

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 170**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2011 PCT/EP2011/062634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2011 E 11748604 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2598124**

54 Título: **Comprimido de liberación controlada en tres fases que comprende melatonina y proceso de preparación**

30 Prioridad:

26.07.2010 IT MI20101374

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

27.06.2018

73 Titular/es:

AMBROS PHARMA S.R.L. (100.0%)

Via Larga 2

20122 Milano, IT

72 Inventor/es:

STANKOV, BOJIDAR MIHAYLOV

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 674 170 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 liberación controlada en tres fases que comprende melatonina y proceso de preparación

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un comprimido de liberación controlada en tres fases que comprende melatonina y a un proceso para su preparación.

10 **Técnica anterior**

[0002] La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es un compuesto indólico de amplia ocurrencia natural. Se produce en casi todos los organismos vivos, desde algas hasta seres humanos. Aunque en los organismos inferiores la melatonina pueda ser parte de las defensas naturales contra el estrés oxidativo, se ha establecido que en los mamíferos y en los seres humanos, la melatonina es un zeitgeber secundario ("dador de tiempo") que, junto con la luz (zeitgeber primario), es capaz de sincronizar el reloj biológico endógeno con la fase del fotoperíodo predominante.

[0003] De esta forma, la melatonina gobierna los ciclos (circadianos) diurnos del organismo, mostrando un fuerte efecto de sincronización del ritmo del sueño y la vigilia. Para poder cumplir con su función, la melatonina debe estar presente en el organismo durante periodos de tiempo prolongados (5-7 horas) solo por la noche y por encima de un umbral de concentración fisiológica. Debido a su actividad prominente en el reloj circadiano, la melatonina se ha utilizado para tratar los síndromes asociados con la desincronización de los ritmos corporales de sueño y vigilia, por ejemplo, el *jet-lag*, el síndrome de fase de sueño retardada (DSPS), en los ciegos, en los ancianos y en el insomnio del trabajador por turnos.

[0004] El ritmo natural de la melatonina y su concentración en la sangre periférica disminuyen drásticamente con la edad, al igual que cuando se toman ciertos medicamentos, por ejemplo beta-miméticos, betabloqueantes, benzodiazepinas, o al tomar cafeína, así como en situaciones de estrés agudo y crónico en insomnios psicofisiológicos generales. Si está biodisponible por la noche, la melatonina es capaz de actuar favorablemente sobre la microestructura (CAP y tasa CAP) del sueño no REM, parámetros objetivos para la calidad reparadora del sueño.

[0005] En el pasado, se pensaba que la melatonina poseía una leve actividad hipnótica. Esta actividad de la melatonina fue corroborada por datos que demuestran que incluso a una dosis de 5 mg, dada tal como está, no solo no influye en la etapa inicial del sueño, sino que en algunos casos tiene una influencia negativa en las etapas posteriores, por ejemplo, en el momento de la vigilia después del inicio del sueño (despertar después del inicio del sueño, DDIS) o en el número de despertares después del inicio del sueño en (ND).

[0006] Además, en condiciones normales, la melatonina es un potente regulador de la temperatura corporal, y dado que la disminución de la temperatura corporal es extremadamente importante para la inducción y la calidad del sueño, esto contribuye a sus efectos sobre el sueño.

[0007] La liberación nocturna de melatonina en condiciones normales ocurre con niveles superiores a 50-100 pg/ml y, durante el sueño fisiológico, dura alrededor de 6-7 horas. El inicio de la liberación en condiciones normales es siempre muy rápido y los niveles fisiológicos máximos se alcanzan en 15-30 minutos desde el inicio del aumento nocturno de la melatonina. En estudios de sus efectos sobre el sueño, este fenómeno determinó la selección de las diversas dosificaciones (0,1, 1, 10, 100 mg), y la selección también estaba dictada por la corta semi-vida de la melatonina (aproximadamente 40 minutos en seres humanos).

[0008] En consecuencia, el uso de dosis bajas (0,1, 1 mg), que corresponderían a los niveles "fisiológicos" de melatonina en la sangre periférica, ha demostrado ser apenas eficaz en el insomnio. Sin embargo, debe evitarse la administración de altas dosis, por razones asociadas a la posible presencia prolongada de melatonina en la sangre periférica incluso después de la vigilia, cuando los niveles fisiológicos normalmente son, y deberían ser, muy bajos.

