

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 503**

21 Número de solicitud: 201730871

51 Int. Cl.:

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.06.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.01.2019

71 Solicitantes:

**PHARMALINK,S.L. (100.0%)
Av. Universitat Autònoma, 13
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

JANE AUBAREDA, Barbara

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

54 Título: **FORMULACIONES ENCAPSULADAS**

57 Resumen:

Las formulaciones encapsuladas comprenden una cápsula que comprende comprimidos, microgránulos, polvo o granulado de algunos, o todos, de los siguientes componentes o suplementos alimenticios: extractos de plantas, vitaminas, minerales, y aminoácidos. La cápsula es usada para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de diferentes tipos de trastornos.

ES 2 695 503 A1

DESCRIPCIÓN

FORMULACIONES ENCAPSULADAS

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a complementos alimenticios en forma de cápsulas que comprenden diferentes formulaciones de diferentes componentes con diferentes formas de liberación, así como a su uso para combatir diferentes trastornos.

10

Antecedentes de la Invención

Un complemento (o suplemento) alimenticio es una vitamina, mineral, extracto de planta o aminoácido, que se toma para mejorar la salud o el bienestar.

15

Aunque la mayoría de estos complementos pueden obtenerse con una dieta variada, a través de los alimentos, hay muchos casos en los que son necesarios, como por ejemplo: vegetarianos, mujeres embarazadas, mujeres lactantes, mujeres con periodos menstruales fuertes, mujeres durante y después de la menopausia, personas con enfermedades gastrointestinales, como intolerancia a la lactosa o alergia a ciertos alimentos, personas con enfermedades de estómago, hígado, páncreas o vesícula biliar, y también para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc.

20

Según el Departamento de Agricultura de los EE.UU., la mayoría de los adultos no obtienen de la dieta habitual suficiente cantidad de los siguientes nutrientes:

25

Nutriente	Cantidad Recomendada
Calcio	1000 mg
Potasio	4700 mg
Fibra	25 gr (mujer)
	38 gr (hombre)
Magnesio	320 gr (mujer)
	420 gr (hombre)
Vitamina A	2310 IU (unidades internacionales) para la mujer
	3000 IU para el hombre
Vitamina C	75 mg para la mujer
	90 mg para el hombre
Vitamina E	15 mg

La falta de algunos nutrientes se ha correlacionado con la mayor incidencia de ciertas enfermedades, así como trastornos de diferente gravedad como trastornos del sueño, ansiedad, dolores articulares, migraña.

5

El cuerpo humano aprovecha estos nutrientes para muchas funciones distintas, incluyendo la formación de huesos, la producción de hormonas y la regulación de la frecuencia cardíaca. Muchas personas con deficiencias leves de nutrientes tienen una predisposición a desarrollar enfermedades relacionadas con la edad, tales como el cáncer, enfermedades del corazón y la pérdida de la función inmune o de funciones cerebrales.

10

Se han descrito diferentes actividades para los diferentes complementos alimenticios.

La melatonina se produce en el organismo estimulado por la ausencia de luz, lo que provoca que la concentración de esta hormona en el cuerpo aumenta al anochecer, con un pico máximo entre las 2 – 4 madrugada. La aportación externa de esta hormona favorece la conciliación del sueño. (*“Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency” (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006 y “Aging and Circadian Rhythms”. Sleep Med Clin. 2015 December; 10(4): 423–434. doi:10.1016/j.jsmc.2015.08.002*).

20

El GABA es un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro maduro. Se cree que GABA puede influir en el catabolismo de la serotonina hacia N-acetilserotonina y melatonina. Así, pues el uso concomitante de GABA y Melatonina tiene una acción sinérgica. (*“Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behaviour” Evert Boonstra, Roy de Kleijn, Lorenza S. Colzato, Anneke Alkemade, Birte U. Forstmann and Sander Nieuwenhuis, Cognitive Psychology Unit, Institute of Psychology, Leiden University, Leiden*).

25

El extracto de Passiflora es muy utilizado para tratar los casos de nerviosismo, el insomnio o el alivio de la ansiedad. Ello es debido a las propiedades sedantes de la planta las investigaciones realizadas apuntan a que los compuestos en la planta estimulan un aumento en la producción del ácido gamma-aminobutírico, o GABA cerebral, lo que produce un efecto sedante suave. (*“Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: A randomized controlled trial” Niteeka Maroo, Avijit Hazra, and Tapas Das*)

35

El extracto de Valeriana, conocido desde antiguo como valeriana, se usa como ansiolítico. En la actualidad es de eficacia demostrada en distintos estudios clínicos. (*Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: A randomized controlled trial* Niteeka Maroo, Avijit Hazra, and Tapas Das).

El kawa-kawa, kava kava o kava (*Piper methysticum*) es una planta de origen polinesio. Las raíces de la planta se utilizan para producir una bebida con propiedades sedantes y anestésicas. Sus ingredientes activos se llaman kavalactones. (*Kavain, the Major Constituent of the Anxiolytic Kava Extract, Potentiates GABAA Receptors: Functional Characteristics and Molecular Mechanism* Han Chow Chua, Emilie T. H. Christensen, Kirsten Hoestgaard-Jensen, Leonny Y. Hartiadi, Iqbal Ramzan, Anders A. Jensen, Nathan L. Absalom, Mary Chebib).

El mecanismo de la actividad ansiolítica del Kava se postula es debido a una mejora de la unión a los receptores GABA tipo A. (*Kavain, the Major Constituent of the Anxiolytic Kava Extract, Potentiates GABAA Receptors: Functional Characteristics and Molecular Mechanism* Han Chow Chua, Emilie T. H. Christensen, Kirsten Hoestgaard-Jensen, Leonny Y. Hartiadi, Iqbal Ramzan, Anders A. Jensen, Nathan L. Absalom, Mary Chebib).

El magnesio, es un mineral que actúa sobre el sistema neurológico favoreciendo el sueño y la relajación, aunque el mecanismo de acción es poco conocido. Se han asociado situaciones de estrés, a una mayor pérdida de magnesio en el organismo. (*The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety* Neil Bernard Boyle, Clare L. Lawton, Louise Dye School of Psychology, University of Leeds, Leeds, LS2 9JT, UK).

El magnesio está presente, típicamente, como ion Mg^{+2} en todas las células del cuerpo humano. Siendo la forma biológicamente activa del ATP, la principal forma de energía a nivel celular, aquella que está enlazada a magnesio. Un reciente metaanálisis concluye que el déficit de Mg^{+2} está fuertemente asociado a las crisis migrañosas.

La vitamina B6, interviene en el metabolismo de neurotransmisores que regulan el estado de ánimo, como la serotonina y en la síntesis de dopamina, adrenalina, norepinefrina y GABA (ácido gamaaminobutírico), por lo que ayuda a mejorar el estado de ánimo en casos de depresión, estrés y alteraciones del sueño asociados a falta de serotonina. Existen estudios

que demuestran que mejoran el efecto ansiolítico cuando es administrado conjuntamente con magnesio. (*"The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety"* Neil Bernard Boyle, Clare L. Lawton, Louise Dye School of Psychology, University of Leeds, Leeds, LS2 9JT, UK.; De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. "A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study". *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 131-9; "Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment" S.B. Sartori, N. Whittle, A. Hetzenauer, N. Singewald).

10

El 5-hidroxitriptófano (5-HTP), es un aminoácido natural y compuesto químico precursor e intermediario de la biosíntesis de los neurotransmisores serotonina y melatonina a partir de triptófano. (*"5-Hydroxytryptophan: A Clinically-effective Serotonin Precursor"* by Timothy C. Birdsall, N.D., *Tryptophan overloading activates brain regions involved with cognition, mood and anxiety* Luana C.A. Silva, Milena B. Viana, José S. Andrade, Melyssa A. Souza, Isabel C. Céspedes and Vânia D'Almeida).

15

La coenzima Q10 se encuentra principalmente en las mitocondrias, en las mitocondrias se genera la energía en forma de ATP mediante el ciclo de krebs en la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica. El noventa y cinco por ciento de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera. Las migrañas se piensa son un desorden mitocondrial y la disfunción mitocondrial es mejorada con la coenzima Q10, por lo que una suplementación con CoQ10 puede tener un efecto beneficioso para la profilaxis de las crisis migrañosas. (*"Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial"* Charly Gaul, Hans-Christoph Diener, Ulrich Danesch and on behalf of the Migravent® Study Group).

