

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 718**

21 Número de solicitud: 201231477

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

24.09.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.04.2014

Fecha de la concesión:

09.04.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

16.04.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
HOSPITAL REAL CUESTA DEL HOSPICIO S/Nº
18071 Granada (Granada) ES**

72 Inventor/es:

**RUÍZ MARTÍNEZ, Adolfina y
MUÑOZ SERRANO, Herminia**

54 Título: **Composición farmacéutica bucodispersable de melatonina**

57 Resumen:

Composición farmacéutica bucodispersable de melatonina.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas bucodispersables para la administración vía oral de melatonina, sin toma simultánea de líquido y sin problemas de deglución, que utilizan crospovidona como aglutinante mayoritario y permiten incluir altas dosis de melatonina y otros principios activos como la vitamina E y el triptófano en comprimidos de reducido tamaño fabricados mediante compresión directa.

ES 2 457 718 B1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica bucodispersable de melatonina.

5 **SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención se enmarca dentro del sector farmacéutico y se refiere a composiciones bucodispersables que comprenden melatonina. En particular, se refiere a comprimidos bucodispersables que comprenden melatonina fabricados mediante compresión directa.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

15 La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), es una hormona derivada de la 5-hidroxitriptamina que se segrega fundamentalmente en la glándula pineal y la retina de los vertebrados durante las horas de oscuridad. Su importancia estriba en su capacidad de regular numerosos procesos fisiológicos relacionados con los ritmos biológicos y la función neuroendocrina.

20 La melatonina es útil para el tratamiento de distintas patologías, entre las que se encuentran la enfermedad de Parkinson (Molina-Carballo *et al.*, 1997. *J Pineal Res* 23(2):97-105) o trastornos del ritmo circadiano. También es útil para la regulación de la respuesta inflamatoria, el tratamiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el tratamiento del síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), el tratamiento de la sepsis en neonatos, el tratamiento de la sepsis en adultos, el tratamiento de infartos de miocardio, el tratamiento de daño mitocondrial, el tratamiento de edema pulmonar, el tratamiento de un fallo renal o hepático, o el tratamiento de la situación de estrés oxidativo, y particularmente durante la cirugía abdominal (ES201130791), o para el tratamiento y prevención de mucositis (ES201101158).

25 Por tanto, a la vista de los resultados y de las evidencias científicas sobre el efecto, eficacia y seguridad de la administración de melatonina, resulta necesaria la elaboración de composiciones que admitan altas concentraciones de melatonina y faciliten su administración.

30 En el sentido de la presente invención, se entiende por comprimido bucodispersable, un comprimido que puede disgregarse en la boca, en ausencia de cualquier acción de masticación, en menos de 180 segundos, preferentemente en menos de 60 segundos, al contacto con la saliva formando una suspensión fácil de tragar.

35 Otro requisito que han de cumplir estas formas farmacéuticas es la de tener una resistencia mecánica adecuada, tanto para su manipulación como para el acondicionamiento secundario y conservación. Además deben presentar buenas características organolépticas para una mayor aceptación por parte del paciente. Los sabores desagradables se suelen enmascarar incorporando a la fórmula azúcares, que dan buen sabor y una viscosidad adecuada cuando se mezcla con la saliva, o saborizantes.

40 Numerosas personas tienen dificultades para tragar los comprimidos convencionales, a menudo de tamaño nada despreciable, por ejemplo los niños y las personas mayores. Los problemas relacionados con la ingestión de medicamentos (ahogo, paso por otro conducto, sofoco por obstrucción de la garganta) son a menudo la causa de una mala aceptación de la posología, incluso de una suspensión del tratamiento. Los comprimidos bucodispersables permiten solventar estos problemas ya que, entre otras ventajas, permiten su administración a pacientes con dificultades para la deglución y tienen una aceptación elevada por parte del paciente. Además al utilizar estos comprimidos mejora la biodisponibilidad del principio activo, un aspecto muy interesante en la administración de melatonina.