[0009] Se ha intentado superar todo lo anterior administrando melatonina en diversas formas de liberación sostenida (oral, transcutánea, transmucosa), que, sin embargo, no reproducen el "patrón" fisiológico de la melatonina en el cuerpo. Además, las formas de "liberación por pulsos" desarrolladas hasta la fecha son muy caras, produciéndose como preparaciones constituidas por varios comprimidos dispuestos en la misma cápsula. Además, no son adecuadas para la preparación de productos dietéticos o productos destinados a la administración a largo plazo, ya que utilizan excipientes que no están permitidos en alimentos y complementos alimenticios, y que pueden tener efectos indeseables a largo plazo.

[0010] El documento IT1318524 describe comprimidos que, debido a su flexibilidad de administración, hacen posible variar los parámetros de liberación con la posibilidad de obtener un patrón de liberación de dos fases preciso: primero, una liberación rápida de un porcentaje predeterminado, en aproximadamente 10 minutos, seguido

de una liberación gradual de la melatonina remanente contenida en el comprimido.

5 **[0011]** De acuerdo con la enseñanza del documento IT1318524 estos comprimidos que contienen melatonina comprenden un núcleo interno de liberación lenta, con dureza y contenido predeterminados de ingrediente activo, y un recubrimiento externo de liberación rápida ("corteza"), que contiene una dosis predeterminada adicional de melatonina. El contenido de melatonina descrito puede variar entre 0,1 y 100 mg y, en una de las realizaciones preferidas, entre 2 y 3 mg en el núcleo interno y entre 0,5 y 1,5 mg en la "corteza" externa. Estos comprimidos han encontrado una aplicación útil en el sector dietético y/o alimentario, para el reemplazo de la melatonina que se reduce o falta en ciertas circunstancias ya mencionadas anteriormente, la regulación del ciclo de sueño/vigilia y el control del sueño.

15 **[0012]** Los comprimidos de liberación controlada descritos en el documento IT1318524 se preparan mezclando por separado los ingredientes para el núcleo, obteniendo un núcleo interno de la dureza deseada, y los ingredientes de la corteza externa, obteniendo una solución de película (recubrimiento) y a continuación, aplicando dicha solución de recubrimiento sobre el núcleo interno bajo presión. La liberación del contenido total de melatonina de los comprimidos obtenidos asciende a aproximadamente el 30 % en los primeros 10 minutos y más del 80 % en 4 horas.

20 **[0013]** Sin embargo, una vez producidos, estos comprimidos deben mostrar características de liberación muy precisas, tanto inmediatamente después de la producción, y después de períodos de almacenamiento a temperatura ambiente durante los próximos 24 meses. De hecho, estos comprimidos deben mostrar una liberación global de melatonina de aproximadamente el 25-40 % en 10 minutos y más del 90 % en seis horas.

25 **[0014]** Estas especificaciones de liberación deben mantenerse no solo cuando los comprimidos se acaban de producir, sino después de 24 meses y, preferiblemente, después de 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

30 **[0015]** Los comprimidos producidos como en el documento IT1318524 cumplan con las especificaciones cuando se acaban de producir, y 12 meses después, pero no cumplan por completo los requisitos de calidad después de 24 meses, y sobre todo a los 36 meses de almacenamiento. En particular, los comprimidos producidos en el Ejemplo 1 del documento IT1318524 mostraban una liberación de aproximadamente el 18,3 % en 10 minutos y de aproximadamente el 72 % en 6 horas, después de 36 meses de almacenamiento.

35 **[0016]** Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar comprimidos que cumplan con las especificaciones de mantener la liberación sustancialmente inalterada incluso después de 24 meses o a los 36 meses de almacenamiento.

Sumario de la invención

40 **[0017]** En un aspecto, la presente invención proporciona un comprimido de liberación de melatonina en tres fases de acuerdo con la reivindicación 1.

45 **[0018]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un núcleo interno y un recubrimiento externo, ambos que comprenden melatonina en dosificaciones iguales o diferentes, estando dicho núcleo interno y recubrimiento externo separados por un recubrimiento interno que no comprende melatonina, dicho proceso que comprende las siguientes etapas:

1) preparar la mezcla del núcleo mediante las siguientes subetapas:

- 50 i) granular en húmedo una mezcla de los siguientes ingredientes: melatonina, fosfato dicálcico dihidratado, manitol, una primera porción de dióxido de silicio con una solución de granulación de polivinilpirrolidona previamente disuelta en una solución de agua y alcohol etílico;
- 55 ii) secar el granulado en un horno a aproximadamente 60 °C hasta que se alcanza un contenido de humedad del granulado inferior al 1 %;
- iii) calibrar el granulado seco en un tamiz de malla de aproximadamente 0,7 mm;
- iv) añadir al granulado calibrado la parte restante de dióxido de silicio, hidroxipropilmetilcelulosa y lactosa (o fosfato dicálcico dihidratado u otro excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado) previamente tamizado con un tamiz de una malla de aproximadamente 0,7 mm;
- 60 v) mezclar el producto de la subetapa iv)
- vi) añadir estearato de magnesio previamente tamizado con un tamiz con una malla de aproximadamente 0,7 mm a la mezcla de la etapa v) y volver a mezclar el producto;