20

25

La vitamina B2 (Riboflavina), es una vitamina del grupo B implicada en la síntesis de ATP mitocondrial. Las dosis diarias recomendadas son 1,7 mg para adultos. La asimilación de riboflavina endógena es realizada fundamentalmente en el intestino delgado con una semivida plasmática de 1 a 2 horas. Cantidades superiores a 30 – 50 mg de B2 no son asimiladas por el organismo siendo excretado el exceso en la orina. (*"Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial"* Charly Gaul, Hans-Christoph Diener, Ulrich Danesch and on behalf of the Migravent® Study Group;

35

“Effectiveness of Vitamin B2 versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: a randomized clinical trial”. Abolghasem Rahimdel, Ahmad Zeinali, Pouria Yazdian-anari, Rahele Hajizadeh, Ehsan Arefnia; *“Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease”* Hamid M. Said School of Medicine, University of California–Irvine, Irvine, CA 92697, U.S.A., and
 5 Department of Medicine, VA Medical Center, Long Beach, CA 90822, U.S.A).

El sulfato de condroitina (CS) es un componente principal de la matriz extracelular (ECM) de muchos tejidos, incluyendo cartílago, hueso, piel, ligamentos y tendones. La osteoartritis (OA) se caracteriza por un cambio progresivo de la estructura y metabolismo en tejidos de
 10 las articulaciones, principalmente degradación, esclerosis ósea subcondral e Inflamación de la membrana sinovial.

El CS es un glicosaminoglicano sulfatado (GAG) compuesto de una larga cadena de polisacáridos no ramificados con repetición de la estructura disacárida de N-acetilgalactosamina y ácido glucurónico. El CS es responsable de muchas de las
 15 importantes propiedades del cartílago, como resistencia y elasticidad. Su alto contenido en el agregano juega un papel importante al permitir que el cartílago resista presión durante varias condiciones de carga. El perfil de sulfatación de la condroitina ha sido descrito en el cartílago [Mourao, 1988]. Cambios en la estructura de CS se han descrito en tejidos con OA
 20 [Caterson et al. 1990] y una disminución de CS-6: CS-4 se ha encontrado en el líquido sinovial y cartílago de pacientes con OA [Shinmei et al. 1992]. Hace más de tres décadas, se propuso [Schwartz y Dorfman, 1975] que el CS, como terapia para el cartílago dañado, podría proporcionar los elementos básicos para la síntesis del nuevo componente de la matriz (ECM), la administración de CS actúa a favor de la regeneración matricial.

25

La glucosamina es una de las principales macromoléculas constituyentes de la matriz extracelular (ECM) tales como glicosaminoglicanos. Los mecanismos de acción relevantes de la glucosamina incluyen el efecto antiinflamatorio, el efecto pro-anabólico, la promoción de la proliferación de osteoblastos y la inhibición de los intermedios catabólicos. Chan y sus
 30 colegas informaron que la glucosamina más condroitina mostró efectos anti-catabólicos y anti-inflamatorios complementarios en comparación con el uso de glucosamina o condroitina sola.

La osteoartrosis (OA) afecta principalmente a las articulaciones tales como dedos, rodillas, cadera, espina dorsal, muñecas, codos, hombros y tobillos. La OA de rodilla es la más
 35 frecuente. Dentro de la rodilla existe una substancia llamada líquido sinovial que actúa como

amortiguador del peso del cuerpo al caminar, saltar y correr; a la vez que lubrica las articulaciones permitiendo un movimiento suave y sin fricción de las mismas. En una rodilla con OA el líquido sinovial ha sufrido cambios y ha perdido estas cualidades de amortiguación y lubricación, dejando desprotegido al cartílago y tejidos blandos, lo que produce dolor y rigidez en la articulación, hasta llegar, en estadios avanzados, a una destrucción del cartílago y daño en tendones y huesos.

La inflamación y el dolor articular son los síntomas principales de esta enfermedad pudiendo llegar a ser incapacitante para quien la padece, un tratamiento precoz puede ayudar a retrasar la progresión de la enfermedad y reducir sus síntomas.

La cúrcuma longa (cúrcuma) tiene una larga historia de uso en Medicina Ayurveda como un tratamiento para las enfermedades inflamatorias. La cúrcuma está compuesta principalmente por tres curcuminoides: la curcumina (diferuloilmetano, el constituyente primario y el responsable de su color amarillo intenso), demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. La cúrcuma interacciona con diferentes biomoléculas implicadas en los procesos inflamatorios, diversos estudios han sido publicados demostrando la capacidad antiinflamatoria de la cúrcuma. Sin embargo, debido a la rapidez de metabolización de la curcumina y su limitada biodisponibilidad, ha sido necesario asociar la ingesta de esta molécula a otros compuestos encaminados a potenciar la biodisponibilidad de esta molécula entre ellos la asociación 10:1 con piperina para potenciar su eficacia antiinflamatoria. (*Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research*". Julie S. Jurenka, MT (ASCP)).

La asociación de curcumina con el alcaloide piperina, un constituyente de pimienta negra y pimienta larga (*Piper nigrum* y *Piper Longum*, respectivamente) aumenta 20 veces la biodisponibilidad de la curcumina por inhibición de la glucuronidación hepática e intestinal.

La membrana de la cáscara de huevo es la tela que se separa de la cáscara típicamente tras hervir o escaldar un huevo, son los restos de las distintas membranas que protegen al embrión durante su desarrollo. La suplementación de la alimentación con membrana de la cáscara del huevo ha demostrado buenos resultados en la enfermedad de las articulaciones. Su composición principal es colágeno, en su mayoría de tipo I, entre otros metabolitos que han demostrado su acción sobre problemas articulares tales como glicosaminoglicanos y proteínas responsables de la mineralización de la cáscara del huevo. La membrana de la cáscara del huevo además es muy rica en aminoácidos azufrados (SAA) que contribuyen a

la desinflamación articular, tales como sulfato de dermatán y sulfato de condroitina y glicoproteínas sulfatadas incluyendo hexosaminas, tales como glucosamina. Otros componentes identificados en las membranas de la cáscara del huevo son el ácido hialurónico, ácido siálico, desmosina e isodesmosina, ovotransferrina, lisil oxidasa, lisozima, y β -N-acetilglucosaminidasa. El descubrimiento de la membrana de la cáscara del huevo como fuente de colágeno combinado a glucosamina, condroitina e hialurónico asociada a una multitud de otros oligoelementos con acción sinérgica antiinflamatoria y colágeno reparadora hacen de este compuesto un candidato ideal en dietas para personas con dolores articulares.

10

El resveratrol es un polifenol que se encuentra de forma natural en la uva y el vino tinto y que ha mostrado que ejerce un efecto antioxidante importante. Desde que fue aislada por primera vez a mediados del siglo XX, muchos son los estudios y artículos científicos que han trabajado con esta molécula y resaltan sus propiedades antioxidantes y anticancerígenas y su relación con el retraso del proceso del envejecimiento.

15

El escaramujo o rosa mosqueta, es el fruto pomáceo de los arbustos del género Rosa. El escaramujo es comestible en crudo, siendo una excelente fuente de antioxidantes entre los que cabe destacar: vitamina C, vitaminas A, D, E y flavonoides antioxidantes.

20

El Acai es el fruto carnoso de la palmera de Acai, común en la vegetación de la selva amazónica. Actualmente se ha popularizado su consumo gracias a su gran poder antioxidante superando a otros frutos como los arándanos o las frambuesas.

25

La quercetina es un flavonol que se encuentra presente en frutas y verduras en especial en la cebolla, las manzanas, las uvas, el brócoli o el té, con una gran actividad antioxidante. En estos alimentos la quercetina se encuentra ligada a polisacaridos, formando glucósidos hidrofílicos de baja biodisponibilidad. El organismo los asimila previa hidrólisis en el intestino delgado. Por ello nuestra formulación preserva el activo en el estómago para ser liberado rápidamente una vez se realiza el vaciado gástrico y llega a la parte superior del intestino delgado.

30

Todos estos complementos alimenticios son añadidos a las dietas alimenticias de las personas que sufren diferentes tipos de trastornos, como trastornos del sueño, ansiedad, dolores articulares o migraña, en diferentes formas de dosis, con diferentes pautas de administración.

