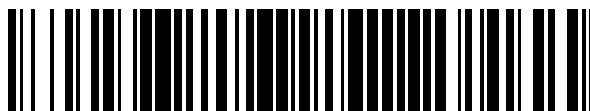


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 247**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15169362 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2949322**

54 Título: **Formulación para administración oral que comprende melatonina en forma estable y método de producción de la misma**

30 Prioridad:

28.05.2014 IT FI20140128

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

31.07.2018

73 Titular/es:

**VALPHARMA S.P.A. (100.0%)
Via Ranco, 112
47899 Serravalle, SM**

72 Inventor/es:

**VALDUCCI, ROBERTO y
AVANESSIAN, SEROZH**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 677 247 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

Formulación para administración oral que comprende melatonina en forma estable y método de producción de la misma

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de las formulaciones farmacéuticas y en particular se refiere a una formulación que comprende melatonina y un método de producción de la misma.

10

Técnica anterior

[0002] La melatonina es una hormona que se secreta por la glándula pineal, una glándula pequeña localizada cerca del centro del cerebro. Su fórmula química es N-acetil-5-metoxitriptamina que es un derivado de los aminoácidos triptófano y serotonina. La glándula pineal secreta melatonina para controlar los ritmos circadianos que afectan a los procesos bioquímicos, físicos y comportamentales en el cuerpo. Los ritmos circadianos son procesos endógenos y se ajustan por estímulos externos, tales como la luz diurna. Se sabe que las concentraciones en plasma de melatonina son bajas durante el día y se elevan durante la tarde temprana, manteniendo una concentración constante de 25-120 pg/ml durante la noche, hasta la siguiente mañana.

15

20

[0003] La melatonina exógena o sintética se usa clínicamente para tratar deficiencias de melatonina en los más ancianos y para regular trastornos del sueño, descompensación horaria y trastornos estacionales. Algunos estudios sugieren que la melatonina también puede ser eficaz en el tratamiento de cáncer de mama, afecciones de mama fibroquística y cáncer de colon. Se usa también para potenciar respuestas inmunes, reducir el estrés, mejorar los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer y estrés oxidativo.

25

[0004] Como se sabe, el insomnio es una enfermedad extendida y la melatonina se mantiene como la mejor medicación para tratar y mejorar este problema.

30

[0005] La melatonina, una hormona fisiológica de mamíferos, sigue los ritmos circadianos y en pacientes sanos aumenta por la tarde, alcanzando sus niveles máximos durante la noche y después disminuye por la mañana tras levantarse. El fármaco, que simplemente imita los efectos y los niveles fisiológicos de la melatonina en la sangre, contrarrestando de esta manera las deficiencias patológicas, debe lograr suficientes niveles hemáticos para llevar a cabo su función en los primeros pocos minutos después de la administración, de manera que ponga al paciente a dormir rápidamente, pero debe mantener también una concentración suficiente en la sangre a lo largo del periodo de sueño para evitar micro-despertares y dejar a la persona descansar al menos 8 horas.

35

[0006] La bibliografía existente incluye diversas formulaciones que contienen melatonina, todas las cuales se dirigen a contrarrestar deficiencias endógenas de esta hormona.

40

[0007] La Patente US2004/0043065A1 describe un comprimido que contiene melatonina de liberación controlada, que consiste en un núcleo de liberación lenta interior y una "corteza" de liberación inmediata exterior, conteniendo ambas melatonina en dosis iguales o diferentes. El núcleo interno de liberación retardada es responsable de la liberación extendida del principio activo y, para resolver los problemas de las deficiencias iniciales, el núcleo se recubre con una membrana que contiene una cantidad de melatonina que proporciona una liberación inmediata tan pronto como el comprimido alcanza el estómago y el principio activo se absorbe. Es inmediatamente evidente a partir de este método de producción que hay dificultades en ser capaces de asegurar una cantidad constante de melatonina entre los diversos comprimidos y los lotes de producto, considerando que el proceso de aplicación del principio activo como una solución a los comprimidos es un proceso incontrolable y sujeto a pérdidas de procesamiento masivas e irregulares. El hecho de que la melatonina se vuelve inestable tras el contacto con agua y produce impurezas durante los estudios de estabilidad no puede pasarse por alto.

