

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 549**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008 E 08742710 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2144610**

54 Título: **Comprimido de melatonina y métodos de preparación y uso**

30 Prioridad:

**11.04.2007 US 922921 P**

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

**29.06.2016**

73 Titular/es:

**MCCARTY, JOHN A. (100.0%)  
424 HUNTING LODGE DRIVE  
MIAMI SPRINGS, FL 33166, US**

72 Inventor/es:

**MCCARTY, JOHN A.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 575 549 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

Comprimido de melatonina y métodos de preparación y uso

5 **Antecedentes de la invención**

10 Las hormonas como la hormona indol, melatonina, están ampliamente distribuidas en fuentes vegetales y animales. La melatonina se encuentra en la leche humana, los plátanos, las remolachas, los pepinos y los tomates. Químicamente, la melatonina es la N-acetil-5-metoxitriptamina, un derivado de la serotonina, que a su vez se deriva del triptófano. La melatonina es un compuesto de tipo neurotransmisor natural ubicuo que se produce principalmente por la glándula pineal y que interviene en numerosos aspectos de la regulación biológica y fisiológica de las funciones corporales. Véase, por ejemplo, Malhotra, S., et al., Medscape General Medicine 2004; 6(2),46; y [www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/natural/patient-melatonin.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/natural/patient-melatonin.html) para una discusión general.

15 El papel de la melatonina endógena en las alteraciones del ritmo circadiano y los trastornos del sueño está bien establecido. Algunos estudios han demostrado que la melatonina también puede ser eficaz en el cáncer de mama, enfermedades fibroquísticas de la mama y el cáncer de colon. Se ha demostrado que la melatonina modifica la inmunidad, la respuesta al estrés y ciertos aspectos del proceso de envejecimiento; algunos estudios han demostrado mejoras en los trastornos del sueño y en el "síndrome del ocaso" en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El papel antioxidante de la melatonina puede ser de uso potencial en trastornos en los que el estrés oxidativo está implicado en los procesos fisiopatológicos. La multiplicidad de acciones y variedad de efectos biológicos de la melatonina sugieren el potencial para varios usos clínicos y de mejora de la salud, sobre todo teniendo en cuenta que a medida que uno envejece, la producción de esta hormona clave va en disminución constante. De hecho, en un octogenario, la cantidad producida es bastante nominal.

25 Mediante la liberación de melatonina, la glándula pineal mantiene el reloj interno que regula los ritmos naturales de las funciones corporales. Esta aparente propiedad de ajuste del reloj biológico de la melatonina ha llevado a pensar que se trata de una sustancia "cronobiótica" que altera y, potencialmente, normaliza los ritmos biológicos y ajusta el tiempo de otros procesos críticos y biomoléculas (hormonas, neurotransmisores, etc.) que, a su vez, ejercen numerosas acciones periféricas. Los efectos inductores del sueño de la melatonina tienen ventajas sobre los hipnóticos convencionales, ya que la melatonina, en sí, no es un fármaco hipnótico. La melatonina solo induce un estado natural de somnolencia y no tiene los efectos secundarios adversos de los hipnóticos convencionales y de los medicamentos para dormir de prescripción médica.

35 La melatonina se ha utilizado anteriormente farmacéuticamente y se ha preparado para la administración oral (véase, por ejemplo, el documento WO1995/003043). Estas preparaciones incluyen la melatonina formulada con una ciclodextrina (documento WO 1999/047175) y como una microemulsión (Patente US-5.362.745). Sin embargo, como sucede con la mayoría de las preparaciones orales, pueden transcurrir más de 30 minutos desde la administración hasta que la concentración en el plasma sanguíneo de la melatonina alcanza su máximo. Goldberg, MJ, Bergstrom, RFR, Smith, BP, Simcox, EA, Thomasson, HR, Shipley, LA: Sleep Research 1997: 26:101. Esto se debe, en parte, a la necesidad de que la absorción gastrointestinal se produzca antes de que la melatonina esté disponible en el torrente sanguíneo. Además, la biodisponibilidad oral de la melatonina es escasa y errática. La biodisponibilidad oral absoluta de la melatonina se ha demostrado que es aproximadamente 15 % y las concentraciones plasmáticas máximas pueden variar más de 20 veces. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS: Journal of Clinical Pharmacology 2000: 40; 781; Di WL, Kadva A, Johnston A, Silman R: New England Journal of Medicine 1997: 336; vol. 14, 1028. Por lo tanto, la administración oral de melatonina en las preparaciones disponibles en la actualidad no proporciona un inicio de acción rápida y su escasa y errática absorción gastrointestinal hacen que sea una vía inadecuada de administración.