35

Esto presenta el problema de que el paciente debe ser capaz de seguir una pauta organizada de toma de dosis, de diferentes formas, en diferentes momentos del día, antes, después o con las comidas, lo que supone un difícil seguimiento por parte del paciente, así como una menor eficacia de dichos suplementos. La complejidad de la dosificación afecta al cumplimiento de la prescripción.

Wald y Law (Br. Med. J. 326, No. 7404, 1419-23, 2003) definieron el término “polipíldora” refiriéndose a la combinación de medicamentos tales como estatinas, antihipertensivos, aspirina y vitaminas, tal como el ácido fólico, para su uso en una única toma diaria. Estos autores recomiendan el uso de la polipíldora como una manera de conseguir un efecto importante en la prevención de la enfermedad cardiovascular con unos mínimos efectos adversos. La estrategia de la polipíldora que contenía varios componentes efectivos para disminuir los factores de riesgo cardiovascular evitaría de este modo una alta incidencia de los ataques cardíacos y apoplejías. Concluyeron que la estrategia de la polipíldora sería segura y que su uso generalizado tendría un impacto mayor en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los países occidentales que cualquier otra intervención y estimaron que la polipíldora podría reducir la incidencia de las enfermedades coronarias e ictus en hasta un 88 y 80%, respectivamente.

La patente EP 2273985 A1 de Ferrer Internacional ofrece nuevas composiciones en forma de cápsulas que comprenden un número variable de comprimidos de ácido acetilsalicílico, un número variable de comprimidos de un inhibidor de la HMN-CoA reductasa y un número variable de comprimidos de un inhibidor ECA, de tal forma que el número de comprimidos de cada principio activo se pueda personalizar a las características individuales de cada paciente o subgrupo de población a los cuales están destinados.

Pero hasta la fecha no se ha descrito la preparación de “polipíldoras” de complementos alimenticios para el tratamiento de diferentes tipos de trastornos, como trastornos del sueño, ansiedad, dolores articulares o migraña.

Exposición de la Invención

La presente invención está dirigida a solventar los problemas que representa la administración a un mismo paciente de diferentes suplementos alimenticios que actúan sobre diferentes puntos del organismo, con diferentes mecanismos y con diferentes

velocidades de absorción, y que pueden presentar problemas de interacción entre ellos, ya que consiste en una única forma de dosis, una cápsula, que contiene en su interior diferentes formas de dosis de los diferentes suplementos alimenticios a administrar (comprimidos, microgránulos, polvo, granulado), en diferentes formas de liberación, de modo que en una sola cápsula se consigue la administración de todos y cada uno de los suplementos alimenticios necesarios para tratar un determinado trastorno, con la dosis y el régimen de administración necesario para conseguir las cantidades deseadas de cada uno de los suplementos.

10 En este sentido, el objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones en forma de cápsulas que comprenden un número variable de comprimidos, microgránulos, polvo o granulado, de diferentes complementos alimenticios, tales como: extractos de plantas, vitaminas, minerales y/o aminoácidos.

15 Las cápsulas de la presente invención pueden ser de origen vegetal o animal, siendo preferidas las cápsulas del nº 0 de origen vegetal y en particular cápsulas de cápsulas del nº 0 de origen vegetal de hipromelosa transparentes (Vcaps® Plus natura).

Los complementos alimenticios utilizados en la presente invención se formulan en dosis unitarias en forma de comprimidos, microgránulos, polvo o granulado, que pueden tener o no liberación modificada.

Las dosis individuales contenidas dentro de la cápsula pueden oscilar entre 0 y 6 comprimidos de uno o más de los componentes a) a d) y microgránulos, polvo o granulado del resto de los componentes, de preferencia

- a) entre 0 y 3 comprimidos de extractos de plantas,
- b) entre 0 y 3 comprimidos de vitaminas,
- c) entre 0 y 3 comprimidos de minerales y
- d) entre 0 y 3 comprimidos de aminoácidos

30

Los extractos de plantas utilizados, de acuerdo con la presente invención, están preferiblemente seleccionados entre: la coenzima Q10, Hypericum, extracto de valeriana, extracto de passiflora, extracto de 5-HTP, Kava-Kava (cantidad de extracto equivalente a 100 mg de lactonas de Kawa) de preferencia Griffonia simplicifolia, Tanacetum parthenium Passiflora incarnata y Valeriana officinalis.

35

Las vitaminas utilizadas, de acuerdo con la presente invención, están seleccionadas entre Vitaminas: A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B8 (biotina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), D (calciferol), E (α -tocoferol), K (filoquinona) de preferencia Vitamina B6 (piridoxina), B2 (riboflavina) y C (ácido ascórbico) recubierta.

Los minerales utilizados, de acuerdo con la presente invención, están seleccionados entre magnesio, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloruro, hierro, cinc, yodo, cobre, manganeso, flúor, cromo, selenio, molibdeno de preferencia óxido de Magnesio.

10 Los aminoácidos utilizados, de acuerdo con a presente invención, están seleccionados entre triptófano, valina, histidina, arginina, metionina, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, treonina, glicina, prolina, serina, asparagina de preferencia L-5-Hidroxitriptofano (5-HTP).

Las formas de dosis individuales contenidas dentro de la cápsula, de acuerdo con la presente invención, son comprimidos, microgránulos, polvo o granulado de cualquiera de los componentes a) a d), que pueden contener además excipientes del tipo: diluyente, aglutinante, disgregante, lubricante, tensioactivo, edulcorante, colorante, conservante, estabilizante, saborizante, regulador de pH, recubrimientos.

20 Los diluyentes utilizados en las formas de dosis individuales contenidas en las cápsulas, de acuerdo con la presente invención, comprenden hidroxipropilmetil celulosa, fosfato cálcico, lactosa, dextrosa, azúcar, almidón, almidón modificado, almidón de maíz, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, celulosa microcristalina, celulosa, sulfato cálcico, carbonato cálcico, xilitol, lactitol.

25 Los comprimidos y/o microgránulos, de acuerdo con la presente invención, pueden estar formados por una matriz inerte lipófila o hidrófila que modifica la solubilización de los diferentes ingredientes que lo componen para proporcionar diferentes características de liberación.

30 Los comprimidos y/o microgránulos, de acuerdo con la presente invención, pueden estar recubiertos con un recubrimiento protector, entérico, colorante y/o de película para proporcionar diferentes características de liberación.

35 Un objeto particular de la presente invención es el desarrollo de formulaciones en cápsulas, para el tratamiento de los trastornos del sueño, conteniendo comprimidos de melatonina que

permitan su liberación de manera precisa suministrando la cantidad adecuada en los momentos en que el organismo la necesita, potenciando así la efectividad del tratamiento para el insomnio.

- 5 Hasta ahora los trastornos del sueño han venido siendo tratados con diferentes suplementos nutricionales que actúan sobre diferentes puntos del organismo, con diferentes mecanismos, con diferentes velocidades de absorción y con diferentes pautas de administración.

Constituye, por tanto, un objeto de la presente invención, el uso combinado de melatonina,
10 GABA, extracto de valeriana y extracto de pasiflora, que ha mostrado un efecto sinérgico útil para propiciar la relajación y la sedación para facilitar la conciliación del sueño de forma inicial y posteriormente mantenerlo gracias a la especial formulación de liberación controlada de melatonina y GABA.

- 15 Es también un objeto de la presente invención una formulación en forma de cápsula que contiene un comprimido de liberación controlada de vitamina B6 y un comprimido de liberación controlada de 5-HTP lo que permite que el organismo disponga de forma paulatina de Vitamina B6 y 5-HTP facilitando la estimulación de la serotonina de forma prolongada. La misma cápsula contiene dos comprimidos de magnesio que potencian el
20 efecto ansiolítico de la vitamina B6.

Constituye un objeto de la presente invención el uso de una cápsula conteniendo un comprimido de liberación controlada de vitamina B6, un comprimido de liberación controlada de 5-HTP y dos comprimidos de magnesio para el tratamiento de la ansiedad.

25

También constituye un objeto de la invención formulaciones de dos veces al día (noche y día) para el tratamiento de los dolores articulares con función principalmente regeneradora durante la noche y una formulación con acción antiinflamatoria para el día.

