(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 684 414**

(21) Número de solicitud: 201730558

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

31.03.2017

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

02.10.2018

(71) Solicitantes:

LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)
Provença 386
08025 BARCELONA ES

(72) Inventor/es:

VIÑAS BUXADÉ, Antonio;
CONCHILLO TERUEL, Antonio y
CÁNOVAS UBERA, Miguel

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

(54) Título: **Composición galénica, para uso oral, que comprende melatonina micronizada y una sal de zinc y método y uso correspondientes**

(57) Resumen:

Composición galénica, para uso oral, que comprende melatonina micronizada y una sal de zinc y método y uso correspondientes. La invención tiene por objeto una composición galénica, para uso oral, que comprende melatonina micronizada y una sal de zinc, apta para el tratamiento de las alteraciones del sueño. La composición comprende preferentemente entre 0,7% y 1,2% en peso respecto del peso total de la composición y ventajosamente al menos el 99% de las partículas de melatonina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a las 30 micras. En el método para preparar la composición la melatonina micronizada es formulada por incorporación y dilución secuencial en la base diluyente y la incorporación y dilución secuencial final de la sal de zinc en la mezcla homogénea de melatonina micronizada y la base diluyente.

ES 2 684 414 A1

COMPOSICIÓN GALÉNICA, PARA USO ORAL, QUE COMPRENDE MELATONINA MICRONIZADA Y UNA SAL DE ZINC Y MÉTODO Y USO CORRESPONDIENTES

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención describe una composición galénica en forma sólida estable, de Melatonina micronizada y una sal de Zinc, útil para el tratamiento de las alteraciones del sueño. La invención también se refiere a un método para preparar la composición de acuerdo con la invención y un uso de la misma.

Estado de la técnica

Los trastornos del sueño pueden no ser una patología grave en sí misma, pero tienen serias implicaciones en la vida diaria: agotamiento físico, bajo rendimiento, sueño diurno, dificultad para cumplir con las obligaciones profesionales, familiares o sociales.

Estos trastornos, que se presentan en la forma de un sueño poco reparador o de trastornos en el ritmo y en la cantidad de sueño o como un sueño invertido o sueño diurno, son denominados en función de sus manifestaciones como: insomnio, hipersomnia, narcolepsia, ronquido y apneas del sueño, parasomnias y otros trastornos, síndrome de las piernas inquietas, terrores nocturnos, pesadillas y sonambulismo, etc.

Su origen es muy variado, siendo confusa la consideración de causa o de síntoma. En ocasiones, aparecen como efecto de otras enfermedades y en otras, constituyen factores de riesgo que favorecen la aparición de patologías.

También, en relación con los desórdenes del sueño se conocen los denominados trastornos del ritmo circadiano del sueño. Los ritmos circadianos son ritmos biológicos intrínsecos de carácter periódico que se manifiestan con un intervalo de 24 horas. En mamíferos, el ritmo circadiano más importante es el ciclo vigilia-sueño, que es regulado por señales externas del entorno, a los cuales el más potente es la exposición a la luz-oscuridad. La luz es percibida por la retina, modula la síntesis de melatonina («hormona de la oscuridad») y ayuda a sincronizar el reloj interno y la alternancia natural día-noche, por lo que la luz artificial y el momento de su exposición pueden modificar el patrón de producción de la neurohormona Melatonina y afectar al sueño, lo que ha sido correlacionado con los niveles plasmáticos de ésta.

Los trastornos clínicos principales relacionados con el ritmo circadiano o con los niveles plasmáticos de Melatonina, incluyen: síndrome del retraso de la fase del sueño, síndrome del adelanto de la fase del sueño, trastorno por ritmo de sueño-vigilia irregular, trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas, síndrome del cambio rápido de zona horaria (jet-lag) y trastorno del sueño en el trabajador nocturno.

La presencia de Melatonina en la regulación del ritmo circadiano ha llevado al tratamiento terapéutico de estos desórdenes del sueño con Melatonina exógena; los niveles típicamente se incrementan al inicio de la oscuridad, llegándose a un máximo a media noche, entre las 23 y las 3 de la madrugada. Actualmente, las composiciones farmacéuticas son administradas a dosis usuales entre 2 mg y 5 mg, en forma de comprimidos, cápsulas, líquidos, etc.