45 50 Respecto a la elaboración de comprimidos bucodispersables, podemos encontrar diversos procedimientos. Entre ellos, la compresión directa es el procedimiento más sencillo y económico debido a que se requiere un menor número de pasos de procesamiento en comparación a otras técnicas tales como la granulación vía húmeda o seca, la compactación por rodillo, la técnica de liofilizado y la de polisacáridos entrecruzados. La mayoría de los principios activos no pueden comprimirse directamente debido a una carencia de flujo, propiedades cohesivas y lubricación. Por lo tanto, para poder fabricar comprimidos de forma satisfactoria es necesario mezclarlos con otros ingredientes directamente compresibles.

55 60 Para la elaboración de este tipo de comprimidos y utilizando esta técnica de obtención (la compresión directa) es necesario el uso de excipientes superdisgregantes, para facilitar la disgregación de estas formas galénicas y además la adición de azúcares para mejorar las características organolépticas de los comprimidos bucodispersables. Las dificultades encontradas para la fabricación de tales comprimidos residen en el hecho de que es muy difícil obtener comprimidos que presenten características físicas constantes, reproducibles y compatibles con las necesidades de manipulación típicas de los comprimidos. Las mezclas de excipientes normalmente utilizadas en galénica conducen a comprimidos de elevada dureza, totalmente inadaptada para una disgregación rápida en la cavidad bucal.

65

Una de las limitaciones que se destacan para este tipo de composiciones bucodispersables, es que el principio activo debe ser de pequeño peso para que la disgregación sea muy rápida.

5 La crospovidona es una sustancia insoluble y químicamente inerte. Se trata de un polímero sintético formado por grupos lineales Etilil y Pirrolidona. En farmacia se suele aplicar como antidarréico ya que es capaz de formar una capa protectora sobre la mucosa gastrointestinal, que impide la acción de las sustancias irritantes sobre la misma, evitando a través de este mecanismo la peristalsis acelerada del intestino y, como consecuencia, el fenómeno diarreico.

10 En galénica, la crospovidona no suele usarse como aglutinante, ya que se caracteriza por ser buen disgregante y siempre se emplea combinado con otros excipientes aglutinantes.

15 Existen comprimidos de melatonina bucodispersables en el mercado como Dormir forte®, con 5 mg de melatonina, cuya composición comprende celulosa microcristalina (aglutinante), povidona (disgregante), estearato magnésico (lubricante), talco (lubricante y diluyente), isomalt (edulcorante) y croscarmelosa sódica (diluyente) o Somnio® Flash, comprimidos bucodispersables con 1,9 mg de melatonina, cuya formulación, más compleja, comprende celulosa microcristalina (aglutinante), almidón de maíz (disgregante), polivinil-pirrolidona (disgregante/aglutinante), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), manitol (edulcorante) y aromas, junto con un agente de recubrimiento que comprende sales sódicas de ácidos grasos .

20 Los inventores no conocen comprimidos bucodispersables de melatonina que utilicen crospovidona como aglutinante mayoritario o único aglutinante.

25 **OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención tiene por objeto una forma farmacéutica sólida bucodispersable para la administración vía oral de melatonina, así como un derivado, una sal, un profármaco o un solvato de melatonina, sin toma simultánea de un vaso de agua y sin problemas de deglución.

30 El término "profármaco" tal como se usa en esta solicitud se define en el presente documento como que significa un compuesto químico que ha experimentado una derivación química tal como una sustitución o adición de un grupo químico adicional para cambiar (para uso farmacéutico) cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o biodisponibilidad, por ejemplo derivados de éster, de éter o de amida de un compuesto activo que proporcionan el propio compuesto activo tras la administración a un sujeto. Los expertos en la materia conocen ejemplos de métodos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002).

40 Profármacos particularmente favorecidos son aquéllos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con respecto a las especies originales.