- 30 La cápsula, a administrar por la noche, contiene condroitin sulfato y glucosamina para contribuir de forma beneficiosa a la regeneración del tejido articular dañado. También contiene vitamina C, que es un cofactor para diferentes enzimas que intervienen en la biosíntesis del colágeno, que es el componente estructural de numerosos tejidos corporales tales como huesos, cartílago, encías, piel, tendones y vasos sanguíneos y curcumina con
35 efecto antiinflamatorio. La cápsula a administrar por el día contiene dos comprimidos de membrana de cascara de huevo: uno de liberación inmediata y otro de liberación controlada

para mejorar la absorción y reducir la saturación de los sistemas de transporte y un comprimido de liberación controlada de curcumina con piperina: la liberación controlada a lo largo de 12 horas permite mejorar la asimilación de la curcumina ayudando así a reducir la inflamación producida durante el día en las articulaciones.

5

También constituye un objeto de la invención formulaciones en cápsulas conteniendo comprimidos con CoQ10, Vitamina B2 y Magnesio para el tratamiento de la migraña.

Las diferentes formulaciones pueden tener diferentes velocidades de liberación. Una formulación de liberación controlada asegura su efecto de manera prolongada sin necesidad de realizar varias ingestas al día.

10

Descripción detallada de la Invención

15 Las cápsulas de la presente invención comprenden formas de dosis separadas de diferentes suplementos alimenticios. La preparación de diferentes formas de dosis unitarias de cada uno de los suplementos alimenticios permite proporcionar una diferente velocidad de liberación para cada uno de ellos a la vez que reducir la interacción entre ellos y entre los diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables de cada una de las formas.

20

Al mismo tiempo, se superan los complicados procesos que combinan diferentes principios activos conocidos el estado de la técnica en una única forma de dosis utilizando por ejemplo comprimidos bicapa o tricapa con o sin capas barrera intermedias.

25 En general, las formas de dosis múltiples son más ventajosas que las formas de dosis únicas ya que se dispersan en el aparato gastrointestinal de forma homogénea y se transmiten del estómago a los intestinos. La dispersión efectiva de los agentes activos en el estómago queda asegurada y de este modo se mejora la biodisponibilidad. Las formas de dosis múltiples también tienen la ventaja de que pueden ser formuladas de modo que
30 permiten diferentes características de liberación de los diferentes agentes activos y/o extractos naturales.

Así, las cápsulas de la presente invención comprenden un número variable de comprimidos, microgránulos, polvo o granulado, de diferentes suplementos alimenticios, tales como:
35 extractos de plantas, vitaminas, minerales y/o aminoácidos.

Las formas de dosis unitarias pueden estar recubiertas con un recubrimiento protector, entérico, de película y/o recubrimientos que pueden proporcionar diferentes velocidades de liberación.

- 5 La formulación de las vitaminas objeto de la presente invención, ha sido diseñada como un comprimido con cubierta gastro resistente para asegurar que la vitamina se libera una vez realizado el vaciado gástrico al intestino delgado, asimismo asegurando la máxima biodisponibilidad mediante una formulación retardada que libera paulatinamente la vitamina. Dicho comprimido asimismo incorpora una cierta cantidad de ácido cítrico para mejorar la
- 10 estabilidad de la riboflavina la cual es inestable a pH alcalino y protegida de la luz por su recubrimiento opaco para evitar su foto degradación.

Los excipientes preferiblemente utilizados en la presente invención son: a) como vehículo de carga celulosa microcristalina, fosfato bicalcico anhidro o hidratado o una combinación de

15 ambas, b) como deslizante sílice coloidal y lubricantes ácido esteárico, estearil fumarato sódico, talco, estearato magnésico y/o gliceril palmitoestearato, c) como agentes de modificación de la liberación de los activos presentes en la formulación excipientes tales como: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC) y carboximetilcelulosa sódica (Na CMC) y d) como agentes gelificantes alginato

20 cálcico o goma xantana o sustancias lipófilas como aceite vegetal hidrogenado preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de un grado de viscosidad entre 11.000 a 30.000 mPas preferentemente entre 3000 – 5.600 mPa·s.

Se utilizaron las técnicas habituales utilizadas en tecnología farmacéutica para la

25 preparación de las diferentes formas de dosis individuales: comprimidos, microgránulos, polvo o granulado, que se describen a modo de ejemplos a continuación.

Comprimidos

- 30 Los distintos comprimidos se fabricaron según procedimientos estándares para comprimidos por mezcla para compresión directa recubiertos con excipientes farmacéuticamente aceptables, habitualmente utilizados en la industria.

Así, a modo de ejemplo, los distintos componentes de la formulación de un comprimido se

35 mezclan en mezclador apropiado por ejemplo un bombo de mezcla bicónico que se hace girar a una velocidad determinada por ejemplo 12 rpm durante el tiempo necesario para

conseguir la mezcla de los distintos componentes que hay en su interior por ejemplo 30 minutos, la mezcla una vez homogénea se lleva a un equipo adecuado para su transformación en comprimidos utilizando los útiles adecuados para ello por ejemplo punzones redondos de 6 mm de diámetro, al peso indicado en la composición de cada comprimido aplicando una fuerza suficiente para conseguir la cohesión de las partículas a un grosor adecuado por ejemplo 3 – 5 mm.

Estos comprimidos una vez obtenidos son recubiertos aplicando en un equipo adecuado por ejemplo un bombo de recubrir perforado un agente de recubrimiento que previamente ha sido disuelto o dispersado en un vehículo líquido adecuado por ejemplo agua o agua purificada, durante el proceso de recubrimiento los núcleos se mantienen en continua rotación dentro del equipo de recubrir a la vez que el agente de recubrimiento es pulverizado sobre ellos mediante pistolas de pulverización que atomizan la suspensión de recubrimiento, consiguiendo que el agente de recubrimiento (parte sólida) se deposite de forma homogénea sobre la superficie del comprimido formando una capa continua, a la vez que el vehículo líquido se evapora por acción de una corriente de aire caliente.

Al finalizar el proceso los comprimidos quedan envueltos en una fina película de material de recubrimiento generalmente 3 – 15 % en peso respecto al peso total del comprimido.

Dependiendo de la naturaleza química de la parte sólida del agente de recubrimiento, la película de recubrimiento puede conferir distintas propiedades a los comprimidos por ejemplo: disolución del comprimido a un pH determinado como puede ser resistencia al medio ácido (cubierta gastro resistente), protección a la oxidación de los componentes del comprimido por impermeabilización a gases como oxígeno o protección de la humedad y/o aumento de la resistencia a la erosión o mejora de características organolépticas olor y sabor.

Posteriormente los comprimidos recubiertos fueron encapsulados utilizando máquina de encapsular específica, como por ejemplo, conteniendo una cápsula un comprimido tipo A, un comprimido tipo B y dos comprimidos tipo C.

Microgránulos

Los microgránulos son sistemas multiparticulados que se caracterizan por su forma y tamaño. Los microgránulos son aglomerados esféricos o semiesféricos de flujo libre, con

una distribución de tamaño de partícula muy estrecho generalmente entre 0.5 a 1.5 mm e incluso menores.

5 La forma de obtención de estos microgránulos o pellets puede variar desde compresión (microtablets), procesos en seco como hot-melt o técnicas de spray dried, si bien la más usada es la de extrusión-esferonización.

10 La técnica de extrusión esferonización consiste en la aglomeración de los componentes pulverizados mediante la adición de un vehículo (celulosa microcristalina, almidón, lactosa, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa o similar) y de un agente aglutinante y un humectante (como por ejemplo HPMC, povidona y/o polisorbato 80) previamente dispersado o disuelto en un vehículo líquido y su amasado en equipo adecuado (High shear Mixers o amasadoras planetarias o sigma). Esta masa se hace pasar posteriormente mediante un sistema de extrusión por sinfín a través de una placa multiperforada de un diámetro determinado, por ejemplo 1 mm, cortando los cilindros obtenidos a un tamaño determinado, por ejemplo 1 – 15 1.5 mm de largo.

Los cilindros así obtenidos son redondeados en un equipo adecuado por ejemplo un esferonizador, con el utillaje adecuado por ejemplo placas cónicas con relieve piramidal de 1 mm girando a elevada velocidad por ejemplo 900 - 1500 rpm durante el tiempo necesario por ejemplo 1- 2 minutos.

Estas esferas húmedas son secadas en un secador convencional por ejemplo una estufa, túnel de secado o un secador de lecho fluido hasta eliminar el vehículo residual del amasado por ejemplo agua y obtener la consistencia adecuada.

Las esferas así obtenidos son tamizadas para eliminar los finos y los aglomerados hasta obtener el tamaño de partícula necesario por ejemplo 0.6 a 1.2 mm.