Por otra parte, la Melatonina, además de la regulación del ciclo circadiano, participa en una gran variedad de procesos fisiopatológicos, entre los que se encuentra la regulación del sistema inmunitario y del sistema antioxidante endógeno.

También, es un hecho contrastado que los niveles de Melatonina disminuyen con la edad y que esta deficiencia está asociada con insomnio, depresión, ansiedad y estrés.

Asimismo, investigaciones recientes han relacionado los bajos niveles de melatonina con el envejecimiento y con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Bubenik et al., J. Physiol. Pharmacol. 2011, 62, 13- 19). Por ejemplo, en el documento US2006/0257502 se da a conocer una combinación (más de diez) de nutrientes mitocondriales con carácter antioxidante, entre ellos la Melatonina a dosis de 0,1 a 3 mg, para prevenir y mejorar los desórdenes relacionados con el estrés y el daño oxidativo, como la depresión, el síndrome de fatiga crónica, desordenes del sueño, disfunciones del sistema inmune, enfermedades neurodegenerativas, etc.

Otros estudios han demostrado que la Melatonina tiene diversas funciones y efectos sobre el estrés y trastornos relacionados con éste: (Treatment of depression, anxiety, and sleep disorders (Cauffield et al.Prim Care Pract. May 1999, 3(3):290-304); Acuna-Castroviejo, et al. describen el tratamiento de fibromialgia con dosis de 3 mg de Melatonina (Journal of Pineal Research 2006, 40(1), 989-9).

También se han descrito factores comunes, como los trastornos del sueño en la depresión, ansiedad, fibromialgia y fatiga crónica, así como una relación entre estas distintas patologías, el estrés oxidativo y el sistema inmune (Hidalgo, Rev. Soc. Esp. Dolor, 20012, vol.19 no.2; Revuelta et al. Rev. Soc. Esp. Dolor 2010, vol.17 no.7**;** http://www.institutferran.org/fatiga_cronica.htm, 2017).

Por otra parte, también relacionado con este tipo de patologías, se ha demostrado la intervención del Zinc (Mlyniec et al. Journal of Affective Disorders 2015, 174, 89-100; Maywald et al. Journal of Trace Elementt in Medicine and Biology 29 (2015) 24-30; Maares et al. Archives de Biochemistry and Biophysics 2016, 1-8; Npwak et al. Pharmacological Reports 2015, 67, 659-662).

En esta línea, en la patente US 20090017136 se da conocer el tratamiento de la fibromialgia y de la depresión con dosis de 200 mg de 5-Hidroxitriptófano (un precursor de la Melatonina) y Metionina-Zinc a dosis de 30 mg; en US2008/0107754 se describe una composición para mejorar el sueño que contiene, entre otros componentes, Melatonina entre 0,3 y 0,6 mg y Zinc entre 1 y 5 mg; en US2015/0071993 se presenta una composición, también para inducir y mejorar el sueño, que contiene, entre otros components (extractos vegetales, vitaminas y magnesio) y Melatonina y Zinc a dosis de 3,0 mg y 25 mg, respectivamente.

La Melatonina ha sido formulada en distinto tipo de composiciones farmacéuticas y dietéticas, fundamentalmente para administración oral como comprimidos de ingestión directa, bucales, sublinguales y en algunos casos para administración nasal en forma de aerosoles y, tanto para liberación inmediata, como para liberación retardada o combinaciones de ambas. Las dos últimas, con el fin de conseguir un perfil similar a las concentraciones de Melatonina que se presentan en el ritmo circadiano.

Sin embargo, la biodisponibilidad oral de la Melatonina en los distintos tipos de liberación es baja y presenta gran variabilidad (Benés et al. J. Pharmaceutical Sci. 1997, 86(10): 1115-1119), probablemente relacionado, además de con la inter-variabilidad en pacientes, con la baja biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 15%, así como con el hecho de que la Melatonina es ligeramente soluble (aprox. 0,15%). Ambos factores están muy relacionados, puesto que la cantidad de Melatonina disponible como paso previo a su absorción (biodisponibilidad) depende de su solubilidad.