50 También hay comercializados varios comprimidos sublinguales, bucales, de disolución oral y películas que contienen melatonina. Por ejemplo, las formulaciones transmucosa se describen en el documento WO 1996/030013 y en la Patente US-5.688.520. Sin embargo, en estas formulaciones, la melatonina está mezclada en su estado no disuelto o sólido. Para que cualquier fármaco se absorba en el torrente sanguíneo, este debe estar disuelto, es decir, en solución. Debido a la escasa solubilidad en agua de la melatonina, gran parte de la dosis de una preparación disponible en la actualidad se ingiere no disuelta en la saliva, lo que lleva a una escasa y errática absorción en el tracto GI. Por consiguiente, cabe esperar que los fármacos de tipo hormona como la melatonina que tienen una baja o escasa solubilidad en agua, sean poco adecuados para la administración bucal o sublingual.

60 El documento US 5.900.247 divulga una forma farmacéutica de melatonina de liberación rápida en forma de discos de película.

65 Se han considerado otras vías de administración de la melatonina, incluyendo aerosoles nasales y orales. Patente US-6.007.834. Sin embargo, los aerosoles son menos deseables debido a problemas inherentes de actuación, tales como la manipulación indebida del usuario, la deglución de la dosis antes de la disolución del fármaco y las restricciones en el uso cuando el paciente tiene congestión nasal o un resfriado. Esto conduce de nuevo a una biodisponibilidad errática y baja de la melatonina. Por lo tanto los aerosoles no son la ruta óptima para la

administración rutinaria de melatonina.

En consecuencia, hay una necesidad en las técnicas médicas y farmacéuticas para proporcionar una forma farmacéutica oral, preferiblemente para administración sublingual o bucal, en la que la forma farmacéutica objeto  
5 puede proporcionar una administración rápida y homogénea de una hormona que tiene una baja a escasa solubilidad en agua, tales como la melatonina. Esta necesidad se satisface por la composición en cuestión, así como por su método de preparación y administración. La formulación de melatonina objeto puede ser ventajosamente útil para administrar el fármaco a un paciente en un tiempo significativamente menor y con una biodisponibilidad más  
10 homogénea y más alta que las formas farmacéuticas disponibles anteriormente. Por lo tanto, esta invención como se reivindica, proporciona una composición, sistema de administración y método de administración únicos para la melatonina y otras hormonas que tienen de baja a escasa solubilidad en agua.

### Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración sublingual o bucal de la melatonina, que tiene relativamente baja a escasa solubilidad en agua o en otras soluciones acuosas. La composición comprende la hormona en asociación con un vehículo inactivo, en el que la hormona se adsorbe sobre el soporte y después de ello se conforma en una forma farmacéutica sólida tal como un comprimido. El vehículo  
20 utilizado en la composición objeto es preferiblemente un vehículo farmacéuticamente aceptable proporcionado como una perla, un gránulo, una partícula o similares. Excepcionalmente, la composición de acuerdo con la presente invención comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable en el que se disuelve la hormona y se mantiene en un estado solubilizado en la forma farmacéutica sólida final.

25 Para los fines de la presente invención, se entendería que el término "melatonina" es una hormona específica que tiene una baja a escasa solubilidad en agua. La melatonina se utiliza como el principio activo en composiciones de la invención. También se entenderá que esta hormona puede estar en su forma derivada. Por lo tanto, la referencia a la melatonina, incluye cualquier sal, profármaco, metabolito, isómero, o derivado del mismo que tiene una baja a escasa solubilidad acuosa.

30 El vehículo farmacéuticamente aceptable es sílice, el cual también se llama dióxido de silicio coloidal. En ciertas realizaciones preferidas, el vehículo tiene un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 3 micras a aproximadamente 30 micras.

35 En ciertas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable usado para la disolución de la melatonina y la formación de la solución que contiene melatonina para asociar la melatonina con la partícula de vehículo se selecciona de polietilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicoles sustituidos, propilenglicol y mezclas de los mismos.