30 Estas esferas pueden ser posteriormente recubiertas en un equipo adecuado por ejemplo un equipo de recubrir liso o perforado, Wurster o similar con el fin de envolverlos de forma individual en una fina película de material de recubrimiento generalmente entre el 2 – 15 % en peso respecto al peso total del microgránulo.

35 Dependiendo de la naturaleza química de la parte sólida del agente de recubrimiento, la película de recubrimiento puede conferir distintas propiedades a los microgránulos por

ejemplo: disolución del comprimido a un pH determinado como puede ser resistencia al medio ácido (cubierta gastrorresistente), protección a la oxidación de los componentes del microgránulo por impermeabilización a gases como oxígeno o protección de la humedad y/o aumento de la resistencia a la erosión o mejora de características organolépticas olor y sabor o añadir otros activos en la superficie del microgránulo.

Los microgránulos así obtenidos son posteriormente dosificados a un peso determinado que asegure la dosis de los ingredientes activos a administrar dentro de cápsulas para su posterior administración vía oral.

Polvo

Los distintos componentes de la formulación se tamizan por ejemplo a través de una malla por ejemplo de 1 mm de luz y se mezclan en un mezclador apropiado por ejemplo un bombo de mezcal biconico que se hace girar a una velocidad determinada por ejemplo a 12 rpm durante el tiempo necesario para conseguir la mezcla de los distintos componentes que hay en su interior, como por ejemplo 30 minutos. La mezcla una vez homogénea se lleva a un equipo adecuado para su llenado dentro de cápsulas al peso definido en la formulación.

Granulado

El proceso de granulación consiste en la aglomeración de los componentes pulverizados mediante la adición de un vehículo (celulosa microcristalina, almidón, lactosa, manitol hidroxipropilmetilcelulosa o similar). Se puede incluir un agente disgregante intragranular para mejorar la liberación de los componentes como por ejemplo (croscarmelosa sódica, almidón modificado o similares) y un agente aglutinante (como por ejemplo povidona, HPMC, azúcar o similar) previamente dispersado o disuelto en un vehículo líquido y su amasado en un equipo adecuado (amasadoras de alta velocidad de cizalla o amasadoras planetarias o sigma de tipo horizontal o vertical). Esta masa se granula en húmedo pasándola de forma forzada por una malla de paso de luz adecuado por ejemplo 3 – 4 mm.

El granulado húmedo así obtenido se seca en un secador convencional por ejemplo una estufa, túnel de secado o un secador de lecho fluido hasta eliminar el vehículo residual del amasado por ejemplo agua y obtener la consistencia adecuada.

Una vez seco este granulado se calibra pasándolo a través de malla con paso de luz adecuado por ejemplo 1 – 1.2 mm. Este granulado obtenido se mezcla en mezclador adecuado como por ejemplo un bicono girando a velocidad adecuada, por ejemplo 12 rpm, durante el tiempo necesario para homogeneizar los componentes de la mezcla, por ejemplo
5 15 a 30 minutos, con excipientes extragranulares, por ejemplo lubricantes (estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o similares) y disgregantes (croscarmelosa sódica, almidón modificado o similares).

El granulado así obtenido se llena en capsulas mediante equipo y utillaje adecuado al peso
10 necesario para garantizar la cantidad de nutrientes indicados en la formulación.

Las cápsulas de la presente invención son de utilidad para el tratamiento de diferentes trastornos, como trastornos del sueño, ansiedad, dolores articulares, migraña, etc.

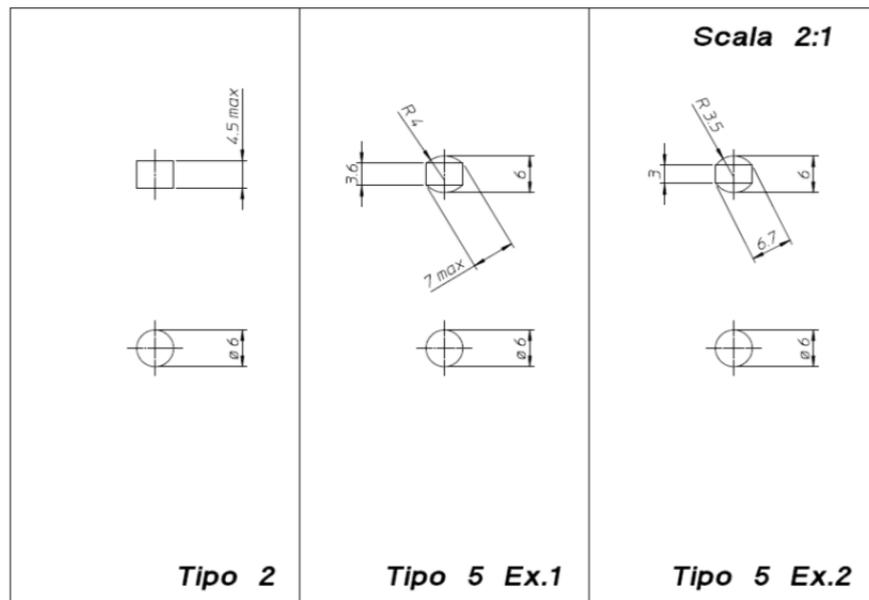
15 Ejemplos de formulaciones

Las cápsulas de la presente invención se llenaron con comprimidos, microgránulos, polvo y/o granulado de los diferentes suplementos alimenticios, utilizando una máquina de encapsular estándar del mercado.

20

El sistema de encapsulado permite la adición dentro de una misma cápsula de combinaciones de comprimidos así como comprimidos con otro tipo de producto como microgránulos, o polvo y/o granulado.

25 Tipos de comprimidos a dosificar en cápsulas del número 0 con encapsuladora estándar:



Combinaciones de comprimidos dentro de la cápsula (comprimido tipo A, B, C, D, E y F de idénticas dimensiones pero distinta composición)

5

Nº de comprimidos	Combinaciones de comprimidos dentro de la cápsula
3 comprimidos	Opción 1 (2 tipo A + 1 tipo B)
	Opción 2 (1 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C)
4 comprimidos	Opción 1 (2 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C)
	Opción 2 (3 tipo A + 1 tipo B)
	Opción 3 (2 tipo A + 2 tipo B)
5 comprimidos	Opción 1 (2 tipo A + 2 tipo B + 1 tipo C)
	Opción 2 (3 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C)
	Opción 3 (1 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C + 1 tipo D + 1 tipo E)
6 comprimidos	Opción 1 (2 tipo A + 2 tipo B + 2 tipo C)
	Opción 2 (2 tipo A + 2 tipo B + 1 tipo C + 1 tipo D)
	Opción 3 (3 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C + 1 tipo D)
	Opción 4 (3 tipo A + 3 tipo B)
	Opción 5 (1 tipo A + 1 tipo B + 1 tipo C + 1 tipo D + 1 tipo E + 1 tipo F)

Preferentemente 4 comprimidos redondos recubiertos del tipo 2 con 6 mm de diámetro y una altura comprendida entre 4.1 - 4.4 mm.

10 **Ejemplos de cápsulas conteniendo comprimidos de liberación modificada**

Para el tratamiento del sueño:

Se llevaron a cabo ensayos clínicos controlados en grupos paralelos, doble ciego, al azar, en pacientes diagnosticados con insomnio primario con un tiempo total de sueño < a 6 horas tratados con formulación para el insomnio durante 2 semanas. Durante este periodo se

15

evaluaron el tiempo total de sueño, la latencia del sueño y el número de despertares por noche. Se observó en los pacientes tratados con el complemento una mejora en el tiempo total de sueño, latencia del sueño, número de despertares nocturnos.

