afectada por una isquemia cerebral. La esencia de lavanda tiene una acción neuroprotectora en un modelo animal de isquemia-reperfusión cerebral (Molecules 17(8):9803-17, 2012).

[0018] La lavanda tiene una acción similar a la de la pregabalina, al inhibir los canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC) en los sinaptosomas de las neuronas del hipocampo (PLoS One. 8 (4): e59998). La lavanda reduce de forma no selectiva la absorción de calcio en diferentes tipos de VDCC, como el tipo N, el tipo P / Q y el tipo T. En el hipocampo, la acción de la lavanda se ejerce principalmente sobre los canales tipo N y tipo P / Q.

[0019] También se ha observado que la esencia de lavanda aumenta los niveles de serotonina del estriado e hipocampo y reduce su recambio, indicando que este mecanismo es la base de la acción sedante de este fármaco. Un estudio indica que la esencia de lavanda estimula la transmisión serotoninérgica estriatal e hipocampal en la rata (Nat Prod Commun. 9 (7): 1023-6, 2014). Según la presente invención, el lúpulo es de la especie *Humulus lupulus*, ventajosamente un extracto seco de esta planta. Según una forma de realización particularmente preferida, el extracto seco, titulado en flavonoides, tiene un título de 2-6%, ventajosamente alrededor de 4%.

[0020] El lúpulo también es una droga vegetal que tiene un efecto sedante y estimulante del sueño. Esta acción se debe a un aumento de los niveles intracerebrales de GABA, un aminoácido con acción sedante, que interfiere con el receptor GABA-A, con un efecto similar al de las benzodiazepinas, debido a la inhibición de las transaminasas GABA. El lúpulo también tiene una buena acción antioxidante / antirradicales y neuroprotectora, dificultando el daño cerebral inducido por isquemia-reperfusión (Int J Dev Neurosci. 2009 Dec; 27 (8): 799-803).

[0021] Los extractos secos de las plantas oficiales de la invención son conocidos en la técnica y pueden prepararse mediante cualquier método útil para este fin.

[0022] Según una forma de realización preferida, los extractos de la invención, en particular al menos el extracto de lúpulo, se obtienen mediante tecnología de CO₂ supercrítico; como es sabido, esta tecnología permite obtener extractos muy puros y de alto título.

[0023] Según una realización preferida, en la combinación de la invención, los extractos secos de espino / lavanda / lúpulo, que tienen ventajosamente los títulos informados anteriormente, están presentes en una relación en peso (p / p) de 1/ 0,5-1/ 0,5-1,5, respectivamente, más preferiblemente aproximadamente 1/ 0,8 / 1.

[0024] La combinación es particularmente útil y eficaz para combatir los trastornos del sueño y promover un descanso nocturno adecuado.

[0025] Estos extractos tienen una buena tolerabilidad. De hecho, ninguno de estos extractos mostró efectos teratogénicos y / o mutagénicos ni *in vitro* ni *in vivo*.

5 **[0026]** Tanto las pruebas de toxicidad aguda como crónica en animales de experimentación dieron un resultado completamente negativo, incluso para dosis diez veces superiores a las empleadas habitualmente.

[0027] El uso de la combinación en el tratamiento de los trastornos del sueño es otro objeto de la invención.

[0028] El uso de la combinación en la prevención de trastornos del sueño es otro objeto de la invención.

10 **[0029]** Esta combinación tiene una acción sinérgica a nivel del Sistema Nervioso Central, actuando sobre diferentes vías de receptores y señales. Por tanto, la combinación de estos tres extractos garantiza una sinergia de acción óptima, para obtener una mejor acción sedante, ansiolítica y antidepresiva.

[0030] Gracias a esta sinergia, esta combinación puede realizar su acción en el mejor de los casos en el tratamiento y / o prevención de los trastornos del sueño.

15 **[0031]** El término "trastornos del sueño" pretende indicar en el presente documento cualquier trastorno relacionado con el sueño, como el insomnio, concebido como dificultad para conciliar el sueño o imposibilidad de conciliar el sueño, despertares repetidos, etc.

20 **[0032]** Para su uso en el tratamiento y / o prevención de los trastornos del sueño, la combinación se formula preferiblemente en composiciones adecuadas para la administración oral, por ejemplo, en unidades de dosificación oral apropiadas, como unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, polvos o granulados en sobres, o en unidades de dosificación líquidas, como soluciones o suspensiones orales. Dicha composición, preferiblemente una composición oral, más preferiblemente una composición oral sólida, que comprende la combinación de la invención, junto con excipientes y vehículos fisiológicamente aceptables, representa un objeto adicional de la invención.