40 Un disolvente farmacéuticamente aceptable preferido es el polietilenglicol y una mezcla de polietilenglicol y ácido oleico. Se entiende que la solución puede formarse a partir de un disolvente acuoso o no acuoso o una mezcla de los mismos y puede estar formada por un disolvente volátil y uno no volátil o una mezcla de los mismos, siempre que la melatonina u otra hormona que tiene una baja a escasa solubilidad en agua esté en solución cuando se reviste, adsorbe o absorbe sobre el soporte. En una realización que emplea un disolvente volátil, se elimina preferiblemente de tal disolvente volátil, por ejemplo, por secado, después del recubrimiento, adsorción o absorción.  
45

La concentración de principio activo, tal como la melatonina, en el disolvente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % y más preferido de 10 % a 20 %. La relación peso:peso preferida entre el vehículo:solución está en el intervalo de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:4 y más preferido 1:1 a 1:2. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 0,01 a aproximadamente  
50 3 mg de melatonina por dosis unitaria y más preferido de 0,5 a 2 mg.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un diluyente, un disgregante, un lubricante u otro excipiente como se entiende fácilmente en las técnicas farmacéuticas para la preparación de una forma farmacéutica final como se desee. Por ejemplo, con el fin de preparar una forma farmacéutica sólida tal como  
55 un comprimido, se pueden emplear los excipientes bien conocidos en las técnicas de formación de comprimidos de una manera compatible con tales técnicas y procedimientos de formación de comprimidos conocidos para formar una forma farmacéutica comprimida tal como un comprimido.

60 Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención se proporciona como una forma de dosis unitaria y más preferiblemente como una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido, para la administración bucal o sublingual. Una realización más preferida de la presente invención comprende un comprimido que proporciona una administración rápida del principio farmacológicamente activo tras la administración sublingual o bucal de la composición.

65 La composición de la presente invención proporciona ventajosamente el principio activo, la melatonina, que tiene una solubilidad relativamente baja a escasa en disolventes acuosos, en una forma disuelta. Al estar en una forma

disuelta, la melatonina puede ser directamente absorbida en el torrente sanguíneo a través de la mucosa oral, sin tener que estar disuelta en el ambiente acuoso proporcionado por la saliva en la boca o en el tracto gastrointestinal. Una ventaja adicional del sistema de administración de fármacos de la presente invención incluye una mayor absorción en la mucosa oral del principio activo proporcionado en la composición debido a que se ingiere menos fármaco en forma de fármaco no disuelto liberado de la forma farmacéutica. Por consiguiente, este sistema de administración de fármacos ofrece un rápido inicio de la acción del fármaco con una biodisponibilidad mayor y más homogénea.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se describe anteriormente, que consiste en disolver una hormona que tiene una baja a escasa solubilidad acuosa, como la melatonina, en un disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una solución del fármaco, mezclar la solución con partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar el recubrimiento, absorción o adsorción sobre las partículas, y luego, si se desea, mezclar las partículas absorbidas o adsorbidas con otros componentes, por ejemplo, los excipientes farmacéuticamente aceptables, para formar la composición final. En ciertas realizaciones, la solución se mezcla con las partículas para proporcionar un polvo capaz de fluir que puede ser mezclado o comprimido en una forma farmacéutica sólida o se puede combinar con otros materiales compresibles adicionales para facilitar la compresión de la composición en una forma farmacéutica sólida unitaria. El proceso puede comprender además la etapa de comprimir la composición para formar comprimidos.

La presente invención proporciona además un método para proporcionar a un paciente terapia con melatonina, que comprende las etapas de proporcionar una composición de acuerdo con la presente invención, administrar la composición a través de una vía sublingual o bucal a un paciente en necesidad de tratamiento con melatonina.

#### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra el flujo bucal comparativo usando un comprimido de melatonina de 1 mg fabricado de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente invención frente a un comprimido de melatonina sublingual comercializado.

La FIG. 2 es un diagrama de flujo que muestra las etapas que comprenden la fabricación de un comprimido sublingual que contiene una dosis de 1 mg de melatonina.

#### Descripción detallada

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración sublingual o bucal de una hormona que tiene una baja a escasa solubilidad acuosa, específicamente la melatonina. Para los fines de la presente invención, la descripción se refiere a la melatonina como el principio farmacéutico activo o el medicamento, pero las personas que tienen experiencia ordinaria en la técnica entenderían que se pueden incluir otras hormonas que tienen baja a escasa solubilidad en un medio acuoso o en fluidos biológicos acuosos tales como la saliva o los fluidos gastrointestinales. La invención se refiere además a un método de fabricación de la forma farmacéutica sublingual o bucal y el uso de la preparación objeto para la administración sublingual o bucal de melatonina y el tratamiento de pacientes con necesidad de terapia de melatonina.