45

50

[0008] La Patente US2012/0195968A1 describe una formulación de liberación controlada que contiene melatonina. Basándose en el hecho de que la melatonina tiene una solubilidad mayor en un ambiente ácido, la formulación proporciona combinar el principio activo con una matriz polimérica que puede mantener un pH ácido dentro de la forma farmacéutica incluso en presencia de diversos ambientes de pH externos. En la práctica, pretende mantener dentro del comprimido un ambiente ácido, que es estable y adaptado a la biodisponibilidad de melatonina, en el tracto gastrointestinal, donde de otra manera solamente tendría alta solubilidad en el estómago. Para hacer esto, se añaden ácidos orgánicos (por ejemplo ácido cítrico) o tensioactivos (por ejemplo PEG) a la formulación.

55

60

[0009] El comprimido se forma generalmente a partir de una matriz polimérica acidificada. A veces dicho comprimido puede recubrirse con un recubrimiento que aísla el núcleo del ambiente externo y el agente acidificante se añade en este nivel; un recubrimiento adicional también puede estar presente, que puede ser o no funcional y puede contener también una porción del principio activo para que tenga una parte de liberación inmediata.

65

[0010] La técnica anterior relevante adicional incluye KUMAR A. ET AL. "MODIFIED RELEASE BILAYERED

TABLET OF MELATONIN USING BETA-CYCLODEXTRIN" DIE PHARMAZIE, GOVI VERLAG PHARMAZEUTICHER VRLAG GMBH, ESCHBORN, DE, vol. 58, n.º 9, 1 de septiembre de 2003 que desvela un comprimido bi-capa que comprende melatonina, en el que la composición de comprimido comprende una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada donde ambas capas comprenden melatonina.

5 [0011] La presente invención tiene por objeto proporcionar una formulación, que es al menos una alternativa a aquellas mencionadas en la técnica anterior, en la que parte de la melatonina se libera inmediatamente, mientras que la parte restante se libera gradualmente durante 8-10 horas.

10 Definiciones y abreviaturas

[0012] API: Principio Farmacéutico Activo

Sumario de la invención

15 [0013] La presente formulación resuelve los problemas anteriores con una formulación farmacéutica para administrarse oralmente, que es una composición farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que comprende melatonina como el principio farmacéutico activo (API), comprendiendo dicho comprimido:

20 una primera capa que consiste en un primer granulado que comprende un 10 %-30 % de API, un derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tiene cadenas C20-C24 y otros excipientes que permiten una liberación inmediata del API;

una segunda capa que consiste en un segundo granulado que comprende un 70 %-90 % de API, un derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tiene cadenas C20-C24 y otros excipientes que permiten una liberación extendida del API;

25 cada granulado obtenido por granulación en caliente a una temperatura de 77 a 83 °C durante 8-12 minutos; en la que dichos % son % con respecto al peso total del API en el comprimido bicapa.

30 [0014] Está claro que, de acuerdo con este enfoque de formulación, la relación entre la cantidad de melatonina de liberación inmediata y de liberación extendida puede variarse de acuerdo con los requerimientos. De esta manera pueden tratarse diversos tipos de deficiencias de melatonina, desde la más suave hasta la más grave. En el caso de deficiencias graves se requiere más liberación inmediata y por lo tanto el porcentaje de melatonina en la capa externa se aumenta; para deficiencias suaves la porción instantánea puede ser mucho menor. Además, un comprimido de acuerdo con la presente invención puede contener melatonina en una cantidad que varía de 1 mg a 3 mg.

35 [0015] La presente invención se caracteriza por las siguientes ventajas:

40 - En la formulación de acuerdo con la invención, la melatonina está presente en una forma que es estable durante el tiempo; esta estabilidad se proporciona por granulación en caliente que alcanza una temperatura de alrededor de 80 °C que se mantiene después durante alrededor de 10 minutos. De esta manera, el principio activo, tras el contacto con el excipiente estabilizador, que a esta temperatura está presente en su forma maleable y "ablandada", toma una forma que lo hace estable con el tiempo, evitando el desarrollo de impurezas y sustancias relacionadas durante la realización de estudios de estabilidad *in vitro*. Además, la granulación por calentamiento y sin humedad evita que el principio activo entre en contacto con agua, lo que lo haría inestable.

45 - La granulación en caliente no solamente previene el efecto matriz, ya que la cera fundida se mezcla bien con la melatonina sino que evita que se desmezclen después de la compresión directa. Siendo la melatonina la materia prima finamente granulada y teniendo tamaños de partículas de excipientes más grandes, la compresión directa de un granulado húmedo podría dar lugar a la desmezcla.