45 El término "solvato" según esta invención ha de entenderse como que significa cualquier forma de melatonina según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un diluyente polar) unido por medio de un enlace no covalente. Los ejemplos de tales solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolatos.

50 Es posible sintetizar sales farmacéuticamente aceptables a partir de la melatonina mediante métodos químicos convencionales, generalmente, haciéndola reaccionar con un ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

55 La preparación de sales, solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Se apreciará que sales, solvatos o profármacos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención puesto que aquéllos pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

60 En el estado de la técnica se conocen diversos derivados de la melatonina, los cuales también se incluyen en la presente invención.

En particular, el objeto de la presente invención es fabricar comprimidos bucodispersables con concentraciones elevadas de melatonina, llegando hasta un 40% en peso de melatonina respecto al peso total del comprimido, utilizando crospovidona como único aglutinante o como aglutinante mayoritario, entendiéndose como tal, que suponga más de un 50% del peso de todos los aglutinantes utilizados.

5

Una realización preferente de la invención se refiere a una forma farmacéutica sólida bucodispersable que además comprende manitol como diluyente y saborizante.

10

Una realización preferente de la invención se refiere a una forma farmacéutica sólida bucodispersable que además comprende vitamina E.

Otra realización preferente de la invención es una forma farmacéutica sólida bucodispersable que además comprende triptófano.

15

Estas dos últimas formulaciones favorecen la posología, puesto que en una sola toma, con un comprimido, se administran simultáneamente los activos que se proponen, melatonina con vitamina E por un lado y por otro melatonina con triptófano.

20

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso como medicamento.

25

Así, la presente invención soluciona algunos de los problemas descritos anteriormente. Por un lado, permite su uso pediátrico al ser comprimidos de tamaño muy reducidos, fácilmente manipulables y que se disgregan en pocos segundos en la boca. Por otro lado, no solamente permiten remediar los inconvenientes conocidos de las formas galénicas convencionales para la deglución, sino que también se permite la obtención de comprimidos con altas dosis de principio activo, superando otras de las limitaciones que presentan este tipo de composiciones.

30

Desde el punto de vista industrial, la presente invención simplifica el proceso de producción al utilizar métodos de compresión directa, emplear un reducido número de excipientes para obtener los comprimidos y no necesitar agua en el proceso.

35

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los autores han descubierto que la crospovidona, empleada de forma habitual como disgregante o superdisgregante, es sorprendentemente eficaz utilizada como agente aglutinante en estos comprimidos de melatonina, permitiendo la fabricación de comprimidos bucodispersables que comprenden melatonina mediante compresión directa en ausencia de otros aglutinantes. En los comprimidos objeto de la invención, la crospovidona es un excipiente que juega el papel de aglutinante y de disgregante al mismo tiempo.

40

La invención se refiere a una forma sólida bucodispersable de melatonina que contiene crospovidona como único aglutinante o como aglutinante mayoritario. De forma preferente se utilizará manitol como diluyente ya que el uso de manitol junto con crospovidona permite una rápida disgregación y además se obtienen comprimidos de sabor aceptable y de textura agradable.

45

La invención permite obtener una formulación de melatonina, sin utilizar agua en el procedimiento de fabricación, en forma de comprimidos con baja friabilidad y de dureza compatible con la obtenida por técnicas de manipulación habituales, con unos valores que oscilan entre los 30-33,2 Newton, si el único principio activo es la melatonina, y entre 10 y 60 Newton, si se incluyen, además, otros principios activos.

50

Por otra parte, este excipiente permite obtener comprimidos con un tamaño muy pequeño, llegando a obtener comprimidos de 150 mg con unas dimensiones de 1,66 mm de altura y 10,12 mm de diámetro. Estas dimensiones reducidas facilitan la administración de altas dosis de melatonina incluso a niños de corta edad.

55

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan preferentemente porque contienen, con respecto al peso total de la composición,

60

- Entre un 2% y un 40% en peso de melatonina.
- Entre un 10% y 30% en peso de excipientes aglutinantes que a su vez comprenden entre un 50% y un 100% en peso de crospovidona.

