

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 877**

21 Número de solicitud: 201931177

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

31.12.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.07.2021

71 Solicitantes:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

54 Título: **COMPOSICIÓN GALÉNICA, PARA USO ORAL, LÍQUIDA, QUE COMPRENDE MELATONINA Y UNA SAL DE ZINC Y MÉTODO Y USO CORRESPONDIENTES**

57 Resumen:

Composición galénica, para uso oral, líquida, que comprende melatonina y una sal de zinc y método y uso correspondientes. Composición galénica líquida, para uso oral, que comprende entre 0,4 % y 0,6 % en peso, respecto del peso total de la composición, de melatonina y entre 0,8 % y el 1,1 % en peso de zinc, respecto del peso total de la composición, de una sal de zinc.

Un método para su preparación comprende las etapas de:

(a) incorporación y disolución de la sal de zinc en agua;

(b) incorporación de glicerina en la disolución obtenida en (a);

(c) disolución de la melatonina en alcohol etílico; e

(d) incorporación de la disolución obtenida en (c) en la disolución obtenida en (b).

La composición se usa preferentemente como preparado galénico oral líquido para el tratamiento de las alteraciones del sueño y de los estados de ánimo.

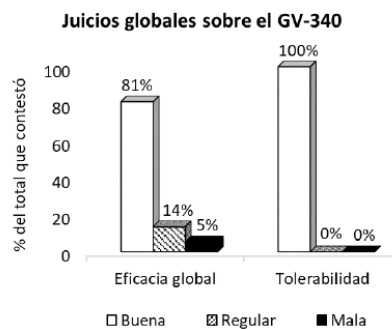


Fig. 3

ES 2 837 877 A1

DESCRIPCIÓN

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

5

Campo de la Invención

La presente invención describe una formulación galénica en forma líquida estable, de melatonina y una sal de zinc, útil para el tratamiento de las alteraciones del sueño y de los
10 estados de ánimo. La invención también se refiere a un método para preparar la composición de acuerdo con la invención y un uso de la misma.

Estado de la técnica

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

15

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

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

25

También, en relación con los desórdenes del sueño se conocen los denominados trastornos del ritmo circadiano del sueño. Los ritmos circadianos son ritmos biológicos intrínsecos de carácter periódico que se manifiestan con un intervalo de 24 horas. En mamíferos, el ritmo circadiano más importante es el ciclo vigilia-sueño, que es regulado por señales externas del entorno, a los

5 cuales el más potente es la exposición a la luz-oscuridad. La luz es percibida por la retina, modula la síntesis de melatonina («hormona de la oscuridad») y ayuda a sincronizar el reloj interno y la alternancia natural día-noche, por lo que la luz artificial y el momento de su exposición pueden modificar el patrón de producción de la neurohormona melatonina y afectar al sueño, lo que ha sido correlacionado con los niveles plasmáticos de esta.

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

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

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

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

Asimismo, investigaciones recientes han relacionado los bajos niveles de melatonina con el envejecimiento y con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Bubenik et al., J. Physiol. Pharmacol. 2011, 62, 13- 19). Por ejemplo, en el documento US 2006/0257502 se da a conocer una combinación (más de diez) de nutrientes mitocondriales con carácter
30 antioxidante, entre ellos la melatonina a dosis de 0,1 a 3 mg, para prevenir y mejorar los desórdenes relacionados con el estrés y el daño oxidativo, como la depresión, el síndrome de

fatiga crónica, desordenes del sueño, disfunciones del sistema inmune, enfermedades neurodegenerativas, etc.

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

10 También se han descrito factores comunes, como los trastornos del sueño en la depresión, ansiedad, fibromialgia y fatiga crónica, así como una relación entre estas distintas patologías, el estrés oxidativo y el sistema inmune (Hidalgo, Rev. Soc. Esp. Dolor, 2012, vol.19 no.2; Revuelta et al. Rev. Soc. Esp. Dolor 2010, vol.17 no.7; http://www.institutferran.org/fatiga_cronica.htm, 2017).