2) preparar la mezcla del recubrimiento externo mediante las siguientes subetapas:

- 65 a) mezclar melatonina, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, una mezcla de ésteres acéticos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de glicerol y dióxido de titanio;

- b) suspender la mezcla de la etapa a) en agua depurada y alcohol etílico;
- c) preparar, por separado de la suspensión de la etapa b), una solución de resina comestible soluble en etanol disuelta en alcohol etílico;

- 5 3) comprimir el producto de la etapa 1 hasta alcanzar un valor de dureza en el intervalo de 3 a 6 kN;
 4) recubrir el producto de la etapa 3) con la solución de una resina comestible soluble en etanol de la etapa 2)-c),
 y
 5) recubrir el producto de la etapa 4) con la suspensión de la etapa 2)-b).

10 **[0019]** En la presente invención cuando se hace referencia a cantidades de un ingrediente, cuando se usa la expresión "una primera porción" de un ingrediente particular, esto significa el uso de al menos el 5 % en peso del peso total de dicho ingrediente, la expresión "la parte restante" de dicho ingrediente que se refiere al uso de como máximo el 95 % en peso del peso total de dicho ingrediente.

15 **[0020]** Sorprendentemente, el comprimido de la invención mostró un perfil de liberación en tres fases del ingrediente activo total: de aproximadamente el 25-40 % en 10 minutos (primera fase), una fase de equilibrio entre 10 y 30 minutos (segunda fase) y una fase de liberación gradual de la melatonina restante (tercera fase), para alcanzar una liberación acumulada superior al 90 % del ingrediente activo en seis horas, simulando así la liberación de melatonina endógena incluso después de 24 meses o a los 36 meses de almacenamiento.

20 **[0021]** En ciertas realizaciones, el núcleo de liberación lenta a) del comprimido comprende melatonina y al menos un excipiente, el recubrimiento interno b) está exento de melatonina y comprende una resina comestible soluble en alcohol, y el recubrimiento externo c) comprende melatonina y un excipiente.

25 **[0022]** Para los fines de la presente solicitud, el término "comestible" pretende significar materiales de calidad alimentaria que están aprobados por las autoridades reguladoras para su uso en aplicaciones farmacéuticas o alimentarias.

30 **[0023]** La terminología resina comestible soluble en alcohol como se usa en el presente documento se refiere a resinas comestibles que son solubles en etanol y se usan en la tecnología farmacéutica para hacer una película que cubre un sustrato que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

35 **[0024]** La goma laca es un ejemplo típico de una resina comestible soluble en alcohol adecuada para los usos de la presente invención.

[0025] Para los fines de la presente solicitud, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados comprenden azúcares, tales como lactosa; celulosa microcristalina y derivados de celulosa, polímeros farmacéuticamente aceptables, sales y lubricantes inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

40 **[0026]** Los derivados de celulosa adecuados se pueden elegir entre hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y sus mezclas.

45 **[0027]** Los polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen

- polímeros naturales, tales como proteínas naturales, en particular gelatina, albúmina, gomas naturales y sus mezclas,
- polímeros sintéticos, preferiblemente elegidos entre:

50 acrilatos, en particular polimetacrilatos, poli (metacrilato de hidroxietilo), poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de hidroxietilo)-co-metacrilato de metilo);

- poliamidas, en particular poliacrilamida,
- polianhídridos, en particular poli (biscarboxifenoxi) metano;
- 55 – polímeros de bloque (o estabilizantes) del tipo PEO-PPO, en particular polioxámeros; cloruro de polivinilo, alcohol polivinílico, siliconas, poliuretanos, gomas sintéticas, óxidos de polietileno, poliésteres y polímeros que pertenecen a la familia de las lactamas, polialcoholes, amidas, óxidos y sales. En ciertas realizaciones, se usa un polímero que pertenece a la familia de las lactamas, en particular pirrolidona y sus derivados, tales como polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona y sus mezclas.

60 **[0028]** Las sales inorgánicas adecuadas incluyen fosfato de calcio o dicálcico y sus mezclas.

[0029] Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, triacilglicerol y sus mezclas.