5 Ejemplo 1:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

i) un comprimido recubierto A, conteniendo

- 0,30 mg melatonina
- 50 mg GABA

10

ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:

- 1,65 mg melatonina
- 50 mg GABA

iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:

- 60 mg Extracto de Valeriana
- 60 mg Extracto de Passiflora

15

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 50 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00030	0,194
2	GABA	0,05000	32,258
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,406
5	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,05369	34,639
6	Silice coloidal	0,00078	0,503
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

20 Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 1,65 mg melatonina y 50 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00165	1,065
2	GABA	0,05	32,258
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,465
4	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,05613	36,213
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
	totales	0,155	100

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status) and calcium alginate	0,00960	6,000
	totales	0,160	100

5

Ejemplo 2:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

- i) un comprimido recubierto A, conteniendo
 - 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:
 - 0,75 mg melatonina
 - 25 mg GABA

10

iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:

- 60 mg de Extracto valeriana
- 60 mg de Extracto passiflora

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Sorbitol	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA

liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,04102	26,462
4	Sorbitol	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

10 Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

ES 2 695 503 A1

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Sorbitol	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status) and calcium alginate	0,00960	6,000
totales		0,160	100

Ejemplo 3:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

- 5 i) un comprimido recubierto A, conteniendo
 - 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:
 - 0,75 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- 10 iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:
 - 60 mg de Extracto valeriana
 - 60 mg de Extracto passiflora

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Manitol	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

ES 2 695 503 A1

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,04102	26,462
4	Manitol	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5 Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Manitol	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status)	0,00960	6,000
totales		0,160	100

Ejemplo 4:

10 La cápsula contiene cuatro comprimidos:

- i) un comprimido recubierto A, conteniendo
 - 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:

ES 2 695 503 A1

- 0,75 mg melatonina
- 25 mg GABA

iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:

- 60 mg de Extracto valeriana
- 60 mg de Extracto passiflora

5 Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Xilitol	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA

10 liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,04102	26,462
4	Xilitol	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100,000

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

ES 2 695 503 A1

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Xilitol	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status)	0,00960	6,000
totales		0,160	100

Ejemplo 5:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

- i) un comprimido recubierto A, conteniendo
 - 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- iv) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:
 - 0,75 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- v) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:
 - 60 mg de Extracto valeriana
 - 60 mg de Extracto passiflora

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Dextratos hidratados	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,04102	26,462
4	Dextratos hidratados	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Dextratos hidratados	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status) and calcium alginate	0,00960	6,000
totales		0,160	100

Ejemplo 6:

10

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

ES 2 695 503 A1

- i) un comprimido recubierto A, conteniendo
 - 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:
 - 0,75 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:
 - 60 mg de Extracto valeriana
 - 60 mg de Extracto passiflora

5

Comprimido A:

10 Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Lactosa monohidrato	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Lactosa Monohidrato	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Lactosa Monohidrato	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	Eudraguard® control is a 30 % aqueous dispersion of neutral methacrylic co-polymer (E 1206, GRAS-status) and calcium alginate	0,00960	6,000
totales		0,160	100

5

Ejemplo 7:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

i) un comprimido recubierto A, conteniendo

- 0,25 mg melatonina
- 25 mg GABA

10

vi) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:

- 0,75 mg melatonina
- 25 mg GABA

vii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:

- 60 mg de Extracto valeriana
- 60 mg de Extracto passiflora

15

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

ES 2 695 503 A1

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Lactosa monohidrato	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Lactosa Monohidrato	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Lactosa Monohidrato	0,01547	9,667
5		0,00080	0,500
6		0,00160	1,000
7		0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	citrate de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30% and calcium alginate	0,00960	6,000
totales		0,160	100

Ejemplo 8:

La cápsula contiene cuatro comprimidos:

- 5
- i) un comprimido recubierto A, conteniendo
- 0,25 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- ii) un comprimido recubierto de liberación modificada B, conteniendo:
- 0,75 mg melatonina
 - 25 mg GABA
- 10
- iii) dos comprimidos recubiertos C, conteniendo:
- 60 mg de Extracto valeriana
 - 60 mg de Extracto passiflora

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

ES 2 695 503 A1

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	37,500
2	Extracto passiflora	0,06000	37,500
Excipientes			
3	Celulosa microcristalina	0,00773	4,833
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,01547	9,667
5	Silice coloidal	0,00080	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00160	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00480	3,000
Recubrimiento			
8	citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30%	0,00960	6,000
totales		0,160	100

5

Ejemplo 9:

La capsula de gelatina o HPMC contiene:

- 160 mg de Microgránulos de liberación sostenida con cubierta gastrorresistente
- 1 Comprimido tipo A
- 1 Comprimido Tipo B

10

Microgránulos

Composición microgránulos por cápsula conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora con recubrimiento gastrorresistente:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,0600	37,5
2	Extracto passiflora	0,0600	37,5
Excipientes			
3	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,0032	2
4	Manitol	0,0192	12
5	Lactosa Monohidrato	0,0032	2
6	Sodium starch glycolate	0,0016	1
7	Polisorbato 80	0,0016	1
8	Povidona K 29-32	0,0016	1
Recubrimiento			
9	citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30%	0,0096	6
		0,160	100,000

5 Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
4	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
5	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,07875	50,806
6	Silice coloidal	0,00078	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
8	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
9	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
Totales		0,155	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

ES 2 695 503 A1

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Ejemplo 10:

5 La capsula de gelatina o HPMC contiene:

- 160 mg de polvo
- 1 Comprimido tipo A
- 1 Comprimido Tipo B

10 Polvo:

Composición en polvo por cápsula conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06	37,5
2	Extracto passiflora	0,06	37,5
Excipientes			
3		0,0392	24,5
4	Estearato Magnésico	0,0008	0,5
totales		0,160	100

Comprimido A:

15 Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,07875	50,806
5	Silice coloidal	0,00078	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
8	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

ES 2 695 503 A1

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5

Ejemplo 11:

La capsula de gelatina o HPMC contiene:

- 160 mg de granulado
- 1 Comprimido tipo A
- 1 Comprimido Tipo B

10

Granulado:

Composición granulado por cápsula conteniendo 60 mg extracto valeriana y 60 mg extracto passiflora:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto valeriana	0,06000	38,710
2	Extracto passiflora	0,06000	38,710
Excipientes			
3	Celulosa microcristalina	0,00573	3,694
4	Manitol	0,01145	7,387
5	PVP	0,00775	5,000
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00078	0,500
7	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
8	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

ES 2 695 503 A1

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,25 mg melatonina y 25 mg GABA

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00025	0,161
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Celulosa microcristalina	0,03938	25,403
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,07875	50,806
5	Silice coloidal	0,00078	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
7	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
8	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 0,75 mg melatonina y 25 mg GABA

liberación modificada:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Melatonina	0,00075	0,484
2	GABA	0,02500	16,129
Excipientes			
3	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,04102	26,462
4	Hidroxipropilcelulosa (E-463)	0,08203	52,925
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
6	HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG	0,00465	3,000
totales		0,155	100

Para el tratamiento de la ansiedad

Se evaluó la formulación objeto de patente para la ansiedad conteniendo 5-HTP, Vitamina B6 y Magnesio, en comparación con un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) en un diseño de estudio multicéntrico doble ciego. Un total de 36 sujetos, todos los cuales fueron diagnosticados con alguna forma de depresión, recibieron la formulación objeto de patente para la ansiedad o un medicamento antidepresivo tres veces al día. Los sujetos fueron evaluados a las 0, 2, 4 y 6 semanas, utilizando cuatro herramientas de evaluación: la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), una escala estándar de clasificación de la depresión; Una autoevaluación realizada por el paciente; y la evaluación del investigador de la severidad y una impresión clínica global. Ambos grupos de tratamiento mostraron reducciones significativas y casi iguales en la depresión a partir de la segunda semana y continuaron hasta la sexta semana. Después de cuatro semanas, 15 de los 36 pacientes tratados con 5-HTP, y 18 de los 33 pacientes tratados con el medicamento antidepresivo habían mejorado en al menos el 50 por ciento, según las puntuaciones de HRSD. En la semana seis, los dos grupos tenían aproximadamente el mismo número que mostraba la mejora del 50 por ciento. Cuando los números se totalizaron al final del estudio, los investigadores encontraron que la mejora porcentual media desde la línea de base hasta la evaluación final fue ligeramente mayor (un 5%) para los pacientes tratados con la formulación objeto de patente para la ansiedad.

