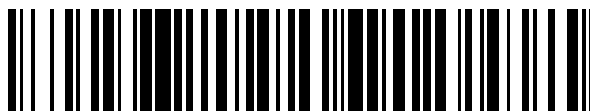


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 591**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2002** **PCT/IL2002/00662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2003** **WO03015690**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2002** **E 02760523 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 1441702**

54 Título: **Método de tratamiento del insomnio primario**

30 Prioridad:

14.08.2001 IL 14490001

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED
(100.0%)
8 HANECHOSHET STREET
TEL AVIV 69710, IL**

72 Inventor/es:

ZISAPEL, NAVA

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 2 626 591 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

Método de tratamiento del insomnio primario

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de tratamiento del insomnio primario (según la definición del DSM-IV o insomnio no orgánico según la definición de la ICD-10) cuando se caracteriza por un sueño no reparador, y al uso de melatonina en la fabricación de un medicamento para este fin.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos del sueño, que son complejos, están muy extendidos, en especial en los países industrializados occidentales, en los que se calcula que aproximadamente un tercio de la población adulta informa de dificultades al menos ocasionales con el sueño, mientras que al menos la mitad de la población con trastornos del sueño ha tenido problemas con el sueño durante años. En el documento US 5.776.969 (James), que desvela un método de tratamiento de diversos trastornos del sueño, mediante terapia con una combinación especificada de compuestos químicos, se describe y se define, entre otros, el insomnio primario, que puede o no caracterizarse por un sueño no reparador.

La definición de insomnio primario de la cuarta revisión del Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) establece: "El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o el sueño no reparador, durante al menos un mes. La alteración del sueño (o la fatiga diurna asociada) provoca angustia o deterioro clínicamente significativos en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento". Además, de acuerdo con la definición, basta con un sueño no reparador para establecer el diagnóstico del insomnio primario, siempre que produzca un deterioro del funcionamiento durante el día.

La décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) (Organización Mundial de la Salud, 1991) describe el insomnio no orgánico como "una condición de cantidad y/o calidad insatisfactoria del sueño". Continúa afirmando que "hay personas que sufren inmensamente por la mala calidad de su sueño, mientras que el sueño en cantidad se juzga subjetiva y/u objetivamente como dentro de los límites normales".

Las pautas de diagnóstico de la ICD-10 establecen que las características clínicas esenciales para un diagnóstico definitivo del insomnio primario son las siguientes: a) el síntoma es la dificultad para conciliar o mantener el sueño o un sueño de mala calidad; b) la alteración del sueño se ha producido al menos tres veces a la semana durante al menos un mes; c) hay preocupación por el insomnio y preocupación excesiva por sus consecuencias durante la noche y durante el día; d) la cantidad y/o la calidad insatisfactorias del sueño ocasionan una angustia notable o interfieren con el funcionamiento social y ocupacional. Por lo tanto, en la ICD-10 se hace hincapié repetidamente en la importancia equivalente de la calidad del sueño y de la cantidad de sueño en el diagnóstico del insomnio. La invención se refiere, por tanto, al insomnio primario (DSM-IV) o al insomnio no orgánico (ICD-10).

Debido a que, en los seres humanos normales, la hormona natural melatonina tiene una mayor concentración nocturna en sangre (de acuerdo con un determinado perfil, véase, por ejemplo, el documento US 5.498.423 (Zisapel)) en comparación con su concentración diurna y, además, debido a que la falta de melatonina nocturna parece estar correlacionada con la existencia de trastornos del sueño, en especial, aunque no exclusivamente, en los ancianos, se ha investigado la posibilidad de administrar melatonina exógena para mejorar los trastornos del sueño y es objeto de muchos trabajos científicos.

Así pues, por ejemplo, en James, S. P., *et al.* (Neuropsychopharmacology, 1990, 3: 19-23) se administraron melatonina (1 y 5 mg) y placebo a las 10:45 pm, una noche cada uno, a 10 insomnes seleccionados previamente polisomnográficamente con una edad media de 33,4 años. Estos pacientes (que no han tenido necesariamente insomnio relacionado con el sueño no reparador) tenían déficits cuantitativos del sueño que fueron demostrables por PSG. La administración de melatonina no alteró la latencia del sueño, la eficacia del sueño, el tiempo total de sueño ni el despertar una vez iniciado el sueño. Los pacientes informaron de una mejor calidad del sueño, aunque no se sentían más descansados por la mañana y creían que su tiempo total de sueño había sido más corto cuando estaban con el tratamiento de melatonina.