65 **[0030]** En ciertas realizaciones, los excipientes están en una cantidad del 85 al 99 % en peso del peso total del

comprimido.

[0031] En ciertas realizaciones, la resina comestible soluble en alcohol del recubrimiento interno es goma laca.

5 **[0032]** El comprimido está provisto de un núcleo y dos recubrimientos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho núcleo interno comprende los siguientes ingredientes:

Ingredientes del núcleo	Cantidad en peso (%)
Melatonina	0,01 al 5 %, preferiblemente del 0,5 al 3 %
Lactosa	10 al 60 %, preferiblemente del 30 al 50 %
Hidroxiopropilmetilcelulosa	5 al 30 %, preferiblemente del 10 al 20 %
Fosfato dicálcico dihidratado	5 al 30 %, preferiblemente del 10 al 20 %
Manitol	5 al 30 %, preferiblemente del 10 al 20 %
Polivinilpirrolidona	0,1 al 10 %, preferiblemente del 1 al 5 %
Estearato de magnesio	0,01 al 5 %, preferiblemente del 0,5 al 3 %
Dióxido de silicio	0,01 al 3 %, preferiblemente del 0,1 al 2 %

[0033] El recubrimiento interno que comprende

10

Goma laca (u otra resina comestible soluble en alcohol)	Cantidad en peso (%)
	0,01-3 %, preferiblemente 0,1-2 %

[0034] El recubrimiento externo que comprende

Ingredientes del recubrimiento	Cantidad en peso (%)
Hidroxiopropilmetilcelulosa	0,01 al 10 %, preferiblemente del 0,5 al 5 %
Celulosa microcristalina	0,01 al 3 %, preferiblemente del 0,1 al 2 %
Dióxido de titanio	0,01 al 3 %, preferiblemente del 0,1 al 2 %
Mezcla de ésteres acéticos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de glicerol	0,01 al 2 %, preferiblemente del 0,1 al 1 %
Melatonina	0,01 al 3 %, preferiblemente del 0,5 al 2 %

15 **Descripción detallada del dibujo**

[0035] La Figura 1 es una representación del perfil de liberación de tres fases del comprimido de acuerdo con la invención, que contiene un total de 3 mg de melatonina.

20 **[0036]** El comprimido de la invención con núcleo y dos recubrimientos muestra un perfil de liberación en tres fases del ingrediente activo como se ilustra en la Figura 1: global de aproximadamente el 25-40 % en 10 minutos (primera fase), una fase de equilibrio entre 10 y 30 minutos (segunda fase) y una fase de liberación gradual de la melatonina restante (tercera fase), para alcanzar una liberación acumulativa superior al 90 % del ingrediente activo dentro de las seis horas, simulando así la liberación endógena de melatonina.

25

Descripción detallada de la invención

[0037] La invención se refiere a un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1.

30 **[0038]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un núcleo interno y un recubrimiento externo, ambos que comprenden melatonina en dosificaciones iguales o diferentes, estando dicho núcleo interno y recubrimiento externo separados por un recubrimiento interno que no comprende melatonina, dicho proceso que comprende las etapas de acuerdo con la reivindicación 6.

35

[0039] Preferiblemente en la etapa 1), la mezcla se mezcla durante aproximadamente 10 minutos antes de tratarse con la solución de granulación.

40 **[0040]** Después del tratamiento con la solución de granulación, la mezcla se amasa ventajosamente durante 25 minutos antes de granularla con un granulador.

[0041] En la etapa 1)iv), en lugar de lactosa, si no se debe usar este componente, se puede reemplazar con la misma cantidad de fosfato dicálcico dihidratado u otro excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

[0042] La mezcla en la etapa 1)v) se lleva a cabo preferiblemente durante aproximadamente 15 minutos.

[0043] El contenido de melatonina puede estar entre 0,1 y 100 mg tanto en el núcleo interno como en el "recubrimiento" externo. Puede estar preferiblemente entre 2 y 3 mg en el núcleo interno y entre 0,5 y 3 mg en el recubrimiento externo.

[0044] Las cantidades de todos los ingredientes restantes del comprimido, añadidos en el orden del proceso de la invención, no eran limitantes. Normalmente, se añaden en las cantidades indicadas en los ejemplos, aunque sin embargo se prefirieron las cantidades que caen en un intervalo obtenido aumentando o disminuyendo dichas cantidades en un 20 %.