Gooneratne et. al. (J. Pineal Res., 2012; 52(4): 437-445) dan a conocer que diferentes formulaciones de Melatonina oral han sido desarrolladas, incluyendo liberación inmediata, liberación controlada (sostenida) y liberación combinada (“surge-sustained release") y un gran número de dosis han sido usadas en ensayos clínicos con gran debate respecto al papel de las bajas dosis (0,1-0,5 mg) y altas dosis (2-10

mg) de Melatonina. Presentándose una biodisponibilidad altamente variable, desde un 1% hasta un 74%.

Las dosis típicas comercializadas en las formulaciones orales suelen ser de 2 mg a 5 mg, que se administran en una sola toma, tanto en liberación inmediata como en liberación controlada.

En el mismo trabajo mencionado de Gooneratne et. al, se expone un estudio farmacocinético a doble-ciego en adultos con diferentes formulaciones orales de liberación combinada ("surge-sustained reléase”) desde baja dosis (0,4 mg) a alta dosis (4,0 mg) de Melatonina. Se concluye que el estudio sugiere que la vida media, el Tmax (es decir, el tiempo al que se alcanza la máxima concentración (Cmax) en el plasma), el aclaramiento total y el volumen aparente de distribución, son similares para bajas y altas dosis y que es consistente con un comportamiento farmacéutico lineal. En el rango de bajas concentraciones ya se alcanzan 405± 93 pg/ml (aprox. 4.000 pg/ml para altas dosis), valor substancialmente más alto que el nivel de Melatonina fisiológico (alrededor de 40 pg/ml), lo que les lleva a sugerir que el uso de altas dosis de Melatonina da lugar a una exposición marcadamente mucho más alta que la de los niveles fisiológicos, con el riesgo de una sobre-exposición que puede persistir durante el resto de día.

Por consiguiente, es manifiesta la necesidad de desarrollar soluciones técnicas que aporten composiciones orales y que proporcionen cualidades farmacotécnicas que se caractericen por una solubilización homogénea y reproducible de la Melatonina, combinada o no, con el fin de superar el primer estadio previo a su absorción y mantengan las cualidades terapéuticas.

Exposición de la Invención

La presente invención tiene por objeto una composición galénica, para uso oral, caracterizada por que comprende Melatonina micronizada y una sal de Zinc, apta para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

Preferentemente la composición es en forma sólida estable.

La combinación de Melatonina y Zinc tiene la ventaja de poder proporcionar un efecto sinérgico, dada la manifestación de trastornos de sueño en distintos tipos de patologías: depresión, ansiedad, estrés, fatiga crónica y fibromialgia, y la incidencia de ambos activos en los procesos desencadenantes de dichas patologías.

En relación con las cuestiones y complejidades anteriormente expuestas, los inventores de esta solicitud de patente han descubierto que es posible la obtención de formulaciones de Melatonina a baja concentración y una sal de Zinc en forma sólida estable, de liberación inmediata, reproducible y homogénea, con una solubilización mayor del 85 % de la Melatonina y de la sal de zinc en un tiempo menor de 30 minutos.

Las sales de Zinc, en general son bastante solubles en soluciones acuosas, como ocurre con las que se describen en esta invención, por lo que, normalmente, no presentan problemas de solubilización en cualquier forma galénica que se desarrollen, manteniéndose en disolución total como paso previo a la absorción.
Por el contrario, en productos de baja solubilidad hay una relación importante entre el tamaño de partícula y el tiempo de solubilización. El tamaño medio de las partículas de Melatonina sintética suele ser mayor de 100 micras, pero en las formulaciones de liberación sostenida se supera este problema mediante una disolución previa de la Melatonina antes de ser incorporada en la encapsulación o en los polímeros utilizados.

La presente invención propone el uso de Melatonina micronizada en formulaciones de liberación inmediata o sostenida con el fin de conseguir composiciones orales que presenten una solubilización más rápida y homogénea a partir de una Melatonina de rango de partículas más pequeño y expuesto al medio de solubilización, más estrecho y más homogéneo.