[0033] Dichas formas de dosificación unitarias comprenden preferiblemente:

- 25
- 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de espino;
 - 100 a 300 mg, preferiblemente 150 a 250 mg de extracto seco de lavanda;
 - 150 a 350 mg, preferiblemente 200 a 300 mg de extracto seco de lúpulo;

dichos extractos secos preferiblemente tienen los títulos indicados anteriormente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 **[0034]** Según una realización preferida, las composiciones de la invención comprenden la combinación como se describe en este documento, en combinación con al menos un modulador de liberación de ingredientes activos, ventajosamente una composición sólida oral de liberación controlada.

[0035] Según una realización preferida, la combinación está contenida en composiciones sólidas orales de tipo comprimido, ventajosamente de liberación controlada.

35 **[0036]** Según una forma particularmente preferida, la combinación está contenida en un comprimido de liberación prolongada que libera los extractos secos durante el período de reposo, preferiblemente un comprimido con dos o más capas con diferentes velocidades de liberación (rápida, intermedia y lenta) de los ingredientes activos.

[0037] Según una realización preferida, el objeto de la invención es un comprimido multicapa que libera los extractos secos de manera diferente durante el período de reposo, que comprende:

- 40
- una capa de rápida disolución que contiene extracto seco de espino;
 - una capa de disolución intermedia que contiene extracto seco de lavanda; y
 - una capa de disolución lenta que contiene extracto seco de lúpulo y, opcionalmente, extracto seco de lavanda;

dichos extractos secos preferiblemente tienen los títulos indicados anteriormente.

[0038] Más preferiblemente, el objeto de la invención es un comprimido multicapa que comprende:

- 45
- una capa de disolución rápida que contiene de 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de espino;

- una capa de disolución intermedia que contiene de 70 a 250 mg, preferiblemente de 100 a 200 mg de extracto seco de lavanda; y

- una capa de disolución lenta que contiene de 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de lúpulo, y opcionalmente de 30 a 100 mg, preferiblemente de 40 a 70 mg de extracto seco de lavanda;

5 dichos extractos secos preferiblemente tienen los títulos indicados anteriormente.

[0039] Una composición particularmente preferida es una comprimido multicapa que comprende:

- una capa de disolución rápida que contiene 250 mg de extracto seco de espino;

- una capa de disolución intermedia que contiene 150 mg de extracto seco de lavanda; y

10 - una capa de disolución lenta que contiene 250 mg de extracto seco de lúpulo y 50 mg de extracto seco de lavanda;

dichos extractos secos preferiblemente tienen los títulos indicados anteriormente.

[0040] En este documento, "comprimido multicapa" pretende indicar que la comprimido está hecha de capas, preferiblemente una solapada encima de la otra, como se muestra esquemáticamente en la Figura 1A, que comprende los diferentes extractos mencionados anteriormente, o mezclas de los mismos.

15 **[0041]** En este documento, el término "disolución rápida" pretende indicar un tiempo de disolución de aproximadamente 1 a 10 minutos, por ejemplo, aproximadamente 5 minutos (Figura 1A, 1).

[0042] En este documento, el término "disolución intermedia" pretende indicar un tiempo de disolución de aproximadamente 30-60 minutos, por ejemplo, aproximadamente 45 minutos (Figura 1A, 3).

20 **[0043]** En este documento, el término "disolución lenta" pretende indicar un tiempo de disolución de aproximadamente 4-8 horas, por ejemplo, aproximadamente 6 horas (Figura 1A, 2).

[0044] El término "tiempo de disolución" significa el tiempo necesario para disolver completamente la comprimido en las condiciones deseadas. Los detalles de los ensayos de disolución según la presente invención se proporcionan en la Sección Experimental a continuación.

25 **[0045]** Como es evidente, las diferentes disoluciones indicadas anteriormente proporcionarán diferentes velocidades de liberación de ingredientes activos, es decir extractos, como se define aquí.

[0046] Las composiciones indicadas anteriormente se administran preferiblemente por la noche antes de acostarse o, en cualquier caso, justo antes del período de descanso.