50 [0016] La formulación de acuerdo con la invención, estando compuesta por dos capas de liberación diferentes, resuelve el problema de las deficiencias de melatonina en la sangre en los primeros pocos minutos después de la administración. De hecho, una capa tiene una liberación inmediata del 10 %-30 % del principio activo, seguido de una liberación lenta y extendida de la cantidad restante de la capa controlada.

55 [0017] La formulación en cuestión inserta la porción instantánea de melatonina en una capa de un comprimido bicapa y no se aplica a la superficie de un núcleo controlado como otras formulaciones mencionadas en la técnica anterior. Ya que la capa de liberación inmediata es de muy poca dosificación, ya que es una capa y no se aplica a la superficie de un núcleo controlado, se evitan diferencias indeseables en la uniformidad de contenido entre los diversos comprimidos y los lotes de producto. Este es un problema común cuando se aplican principios activos en una solución, porque este proceso es altamente variable y sujeto a pérdidas masivas, desiguales e impredecibles. Otro problema que se evita por la formulación de acuerdo con la invención, a través del enfoque bicapa, es que la melatonina no se coloca en una solución, un proceso que habitualmente da lugar al desarrollo de impurezas durante los estudios de estabilidad.

65

Descripción detallada de la invención

- 5 [0018] Preferentemente, el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24 se selecciona del grupo que consiste en ácido araquídico, ácido behénico y ácido lignocérico; más preferentemente behenato de glicerilo.
- 10 [0019] Preferentemente, la capa de liberación inmediata comprende el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24, usadas como un estabilizador, en un porcentaje del 0,5 % al 4 %, más preferentemente del 1,5 % al 3 % con respecto al peso total de la capa.
- 15 [0020] Preferentemente, la capa de liberación extendida comprende el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24, usadas como un estabilizador que es responsable de la liberación extendida, en un porcentaje del 4 % al 30 %, preferentemente del 5 % al 25 %, más preferentemente del 10 % al 20 %, con respecto al peso total de la capa.
- 20 [0021] Preferentemente, la capa de liberación inmediata comprende, como otros excipientes, un diluyente, al menos un disgregante, un lubricante y un deslizante.
- [0022] Preferentemente, la capa de liberación extendida comprende, como otros excipientes, un diluyente, un excipiente hidrosoluble, un lubricante y un deslizante.
- 25 [0023] Preferentemente, el diluyente es celulosa microcristalina.
- [0024] Preferentemente, el disgregante se selecciona de Carboximetil-almidón, Croscarmelosa sódica y mezclas de los mismos.
- 30 [0025] Preferentemente, el lubricante es sílice coloidal anhidra o fumarato de estearilo sódico.
- [0026] Preferentemente, el deslizante es estearato magnésico o talco.
- 35 [0027] Preferentemente, el excipiente hidrosoluble, que actúa como canalización dentro de la matriz, es maltodextrina, manitol o lactosa.
- [0028] Preferentemente, el diluyente está presente en la capa de liberación inmediata en un porcentaje del 85 % al 95 %, preferentemente del 87 % al 93 %, con respecto al peso total de la capa.
- 40 [0029] Preferentemente, el diluyente está presente en la capa de liberación extendida en un porcentaje del 10 % al 50 %, preferentemente del 20 % al 40 %, con respecto al peso total de la capa.
- [0030] Preferentemente, los deslizantes y lubricantes están presentes en un porcentaje del 0,25 % al 2 %, preferentemente del 0,5 % al 1 %, con respecto al peso total de la capa.
- 45 [0031] Preferentemente, los disgregantes enteros están presentes en un porcentaje del 1 % al 10 %, preferentemente del 2 % al 8 %, con respecto al peso total de la capa.
- [0032] Preferentemente, el excipiente soluble está presente en un porcentaje del 20 % al 80 %, preferentemente del 30 % al 70 %, más preferentemente del 40 % al 60 %, con respecto al peso total de la capa.
- 50 [0033] La presente invención también se refiere a un método para producir un comprimido bicapa de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho método granulación en caliente y posterior compresión de cada capa.
- 55 [0034] Preferentemente, para cada capa, la granulación se lleva a cabo mezclando los componentes de la capa, excluyendo el lubricante y el deslizante, y la mezcla se calienta en agitación hasta que alcanza una temperatura de $80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita de nuevo a una temperatura constante durante 8-12 minutos, obteniendo de esta manera un granulado que después se tamiza en un tamiz vibrador mientras aún está caliente; luego, después de enfriar, cada granulado se mezcla con los excipientes de compresión, el lubricante y el deslizante y se comprimen en una máquina de compresión bicapa.
- 60 [0035] Granulando de esta manera, el principio activo, tras el contacto con el excipiente estabilizante, que a esta temperatura está presente en su forma maleable y "ablandada", toma una forma que lo hace estable durante el tiempo, evitando el desarrollo de impurezas y sustancias relacionadas durante la realización de estudios de estabilidad *in vitro*.
- 65 [0036] La estabilidad aumentada se proporciona indudablemente por el hecho de que la melatonina nunca entra en contacto con los disolventes, ni la granulación ni la solución/suspensión, que también son responsables del desarrollo de impurezas en estudios de estabilidad *in vitro*. La melatonina se procesa "en seco" a lo largo de todo el