Asimismo, la presente invención propone formulaciones ventajosas que combinan dosis más bajas de las habituales (2-5 mg) con Melatonina micronizada a un rango determinado que permiten alcanzar el producto prácticamente totalmente solubilizado, como paso previo a su absorción, en tiempo corto.

La presente invención se refiere también al proceso de obtención de la formulación objeto de la patente. El estado, combinación y proporción de los componentes han sido desarrollados para permitir una formulación en forma de sólido estable capaz de liberar los componentes activos de manera inmediata, reproducible y homogénea, con una solubilización mayor del 85 % de los activos en un tiempo menor de 30 minutos.

Es también objeto de la invención el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

Una forma preferente de realización de la invención consiste en una composición galénica en forma sólida estable, para uso oral, de Melatonina micronizada y de una sal de zinc, en una base diluyente y un lubricante.

La composición es para el tratamiento de alteraciones del sueño.

La composición puede presentarse en forma de comprimidos o encapsulada en cápsulas duras de gelatina.

Los agentes activos de la formulación son la Melatonina y una sal de Zinc.

La Melatonina es Melatonina micronizada y la concentración a la que puede estar presente es, ventajosamente entre 0,7 % y 1,2 % en peso respecto del peso total de la composición, preferiblemente entre el 0,82 % y el 1,0 %.

Ventajosamente al menos el 99 % de las partículas de melatonina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a las 30 micras, y preferentemente al menos el 99 % de las partículas tiene un tamaño inferior a las 20 micras y el 90% tiene un tamaño inferior a las 10 micras.

Como sal de Zinc pueden utilizarse preferentemente sales de Zinc de ácidos orgánicos inferiores a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente Acetato de zinc, o sales minerales solubles (anhidras o hidratadas), como preferentemente el Cloruro de zinc o el sulfato de Zinc, y muy preferentemente el Sulfato de Zinc monohidrato.

Preferentemente la composición comprende entre 7,0 % y el 12,0 % en peso de Zinc respecto del peso total de la composición, de una sal de Zinc, preferiblemente entre el 8,2 % y el 10,0 %.

El tamaño de partícula de la sal de Zinc es ventajosamente inferior a 300 micras, preferiblemente inferior a 250 micras.

Como base diluyente se prefieren los polisacaridos o monosacáridos (o mezclas de los anteriores). Ventajosamente la base diluyente es una base del grupo formado por Dextrosa, Lactosa, Isomaltosa o Fructosa, y preferiblemente es la Isomaltosa.

Preferentemente la composición galénica de la presente invención se comprime o encapsula a fin de obtener un comprimido o una cápsula. Ventajosamente el comprimido o la cápsula tienen una cantidad equivalente a 1,0 mg de Melatonina micronizada y una cantidad equivalente a 10,0 mg de Zinc.

La invención también hace referencia al proceso de fabricación de la composición descrita en forma sólida de inmediata, homogénea y reproducible liberación de la Melatonina.

El proceso de fabricación se caracteriza por el uso de Melatonina micronizada formulada por incorporación y dilución secuencial en la base diluyente y la incorporación y dilución secuencial final de la sal de Zinc en la mezcla homogénea de Melatonina micronizada y la base diluyente (que es preferentemente Isomaltosa).

Una formulación ventajosa, obtenida en las condiciones descritas y con los componentes seleccionados, es una composición en forma sólida con una concentración en Melatonina micronizada entre el 0,82 % y el 1,0 % y una concentración final en sal de Zinc entre el 8,2 % y el 10,0 %.

La invención también tiene por objeto el uso de una composición de acuerdo con la invención como preparado galénico oral para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

Estudio de solubilización de Melatonina micronizada frente a Melatonina

Se ha llevado a cabo un ensayo de tiempo de solubilización total de Melatonina micronizada frente a Melatonina en medio acuoso, a una concentración del 0,13 % y a distinto pH.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

	Agua	pH 1	pH 4	pH 7	pH 9
Melatonina Tamaño medio 150 micras	> 30 min	> 30 min	> 30 min	> 30 min	> 30 min
Melatonina micronizada 90 % < 10 micras	< 10 min	< 10 min	< 10 min	< 10 min	< 10 min

Los resultados demuestran la ventaja del empleo de Melatonina micronizada para la formulación de una fórmula sólida de liberación inmediata objeto de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Fórmula 1

En una mezcladora en V adicionar 36,3 g de Isomaltosa y añadir la Melatonina micronizada. Mezclar, al menos, durante 10 minutos.