[0045] Por lo tanto, los comprimidos de la invención cumplen con el perfil de liberación de las especificaciones deseadas en el entorno fisiológico durante los periodos de tiempo predeterminados. Sorprendentemente, el perfil de liberación del comprimido de la invención era en tres fases. En particular, los comprimidos de la invención así obtenidos muestran características de liberación en tres fases del ingrediente activo: global de aproximadamente el 25-40 % en los primeros 10 minutos (primera fase), una fase de equilibrio entre 10 y 30 minutos (segunda fase) y una fase de liberación gradual para alcanzar una liberación acumulada superior al 90 % en seis horas (tercera fase), simulando así la liberación de melatonina endógena incluso después de 12, 24 meses o 36 meses de almacenamiento.

[0046] En ciertas realizaciones, se produce una primera fase de liberación en los comprimidos en 10 minutos con un perfil de liberación del 25-40 % de la melatonina total, aproximadamente de los 10 a aproximadamente los 30 minutos ocurre una segunda fase de liberación o equilibrio y se produce una tercera fase de liberación a las seis horas después de 24 meses de almacenamiento con un perfil de liberación de más del 90 % de la melatonina total.

[0047] En ciertas realizaciones, se produce una primera fase de liberación en los comprimidos en 10 minutos con un perfil de liberación del 25-40 % de la melatonina total, se produce una segunda fase de liberación o equilibrio aproximadamente de los 10 a aproximadamente los 30 minutos y se produce una tercera fase de liberación en seis horas después de 36 meses de almacenamiento con un perfil de liberación de más del 90 % de la melatonina total.

[0048] En un aspecto adicional, se proporciona el comprimido según la invención para su uso como medicamento.

[0049] En ciertas realizaciones, el comprimido es aplicable en el tratamiento de trastornos del sueño. En ciertas realizaciones, el comprimido de la invención es adecuado para el tratamiento de defectos en TST, ND y DDIS en el insomnio psicofisiológico.

[0050] En ciertas realizaciones, el comprimido es útil en el tratamiento de la estabilidad del sueño.

[0051] En realizaciones adicionales, los comprimidos de la invención son aplicables en el tratamiento de pacientes adictos a las drogas que muestran trastornos del sueño.

[0052] De acuerdo con realizaciones adicionales, los comprimidos son útiles en el tratamiento de pacientes que no responden a la administración de un comprimido convencional basado en melatonina.

[0053] Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la protección según los resultados de las reivindicaciones adjuntas.

Sección experimental

Ejemplo 1

1) Preparación del núcleo

[0054] Los siguientes ingredientes se usaron en las cantidades indicadas:

Ingrediente	Porcentaje en peso del comprimido entero (%)
Melatonina	1,09
Lactosa	40,76
Hidroxipropilmetilcelulosa	16,85
Fosfato dicálcico dihidratado	16,30
Manitol	16,85
Polivinilpirrolidona	2,45
Estearato de magnesio vegetal	0,90
Dióxido de silicio	0,46

[0055] Se preparó una mezcla, tamizada en un tamiz con una malla de 1 mm, de: melatonina, fosfato dicálcico dihidratado, manitol y una primera porción de dióxido de silicio. La polivinilpirrolidona se disolvió en una solución de agua y alcohol etílico. Los ingredientes de la mezcla se cargaron a continuación en un mezclador y se mezclaron durante 10 minutos. La mezcla se empapó con la solución de granulación de polivinilpirrolidona, previamente disuelta en una solución de agua y alcohol etílico, y se amasó durante 25 minutos. La mezcla se granuló a continuación con un aditamento granulador con un tamiz de 2 mm. El granulado se secó en una estufa a 60 °C hasta que se alcanzó un contenido de humedad del granulado por debajo del 1 % y el granulado seco se calibró en un tamiz de malla de 0,7 mm.

La parte restante de dióxido de silicio, la hidroxipropilcelulosa y la lactosa previamente tamizada con un tamiz de una malla de 0,7 mm se añadieron al granulado calibrado. El producto se mezcló durante 15 minutos. Se añadió estearato de magnesio previamente tamizado con un tamiz de una malla de 0,7 mm a la mezcla y el producto se mezcló de nuevo durante 5 minutos.

2) Preparación del recubrimiento

[0056] Los siguientes ingredientes se usaron en las cantidades indicadas:

Ingredientes del recubrimiento interno	Porcentaje (%) en peso del comprimido entero
Goma laca	0,48
Ingredientes del recubrimiento externo	Porcentaje (%) en peso del comprimido entero
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,83
Celulosa microcristalina	0,50
Dióxido de titanio	0,66
Mezcla de ésteres acéticos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de glicerol (E472a)	0,33
Melatonina	0,54

[0057] Se preparó una mezcla que comprendía melatonina, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, E472a (que corresponde a una mezcla de ésteres acéticos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de glicerol) y dióxido de titanio. Entonces se preparó una suspensión de dicha mezcla en agua purificada y alcohol etílico. Separadamente de la suspensión, se preparó una solución de goma laca disuelta en alcohol etílico.