Ejemplo 11:

La capsula de gelatina o HPMC contiene cuatro comprimidos dentro de una cápsula:

- 1 comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo Kava-Kava (cantidad de extracto equivalente a 100 mg de lactonas de Kava)
- 2 comprimidos recubiertos conteniendo: 100 mg de Magnesio
- 1 comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo: 26 mg Vitamina B6

30 Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Kava-Kava:

ES 2 695 503 A1

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Kava-Kava	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
Totales		0,209	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Magnesio:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Oxido de Magnesio	0,1660	79,426
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0063	3,025
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0126	6,049
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
Totales		0,209	100

5

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo 26 mg de Vitamina B6:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Piridoxina Clorhidrato	0,0312	14,928
Excipientes			
2	HPMC	0,0513	24,524
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,1025	49,048
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
totales		0,209	100

Ejemplo 12:

La capsula de gelatina o HPMC contiene cuatro comprimidos dentro de una cápsula:

- 1 comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo 100 mg 5-Hidroxitriptófano (5-HTP)
- 5 • 1 comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo 10 mg Vitamina B6
- 2 comprimidos recubiertos conteniendo 100 mg de Magnesio

Comprimido A:

10 Composición comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo 100 mg de 5-HTP:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	5-HTP	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,0262	12,551
3	Celulosa Microcristalina 102	0,0525	25,102
4	HPMC	0,0209	10,000
5	Silice coloidal	0,0010	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
	totales	0,209	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto de liberación modificada conteniendo 10 mg de Vitamina B6:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Piridoxina Clorhidrato	0,0120	5,742
Excipientes			
2	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,0556	26,586
3	Celulosa Microcristalina PH102	0,1111	53,172
4	HPMC	0,0209	10,000
5	Silice coloidal	0,0010	0,500
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
	totales	0,209	100

15

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Magnesio:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Oxido de Magnesio	0,1660	79,426
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0063	3,025
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0126	6,049
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
Totales		0,209	100

MIGRAÑA Liberación modificada:

5 Mediante un ensayo clínico simple ciego realizado en pacientes con migraña asignados aleatoriamente en dos grupos paralelos se determinó la eficacia de un tratamiento a base del complemento alimenticio objeto de la patente frente a placebo. El primer grupo se sometió a tratamiento con el complemento a base de Vitamina B2, CoQ10 y magnesio objeto de la patente y el segundo grupo fue tratado con placebo. Los pacientes fueron
10 examinados al inicio del estudio y 4, 8 y 12 semanas después. Después de la administración de los productos en ambos grupos, se registró la frecuencia de los episodios de migraña y la gravedad de los dolores de cabeza, así como una autoevaluación de la eficacia realizada por el paciente.

15 Resumen resultados:

Los días con migraña al mes se redujeron de 6.2 días durante el periodo inicial a 4.4 días a las 12 semanas de tratamiento con el suplemento alimenticio y de 6.2 a 5.2 días en el grupo tratado con placebo ($p = 0.23$).

20

La intensidad de los Dolores de cabeza se redujo significativamente en el grupo tratado con el complemento alimenticio comparado al grupo tratado con placebo ($p = 0.03$).

La evaluación de la eficacia por el paciente fue mejor en el grupo tratado con el suplemento
25 respecto al placebo ($p = 0.01$).

Ejemplo 13:

La cápsula de hipromelosa del nº 0 contiene cuatro comprimidos:

- 1 comprimido recubierto conteniendo 100 mg Coenzima Q-10
- 1 comprimido recubierto con cubierta entérica de liberación modificada conteniendo:
 - 100 mg Vitamina B2
 - 25 mg Ácido cítrico
- 2 comprimidos recubiertos conteniendo 100 mg magnesio

10

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Coenzima Q10:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Coenzima Q10	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
totales		0,209	100

Comprimido B:

- 15 Composición comprimido recubierto con cubierta gastrorresistente de liberación modificada conteniendo 100 mg de Vitamina B2 y 25 mg de ácido cítrico:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Riboflavina	0,1000	47,170
2	Acido cítrico	0,0250	11,792
Excipientes			
3	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,0166	7,846
4	Celulosa Microcristalina 102	0,0333	15,692
5	HPMC	0,0212	10,000
6	Silice coloidal	0,0011	0,500
7	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
Recubrimiento			
8	citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30% and calcium alginate	0,0127	6,000
totales		0,212	100

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Magnesio:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Oxido de Magnesio	0,1660	79,426
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0063	3,025
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0126	6,049
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
Totales		0,209	100

5 ANTIOXIDANTE Liberación modificada:

Ejemplo 14:

La cápsula hipromelosa del nº 0 contiene cuatro comprimidos:

- 1 comprimido recubierto conteniendo 100 mg resveratrol
- 1 comprimido recubierto conteniendo 100 mg Extracto de Escaramujo
- 10 - 1 comprimido recubierto conteniendo 100 mg de acaí
- 1 comprimido con cubierta entérica conteniendo 100 mg de quercitina.

Esta formulación combina ingredientes naturales con alto poder antioxidante con una de liberación modificada para asegurar la duración del efecto.

15

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Resveratrol:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Resveratrol	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
totales		0,209	100

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Extracto de Escaramujo:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto de Escaramujo	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
totales		0,209	100

5 Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Acaí:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Extracto de acaí	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0146	7,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,0063	3,000
totales		0,209	100

Comprimido D:

Composición comprimido recubierto con cubierta gastrorresistente conteniendo 100 mg de

10 Quercitina:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Quercitina	0,1000	47,847
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina 102	0,0283	13,551
3	Calcium hyd.phosphate anhid	0,0566	27,102
4	Silice coloidal	0,0010	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,0021	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,0084	4,000
Recubrimiento			
7	citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30% and calcium alginate	0,0126	6,000
	totales	0,209	100

Articulaciones Liberación modificada:

La formulación con cúrcuma, piperina, membrana de cascara de huevo, condroitin sulfato, glucosamina y vitamina C fue evaluada por su eficacia en 50 individuos afectados por OA (confirmación de diagnóstico de rayos X). Los síntomas fueron evaluados por el puntaje WOMAC; la movilidad fue estudiada por el rendimiento de caminar en la cinta y el Global de la función de respuesta inflamatoria se evaluó por mediciones de la concentración plasmática de proteína C reactiva. El ensayo se llevó a cabo durante un período de tres meses, los Individuos fueron divididos al azar en dos grupos que recibieron respectivamente el complemento objeto de la patente (en dos administraciones separadas por día) y el "mejor tratamiento disponible", o el "mejor Tratamiento "por sí solo, tal como se define por los profesionales o especialistas. El rendimiento en la cinta de andar (10% Inclinación, velocidad 3 Km / h) mostraron una mejora del 201% de la distancia inicial caminada a los dos meses, y una mejora (+ 44%) a los tres meses desde el inicio del estudio. Estos resultados positivos fueron complementados por observaciones secundarias, es decir, la disminución de la tasa de rescate con medicación adicional (63% en el grupo del complemento frente al 12% en el grupo con tratamiento farmacológico) y la disminución de las complicaciones gastrointestinales (38% en el grupo del complemento vs 15% en controles ($p < 0,05$)).

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos:

Parámetro		
Cinta de andar distancia caminada	201% Mejora a 2 meses	44% Mejora final
Disminución de la tasa de rescate	63% Grupo con complemento	12 % Grupo tratado farmacológicamente
Disminución complicaciones gastrointestinales	38% Grupo con complemento	15% Grupo control

Lo que evidencia una notable mejora del grupo tratado con el complemento objeto de la patente respecto al grupo control.

5 Ejemplo 15:

Cápsula noche (Efecto regenerador)

La cápsula contiene 4 comprimidos:

- 2 comp A x 50 mg condroitin Sulfato
- 1 comp B x 30,6 mg glucosamina
- 10 - 1 comp C x 41 mg vitamina C liberación sostenida

Cápsula día (Efecto antiinflamatorio):

La cápsula contiene 4 comprimidos:

- 1 comp A x 100 mg Ovomet® Egg Shell Membrane (es pura membrana de
- 15 - huevo que se obtiene a través de un proceso de producción patentado por Eggnovo)
- 2 comp B x 100 mg Ovomet® Egg Shell Membrane liberación sostenida 12 h
- 1 comp C x 105 mg cúrcuma al 95%+ 1 mg piperina liberación sostenida 12 h
- 20 y recubrimiento gastrorresistente

Cápsula noche (Efecto regenerador)

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 50 mg condroitin sulfato

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Chondroitin sulfato	0,05000	32,258
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina	0,03113	20,081
3	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,06225	40,161
4	Silice coloidal	0,00078	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

ES 2 695 503 A1

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 30,6 mg Glucosamina:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Glucosamina	0,03060	19,742
Excipientes			
2	Celulosa microcristalina	0,03759	24,253
3	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,07518	48,505
4	Silice coloidal	0,00078	0,500
5	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
6	Sodium starch glycolate	0,00465	3,000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

5 Comprimido C:

Composición comprimido recubierto conteniendo 41 mg de vitamina C de liberación sostenida:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Vitamina C	0,04100	26,452
Excipientes			
2	Hidroxiropilmetilcelulosa	0,03593	23,183
	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,07187	46,366
3	Estearato Magnésico Vegetal	0,00155	1,000
Recubrimiento			
4	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00465	3,000
totales		0,155	100