En Ellis, C. M., *et al.* (J. Sleep Res., 1996, 5: 61-65), donde se administró melatonina (5 mg) a las 8:00 pm durante 1 semana a pacientes con insomnio psicofisiológico, no se informó de cambios en la cantidad ni en la calidad del sueño; 8 de cada 15 pacientes no pudieron distinguir el período de tratamiento activo con melatonina.

En Hughes, R. J., *et al.* ("Sleep", 1998, 21: 52-68) se administraron formulaciones de liberación inmediata y de liberación controlada de melatonina (0,5 y 5 mg) 30 min antes del sueño y, además, se administró un preparado de liberación inmediata de 0,5 mg de melatonina a mitad de la noche a pacientes ancianos previamente seleccionados polisomnográficamente con insomnio de mantenimiento del sueño. Encontraron que ambos preparados de

melatonina redujeron la latencia del sueño, pero no alteraron el momento del despertar una vez iniciado el sueño (una variable importante en el insomnio de mantenimiento del sueño) ni el tiempo total de sueño. No se encontraron cambios inducidos por la melatonina en la calidad del sueño informada ni en la medida diurna del estado de ánimo y del estado de alerta.

MacFarlane J. G., *et al.* (*Biol Psychiatry*, 1991, 30(4): 371-6) han informado que la melatonina (75 mg por vía oral), administrada diariamente a las 10 p.m. a 13 pacientes insomnes durante 14 días consecutivos, produjo un aumento significativo en la evaluación subjetiva del tiempo total de sueño y el estado de alerta diurno, mientras que 7/13 pacientes no informaron de ningún efecto significativo sobre la sensación subjetiva de bienestar.

Fainstein *et al.* ("Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance: a pilot study", *Current Therapeutic Research*, vol. 58, n.º 12, 1 de diciembre de 1997, páginas 990-1000) y Brusco *et al.* ("Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients", *Biological Signal And Receptors*, vol. 8, 1 de enero de 1999, páginas 126-131) han informado que la administración de cápsulas de 3 mg de melatonina en pacientes con insomnio primario produjo mejores valoraciones del estado de alerta al día siguiente.

Así pues, a la luz de los artículos publicados, parece que hay poca o ninguna evidencia de que la administración de melatonina exógena (u otros agentes melatoninérgicos, agonistas de la melatonina o antagonistas de la melatonina), a las dosis contempladas por la presente invención mejore probablemente la calidad reparadora del sueño en sujetos afectados por el insomnio primario caracterizado por un sueño no reparador.

Sin embargo, en contraste con los resultados de los documentos publicados anteriormente, los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, de hecho, la melatonina (y otros agentes melatoninérgicos, agonistas de la melatonina o antagonistas de la melatonina) mejora la calidad reparadora del sueño en sujetos que padecen insomnio primario. Los agonistas y antagonistas de la melatonina adecuados para su uso en la presente invención incluyen (pero sin limitación) los compuestos tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n.º US 5.151.446; US 5.318.994; US 5.385.944; US 5.403.851; y la memoria descriptiva de patente internacional n.º WO 97/00069.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona, en un aspecto, el uso de una formulación de liberación prolongada que comprende melatonina en una forma de dosificación unitaria, comprendiendo cada dosis unitaria de 0,025 a 10 mg de melatonina, en la fabricación de un medicamento para mejorar la calidad reparadora del sueño en un paciente que padece insomnio primario caracterizado por un sueño no reparador, en el que el medicamento también comprende al menos un diluyente, conservante, antioxidante, solubilizante, emulsionante, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un medicamento para su uso en la mejora de la calidad reparadora del sueño en un paciente que padece insomnio primario caracterizado por un sueño no reparador, que comprende una formulación de liberación prolongada que comprende melatonina en forma de dosificación unitaria, comprendiendo cada dosis unitaria de 0,025 a 10 mg de melatonina, y al menos un diluyente, conservante, antioxidante, solubilizante, emulsionante, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se desvela un medicamento, para su uso en la mejora tanto de la calidad como de la cantidad del sueño en el insomnio primario, que comprende al menos un compuesto seleccionado entre melatonina, otros agentes melatoninérgicos, agonistas de la melatonina y antagonistas de la melatonina, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, antihipertensivos, analgésicos, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos, tranquilizantes, fármacos anorexígenos y antiinflamatorios, además de al menos un diluyente, conservante, antioxidante, solubilizante, emulsionante, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Preferentemente, el medicamento de o útil en la invención se caracteriza además por al menos una de las siguientes características:

- (i) está adaptado para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar (por ejemplo, por inhalación) o transdérmica;
- (ii) está en forma de depósito que liberará dicho al menos un compuesto lentamente en el organismo, durante un período de tiempo preseleccionado.