Incorporar secuencialmente cada una de las fracciones de Isomaltosa siguientes: 36,2 g, 72,3 g, 180,9 g, 296,6 g, 53,2 g y 53,2 g,. mezclando, al menos, durante 10 minutos la mezcla con cada fracción.

Incorporar secuencialmente cada una de las fracciones de Sulfato de Zinc siguientes: 127,0 g y 127,5 g. mzclando, al menos, durante 10 minutos la mezcla con cada fracción,

Incorporar el Estearato de Magnesio y mezclar, al menos, durante 10 minutos.

Ejemplo 2: Fórmula 2

En una mezcladora en V adicionar 36,3 g de Isomaltosa y añadir la Melatonina. Mezclar, al menos, durante 10 minutos.

Incorporar secuencialmente cada una de las fracciones de Isomaltosa siguientes: 36,2 g, 72,3 g, 180,9 g, 296,6 g, 53,2 g y 53,2 g. , mezclando, al menos, durante 10 minutos la mezcla con cada fracción.

Incorporar secuencialmente cada una de las fracciones de Sulfato de Zinc siguientes: 127,0 g y 127,5 g. , mezclando, al menos, durante 10 minutos la mezcla con cada fracción,

Incorporar el Estearato de Magnesio y mezclar, al menos, durante 10 minutos.

Tabla 1

	Formulación 1	Formulación 2
Isomatosa	728,6 g	728,6 g
Melatonina micronizada	9,0 g	
Melatonina		9,0 g
Sal de Zinc	254,5 g	254,5 g
Estearato magnésico	7,8 g	7,8 g
Total	1.000 g	1.000 g

Ensayo de Velocidad de Disolución y Homogeneidad

Medio de disolución: cubetas con 900 ml de HCl 0,1 M

Agitación: 50 rpm

Temperatura: 37,0 ºC ± 0,5 ºC
Tiempo: 30 minutos
Equipo: Paletas

Se coloca en cada cubeta 1 cápsula.

Transcurridos 30 minutos se toma una alícuota de cada cubeta y se filtra a través de un filtro de papel de pliegues (Whatman 2V 150 nm).

La solución filtrada se cromatografía por HPLC a fin de determinar la cantidad de Melatonina disuelta frente a patrón de Melatonina.

Resultados

En la tabla siguiente se muestran los resultados en % de Melatonina frente al teórico (100 %) obtenidos de 6 muestras tomadas de cada una de las formulaciones.

Unidad	Formulación 1	Formulación 2
1	98,4	73,2
2	95,5	79,2
3	100,3	67,2
4	97,5	81,6
5	100,2	74,4
6	92,9	85,5

Los resultados muestra una solubilización y liberación prácticamente total y homogénea en la fórmula 1 (Melatonina micronizada), mientras que en la fórmula 2 no se produce liberación total a los 30 minutos y la liberación que se produce es menos homogénea.

Estabilidad

En la tabla 2, se adjuntan los resultados de los ensayos de estabilidad de la formulación 1 anterior realizados a temperatura de 25 ºC a los 7 meses de su formulación.

Tabla 2

Fórmula 1
Resultados del estudio de estabilidad a 25 ºC/60 % HR
Fecha inicio del estudio: 14/07/2016

Fecha de análisis	Especificaciones para la liberación del producto	13/06/2016	30/01/17
Días desde inicio estudio		tiempo	tiempo
Meses desde inicio estudio		0 meses	7 meses
Aspecto cápsulas	Cápsulas de gelatina dura de tamaño nº 3, opacas, con tapa y cuerpo de color lila claro.	Correcto	Correcto
Aspecto Polvo	Polvo blanco inodoro de aspecto granular	Correcto	Correcto
Disgregación (36 ºC - 38 ºC)	< 30 minutos	Aprox. 5 min	Aprox.6 min
$ZnSO_4 \cdot H_2O$ (mg/cápsula) Complexometría	24,7 - 30,2	26,0	27,22
Melatonina (mg/cápsula) UV-Vis	0,90 - 1,10	0,953	0,961
SSRR Melatonina (% respecto a la Melatonina)			
5-Metoxitriptamina	≤ 0,5	n.r.	n.d.
Otras individuales	≤ 0,1	n.r.	n.d.
Suma de otras individuales	≤ 1,0	n.r.	n.d.