Esta invención se refiere a un sistema de administración novedoso de un fármaco, específicamente, melatonina, proporcionando un mecanismo único para mejorar la administración del fármaco. Este sistema único está diseñado para administrar la melatonina a través de la mucosa bucal o sublingual y directamente en la circulación sistémica. Esto es diferente a cualquiera de los productos sublinguales o bucales actualmente comercializados que contienen una hormona, como la melatonina, ya que estos productos comercializados se formulan en una forma sólida, tal como una emulsión o dispersión sólida, de modo que gran parte de la melatonina se disuelve de forma incompleta en el área de administración bucal o sublingual local. Estos productos comercializados se disgregan en la boca o se mastican con el fin de liberar la melatonina de la forma farmacéutica, haciendo que la melatonina no disuelta se trague o absorba en el tracto gastrointestinal, lo que conduce a una escasa y errática biodisponibilidad del fármaco liberado.

La melatonina es poco soluble en agua u otros fluidos biológicos acuosos y, cuando se administra en un estado no disuelto, como en los productos de melatonina disponibles en la actualidad, el fármaco permanece sin disolver en la saliva y, por lo tanto, debe ser tragado con el fin de ser absorbido en una cantidad sustancial. Por lo tanto, para estos productos, el inicio de la acción, la absorción y metabolismo de primer paso no son distintos de los del comprimido o cápsula oral de liberación inmediata que contiene melatonina no disuelta. Tales comprimidos se consideran que son de liberación inmediata solamente debido a la rápida disgregación de la forma farmacéutica. Estos comprimidos disponibles liberan melatonina en un estado no disuelto y la absorción del fármaco está limitada por la rapidez con que se disuelve el fármaco en la zona de administración local.

A diferencia de otros comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral, donde la melatonina primero debe disolverse en la saliva para ser absorbida, la presente invención proporciona ventajosamente el principio activo, por ejemplo, una hormona tal como la melatonina que tiene baja a escasa solubilidad en agua, ya en solución como está presente en la forma farmacéutica final. En la presente invención, la hormona como la melatonina no se

proporciona como una emulsión o dispersión sólida, sino completamente disuelta en solución. Por lo tanto, la administración sublingual/bucal de melatonina está mejorada en esta invención, porque la melatonina no tiene que disolverse en la saliva antes de ser absorbida. Además, al ser formulada en un comprimido pequeño de disgregación rápida, el área de absorción se localiza alrededor del comprimido que se disgrega. Tener el fármaco solubilizado y contenido en un sitio de administración local mantiene el fármaco en solución y, por lo tanto, tiene una alta actividad termodinámica que mejora la absorción transmucosa. El rápido inicio de acción de la melatonina a partir del sistema de administración proporcionado por la presente invención puede proporcionar una rápida absorción del fármaco, lo que tiene como resultado una farmacocinética plasmática del fármaco más similar a la de una inyección intravenosa, con ninguno de los problemas asociados con la administración gastrointestinal (GI), por ejemplo, escasa absorción, absorción errática, metabolismo de primer paso, efectos de los alimentos y los suplementos dietéticos sobre la biodisponibilidad oral.

Una forma farmacéutica sublingual/bucal, un comprimido, de acuerdo con la presente invención puede mejorar la administración de fármaco con baja solubilidad acuosa, como la melatonina, por administración sublingual o bucal, proporcionando el fármaco en solución, o en un estado disuelto, dentro de una forma farmacéutica sólida diseñada para la administración y absorción de fármacos localizados.

Los comprimidos sublinguales de melatonina como se realizan en esta invención varían preferiblemente de 50 a 150 mg de peso total del comprimido dependiendo de la dosis. El ensayo de disolución *in vitro* del fármaco a partir de formulaciones de liberación rápida se completa sustancialmente en 15 minutos y el comprimido se disgrega bajo la lengua normalmente en unos pocos minutos, preferiblemente menos de 5 minutos, más preferiblemente de uno a tres minutos y lo más preferiblemente en 30 segundos a aproximadamente dos minutos. Por lo tanto la aparición de la somnolencia como consecuencia de la administración de este comprimido sublingual se produce en aproximadamente 5 a 25 minutos, y preferiblemente, en aproximadamente 15 minutos, proporcionando un rápido aumento de las concentraciones plasmáticas de melatonina y alcanzando concentraciones terapéuticas o una concentración máxima a partir de la forma farmacéutica dentro de estos períodos de tiempo.