ciclo productivo, evitando estreses mecánicos y químicos que alterarían la estructura y en consecuencia la acción farmacológica.

[0037] Específicamente en la capa controlada, es evidente que es precisamente esta etapa en la producción la que da lugar a lograr la transferencia deseada. De hecho, insertando una calidad suficiente de excipiente estabilizante y agente de retardo (de naturaleza cerosa) y calentando el producto, la mezcla se une mejor con el principio activo, aumentando de esta manera el efecto de la matriz controlada, que de otra manera sería insuficiente si se produce por compresión directa. Se observa que este efecto solamente ocurre tras alcanzar una temperatura de 80 °C ± 3 °C durante 8-12 minutos.

[0038] La otra ventaja de la granulación es ciertamente el contenido aumentado de uniformidad del principio activo en los comprimidos. La melatonina presente en el mercado se granula muy finamente. Tras el contacto con los otros componentes en las capas, que tienen tamaños de partícula diferentes y más grandes, y con la granulación en húmedo, se daría la desmezcla de la mezcla con mayores pérdidas del principio activo más fino en comparación con aquellas de los excipientes. En su lugar con la granulación en caliente, la melatonina se incorpora en los gránulos, evitando de esta manera este problema.

[0039] La presente invención se entenderá mejor a la luz de las siguientes realizaciones.

EXPERIMENTOS

Ejemplo 1:

Dosificación de 2 mg (10 % de liberación inmediata y 90 % de liberación extendida)

-Producción - 1ª capa

[0040]

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|---------------|
| MELATONINA | 4 | 0,4 | API |
| CELULOSA MICR. | 896 | 89,6 | DILUYENTE |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 20 | 2 | ESTABILIZANTE |
| CARBOXIMETIL ALMIDÓN | 40 | 4 | DISGREGANTE |
| CROSCARMELOSA SÓDICA | 30 | 3 | DISGREGANTE |
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 20 | 2 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 10 | 1 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

[0041] Los primeros cinco componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de 80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

-Producción - 2ª capa

[0042]

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|-----------------------------------|
| MELATONINA | 12 | 1,2 | API |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 150 | 15 | AGENTE ESTABILIZANTE y RETARDANTE |
| MALTODEXTRINA | 526 | 52,6 | EXCIPIENTE SOLUBLE |
| CELULOSA MICR. | 300 | 30 | DILUYENTE |
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 6 | 0,6 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 6 | 0,6 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

[0043] Los primeros cuatro componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de

ES 2 677 247 T3

80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

-Compresión

- 5 **[0044]** El granulado anteriormente mencionado se comprime usando una máquina de compresión bicapa equipada con punzones redondos de Ø8 mm, a una dosis de 2 mg de melatonina, con una relación de principio activo entre las capas inmediata y extendida del 10 % - 90 %.

-Análisis *in vitro*:

- 10 **[0045]** Los comprimidos se analizan usando palas (50 rpm) y un inmersor, en tampón fosfato a pH 6,8/1000 ml, logrando el siguiente perfil de liberación:

| TIEMPO | PORCENTAJE DE LIBERACIÓN | ESPECIFICACIONES DE LIBERACIÓN |
|--------|--------------------------|--------------------------------|
| 5 min | 16 % | > 10 % |
| 15 min | 26 % | > 20 % |
| 30 min | 34 % | 25 % - 40 % |
| 1 h | 45 % | 40 % - 50 % |
| 2 h | 59 % | 50 % - 60 % |
| 4 h | 76 % | 70 % - 80 % |
| 6 h | 87 % | 80 % - 90 % |
| 8 h | 94 % | > 85 % |

- 15 **Ejemplo 2:**

Dosificación de 1 mg (20 % de liberación inmediata y 80 % de liberación extendida)