De forma preferente, el único aglutinante utilizado será crospovidona, por lo que las composiciones contendrán entre un 10% y 30% en peso de crospovidona, más preferentemente entre un 13% y un 28%.

65

La composición según la invención puede también contener, por motivos de fabricación, uno o varios lubricantes, preferentemente estearato magnésico y sílice coloidal anhidra (Aerosil®), en proporciones diferentes, así como aromas, colorantes y edulcorantes normalmente utilizados.

5 Como diluyente, la composición contendrá manitol, ya que su uso junto a la crospovidona permite una rápida disgregación y además son organolépticamente aceptables sin necesidad de edulcorantes o aromatizantes adicionales.

10 Además, junto a la melatonina, estos comprimidos también pueden incluir altas dosis de otros principios activos, como la vitamina E y el triptófano.

La presente invención permite obtener composiciones con más de un 10% en peso de vitamina E respecto al peso total de la composición y más de un 70% en peso de triptófano respecto al peso total de la composición.

15 La composición farmacéutica se presenta en forma de comprimido. Estos comprimidos se fabrican mediante compresión directa y tienen una dureza que se encuentra entre 10 y 60 Newton, preferentemente entre 30 y 56,4 Newton.

20 MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Ejemplo 1. Comprimidos bucodispersables de melatonina:

Se han fabricado 4 tipos de comprimidos bucodispersables con melatonina en distintas dosis, identificados por las letras A, B, C y D, cuyas composiciones se facilitan a continuación.

25 Los comprimidos se prepararon mezclando los constituyentes y realizando posteriormente una compresión directa.

Comprimido A.

30 Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1,5 Ton durante un tiempo de compresión de 20 segundos.

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	3
Manitol	100
Crospovidona	42
Estearato magnésico	3
Aerosil®	2
Peso Total	150

Características de los comprimidos:

35 Dureza media: 30,4 Newton
 Temperatura: 37 °C
 Disgregación: 21 seg
 Friabilidad: < 1%
 40 Tamaño: Altura: 1,66 mm, diámetro: 10,12 mm

Comprimido B: Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1,5 Ton durante un tiempo de compresión de 30 segundos.

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	5
Manitol	100
Crospovidona	40
Estearato magnésico	3
Aerosil®	2
Peso Total	150

45 Características de los comprimidos:
 Dureza media: 33,2 Newton
 Temperatura: 37°C
 Disgregación: 21 seg
 50 Friabilidad: < 1%

ES 2 457 718 B1

Tamaño: Altura: 10,08 mm, diámetro: 1,57 mm

Comprimido C: Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1,5 Ton durante un tiempo de compresión de 30 segundos.

5

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	10
Manitol	95
Crospovidona	40
Estearato magnésico	3
Aerosil®	2
Peso Total	150

Presión de 1,5 durante un tiempo de compresión de 30 seg

Dureza media: 32,5 Newton

Temperatura: 37 °C

10

Disgregación: 25 seg

Friabilidad: < 1%

Tamaño: Altura: 10,06 mm, diámetro: 1,53 mm

15

Comprimido D: Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1 Ton durante un tiempo de compresión de 10 segundos.

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	60
Manitol	67
Crospovidona	20
Estearato magnésico	2
Aerosil®	1
Peso Total	150

Características de los comprimidos:

Dureza media: 33,1 N

Temperatura: 37 °C

Disgregación: 20 segundos

Friabilidad: 0,91%

Tamaño: Altura: 1,85 mm, diámetro: 10,07 mm

20

25

Ejemplo 2: Elaboración de comprimidos bucodispersables con melatonina y Vitamina E

La asociación de melatonina con Vitamina E (**10 UI**) se emplea para el tratamiento de niños con la enfermedad de Duchenne, con la finalidad de potenciar el efecto antioxidante de la melatonina.