[0058] El núcleo preparado en 1) se comprimió a una dureza en el intervalo de 3 a 6 kN. El núcleo a continuación se trató con la solución de goma laca, y el producto barnizado se recubrió con la suspensión.

[0059] Se obtuvieron comprimidos que tienen los siguientes parámetros:

Peso: aproximadamente 184 mg: 176 en el núcleo y 8 en el recubrimiento, que comprenden un total de 3 mg de melatonina.

[0060] El comprimido así obtenido se analizó mediante una prueba de disolución y el perfil de liberación correspondiente se presenta en la Figura 1.

[0061] Como se puede ver en la Figura 1, el comprimido mostró un perfil de liberación en tres fases del ingrediente activo: en general, de aproximadamente el 25-40 % se libera en 10 minutos (primera fase), seguido de una fase de equilibrio entre 10 y 30 minutos (segunda fase) y una fase de liberación gradual de la melatonina restante (tercera fase), para alcanzar una liberación acumulativa superior al 90 % del ingrediente activo en seis horas.

Ejemplo 2

Evaluación del almacenamiento del comprimido según el Ejemplo 1 y comparación con el comprimido producido como en el Ejemplo 1 del documento IT1318524

[0062] En detalle, los comprimidos de la técnica anterior se prepararon usando los siguientes ingredientes para el núcleo y para el recubrimiento de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1 del documento IT1318524.

Ingredientes del núcleo del estado de la técnica

Ingredientes del granulado	cantidad mg
melatonina	2
manitol	31
fosfato dicálcico	30
polivinilpirrolidona	4,5
aerosil 200	0,5

Núcleo	cantidad mg
granulado (como arriba)	68
hidroxipropilmetilcelulosa	31
lactosa	75
aerosil 200	0,35
estearato de magnesio	1,65

Ingredientes del recubrimiento

Ingrediente	cantidad en peso (%)
melatonina	2,7
hidroxipropil metil celulosa	8,8
lactosa	6,4
dióxido de titanio	0,8
alcohol etílico	17,3
agua purificada	64

[0063] La solución de recubrimiento se aplicó sobre el núcleo a presión.

5

[0064] Los comprimidos obtenidos tenían los siguientes parámetros:

Peso: aproximadamente 180 mg (como la suma de los pesos de las dos capas)

10 **[0065]** Los comprimidos obtenidos de acuerdo con la técnica anterior descritos en el documento IT1318524 se compararon con los comprimidos obtenidos como en el Ejemplo 1 de la presente invención.

15 **[0066]** En detalle, se evaluó la liberación de los comprimidos inmediatamente después de la preparación y después del almacenamiento en sus ampollas primarias originales a temperatura ambiente durante 12, 24 meses y 36 meses, respectivamente.

20 **[0067]** Para cumplir con las especificaciones de almacenamiento, los comprimidos tenían que mostrar características de liberación general del ingrediente activo de aproximadamente el 25-40 % en los primeros 10 minutos y una liberación acumulada superior al 90 % en 6 horas, para simular la liberación de melatonina endógena.

[0068] Se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 1 para el comprimido según la invención y en la Tabla 2 para el comprimido descrito en el documento IT1318524.

Tabla 1: Comprimido de la invención

Tiempo	Especificación. Liberación acumulativa (%)	Inmediatamente después de la producción. Liberación acumulativa (%)	Después de 12 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 24 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 36 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa ^{a)} (%)
10 min	25-40	27,2	28,4	33,4	33,1
1ª hora	40-60	52,3	46,9	56,0	50,5
2ª hora	60-75	64,9	64,3	69,7	62,0
4ª hora	75-90	79,5	78,4	87,0	86,5
6ª hora	> 90	95,0	100,1	109,4	99,0

25

Tabla 2: Comprimido del estado de la técnica

Tiempo	Especificación. Liberación acumulativa (%)	Inmediatamente después de la producción. Liberación acumulativa (%)	Después de 12 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 24 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 36 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa ^{a)} (%)
10 min	25-40	32,3	30,1	27,2	18,3
1ª hora	40-60	53,1	46,0	42,1	32,1
2ª hora	60-75	72,0	68,5	59,0	51,0
4ª hora	75-90	82,0	78,0	74,0	62,5
6ª hora	> 90	98,0	93,5	88,0	72,0

a) Los valores medios en la Tabla 1 fueron significativamente diferentes de los valores medios respectivos en los intervalos de tiempo correspondientes en la Tabla 2: ($p < 0,05$ para los valores a los 36 meses de almacenamiento). Los valores medios se obtuvieron a partir de 6 determinaciones independientes (sextuplicados) en el mismo análisis.