En el medicamento al que se refiere la presente invención, los diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables son los usados convencionalmente en las formulaciones farmacéuticas.

Para la administración oral, el medicamento se puede utilizar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, emulsiones, soluciones, jarabes o suspensiones. Para la administración parenteral, el medicamento se puede utilizar en forma de ampollas o de otra forma como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos. La necesidad de agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión tendrá, por supuesto, en cuenta el hecho de la solubilidad o no de los compuestos activos, en los vehículos que se usan en las realizaciones particulares. El medicamento puede contener además, por ejemplo, conservantes y antioxidantes fisiológicamente compatibles.

El medicamento también se puede utilizar en forma de supositorios con bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Se describe que la melatonina se puede administrar junto con (es decir, simultáneamente, por separado o secuencialmente) otros compuestos que son conocidos en la técnica como útiles para mejorar la cantidad de sueño, incluyendo, por ejemplo, al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos (benzodiacepinas, así como no benzodiacepinas), sedantes, antihipertensivos, analgésicos, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos, tranquilizantes, fármacos anorexígenos y antiinflamatorios. Los ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales son adinazolam, allobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramina, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromafina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, valproato, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zolpidem, zopiclona y sales de los mismos, así como combinaciones de los mismos.

Las clases adecuadas de antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de la corticotropina (CRF), antagonistas alfa-adrenorreceptores y antidepresivos atípicos. Los inhibidores adecuados de la recaptación de la norepinefrina incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Los ejemplos adecuados de tricíclicos de amina terciaria incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos adecuados de tricíclicos de aminas secundarias incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina adecuados incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores de la monoamino oxidasa adecuados incluyen: isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores reversibles adecuados de la monoamino oxidasa incluyen: moclobemida y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen: venlafaxina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas de CRF adecuados incluyen aquellos compuestos descritos en las memorias descriptivas de patente internacionales n.º WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677.

Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen: bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las clases adecuadas de ansiolíticos incluyen benzodiacepinas y agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, en especial agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF). Las benzodiacepinas adecuadas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} adecuados incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} buspirona, flesinoxano, gepiróna e ipsapiróna y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, un corticosteroide antiinflamatorio, tal como dexametasona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, flunisolida, budesonida u otros tales como los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712.

En particular, se prefiere la dexametasona (DecadronTM).

La melatonina se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como fototerapia o la estimulación eléctrica, por ejemplo, la programación de la administración de luz brillante, la exposición a luz de intensidad normal o la exposición a luz tenue o a la oscuridad. En una realización de la presente invención, la administración puede ir acompañada del uso por parte del sujeto de gafas oscuras o rojas en el momento de la administración para

proporcionar efectos aditivos del tratamiento más la oscuridad. En otra realización, un agente terapéutico adicional puede ser un agente anorexígeno para el tratamiento o la prevención de un trastorno alimentario, tal como la bulimia nerviosa o la bulimia que puede afectar a la cantidad del sueño. Los agentes anorexígenos adecuados son, por ejemplo, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, *N*-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina. Los agentes anorexígenos particularmente preferidos incluyen anfetamina y derivados de la misma, tales como anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, *N*-etilamfetamina, fenfluramina, fenproporex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina. Una clase particularmente adecuada de agente anorexígeno son los derivados de anfetamina halogenados, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina. Los derivados de anfetamina halogenados particularmente preferidos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina. Se apreciará que para el tratamiento auxiliar o la prevención de la obesidad, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI). Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Como es evidente, se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de todos estos compuestos, cuando sea aplicable.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO DE REFERENCIA I

Método. Se estudió el efecto de una formulación de liberación prolongada de melatonina sobre la cantidad y la calidad del sueño en 40 pacientes de edad avanzada (76 [DT = 8] años) con insomnio primario en un estudio aleatorizado, con ocultación doble, de dos grupos paralelos. Los sujetos se trataron durante 3 semanas cada noche con melatonina (formulación de liberación prolongada de 2 mg) o placebo. Se realizaron registros polisomnográficos de toda la noche en los dos últimos días de tratamiento para medir aspectos cuantitativos del sueño. Cada mañana después del registro del sueño en el laboratorio, todos los pacientes realizaron una batería de ensayos psicomotores para evaluar la vigilia diurna. Además, los pacientes registraron en diarios todos los días su percepción de la calidad del sueño la noche anterior.