En otra alternativa, se puede formular en el comprimido una liberación del fármaco más lenta, tal como la adición de un recubrimiento de liberación lenta, la inclusión de formadores de poros en el recubrimiento o núcleo, la incorporación de una formulación de matriz, o similares, como se reconoce en la técnica, para imitar una infusión lenta utilizando métodos de formulación de liberación controlada. Por lo tanto, dado que la velocidad de disolución del fármaco no es un paso limitante de la velocidad en la administración de fármaco al paciente, la administración y la absorción del fármaco al paciente pueden ser controladas de forma predecible mediante la manipulación de la disgregación de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención pueden formularse para proporcionar una sola dosis de principio activo, por ejemplo, melatonina, entre 0,01 mg y 3 mg y, preferiblemente, entre 0,2 y 2,0 mg. Cuando se utiliza en dosis tan bajas, las composiciones de acuerdo con la invención pueden proporcionar de manera ventajosa una concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de melatonina en plasma sanguíneo suficientemente homogénea y alta, poco después de la administración para que sean eficaces en el tratamiento de la enfermedad humana, en particular el insomnio, o en provocar somnolencia o sueño en los seres humanos. Por lo tanto, la presente invención permite lograr concentraciones de melatonina en plasma sanguíneo sistemáticamente eficaces incluso cuando se utilizan dosis de melatonina más bajas que las administradas en los productos actualmente disponibles.

En una realización de la invención, la melatonina se disuelve en polietilenglicol (PEG), por ejemplo, PEG 400, PEG 200, PEG 300, PEG 600 u otros disolventes adecuados que incluyen otros grados de peso molecular de PEG, etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, polietilenglicoles sustituidos, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, ácido oleico, alcohol oleico, ésteres de ácido graso, escualeno, aceites animales, aceites vegetales, aceites hidrogenados vegetales, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, terpenos, aceites esenciales, alcoholes, polioles, fluidos de silicona y/o glicéridos y combinaciones de tales disolventes.

Con el fin de convertir la solución de melatonina líquida en un polvo fluido adecuado para su uso en la formación de comprimidos de compresión directa se requiere el uso de un vehículo adsorbente/absorbente, tal como sílice (ZEPHARM 5170, AEROPERL 300, SYLOID 244FP, SYLOID 63FP, SYLOID 72 FP, SIPERNAT 160PQ, SIPERNAT 50, SIPERNAT 50S, SIPERNAT 500LS, SIPERNAT 2200, SIDENT 8, SIDENT 9, SIDENT 10, SIDENT 22S). En ciertas realizaciones, el vehículo de acuerdo con la invención puede ser también celulosas microcristalinas silicificadas (PROSOLV 50, PROSOLV 90HD), sílices, arcillas, talcos, silicatos de calcio o combinaciones de los mismos.

Con el fin de fabricar un comprimido sublingual de compresión directa y de disgregación rápida, se pueden usar otros excipientes. Por ejemplo, el diluyente puede ser el excipiente para la fabricación de comprimidos mediante compresión directa e hidrosoluble manitol. Otro excipiente soluble en agua de acuerdo con la invención son uno o más de los siguientes: azúcares, polioles, sacáridos, polisacáridos, dextrato, dextrinas, dextrosa, fructosa (ADVANTOSE FS 95), lactitol (FINLAC DC), lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, maltodextrinas, polidextrosas,

5 trehalosa, manitol (PEARLITOL 300 DC, PEARLITOL 400 DC, PEARLITOL 500 DC, MANNOGEM 2080, MANNOGEM EZ, PARTEK M200, PARTEK M300), polietilenglicoles, isomaltosas, sorbitol, sacarosa y xilitol (XYLITOL 200, XILITOL 300). También se puede incluir un disgregante para formular una disgregación rápida del comprimido después de la administración. Un ejemplo de disgregante es el almidón glicolato de sodio. Un ejemplo de lubricante para comprimidos es el estearil fumarato de sodio.