n.r.: no realizado;
n.d.: no detectado
SSRR: Substancias Relacionadas (impurezas con estructura más o menos similar).
Otras individuales: otras SSRR, de las que no se conoce su estructura pero sí que se detectan con el método utilizado y se les asigna una especificación.
Suma otras individuales: Es una especificación para el contenido total de las impurezas determinadas como “otras individuales”

Los resultados de estabilidad muestran cómo las formulaciones descritas son estables durante un período prolongado de tiempo (al menos 7 meses) a temperatura ambiente (25 ºC); tanto en relación con el principio activo como con las características galénicas de la formulación.

REIVINDICACIONES

1 - Composición galénica, para uso oral, caracterizada por que comprende Melatonina micronizada y una sal de Zinc, apta para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

2 - Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende entre 0,7 % y 1,2% en peso respecto del peso total de la composición de Melatonina micronizada, preferiblemente entre el 0,82 % y el 1,0 %.

3- Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque al menos el 99 % de las partículas de melatonina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a las 30 micras, y preferentemente al menos el 99 % de las partículas tiene un tamaño inferior a las 20 micras y el 90% tiene un tamaño inferior a las 10 micras.

4 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende entre 7,0 % y el 12,0 % en peso de Zinc respecto del peso total de la composición, de una sal de Zinc, preferiblemente entre el 8,2 % y el 10,0 %.

5 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la sal de Zinc es una sal de ácidos orgánicos inferiores a 3 átomos de carbono o una sal mineral soluble, anhidra o hidratada.

6 - Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la sal de Zinc es acetato de zinc.

7 - Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la sal mineral soluble es una sal del grupo formado por cloruro de zinc o sulfato de zinc.

8 - Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la sal de Zinc es el Sulfato de Zinc monohidrato.

9 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizada porque el tamaño de partícula de la sal de Zinc es inferior a 300 micras, preferiblemente inferior a 250 micras.

10 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición comprende una base diluyente del grupo formado por polisacáridos, monosacáridos y mezclas de los anteriores.

11 - Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha base diluyente es una base del grupo formado por Dextrosa, Lactosa, Isomaltosa y Fructosa, y es preferiblemente Isomaltosa.

12 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque conforma una cápsula o un comprimido que contiene una cantidad equivalente a 1,0 mg de Melatonina micronizada y una cantidad equivalente a 10,0 mg de Zinc.

13 - Método para preparar una composición galénica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la Melatonina micronizada es formulada por incorporación y dilución secuencial en la base diluyente y la incorporación y dilución secuencial final de la sal de Zinc en la mezcla homogénea de Melatonina micronizada y la base diluyente.

14 - Método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la Melatonina micronizada y la sal de Zinc son formulados en forma sólida de inmediata, homogénea y reproducible liberación de la Melatonina.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201730558

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 31.03.2017

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	CN 105106201 A (FUJIAN XINGFU BIOTECHNOLOGY CO LTD) 02/12/2015, [en línea] [recuperado el 23.03.2017]. Recuperado de: EPO TXPCNEA Database & (resumen) recuperado de: EPO WPI Database, DW201629, nº acceso 2015-83791R.	1-14
Y	US 2007196348 A1 (GARDINER PAUL T *et al.*) 23/08/2007, Párrafos [0009]-[0013]; ejemplo 1.	1-14
A	CN 1332971 A (LAIMING E) 30/01/2002, [En línea [recuperado el 23.03.2017]. Recuperado de: EPO TXPCNEA Database.	1-14
A	US 6620836 B1 (PATRICK JAY) 16/09/2003, Ejemplos 1, 2.	1-14
A	US 2015071993 A1 (PATEL AMIT *et al.*) 12/03/2015, Ejemplos.	1-14
A	US 2008107754 A1 (LUCIANO JEFF) 08/05/2008, Ejemplos.	1-14
A	EP 3127536 A1 (VERSAILLES B V) 08/02/2017, Párrafos [0005], [0009]-[0014], [0046]-[0057], [0066], [0067]; Ejemplos.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
26.03.2018	N. Vera Gutiérrez	1/6