Resultados. La inducción del sueño (medida por la latencia de inicio del sueño (SL), la duración de la vigilia antes de iniciarse el sueño (DWAPSO) y el % de tiempo pasado dormido antes de iniciarse el sueño (DWAPSOP) mejoraron significativamente con la melatonina en comparación con el placebo: el tiempo de SL se acortó en 9 minutos como media ($P = 0,011$), (DWAPSO) y DWAPSOP también mejoraron significativamente: ($p = 0,011$ y $p = 0,02$ respectivamente). Para las variables de mantenimiento del sueño (número de despertares, duración de la vigilia después del inicio del sueño (DWASO), eficiencia del sueño, tiempo total de sueño) no hubo diferencias entre la melatonina y el placebo. No hubo diferencias entre los grupos en la arquitectura del sueño o todos los análisis espectrales nocturnos de EEG.

Conclusiones. Estos resultados muestran efectos beneficiosos de la melatonina sobre el inicio del sueño, similares a los efectos de los fármacos hipnóticos. Los efectos hipnóticos de la melatonina estaban en línea con los informes publicados que muestran que la melatonina potencia el sueño en los seres humanos sin alterar la arquitectura normal del sueño. En contraste con este efecto aparentemente hipnótico, las habilidades psicomotoras fueron significativamente mayores en el grupo tratado con melatonina en comparación con el grupo tratado con placebo: se observaron efectos del tratamiento significativos para el ensayo de fusión crítica del parpadeo y el tiempo de reacción total con la melatonina frente al placebo al final del tratamiento.

Así pues, estos resultados muestran por primera vez la asociación del efecto hipnótico (acortamiento de la latencia del sueño) por la melatonina con una mayor vigilia diurna en pacientes con insomnio primario, lo que sugiere que el valor reparador del sueño ha aumentado en estos pacientes. Con los fármacos hipnóticos, el acortamiento de la latencia del sueño y la mejora de la calidad del sueño se asocian con el deterioro de las habilidades psicomotoras por la mañana o, en el mejor de los casos, con la ausencia de un deterioro significativo. No se ha demostrado que ningún fármaco hipnótico aumente la vigilia diurna. Sorprendentemente, en sus diarios, los pacientes no valoraron una mayor facilidad para conciliar el sueño con la melatonina en comparación con el placebo. De hecho, los pacientes juzgaron que su calidad del sueño mejoró con la melatonina, y no con el tratamiento de placebo. Por tanto, el valor reparador del sueño se puede asociar con una mejora en la percepción de la calidad del sueño.

EJEMPLO 2

Método. Se estudió el efecto de una formulación de liberación prolongada de melatonina sobre la calidad del sueño y la vigilia diurna evaluadas subjetivamente en 170 pacientes de edad avanzada (68,5 [DT = 8,3] años) con insomnio primario en un estudio aleatorizado, con ocultación doble, de dos grupos paralelos. Los sujetos se trataron durante 2

semanas con placebo para establecer las características basales y luego durante 3 semanas con melatonina (2 mg por noche de formulación de liberación prolongada) o placebo. En los tres últimos días del nivel basal y los períodos de tratamiento, se pidió a los pacientes que evaluaran la calidad de su sueño la noche anterior y cómo se sentían por la mañana. La pregunta sobre la calidad del sueño fue: "¿Cómo compararía la calidad del sueño usando el medicamento con su sueño sin medicación (su sueño habitual)?" Los pacientes marcaron el nivel de percepción de su calidad del sueño en una línea horizontal de 100 mm, no sombreada, con dos valores extremos. El valor extremo de la izquierda estaba marcado como "más inquieto/a de lo habitual" y el valor extremo de la derecha estaba marcado como "más relajado/a de lo habitual". La pregunta sobre el estado de vigilia fue: "¿Cómo se siente ahora?" Los pacientes marcaron el nivel de percepción de su estado de vigilia en una línea horizontal de 100 mm, no sombreada, con dos valores extremos. El valor extremo de la izquierda estaba marcado como "cansado/a" y el valor extremo de la derecha estaba marcado como "en alerta". Se midió la distancia de la marca del paciente desde el valor extremo de la derecha en mm (de manera que una reducción del valor indicaba un mejor sueño o un menor cansancio). Se calculó la distancia media a lo largo de las tres noches.