10 En una realización, en una composición de acuerdo con la invención se pueden incluir otros excipientes, elegidos para mejorar la procesabilidad, forma, función o atractivo estético de la formulación. En una realización de este tipo, otros excipientes de acuerdo con la invención son un agente tampón (tal como los tampones fosfato, carbonato, tartrato, borato, citrato, acetato y maleato), colorante, aromatizante, disolvente y codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, deslizante, lubricante, agente opacificante, agente humectante, agente de granulación, agente gelificante, agente de pulido, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente entérico y de recubrimiento, agente de liberación controlada y recubrimiento, cera, agente humectante, agente espesante, base de supositorio, agente de rigidez, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, bioadhesivo, base de pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente de dispersión y/o crioprotector o combinaciones de los mismos.

### 20 Ejemplo 1

25 En una realización, la invención proporciona un comprimido sublingual/bucal de melatonina de 1 mg de concentración que tiene un peso total del comprimido de aproximadamente 100 mg, en el que el comprimido comprende fármaco, un vehículo en partículas absorbente/adsorbente, tal como sílice; un diluyente, tal como manitol; un disgregante, tal como almidón glicolato de sodio y un lubricante, tal como estearil fumarato de sodio, para facilitar la formación de comprimidos. En una realización de este tipo, la melatonina se disuelve en PEG 400. La solución de melatonina en PEG 400 se procesa a continuación en un polvo fluido adecuado para uso en la formación de comprimidos de compresión directa. Un ejemplo de formulación de acuerdo con la formulación descrita de esta realización se proporciona en la siguiente Tabla I.

30 Tabla I. Formulación de comprimido sublingual/bucal de melatonina de 1 mg

COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Melatonina	1,00
Polietilenglicol 400	7,00
Sílice	4,50
Manitol	84,00
Almidón glicolato de sodio	3,00
Estearil fumarato de sodio	0,50
Peso total del comprimido	100,00

### 35 Ejemplo 2

40 En una realización, la invención proporciona un comprimido sublingual/bucal de melatonina de 1 mg de concentración que tiene un peso total del comprimido de aproximadamente 68 mg. En este segundo ejemplo de realización, la melatonina se disuelve en una mezcla de disolventes, PEG 400 y ácido oleico. Con el fin de convertir la solución de melatonina PEG 400/ácido oleico en un polvo fluido adecuado para su uso en la formación de comprimidos de compresión directa, se puede utilizar un vehículo en partículas adsorbente/absorbente, tal como sílice, como anteriormente en el Ejemplo 1. Se puede utilizar un diluyente de comprimidos, tal como manitol, para la formulación de un comprimido de compresión directa. Se utilizó almidón glicolato de sodio como un disgregante y el estearil fumarato de sodio se utilizó como un lubricante.

45 Un ejemplo de formulación fabricada para esta realización de acuerdo con la presente invención se proporciona en la siguiente Tabla II.

50 Tabla II. Formulación de comprimido sublingual/bucal de melatonina de 1 mg

COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Melatonina	1,00
Polietilenglicol 400	7,00
Sílice	4,50
Manitol	84,00
Almidón glicolato de sodio	3,00

Estearil fumarato de sodio	0,50
Peso total del comprimido	100,00

### Ejemplo 3

5 Se llevó a cabo un estudio del flujo en la piel bucal *in vitro* para comparar en el cultivo de tejido bucal la permeación de la melatonina a partir de dos comprimidos sublinguales de melatonina de 1 mg que tienen una formulación de acuerdo con el Ejemplo 2, frente a un comprimido sublingual comercializado que no incluye la melatonina disuelta en la forma farmacéutica final. Como se muestra en la Figura 1, la cantidad de melatonina que impregnó el tejido al cabo de 30 minutos fue más de 3 veces en el caso del comprimido de la presente formulación en comparación con un comprimido sublingual de melatonina genérico de 1 mg comercializado, medido como el porcentaje de la concentración nominal (% CN). Esto muestra una mayor tasa de permeación en el tejido bucal de la invención en comparación con un comprimido sublingual de melatonina comercializado actualmente, lo que sugiere un inicio de acción más rápido y una mayor biodisponibilidad de los presentes comprimidos *in vivo*. Por lo tanto, se puede concluir que el inicio de la somnolencia sería mucho más rápido utilizando una formulación de acuerdo con la presente invención, tal como la formulación proporcionada en el Ejemplo 2.