[0069] Como puede observarse a partir de la comparación, el comprimido de la invención mostró un perfil de liberación de melatonina dentro de los valores requeridos en todos los puntos temporales probados, y en particular a los 36 meses, mientras que el comprimido de la técnica anterior no alcanzó una liberación acumulativa del 90 %.

5 **[0070]** Dado que el comprimido producido tenía un perfil de liberación de melatonina en tres fases como se presenta en la Figura 1, el perfil del comprimido de la invención se evaluó a los 12 meses, 24 y 36 meses en el intervalo de dosis preferido. Un resumen completo de los resultados se presenta en las Tablas 3 y 4.

10 Tabla 3: Comprimido de la invención que contiene 2 mg de melatonina en el núcleo y 1 mg de melatonina en el recubrimiento externo

Tiempo	Inmediatamente después de la producción. Liberación acumulativa (%)	Después de 12 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 24 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 36 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa ^{a)} (%)
10 min	29,7	31,0	27,9	26,8
30 min	32,8	33,7	32,1	31,3
1ª hora	54,6	52,9	55,5	53,9
2ª hora	70,2	71,1	66,2	66,0
4ª hora	81,6	82,0	77,9	80,3
6ª hora	101,4	103,1	98,1	98,0

Tabla 4: Comprimido de la invención que contiene 3 mg de melatonina en el núcleo y 2 mg de melatonina en el recubrimiento externo

Tiempo	Inmediatamente después de la producción. Liberación acumulativa (%)	Después de 12 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 24 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa (%)	Después de 36 meses de almacenamiento. Liberación acumulativa ^{a)} (%)
10 min	31,2	31,0	30,5	31,3
30 min	35,0	33,5	33,3	33,8
1ª hora	46,3	45,5	45,0	45,2
2ª hora	60,1	59,3	65,6	64,5
4ª hora	78,0	79,6	79,1	80,7
6ª hora	98,0	96,3	96,0	100,6

15 **[0071]** Como se puede ver en las Tablas 3 y 4, el comprimido de la invención mantuvo el perfil de tres fases a los 12, 24 y 36 meses: liberación inmediata de melatonina de aproximadamente el 25-40 % en 10 minutos (primera fase), fase de equilibrio entre 10 y 30 minutos (segunda fase), seguidos de una liberación gradual de la melatonina restante para alcanzar una liberación acumulada total superior al 90 % en 6 horas (tercera fase).

20 **[0072]** Además, los comprimidos preparados de acuerdo con la invención se evaluaron para los efectos sobre el sueño en seres humanos. En la administración, todos los pacientes tratados, con insomnio psicofisiológico, mostraron un tiempo de sueño total (TST), latencia del sueño (LS), despertar después del inicio del sueño (DDIS), número de despertares (ND) con parámetros que mejoraron significativamente después del tratamiento, similar a los resultados obtenidos con los comprimidos del documento IT1318524, pero el análisis post-hoc demostró que los resultados obtenidos con los comprimidos de la invención fueron significativamente mejores: el TST aumentó, pero lo más importante, el ND y los DDIS disminuyeron en un 30 % y un 25 %, ($p < 0,05$) respectivamente, en comparación con los resultados obtenidos con los comprimidos del documento IT1318524. La eficiencia del sueño (ES) alcanzó valores imprevistos superiores al 95 %. Este fue un resultado inesperado significativo que demostró una mejora notable en los parámetros del sueño, en particular la estabilidad del sueño (ND, DDIS) y la calidad del sueño (ES).

30 **[0073]** Los mismos resultados se encontraron ventajosamente si los comprimidos de la presente invención con una vida útil de 36 meses se administraban a pacientes adictos a drogas que tenían alteraciones del sueño en el transcurso de un tratamiento de retirada de fármacos o a pacientes con insomnio psicofisiológico que no habían respondido a terapia con melatonina en el tratamiento de trastornos del sueño (sujetos sesgados negativos). El TSL, LS, ND y DDIS mejoraron significativamente en más del 95 % de los sujetos.