Resultados. Se encontró que tanto la calidad del sueño como el estado de alerta diurno mejoraron significativamente con la melatonina en comparación con el placebo (Tabla 1) mostrando un vínculo entre el sueño más reparador y un menor cansancio por la mañana.

Tabla 1: Efectos de la melatonina y del placebo sobre la calidad del sueño evaluada subjetivamente y el estado de alerta diurno en los pacientes con insomnio primario.

Respuesta	Melatonina, cambio en mm, media (DT)	Placebo, cambio en mm, media (DT)
Cambio en la percepción de la calidad del sueño	-24,3 (2,6)*	-17,6 (2,1)
Cambio en la percepción del estado de alerta diurno	-16,8 (2,7)*	-6,6 (2,0)

*La diferencia con respecto al placebo es significativa ($p < 0,05$).

Conclusiones. Estos resultados muestran que la melatonina aumentó el valor reparador del sueño en estos pacientes con insomnio primario.

EJEMPLO 3

Método. Se estudió el efecto de la melatonina sobre la calidad del sueño y la vigilia diurna evaluadas subjetivamente en 131 pacientes con insomnio primario (de 20 a 80 años) en un estudio aleatorizado, con ocultación doble, de grupos paralelos. Los sujetos se trataron durante 1 semana con placebo para establecer las características basales y luego durante 3 semanas con melatonina (2 mg por noche de formulación de liberación prolongada) o placebo. En los tres últimos días del nivel basal y los períodos de tratamiento, se pidió a los pacientes que evaluaran la calidad de su sueño la noche anterior y cómo se sentían durante el día como se describe en el Ejemplo 2.

Resultados. En los pacientes de 55 años y edad más avanzada hubo una mejora de la calidad del sueño y del estado de alerta diurno, como se encontró en el resto de estudios en ancianos (véase el Ejemplo 2). Sorprendentemente, se encontró que en los pacientes < 55 años hubo un empeoramiento significativo de la calidad del sueño y del estado de alerta diurno en comparación con el placebo. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Efectos de la melatonina y del placebo sobre la calidad del sueño y el estado de alerta diurno evaluados subjetivamente en pacientes con insomnio primario de 55 años o más y pacientes menores de 55 años (media en mm (DT)).

Respuesta	Melatonina	Placebo
Cambio en la percepción de la calidad del sueño en pacientes de 55 años o mayores	-13,1 (4)	-7,4 (3)
Cambio en la percepción del estado de alerta diurno en pacientes de 55 años o mayores	-16,3 (3,7)	-7,5 (3,3)
Cambio en la percepción de la calidad del sueño en pacientes menores de 55 años	-1,6 (2)	-13,7 (5)
Cambio en la percepción del estado de alerta diurno en pacientes menores de 55 años	+2,9 (3)	-4,0 (4)

Conclusiones. Los ancianos son más propensos a tener problemas de mantenimiento del sueño y de sueño no reparador, ya que el 40 % de las personas mayores se quejan de problemas de sueño, incluyendo interrupciones del sueño o sueño "ligero", y una somnolencia diurna no deseada (Vitiello, *Michael Geriatrics*, Vol. 54(11): 47-52, 1999). Las personas más jóvenes suelen tener problemas para iniciar el sueño (Roth, Thomas y Roehrs, *Timothy Sleep*, Vol 19(8): S48-49, 1996), y su principal problema puede deberse al déficit de sueño, y no al sueño no reparador. Estos resultados (Tabla 2) indican claramente que la melatonina fue eficaz en el insomnio primario en relación con el sueño no reparador, pero que puede ser perjudicial para el insomnio relacionado con otras etiologías (por ejemplo, déficit de sueño debido a la incapacidad para iniciar el sueño).