### Ejemplo 4

20 Un método de fabricación para un comprimido de acuerdo con una realización de la presente invención para administración sublingual/bucal puede emplear cualquier método adecuado conocido en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la adición de la melatonina solvato a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con materiales de carga y aglutinantes inertes, mezclas para compresión directa de comprimidos, mezclas de polvo directos, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, liofilización, microencapsulación, secado por congelación, congelación por pulverización, secado por pulverización, co-fusión, esferonización, trituración, tableteado, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. A continuación se describe paso a paso y se presenta esquemáticamente en la Figura 2 un ejemplo de método para la fabricación de un comprimido de compresión directa de la formulación dada en el Ejemplo 1:

#### Realización 1

30 ETAPA 1: Mezclar la melatonina y PEG 400 juntos para formar una solución.

ETAPA 2: Mezclar la solución de melatonina y PEG 400 de la Etapa 1 con sílice hasta la homogeneidad para formar una mezcla de vehículo de sílice.

35 ETAPA 3: Añadir la mezcla de vehículo de sílice de la Etapa 2 al manitol y al almidón glicolato de sodio y mezclar hasta homogeneidad para formar otra mezcla.

ETAPA 4: Añadir estearil fumarato de sodio a la otra mezcla de la Etapa 3 y mezclar hasta que esté bien lubricado para formar una mezcla lubricada.

40 ETAPA 5: Comprimir la mezcla lubricada de la etapa 4 en comprimidos de 100 mg utilizando herramientas redondas de ¼ de pulgada.

45 Método de envasado. Los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que contribuyan al mantenimiento de la estabilidad. Los métodos y materiales de envasado pueden incluir, pero sin limitarse a, envases blíster en una lámina de aluminio/lámina de aluminio/acrilonitrilo, láminas de lámina de aluminio/poli(clorotrifluoretileno) para los envases blíster o botellas de vidrio o de plástico.

50 Método de uso: En una realización, un inicio rápido de la acción de la formulación de comprimido bucal/sublingual de melatonina con biodisponibilidad homogénea de acuerdo con la invención es útil en el tratamiento de las alteraciones del ritmo circadiano y de los trastornos del sueño. Algunos estudios han demostrado que la melatonina también puede ser eficaz en el cáncer de mama, enfermedades fibroquísticas de la mama y el cáncer de colon. Se ha demostrado que la melatonina modifica la inmunidad, la respuesta al estrés y ciertos aspectos del proceso de envejecimiento; algunos estudios han demostrado mejoras en los trastornos del sueño y en el "síndrome del ocaño" en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El papel antioxidante de la melatonina puede ser de uso potencial para afecciones en las que el estrés oxidativo está implicado en los procesos fisiopatológicos. Dado que la producción de melatonina endógena disminuye con la edad, está indicado el uso de melatonina como una terapia de reemplazo hormonal o suplemento nutricional. En consecuencia, esta invención es útil para todas las terapias mencionadas anteriormente. El régimen de tratamiento generalmente se inicia mediante la colocación de un comprimido sublingual de melatonina bajo la lengua y dejándolo sin distribuir hasta que se disuelva, por lo general en 5 minutos. Esto se puede complementar con comprimidos adicionales según sea necesario. El intervalo de dosificación para esta realización puede variar desde 0,01 hasta 3,0 mg dependiendo de la necesidad terapéutica.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma farmacéutica sólida para administración sublingual o bucal de una hormona que tiene de baja a escasa solubilidad acuosa, comprendiendo dicha forma farmacéutica melatonina en un estado disuelto, estando asociada dicha melatonina disuelta a un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la melatonina está en un estado disuelto en la forma farmacéutica final, en donde la melatonina disuelta está adsorbida sobre dicho vehículo, en donde la melatonina se disuelve en un disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado de polietilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicoles sustituidos, propilenglicol o una mezcla de los mismos y en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es sílice, en donde la forma farmacéutica sólida está en forma de un comprimido.
2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es polietilenglicol.
3. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que la concentración de melatonina en el disolvente está en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente 3 el 0 % p/p.
4. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que contiene de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg de melatonina por dosis unitaria.