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201730558

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 31.03.2017

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	**(56) Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	US 2010120887 A1 (TERMAN MICHAEL *et al*.) 13/05/2010, Párrafos [0017]-[0019], [0023]; ejemplos 2, 3.	1-14
A	US 2008254121 A1 (CLEMENT KEN *et al*.) 16/10/2008, Párrafos [0002], [0020].	1-14

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado
☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
26.03.2018	N. Vera Gutiérrez	2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4045 (2006.01)
A61K33/30 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2, PATENW

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.03.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-14	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1-14	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CN 105106201 A (FUJIAN XINGFU BIOTECHNOLOGY CO LTD)	02.12.2015
D02	US 2007196348 A1 (GARDINER PAUL T *et al.*)	23.08.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición galénica para uso oral caracterizada por que comprende melatonina micronizada y una sal de cinc, apta para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

NOVEDAD
Ninguno de los documentos citados divulga una composición galénica para uso oral que comprenda melatonina micronizada y una sal de cinc.

Así, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-14 de la solicitud es nueva (Artículo 6.1 Ley 11/1986 de Patentes).

ACTIVIDAD INVENTIVA
El documento D01 divulga una composición galénica en forma de cápsulas para tratar las alteraciones del sueño. Las cápsulas contienen melatonina (0,9-1% p/p), citrato de cinc (0,05-0,10% p/p), lactato de magnesio, lactato de calcio y almidón de maíz.

La diferencia entre el documento D01 y el objeto técnico de la reivindicación 1 de la solicitud radica en que la melatonina se encuentra en forma micronizada.

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la provisión de una composición que presenta una solubilización más rápida, homogénea y reproducible de melatonina.

En la solicitud, este problema se soluciona mediante el uso de melatonina en forma micronizada.

La relación entre la reducción del tamaño de partícula y el aumento en la solubilización de un compuesto es bien conocida en el estado de la técnica y se trata de una práctica galénica habitual de cara a alcanzar mejoras en la velocidad de disolución y absorción del principio activo correspondiente.

La reducción del tamaño de partícula como mecanismo para conseguir una mayor solubilización de melatonina y, por tanto, una liberación más rápida de la misma, ya se ha llevado a cabo en el estado de la técnica.

El documento D02 divulga composiciones para el tratamiento de las alteraciones del sueño que comprenden melatonina, extracto de valeriana y extracto de corteza de sauce. En el párrafo [0012] se menciona que el uso de partículas micronizadas produce una mejora en las propiedades de la composición: flujo, dispersión, estabilidad, resistencia a la humedad, biodisponibilidad y propiedades de disolución/liberación. Según los ensayos, en los comprimidos preparados con partículas micronizadas (2-50nm) se consigue una disolución del 100% en aproximadamente 15 minutos. En el ejemplo 1 se prepara una composición en la que una porción de melatonina se encuentra micronizada, con objeto de conseguir una liberación dual de la misma.

Se considera que un experto en la materia intentaría combinar la información divulgada en D02 con la invención recogida en el documento D01 y obtener una composición con las características de las reivindicaciones 1-3 con una expectativa razonable de éxito.

Respecto a las reivindicaciones dependientes 4-12, se considera que son meras alternativas a las composiciones orales de melatonina y cinc existentes en el estado de la técnica. En ausencia de un efecto técnico sorprendente asociado a la selección del porcentaje de cinc, tipo de sal, tamaño de partícula de la sal de cinc, tipo de base diluyente, y en ausencia también de datos comparativos con lo existente en el estado de la técnica, se considera que dichas reivindicaciones no implican actividad inventiva.

Respecto a las reivindicaciones 13 y 14, relativas al procedimiento de preparación de la composición, se considera que se encuentra dentro de la práctica galénica habitual.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-14 de la solicitud no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 Ley 11/1986 de Patentes).