30 **[0047]** Las diferentes velocidades de liberación descritas anteriormente permiten obtener una sedación adecuada para toda la duración del descanso, preferiblemente el descanso nocturno. La selección y dosificación de las plantas oficiales descritas anteriormente, así como la secuencia específica de su liberación, han demostrado ser particularmente adecuadas para obtener una correcta sedación, sin causar efectos tóxicos y sin causar efectos secundarios al despertar o durante el día.

[0048] Se conocen las técnicas para preparar comprimidos de liberación controlada, y para obtener las diferentes disoluciones mencionadas anteriormente, se pueden utilizar excipientes convencionales conocidos en la técnica.

35 **[0049]** A modo de ejemplo, para obtener una liberación rápida no se deben utilizar polímeros y / o técnicas que impidan la liberación inmediata del principio activo, mientras que diferentes cantidades de agentes disgregantes se utilizan, como carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetil almidón de sodio, mezclas de los mismos y similares. De acuerdo con la presente invención, un agente desintegrante preferido para las capas de liberación rápida e intermedia es la carboximetilcelulosa de sodio reticulada.

40 **[0050]** Para la capa de liberación lenta, se pueden usar uno o más polímeros adecuados, tales como derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada; polímeros acrílicos; alcohol de polivinilo; polivinilpirrolidona; polietilenglicoles; almidón; y similares. De acuerdo con la presente invención, un polímero particularmente preferido para la capa de liberación lenta es la hidroxipropilmetilcelulosa.

45 **[0051]** Ciertamente, el experto en la materia puede seleccionar otros excipientes, agentes disgregantes y polímeros adecuados para obtener las diferentes disoluciones previstas por la invención. Como se ha dicho, las composiciones de la invención, en particular los comprimidos, pueden contener los excipientes usados convencionalmente, por ejemplo, agentes diluyentes, adsorbentes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, colorantes, etc.

50 **[0052]** Para la preparación de la composición sólida oral preferida según la invención, por ejemplo, un comprimido, es posible, por ejemplo, utilizar los métodos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, se puede utilizar una máquina de prensado de comprimidos que tiene tres tolvas diferentes, utilizada para contener y dosificar el polvo

para las tres capas respectivas. Una vez que se establecen los parámetros de procesamiento (peso de las tres capas, resistencia a la compresión, etc.), la máquina comienza a llenar la matriz de la comprimido con el polvo de la primera capa, que forma la base para la construcción de la comprimido y los punzones, mediante trituración del polvo según los parámetros establecidos, permite la preformación de la primera capa. Posteriormente se descarga el polvo de la segunda tolva, que llenará la matriz que ya contiene la primera capa formada y, gracias a la fuerza de compresión mecánica y a los excipientes aglomerantes contenidos en la formulación, se forma la segunda capa, que luego se unirá a la primera capa; Al trabajar de la misma manera para la tercera capa, finalmente se forma una sola comprimido, que está hecha de las tres capas con diferentes velocidades de liberación de activos, como se muestra esquemáticamente en la Figura 1A, donde las capas de liberación rápida e intermedia son las capas más externas (1 y 3), mientras que la capa de liberación lenta se intercala entre las capas externas (2).

[0053] Es evidente que se pueden preparar otros tipos de comprimidos utilizando las plantas officinales de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, una con solo dos capas, que tienen diferentes velocidades de liberación, o una comprimido multicapa en la que las diversas capas se aplican concéntricamente en un centro capa interior, como se muestra esquemáticamente en la Figura 1B.

[0054] El uso de la composición, como se describió anteriormente, para tratar los trastornos del sueño es un objeto adicional de la invención.

[0055] El uso de la composición, como se describió anteriormente, para prevenir los trastornos del sueño es un objeto adicional de la invención.

[0056] Aunque la composición de la invención *per se* proporciona la solución al problema planteado, si se desea o es necesario, se pueden añadir a las composiciones de la presente invención otros extractos naturales y / u otras sustancias, no obstante beneficiosas para el organismo, siempre que no contrasten los efectos de la combinación y composición de la invención.

[0057] La invención se describirá ahora solo con fines ilustrativos, y de ningún modo limitativo, en la Sección Experimental que sigue.

Sección Experimental

Ejemplo 1

[0058] Una comprimido tradicional se prepara mediante la compresión de la siguiente mezcla:

Extracto seco de espino (3% de vitexina)	250 (7.5 mg de vitexina)
Extracto seco de lavanda (4% linalool)	200 (8 mg de linalool)
Extracto seco de lúpulo (4% flavonoides)	250 (4 mg de flavonoides)

[0059] Junto con al menos un polímero que modula la velocidad de liberación.