35

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación de melatonina en tres fases que comprende:

5 - un núcleo interno que comprende:

Ingredientes del núcleo	Cantidad en peso (%)
Melatonina	0,01 al 5 %
Lactosa	10 al 60 %
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 al 30 %
Fosfato dicálcico dihidratado	5 al 30 %
Manitol	5 al 30 %
Polivinilpirrolidona	0,1 al 10 %
Estearato de magnesio	0,01 al 5 %
Dióxido de silicio	0,01 al 3 %

- un recubrimiento interno que comprende:

Goma laca	Cantidad en peso (%)
	0,01-3 %

10

- un recubrimiento externo que comprende:

Ingredientes del recubrimiento	Cantidad en peso (%)
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,01 al 10 %
Celulosa microcristalina	0,01 al 3 %
Dióxido de titanio	0,01 al 3 %
Mezcla de ésteres acéticos de mono- y diglicéridos de ácidos grasos de glicerol	0,01 al 2 %
Melatonina	0,01 al 3 %

15

2. Un comprimido de liberación de melatonina en tres fases de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

3. Un comprimido de liberación de melatonina en tres fases de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño.

20

4. Un comprimido de liberación de melatonina en tres fases de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como suplemento nutricional o alimento.

25

5. Un comprimido de liberación de melatonina en tres fases de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del TST (tiempo de sueño total), latencia del sueño (LS), eficiencia del sueño (ES), ND (número de despertares) y DDIS (despertares después del inicio del sueño) en el insomnio psicofisiológico.

30

6. Un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un núcleo interno y un recubrimiento externo, ambos que comprenden melatonina en dosificaciones iguales o diferentes, estando dicho núcleo interno y recubrimiento externo separados por un recubrimiento interno que no comprende melatonina, dicho proceso que comprende las siguientes etapas:

1) preparar una mezcla del núcleo a través de las siguientes subetapas:

35

i) granular en húmedo una mezcla de los siguientes ingredientes: melatonina, fosfato dicálcico dihidratado, manitol, una primera porción de dióxido de silicio con una solución de granulación de polivinilpirrolidona previamente disuelta en una solución de agua y alcohol etílico;

ii) secar el granulado en el horno a 60 °C hasta alcanzar una humedad del granulado inferior al 1 %;

iii) calibrar el granulado seco en un tamiz de malla de aproximadamente 0,7 mm;

40

iv) añadir al granulado calibrado la parte restante de dióxido de silicio, hidroxipropilmetilcelulosa y lactosa (o fosfato dicálcico dihidratado u otro excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado) previamente tamizado con un tamiz de una malla de aproximadamente 0,7 mm;

v) mezclar el producto de la subetapa iv);

vi) añadir estearato de magnesio previamente tamizado con un tamiz con una malla de aproximadamente 0,7 mm a la mezcla de la etapa v) y volver a mezclar el producto;

45

2) preparar la suspensión del recubrimiento a través de las siguientes subetapas:

- 5 a) mezclar melatonina, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, una mezcla de ésteres acéticos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de glicerol y dióxido de titanio;
b) suspender la mezcla de la etapa a) en agua depurada y alcohol etílico;
c) por separado de la mezcla de la etapa b), preparar una solución de una resina comestible soluble en etanol disuelta en alcohol etílico;
- 10 3) comprimir el producto de la etapa 1) hasta alcanzar un valor de dureza en el intervalo de 3 a 6 kN;
4) recubrir el producto de la etapa 3) con una solución de una resina comestible soluble en etanol de la etapa 2)-c); y
5) recubrir el producto de la etapa 4) con la suspensión de la etapa 2)-b).
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la melatonina está en cantidades de entre 2 y 3 mg en el núcleo interno y en cantidades de entre 0,5 y 3 mg en el recubrimiento externo.
- 15 8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que la resina comestible soluble en etanol es goma laca.

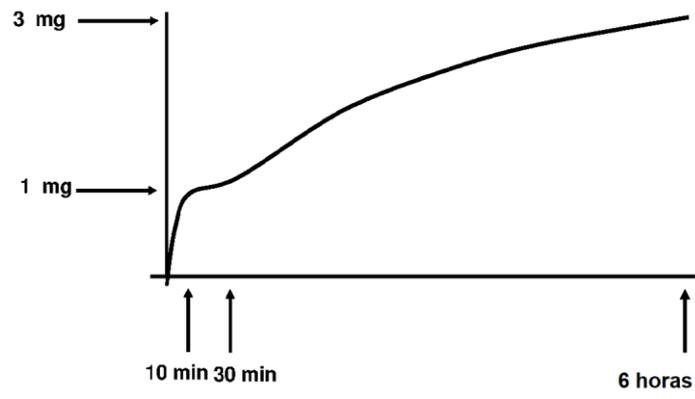


Figura 1