15 Por otra parte, también relacionado con este tipo de patologías, se ha demostrado la intervención del zinc (Mlyniec et al. Journal of Affective Disorders 2015, 174, 89- 100; Maywald et al. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 29 (2015) 24-30; Maares et al. Archives de Biochemistry and Biophysics 2016, 1-8; Nowak et al. Pharmacological Reports 2015, 67, 20 659-662).

En esta línea, en la patente US 2009/0017136 se da conocer el tratamiento de la fibromialgia y de la depresión con dosis de 200 mg de 5-Hidroxitriptófano (un precursor de la melatonina) y metionina-zinc a dosis de 30 mg; en US 2008/0107754 se describe una composición para 25 mejorar el sueño que contiene, entre otros componentes, melatonina entre 0,3 y 0,6 mg y zinc entre 1 y 5 mg; en US 2015/0071993 se presenta una composición, también para inducir y mejorar el sueño, que contiene, entre otros componentes (extractos vegetales, vitaminas y magnesio) y melatonina y zinc a dosis de 3,0 mg y 25 mg, respectivamente.

30 La melatonina ha sido formulada en distinto tipo de composiciones farmacéuticas y dietéticas, fundamentalmente para administración oral como comprimidos de ingestión directa, bucales, sublinguales y en algunos casos para administración nasal en forma de aerosoles y tanto para

liberación inmediata como para liberación retardada o combinaciones de ambas. Las dos últimas, con el fin de conseguir un perfil similar a las concentraciones de melatonina que se presentan en el ritmo circadiano.

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

Gooneratne et. al. (*J. Pineal Res.*, 2012; 52(4): 437-445) dan a conocer que diferentes formulaciones de melatonina oral han sido desarrolladas, incluyendo liberación inmediata,
15 liberación controlada (sostenida) y liberación combinada ("surge-sustained release") y un gran número de dosis han sido usadas en ensayos clínicos con gran debate respecto al papel de las bajas dosis (0,1-0,5 mg) y altas dosis (2-10mg) de melatonina. Presentándose una biodisponibilidad altamente variable, desde un 1% hasta un 74%.

20 En la patente US 2016/0166543 se describen formulaciones líquidas estables con una concentración de melatonina de hasta el 0,1 % utilizando dextrinas para su solubilización, a veces combinadas con concentraciones bajas de glicerina, como ayuda para el sueño.

También en el documento WO 2016/058985 se describe una composición líquida para
25 inyectables de melatonina, inicialmente libre de agua, basada en la solubilidad en alcohol y derivados polietoxilados para conseguir concentraciones de hasta el 10 % de melatonina; posteriormente esta solución es diluida en solución acuosa para su inyección.

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

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

El interés por una composición terapéutica que combine la acción conjunta de la melatonina y el zinc se da a conocer en la patente ES 2 684 414 (Laboratorios Viñas, S.A.), en la que se presenta una formulación oral sólida en forma de comprimidos o cápsulas que contiene entre un 0,7 % y un 1,2 % de melatonina y entre un 7,0 % y un 12,0 % de zinc (en forma de sal de zinc, preferiblemente sulfato de zinc) para poder administrar dosis de 1,0 mg de melatonina y 10,0 mg de zinc. Se demuestra cómo el uso de melatonina micronizada permite una biodisponibilidad total en menos de 30 minutos, incluso a los 10 minutos, de la melatonina y de la sal de zinc. Sin embargo, esta formulación oral sólida no aporta ventajas cuando se trata de administrar melatonina y zinc a poblaciones que manifiestan dificultades en la deglución, como en población geriátrica, enfermos con determinadas enfermedades o en población infantil, particularmente en la población pediátrica, ya sea por tratarse de una forma oral sólida, por la limitación de la dosificación o por las características organolépticas, especialmente debido a la astringencia, la aspereza, el amargor y el sabor acre que presentan las sales de zinc.

Por consiguiente, es manifiesto el interés y la necesidad de desarrollar soluciones técnicas que aporten composiciones orales, particularmente en la formulación conjunta de melatonina y zinc, que proporcionen cualidades farmacotécnicas que se caractericen por una biodisponibilidad alta, homogénea y reproducible de los principios activos, por la posibilidad de dosificación variable, por una ingesta sin dificultades en su deglución y con unas características

organolépticas que no la hagan rechazable y que mantengan la estabilidad y las cualidades terapéuticas.