Ejemplo 2

Comprimido

[0060] Se prepara un comprimido de 1,3 gramos con tres capas superpuestas (Figura 1A) que contiene las siguientes mezclas:

:

Capa externa que se disuelve en 5 minutos.	mg / comprimido
Extracto seco de espino (3% de vitexina)	250 (7.5 mg de vitexina)
Fosfato dicálcico	37.3
Celulosa microcristalina	118.15

Estearato de magnesio	4.5
Dióxido de silicio	4.5
Carboximetilcelulosa de sodio reticulada	28.8
Óxido de hierro amarillo	6.75

Capa externa que se disuelve en 45 minutos.	mg / comprimido
Extracto seco de lavanda (4% linalool)	150 (6 mg de linalool)
Fosfato dicálcico	172.53
Carboximetilcelulosa de sodio reticulada	10
Celulosa microcristalina	53.47
Estearato de magnesio	4
Dióxido de silicio	4
Óxido de hierro rojo	6

Capa interna que se disuelve en 6 horas.	mg / comprimido
Extracto seco de lavanda (4% linalool)	50 (2 mg de linalool)
Extracto seco de lúpulo (4% flavonoides)	250 (4 mg de flavonoides)
Fosfato dicálcico	25-15
Hidroxipropilmetilcelulosa	100-122
Celulosa microcristalina	17-5
Estearato de magnesio	4
Dióxido de silicio	4

5

Ejemplo 3**Prueba de disolución relacionada con extractos de espino, lavanda y lúpulo**

[0061] La prueba de disolución se realiza según los siguientes pasos:

- 10 1) Desarrollo de un método de análisis por HPLC para cada uno de los tres extractos;
- 2) Ensayo de disolución de los tres extractos tomados individualmente, con el fin de identificar el medio de

disolución apropiado (por ejemplo, metanol, medio acuoso, HCl 0,1 N) con la adición opcional de tensioactivos al medio;

3) Ensayo de disolución del comprimido de tres capas para verificar el impacto de la matriz en el tiempo real de disolución de los tres extractos (evaluando posibles interferencias).

5

Ejemplo 4

Prueba de disolución de comprimidos multicapa

[0062] Según la presente invención, la prueba de disolución comprende 2 pasos:

- 10 - Paso I a pH ácido (ácido clorhídrico 0,1 N), a 37 ° C durante 120 minutos, para imitar las condiciones ambientales gástricas; y
- Paso II a pH básico (tampón fosfato pH 6,0 USP), a 37 ° C durante 60 minutos, para imitar las condiciones intestinales.

15 **[0063]** La composición multicapa del Ejemplo 2 se formuló para tener tiempos de liberación específicos para los diversos ingredientes activos, comenzando desde el momento de la ingesta: 1ª capa externa con liberación a unos 5 minutos, 2ª capa externa con liberación a unos 45 minutos, y 3ª capa con liberación aproximadamente a las 6 horas. La prueba de disolución luego proporcionó controles a los 10 minutos, 50 minutos y después de 6 horas para evaluar visualmente si las capas específicas se habían disuelto realmente.

20 **[0064]** El equipo utilizado fue un "Dissolution Tester Pharma Test, modelo PTWS1210, Apparatus 2" (elemento de agitación de paleta).

20

Ejemplo 5

[0065] Los trastornos del insomnio se encuentran entre los trastornos del sueño más comunes, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 6 y el 10% de la población general.

25 **[0066]** El insomnio psicofisiológico es un tipo específico de insomnio caracterizado por niveles elevados de excitación fisiológica, cognitiva y emocional que está presente a lo largo del día.

30 **[0067]** Por el contrario, la hiperactivación previa al sueño (*excitación antes de dormir*) es un estado que ocurre en un período más corto del día, refiriéndose específicamente a la excitación cognitiva y somática al intentar conciliar el sueño. Se plantea la hipótesis de que la excitación previa al sueño surge de factores condicionantes y respuestas desadaptativas que son una reacción a la alteración crónica del sueño o la incapacidad de despertar. La excitación previa al sueño, que incluye manifestaciones tanto somáticas (por ejemplo, latidos cardíacos rápidos) como cognitivas (por ejemplo, incapacidad para detener los pensamientos acelerados), que se produce en el momento del sueño, puede retrasar significativamente el inicio del sueño y, con el tiempo, puede afectar la calidad del sueño y provocar síntomas de insomnio (Sleep Med 2014;15:1082-8; J Behav Ther Exp Psychiatry 2018;60:13-21).