-Producción - 1ª capa

- 20

[0046]

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|---------------|
| MELATONINA | 2 | 0,2 | API |
| CELULOSA MICR. | 917 | 91,7 | DILUYENTE |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 15 | 1,5 | ESTABILIZANTE |
| CARBOXIMETIL ALMIDÓN | 15 | 1,5 | DISGREGANTE |
| CROSCARMELOSA SÓDICA | 20 | 2 | DISGREGANTE |
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 20 | 2 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 10 | 1 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

- 25 **[0047]** Los primeros cinco componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de 80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

-Producción - 2ª capa

- 30 **[0048]**

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|-----------------------------------|
| MELATONINA | 6 | 0,6 | API |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 180 | 18 | AGENTE ESTABILIZANTE y RETARDANTE |
| MALTODEXTRINA | 480 | 48 | EXCIPIENTE SOLUBLE |
| CELULOSA MICR. | 325 | 32,5 | DILUYENTE |

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|------------|
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 6 | 0,6 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 3 | 0,3 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

[0049] Los primeros cuatro componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de 80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

5

-Compresión

[0050] El granulado anteriormente mencionado se comprime usando una máquina de compresión bicapa equipada con punzones redondos de Ø8 mm, a una dosis de 1 mg de melatonina, con una relación de principio activo entre las capas inmediata y extendida del 20 % - 80 %.

10

-Análisis *in vitro*:

[0051] Los comprimidos se analizan usando palas (50 rpm) y un inmersor, en tampón fosfato a pH 6,8/1000 ml, logrando el siguiente perfil de liberación:

15

| TIEMPO | PORCENTAJE DE LIBERACIÓN | ESPECIFICACIONES DE LIBERACIÓN |
|--------|--------------------------|--------------------------------|
| 5 min | 20 % | > 10 % |
| 15 min | 29 % | > 20 % |
| 30 min | 38 % | 25 % - 40 % |
| 1 h | 49 % | 40 % - 50 % |
| 2 h | 59 % | 50 % - 60 % |
| 4 h | 78 % | 70 % - 80 % |
| 6 h | 88 % | 80 % - 90 % |
| 8 h | 98 % | > 85 % |

EJEMPLO 3:

20 **Dosificación de 3 mg (15 % de liberación inmediata y 85 % de liberación extendida)**

-Producción - 1ª capa

[0052]

25

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|---------------|
| MELATONINA | 6 | 0,6 | API |
| CELULOSA MICR. | 924 | 92,4 | DILUYENTE |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 30 | 3 | ESTABILIZANTE |
| CARBOXIMETIL ALMIDÓN | 10 | 1 | DISGREGANTE |
| CROSCARMELOSA SÓDICA | 10 | 1 | DISGREGANTE |
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 10 | 1 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 10 | 1 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

[0053] Los primeros cinco componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de 80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

30

-Producción - 2ª capa

[0054]

| COMPONENTES | CANTIDAD (g) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|-------------------------|--------------|----------------|-----------------------------------|
| MELATONINA | 18 | 1,8 | API |
| DIHEBENATO DE GLICERILO | 120 | 12 | AGENTE ESTABILIZANTE y RETARDANTE |
| MALTODEXTRINA | 580 | 58 | EXCIPIENTE SOLUBLE |
| CELULOSA MICR. | 270 | 27 | DILUYENTE |
| ESTEARATO MAGNÉSICO | 6 | 0,6 | DESLIZANTE |
| SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA | 6 | 0,3 | LUBRICANTE |
| Total | 1000 | 100 % | |

5 **[0055]** Los primeros cuatro componentes se mezclan y después se calientan hasta alcanzar una temperatura de 80 °C, agitando continuamente a una temperatura constante durante 10 minutos. Después de tamizar y enfriar el granulado, se mezcla con deslizantes y lubricantes.

-Compresión

10 **[0056]** El granulado anteriormente mencionado se comprime usando una máquina de compresión bicapa equipada con punzones redondos de Ø8 mm, a una dosis de 3 mg de melatonina, con una relación de principio activo entre las capas inmediata y extendida del 15 % - 85 %.