30

Comprimidos bucodispersables con 60 mg de melatonina y Acetato de tocoferol (Vitamina E) 10UI.

Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1 Ton durante un tiempo de compresión de 10 segundos, se ha suprimido el estearato Mg y como lubricante solamente se incluye aerosil®. El diluyente y el aglutinante empleado son los mismos que los utilizados para los comprimidos bucodispersables de melatonina

35

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	60
Vitamina E Acetato	18,32
Manitol	50
Crospovidona	49
Aerosil®	1
Peso Total	178,32

Características de los comprimidos:

Dureza media: 13,7 Newton

Temperatura: 37°C

Disgregación: 30 seg

Friabilidad: < 1%

Tamaño: Altura: 2,34 mm, diámetro: 10,16 mm

40

Comprimidos bucodispersables con 10 mg de melatonina y Acetato de tocoferol (Vitamina E) 10UI.

Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1,5 Ton durante un tiempo de compresión de 30 segundos. De nuevo se incluye el estearato de magnesio y aerosil®. El diluyente y el aglutinante empleados son los mismos que los utilizados para los comprimidos bucodispersables de melatonina.

5

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	10
Vitamina E Acetato	18,32
Manitol	95
Crospovidona	40
Estearato Magnésico	3
Aerosil ®	2
Peso Total	168,32

Características de los comprimidos:

Dureza media: 18,9 Newton

Temperatura: 37°C

Disgregación: 33 seg

Friabilidad: <1%

Tamaño: Altura: 1,86 mm, diámetro: 10,11 mm

10

15

Ejemplo 3: Elaboración de comprimidos bucodispersables con Melatonina y Triptófano

El triptófano es un aminoácido esencial en la nutrición humana. Es uno de los 20 aminoácidos incluidos en el código genético (codón UGG). Se clasifica entre los aminoácidos apolares, también llamados hidrófobos. Es esencial para promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño.

20

A modo de ejemplo, se han elaborado comprimidos bucodispersables de melatonina (5 mg) y triptófano (150 mg). La formación de la hormona comienza con la captación del aminoácido triptófano, procedente del torrente circulatorio, así que si se administra conjuntamente hormona y aminoácido, se verá favorecida la síntesis de la melatonina y la liberación del neurotransmisor serotonina. La ansiedad, el insomnio y el estrés se benefician de un mejor equilibrio gracias al triptófano.

25

En la composición se ha suprimido el diluyente, dadas las altas proporciones de triptófano que se necesitan utilizar. Aun así, la formulación propuesta, cumple con todos los requisitos exigibles a estas formas farmacéuticas.

30

Para su fabricación se ha utilizado una presión de 1,5 Ton durante un tiempo de compresión de 30 segundos.

Constituyentes	Cantidad (mg)
Melatonina	5
Triptófano	150
Crospovidona	60
Estearato Magnésico	3
Aerosil ®	2
Peso Total	220

35

Características de los comprimidos:

Dureza media: 56,4 Newton

Temperatura: 37°C

Disgregación: 20 seg

Friabilidad: <1%

Tamaño: Altura: 2,51 mm, diámetro: 10,06 mm

40

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina que contiene, con respecto al peso total de la composición,
 - Entre un 2% y un 40% en peso de melatonina.
- 5 2. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según reivindicación anterior que contiene, con respecto al peso total de la composición,
 - Entre un 10% y 30% en peso de excipientes aglutinantes que a su vez comprenden entre un 50% y un 100% en peso de crospovidona.
- 10 3. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según reivindicación anterior que contiene, con respecto al peso total de la composición,
 - Entre un 2% y un 40% en peso de melatonina
 - Entre un 10% y 30% en peso de crospovidona, preferentemente entre un 13% y un 28%.
4. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende vitamina E
4. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según reivindicación anterior que comprende, respecto al peso total de la composición más del 10% en peso de vitamina E.
- 15 5. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 que además comprende triptófano.
6. Composición farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina según reivindicación anterior que comprende, respecto al peso total de la composición más del 70% en peso de triptófano.
- 20 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma de comprimido.
8. Comprimidos según la reivindicación anterior, caracterizados porque se obtienen por compresión directa.
9. Comprimidos según la reivindicación anterior, caracterizados porque su dureza se encuentra entre 10 y 60 Newton, preferentemente entre 30 y 56,4 Newton.
- 25 10. Uso de la composición farmacéutica sólida bucodispersable de melatonina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento.
11. Uso de la composición farmacéutica sólida bucodispersable de melatonina según reivindicaciones 3 ó 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Duchenne.
- 30 12. Uso de la composición farmacéutica sólida bucodispersable de melatonina según reivindicaciones 5 ó 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías asociadas a la producción de serotonina, preferentemente ansiedad, insomnio y estrés.



21 N.º solicitud: 201231477

22 Fecha de presentación de la solicitud: 24.09.2012

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CN 101143135 A (GUILI XU et al.) (resumen) 19.03.2008 [en línea] [recuperado el 27.06.2013]. Recuperado de: HCaplus en STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU), número de acceso 2008:361962.	1-12
A	WO 2010062153 A1 (GARCIA PEREZ MIGUEL ANGEL et al.) 03.06.2010, página 17, línea 18 – página 19, línea 20; reivindicaciones 22-25.	1-12
A	WO 2005082143 A1 (LIFESCAPE BIOSCIENCES INC et al.) 09.09.2005, reivindicaciones 1,11; página 17, línea 1 – página 18, línea 5.	1-12
A	US 4687763 A (WURTMAN RICHARD J) 18.08.1987, columna 1, línea 44 – columna 4, línea 20.	1-12
A	WO 2006007910 A1 (SANTHERA PHARMACEUTICALS CH et al.) 26.01.2006, reivindicaciones 8-11.	

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
28.06.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4045 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

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, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.06.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	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 101143135 A (GUILI XU et al.)	19.03.2008
D02	WO 2010062153 A1 (GARCIA PEREZ MIGUEL ANGEL et al.)	03.06.2010

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 farmacéutica sólida bucodispersable que comprende melatonina, que contiene, con respecto al peso total de la composición, entre 2 y 40% en peso de melatonina y entre 10 y 30% en peso de excipientes aglutinantes que a su vez comprenden entre 50 y 100% en peso de crospovidona. Se refiere también a composiciones que incluyen, además, vitamina E o triptófano y a su uso para fabricar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Duchenne y de patologías asociadas a la producción de serotonina, respectivamente.

El documento D01 divulga un comprimido bucodispersable de melatonina para el tratamiento del insomnio, que comprende, en partes por peso: melatonina (3), disgregante (6-16), agente efervescente (10-22), diluyente (40-70), edulcorante (3-6) y lubricante (1-3). Entre la relación de disgregantes posibles se cita la crospovidona.

El documento D02 divulga composiciones farmacéuticas que contienen melatonina, bajo distintas formas farmacéuticas. En una de las realizaciones descritas (página 17, línea 18- página 19, línea 30), se preparan tabletas sublinguales de melatonina que incluyen como excipientes: polietilenglicol, azúcar compresible, lactosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, Tween 80, estearato magnésico, edulcorantes, saborizantes y colorantes.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen composiciones sólidas bucodispersables de melatonina que comprendan crospovidona como aglutinante en la proporción descrita en la reivindicación 1 de la solicitud. Por tanto, a la vista de los documentos D01 y D02, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-12 es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Según se menciona en la solicitud, parece que la selección de crospovidona como excipiente permite que sea el único aglutinante o el aglutinante mayoritario utilizado en la composición, lo que proporcionaría una ventaja técnica frente a las composiciones existentes en el estado de la técnica. En los documentos citados no existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir composiciones sólidas bucodispersables de melatonina con estas características.

Así, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-12 de la solicitud implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).