35 **[0068]** La excitación previa al sueño se puede medir utilizando la escala PSAS (*Pre-Sleep Arousal Scale*), desarrollado por Nicassio y col. (Behav Res Ther 1985; 23: 263-71). La escala PSAS es un cuestionario autocompilado de 16 ítems sobre el estado de excitación al quedarse dormido, en una escala que va del 1 (nunca) al 5 (con frecuencia). PSAS consta de dos subescalas: activación cognitiva y activación somática.

[0069] Está previsto que los comprimidos según la invención se prueben en los siguientes estudios clínicos:

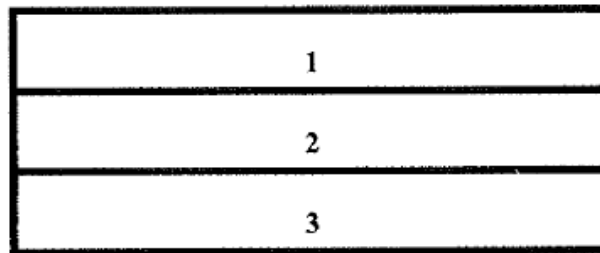
- 40 • Un estudio de sujetos con despertar antes del sueño reclutados en un entorno de atención especializada. Los sujetos tomarán los comprimidos durante cuatro semanas y se evaluarán la gravedad del insomnio, el sueño reparador y la variación de la puntuación de PSAS (para las subescalas cognitiva y somática) frente al valor inicial.
- 45 • Un estudio de sujetos con despertar antes del sueño en un entorno de práctica general. Los sujetos tomarán los comprimidos durante cuatro semanas y se evaluarán la gravedad del insomnio, el sueño reparador y la variación de la puntuación de PSAS (para las subescalas cognitiva y somática) en comparación con el valor inicial.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de plantas officinales que consiste en extractos de espino (*Crataegus pinnatifida* o *Crataegus Oxyacantha*), lavanda (*Lavandula officinalis*) y lúpulo (*Humulus lupulus*).
- 5 2. La combinación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** dichos extractos son extractos secos y se titulan de la siguiente manera:
 - espino titulado al 1-4% en vitexina,
 - lavanda titulada al 2-6% en linalool,
 - lúpulos titulados al 2-6% en flavonoides.
- 10 3. La combinación según la reivindicación 2, **caracterizada porque** las proporciones en peso de dichos extractos secos de espino / lavanda / lúpulo están presentes en la combinación en una proporción de 1 / 0,5-1 / 0,5-1,5, respectivamente.
4. Una composición de plantas officinales que comprende la combinación de extractos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 junto con excipientes y vehículos fisiológicamente aceptables.
- 15 5. La composición según la reivindicación 4, **caracterizada porque** es una composición oral sólida.
6. La composición según las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizada porque** comprende de 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de espino; 100 a 300 mg, preferiblemente 150 a 250 mg de extracto seco de lavanda; y 150 a 350 mg, preferiblemente 200 a 300 mg de extracto seco de lúpulo.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en forma de comprimido multicapa **caracterizado porque** comprende:
 - una capa de rápida disolución que contiene extracto seco de espino;
 - una capa de disolución intermedia que contiene extracto seco de lavanda; y
 - una capa de disolución lenta que contiene extracto seco de lúpulo y, opcionalmente, extracto seco de lavanda.
8. La composición según la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende
- 25 - una capa de rápida disolución que contiene de 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de espino;
- una capa de disolución intermedia que contiene de 70 a 250 mg, preferiblemente de 100 a 200 mg de extracto seco de lavanda; y
- 30 - una capa de disolución lenta que contiene de 150 a 350 mg, preferiblemente de 200 a 300 mg de extracto seco de lúpulo, y opcionalmente de 30 a 100 mg, preferiblemente de 40 a 70 mg de extracto seco de lavanda.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que comprende además al menos un polímero seleccionado entre derivados de celulosa, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, almidón y almidón carboximetil de sodio.
- 35 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, para su uso en el tratamiento y / o prevención de trastornos del sueño.

FIGURA 1

1A



1B