10 Cápsula día (Efecto antiinflamatorio):

Comprimido A:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg 100 mg de Membrana de huevo (OVOMED®)

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
1	Membrana de huevo	0,10000	46,51163
Excipientes			
2	Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,03009	13,99612
3	Celulosa Microcristalina 102	0,06018	27,99225
4	Sodium starch glycolate	0,01505	7,00000
5	Silice coloidal	0,00108	0,50000
6	Estearato Magnésico Vegetal	0,00215	1,00000
Recubrimiento			
7	PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00645	3,00000
totales		0,215	100,00

ES 2 695 503 A1

Comprimido B:

Composición comprimido recubierto conteniendo 100 mg de Membrana de huevo (OVOMED®) de liberación sostenida:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
Excipientes	1 Membrana de huevo	0,10000	46,51163
	2 Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,02794	12,99612
	3 Celulosa Microcristalina 102	0,05588	25,99225
	4 HPMC	0,02150	10,00000
	5 Silice coloidal	0,00108	0,50000
	6 Estearato Magnésico Vegetal	0,00215	1,00000
Recubrimiento	7 PVA, Polietilenglicol, Talco, Colorantes	0,00645	3,00000
	totales	0,215	100,00

5

Comprimido C:

Composición comprimido recubierto con cubierta gastrorresistente de liberación modificada conteniendo 105 mg cúrcuma al 95%+ 1 mg piperina:

Nº	Materia	Unitaria (g)	%
Activos			
Excipientes	1 Cúrcuma	0,10530	48,97674
	2 Piperina	0,00105	0,48837
	3 Calcium hyd.phosphate dihydrate	0,02583	12,01163
	4 Celulosa Microcristalina PH102	0,05165	24,02326
	5 HPMC	0,02150	10,00000
	6 Silice coloidal	0,00108	0,50000
	7 Estearato Magnésico Vegetal	0,00215	1,00000
Recubrimiento	8 citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30% and calcium alginate	0,01332	6,00000
	etilo (1:1) dispersión 30% and calcium alginate		
	totales	0,222	100,00

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaciones encapsuladas comprendiendo una cápsula que comprende comprimidos, microgránulos, polvo o granulado de algunos, o todos, de los siguientes componentes o suplementos alimenticios:
- 10 a) Extractos de plantas,
 - b) Vitaminas,
 - c) Minerales
 - d) Aminoácidos
- 15 2. Formulaciones encapsuladas acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la cápsula puede ser de origen vegetal o animal.
3. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque los comprimidos, microgránulos, polvo o granulado de a), b), c) y d) pueden tener o no liberación modificada.
- 20 4. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende entre 0 y 6 comprimidos de uno o más de los componentes a) a d) y microgránulos, polvo o granulado del resto de los componentes.
- 25 5. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:
- e) Entre 0 y 3 comprimidos de extractos de plantas,
 - f) Entre 0 y 3 comprimidos de vitaminas,
 - g) Entre 0 y 3 comprimidos de minerales y
 - h) Entre 0 y 3 comprimidos de aminoácidos
- 30 6. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque los extractos de plantas están seleccionados entre, *Hypericum*, *Curcuma Kwangsiensis*, *Curcuma Phaeocaulis*, *Curcuma Zedoary*, *Curcuma Wenyujin*, *Cúrcuma aromática*, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, *Mimosaceae (Piptadeniastrum africanum)*, *Passiflora caerulea*, *Passiflora edulis*, *Passiflora decaisneana*, *Passiflora manicata*, *Valeriana collina*, *Valeriana pratensis*, *Valeriana repens*, *Valeriana sambucifolia*, *Griffonia physocarpa*, *Griffonia speciosa*, *Griffonia tessmannii*, *Matricaria perforata*, *Matricaria recutita*, *Matricaria discoidea*, *Matricaria aurea*, *Tanacetum corymbosum*, *Tanacetum microphyllum*, *Chamaemelum nobile*, *Helichrysum italicum*, *Santolina chamaecyparissus* de preferencia *L-5-Hidroxitriptofano (5-HTP)* extracto seco de semillas de *griffonia simplicifolia*, *Tanacetum parthenium* *Passiflora incarnata* y *Valeriana officinalis*.
- 35 40 7. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada porque las vitaminas están seleccionadas entre Vitamina A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B8 (biotina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina), Coenzima Q10 (ubiquinona), C (ácido ascórbico), D (calciferol), E (α -tocoferol), K (filoquinona) de preferencia ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa, piridoxina clorhidrato, riboflavina y ubiquinona .
- 45

- 5
8. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizada porque los minerales están seleccionados entre magnesio, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloruro, hierro, cinc, yodo, cobre, manganeso, flúor, cromo, selenio, molibdeno de preferencia óxido de magnesio y cloruro de magnesio.
- 10
9. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada porque los aminoácidos o péptidos están seleccionados entre triptófano, valina, histidina, arginina, metionina, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, treonina, glicina, prolina, serina, asparagina de preferencia Membrana de cáscara de huevo (OVOMET®), Condroitina sulfato marino al 90%, D-Glucosamina sulfato sódico (2NaCl) Vegetal, Melatonina y GABA (Gamma-AminoButyric Acid).
- 15
10. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque los comprimidos, microgránulos, polvo o granulado de cualquiera de los componentes a) a d) pueden contener además excipientes del tipo: diluyente, aglutinante, disgregante, lubricante, tensioactivo, edulcorante, colorante, conservante, estabilizante, saborizante, regulador de pH, recubrimientos.
- 20
11. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 caracterizada porque el diluyente comprende hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC, fosfato cálcico, lactosa, dextrosa, azúcar, almidón, almidón modificado, almidón de maíz, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, celulosa microcristalina, celulosa, sulfato cálcico, xilitol y/o lactitol.
- 25
12. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizada porque los comprimidos y/o microgránulos pueden estar formados por una matriz inerte lipófila o hidrófila que modifica la solubilización de los diferentes ingredientes que lo componen para proporcionar diferentes características de liberación.
- 30
13. Formulaciones encapsuladas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizada porque los comprimidos y/o microgránulos pueden estar recubiertos con un recubrimiento protector, entérico, colorante y/o de película para proporcionar diferentes características de liberación.
- 35
14. Uso de una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de diferentes tipos de trastornos.
- 40
15. Uso de una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de trastornos del sueño.
- 45
16. Uso de una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de la ansiedad.

17. Uso de una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de dolores articulares.
- 5 18. Uso de una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un complemento alimenticio para la prevención y el tratamiento de la migraña.



②① N.º solicitud: 201730871

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.06.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/54** (2006.01)
A61K9/26 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2005079764 A1 (OSMOPHARM USA) 01.09.2005, página 1; páginas 4-7; página 7, línea 23-página 8, línea 31; página 15, líneas 1-32; reivindicaciones 5-8, 13, 15, 16, 18	1-14, 17
X	ES 2317024 T3 (PHARMATON S.A.) 16.04.2009, Página 2, líneas 1-35; pág. 3, lín. 1-42, 58-67; pág. 4, lín. 1-19; pág. 5, líneas 1-22, 63-66; pág. 6, lín. 1-27; reivindicaciones 1-10, 12, 14	1-5, 7-10
Y		11-16, 18
X	CN 103550775 A (GUANGZHOU GONGHE MEDICINE TECHNOLOGY CO LTD) 05.02.2014, (resumen) [en línea] [recuperado el 10.11.2017] Recuperado de EPOQUE WPI Database. Número de acceso AN 2104-F61273	1-6, 9-15
Y	US 2014271890 A1 (AHMAD, T.) 18.09.2014, página 1, [0002]; pág. 2, [0015], [0021]; pág. 4, [0033]-[0035], [0042]-[0044]; reivindicaciones 3, 5, 10, 11	11-15
Y	US 2005129783 A1 (McCLEARY E. L. et al.) 16.06.2005, página 1, [0003]; pág. 2, [0012], [0013]; pág. 5, [0036], [0037]; pág. 6, [0038], [0041]; reivindicación 16	16, 18
A	EP 0820703 A1 (VALPHARMA S.A.) 28.01.1998, página 2, línea 53-página 3, línea 10; reivindicaciones 1, 3	1-5, 7, 11

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
14.11.2017

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/2

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

A61K

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, X-FULL, NPL