-Análisis *in vitro*:

15 **[0057]** Los comprimidos se analizan usando palas (50 rpm) y un inmersor, en tampón fosfato a pH 6,8/1000 ml, logrando el siguiente perfil de liberación:

| TIEMPO | PORCENTAJE DE LIBERACIÓN | ESPECIFICACIONES DE LIBERACIÓN |
|--------|--------------------------|--------------------------------|
| 5 min | 18 % | > 10 % |
| 15 min | 27 % | > 20 % |
| 30 min | 35 % | 25 % - 40 % |
| 1 h | 47 % | 40 % - 50 % |
| 2 h | 57 % | 50 % - 60 % |
| 4 h | 77 % | 70 % - 80 % |
| 6 h | 85 % | 80 % - 90 % |
| 8 h | 96 % | > 85 % |

Ejemplo 4 - Estudios de estabilidad

20 **[0058]** Los estudios de estabilidad de los comprimidos de acuerdo con la invención se instalan en una cámara climática con temperaturas de 25 °C y humedad relativa del 60 % para verificar el desarrollo de impurezas. Después de tres a seis meses se obtienen los siguientes resultados y se comparan con los resultados de estabilidad de una formulación obtenida de acuerdo con los métodos de composición y producción tradicionales (es decir, CIRCADIN® 2 mg):

-análisis a 3 meses (25 °C - 60 % de HR):

[0059]

| IMPUREZAS | LÍMITES | FORMULACIÓN DE PATENTE | FORMULACIÓN TRADICIONAL |
|---------------------|---------|------------------------|-------------------------|
| Conocidas | 0,5 % | 0,2 % | 0,4 % |
| Desconocidas | 1 % | 0,4 % | 1,2 % |
| Totales | 1,5 % | 0,6 % | 1,6 % |

-análisis a 6 meses (25 °C - 60 % de HR):

[0060]

35

ES 2 677 247 T3

| IMPUREZAS | LÍMITES | FORMULACIÓN DE PATENTE | FORMULACIÓN TRADICIONAL |
|----------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <i>Conocidas</i> | 0,5 % | 0,3 % | 0,6 % |
| <i>Desconocidas</i> | 1 % | 0,6 % | 1,2 % |
| <i>Totales</i> | 1,5 % | 0,9 % | 1,9 % |

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que comprende melatonina como principio farmacéutico activo (API), comprendiendo dicho comprimido:

- 5 una primera capa que consiste en un primer granulado que comprende un 10-30 % de API, un derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tiene cadenas C20-C24 y otros excipientes que permiten una liberación inmediata del API;
- 10 una segunda capa que consiste en un segundo granulado que comprende un 70-90 % de API, un derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tiene cadenas C20-C24 y otros excipientes que permiten una liberación extendida del API;
- 15 cada granulado obtenido por granulación en caliente a una temperatura de 77 a 83 °C durante 8-12 minutos; en la que dichos % son % de peso con respecto al peso total del API en el comprimido bicapa;
- en la que el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24 se selecciona del grupo que consiste en ácido araquídico, ácido behénico y ácido lignocérico;
- en la que la capa de liberación inmediata comprende el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24, usadas como un estabilizador, en un porcentaje del 0,5 % al 4 % de peso con respecto al peso total de la capa;
- 20 en la que la capa de liberación extendida comprende el derivado glicérico de ácidos grasos saturados que tienen cadenas C20-C24, usadas como un estabilizador que es responsable de la liberación extendida, en un porcentaje del 4 % al 30 % de peso con respecto al peso total de la capa.

2. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa de liberación inmediata comprende, como otros excipientes, un diluyente, al menos un disgregante, un lubricante y un deslizante.

3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa de liberación extendida comprende, como otros excipientes, un diluyente, un excipiente hidrosoluble, un lubricante y un deslizante.

4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diluyente es celulosa microcristalina.

5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disgregante se selecciona de Carboximetil-almidón, Croscarmelosa sódica y mezclas de los mismos.

6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante es sílice coloidal anhidra o fumarato de estearilo sódico y el deslizante es estearato magnésico o talco.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el excipiente hidrosoluble, que actúa como canalización dentro de la matriz, es maltodextrina, manitol o lactosa.

8. Un método para producir un comprimido bicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho método granulación en caliente y la posterior compresión de cada capa.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que para cada capa, la granulación se lleva a cabo mezclando los componentes de la capa, excluyendo el lubricante y el deslizante, y la mezcla se calienta en agitación hasta que alcanza una temperatura de $80\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y se agita de nuevo a una temperatura constante durante 8-12 minutos, obteniendo de esta manera un granulado que después se tamiza en un tamiz vibrador mientras aún está caliente;

50 luego, después de enfriar, cada granulado se mezcla con los excipientes de compresión, el lubricante y el deslizante y se comprimen en una máquina de compresión bicapa.