REFERENCIA 4

Método. Se evaluó el efecto de la melatonina (formulación de liberación prolongada de 2 mg), *N,N*-6-trimetil-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]-piridin-3-acetamida (zolpidem; 10 mg) y del placebo en las habilidades psicomotoras y el rendimiento de la conducción en 16 voluntarios sanos mayores de 59,4 años (DT = 3,2). En un estudio aleatorizado, con ocultación doble, cruzado, los sujetos recibieron un comprimido de placebo por la noche para establecer el nivel basal y luego un comprimido de melatonina, zolpidem o placebo en un orden aleatorio por la noche con una semana sin tratamiento entre los tratamientos. Se estudiaron una batería de tareas psicomotoras, el rendimiento de la conducción y EEG despiertos durante una prueba de conducción en los pacientes a intervalos preseleccionados tras la administración del comprimido.

Resultados. Se observaron varias alteraciones agudas con el zolpidem en comparación con el placebo, que se resolvieron 12,5 horas después de la dosificación. Los efectos encontrados con el zolpidem se observaron a través de medidas de atención, memoria secundaria episódica y coordinación motora. La eficacia de la memoria disminuyó con el zolpidem de 10 mg para ambos recuerdos (inmediato y retardado) en comparación con el placebo y la melatonina de 2 mg. No se identificó ningún efecto cognitivo de la melatonina, adverso ni de otro tipo. Para el rendimiento de la conducción se observaron diferencias significativas con el zolpidem de 10 mg en las desviaciones típicas de los parámetros (velocidad absoluta, desviación del límite de velocidad y desviación de la ruta ideal) y el número de colisiones. De hecho, las desviaciones típicas para la velocidad absoluta y las desviaciones del límite de velocidad y los parámetros de la ruta ideal se aumentaron 2 horas después de la dosificación de zolpidem de 10 mg. Estos aumentos de la desviación típica sugieren que la conducción fue irregular, fluctuando no solo para la velocidad, sino también para el mantenimiento de la carretera. Las variaciones observadas para el parámetro de ruta ideal corroboraron el aumento del número de colisiones contadas 2 horas después de la dosificación, en el grupo de zolpidem de 10 mg. No se observaron dichos efectos con la melatonina (formulación de liberación prolongada de 2 mg).

Conclusiones. Estos estudios muestran que la mejora en la calidad del sueño informada por los pacientes (como ocurre con el zolpidem) no indica necesariamente un sueño más reparador, ya que no está asociada con una mejor vigilia diurna. De manera más general, este ejemplo demuestra que la melatonina no mejora la vigilia en los pacientes no insomnes.

EJEMPLO 5: Preparación de una formulación de melatonina de liberación prolongada

La formulación de dosificación oral de liberación prolongada usada en los Ejemplos 1-4 se preparó mediante compresión directa con masa en polvo molido de una resina acrílica Eudragit (Rohm Pharma). Se mezcló melatonina (2 mg, Sygena, Suiza) con 40 mg de hidrogenofosfato de calcio y 80 mg de lactosa en estado seco en la masa de comprimido molida (40 mg de Eudragit RSPO), y la mezcla se comprimió a 2,5 toneladas en un punzón cilíndrico de 7 mm de diámetro.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una formulación de liberación prolongada que comprende melatonina en forma de dosificación unitaria, comprendiendo cada dosis unitaria de 0,025 a 10 mg de melatonina, en la fabricación de un medicamento para mejorar la calidad reparadora del sueño en un paciente que padece insomnio primario caracterizado por un sueño no reparador, en el que el medicamento también comprende al menos un diluyente, conservante, antioxidante, solubilizante, emulsionante, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento se caracteriza además por al menos una de las siguientes características:
- (i) está adaptado para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar (por ejemplo, por inhalación) o transdérmica;
 - (ii) está en forma de depósito que liberará la melatonina lentamente en el organismo, durante un período de tiempo preseleccionado.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha formulación de liberación prolongada incluye una resina acrílica.
4. Un medicamento para su uso en la mejora de la calidad reparadora del sueño en un paciente que padece insomnio primario caracterizado por un sueño no reparador, que comprende una formulación de liberación prolongada que comprende melatonina en forma de dosificación unitaria, comprendiendo cada dosis unitaria de 0,025 a 10 mg de melatonina y al menos un diluyente, conservante, antioxidante, solubilizante, emulsionante, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Medicamento para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza además por al menos una de las siguientes características:
- (iii) está adaptado para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar (por ejemplo, por inhalación) o transdérmica;
 - (iv) está en forma de depósito que liberará la melatonina lentamente en el organismo, durante un período de tiempo preseleccionado.
6. Medicamento para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que dicha formulación de liberación prolongada incluye una resina acrílica.