Flujo Bucal Comparativo de Melatonina  
Pastillas sublinguales de 1 mg

FLUJO BUCAL DE MELATONINA

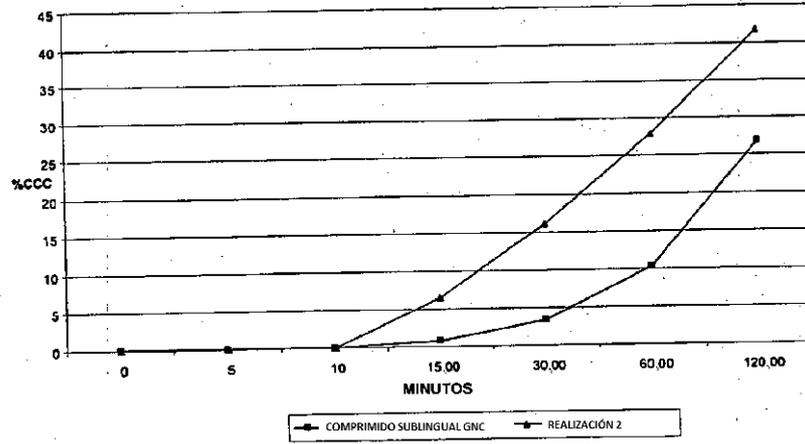


Figura 1

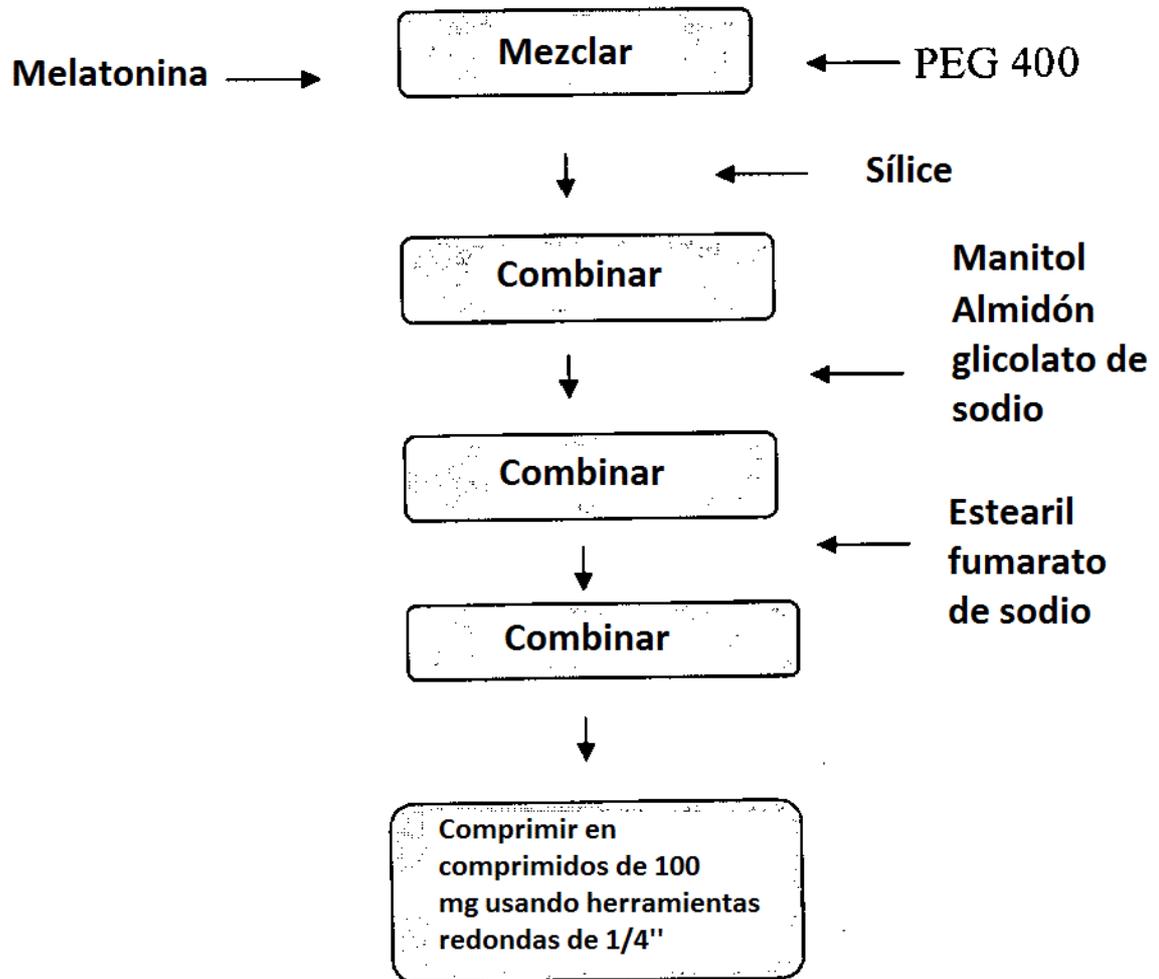


Figura 2