Exposición de la Invención

5

La presente invención tiene por objeto una composición galénica, para uso oral, caracterizada por que está formulada como una solución líquida, comprende melatonina y una sal de zinc, presenta unas características organolépticas tolerables y permite una dosificación variable apta para el tratamiento de las alteraciones del sueño y de los estados de ánimo.

10

Preferentemente la composición es en forma líquida estable.

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

En relación con las cuestiones y complejidades anteriormente expuestas, los inventores de esta solicitud de patente han descubierto que es posible la obtención de formulaciones de melatonina a baja concentración y una sal de zinc en forma líquida estable, de liberación inmediata, reproducible y homogénea, con una biodisponibilidad del 100 %, tanto de la melatonina como del zinc, en el instante de su administración, puesto que ambos activos se administran disueltos.

La melatonina tiene una solubilidad inferior al 0,2 % en agua, por lo que requiere el uso de cosolventes cuando se pretenden obtener concentraciones mayores.

Las sales de zinc son particularmente conocidas por su sabor muy astringente, áspero, amargo y acre, especialmente el sulfato de zinc (Oral Zinc Sulfate Solutions Inhibit Sweet Taste Perception; Chem. Senses 29: 513–521, 2004). En general, son bastante solubles en agua, por lo que, normalmente, no presentan problemas de solubilización en cualquier forma galénica que tenga como vehículo mayoritario agua, manteniéndose en disolución total como paso previo a la absorción. Sin embargo, en presencia de disolventes o cosolventes orgánicos, como cuando

se pretende enmascarar su sabor, o en combinación con otros activos insolubles en agua, sí presentan dificultades. Por ejemplo, el sulfato de zinc es insoluble en alcohol o escasamente soluble en glicoles.

5 La combinación de melatonina y sales de zinc y, en particular, la combinación de melatonina y sulfato de zinc es compleja ya que se unen problemas de solubilización de los principios activos y problemas de enmascaramiento del sabor del sulfato de zinc. Así, debe tenerse en cuenta que:

- 10 - la melatonina es ligeramente soluble en agua (< 0,2 %), pero es soluble en alcohol etílico (2 %);
- el sulfato de zinc monohidrato es bastante soluble en agua (35 %), ligeramente soluble en alcohol etílico (< 0,5 %) y escasamente soluble en glicerina (< 2 %); y
- 15 - el sulfato de zinc, a concentraciones mayores del 0,1% en peso, respecto del peso total de la composición, tiene una elevada potencia inhibitoria del sabor dulce de diversos edulcorantes, lo que requiere el empleo de concentraciones elevadas de éstos.

Sin embargo, tras una experimentación con distintos vehículos disolventes y cosolventes, se ha observado que la combinación de agua, alcohol etílico (como cosolvente) y glicerina (como cosolvente y enmascarante de sabor), a pesar de las diferentes características de solubilidad de 20 los activos y de la elevada potencia inhibitoria del sabor dulce por parte del sulfato de zinc, permite formular unas soluciones líquidas estables y organolépticamente muy tolerables. En particular determinadas relaciones molares y porcentuales entre activos, disolventes y cosolventes dan resultados particularmente ventajosos. Así, preferentemente:

- 25 - el porcentaje de agua está entre el 30 % y el 45 % en peso, respecto del peso total de la composición (en lo sucesivo abreviado como “(p/p)”), preferiblemente entre el 35 % y el 40 % (p/p).
- el porcentaje de alcohol etílico está entre el 5 % y el 10 % (p/p), preferiblemente entre el 7 % 30 y el 9 % (p/p).

- la relación molar entre el alcohol etílico y la melatonina está entre 85/1 y 115/1, preferiblemente entre 95/1 y 105/1.

5 - el porcentaje de glicerina es inferior al 55 % (p/p), preferiblemente entre el 45 % y el 50 % (p/p).

- el porcentaje de glicerina es superior entre un 5 % y 10 % (p/p) al porcentaje de agua.

10 - la relación molar entre glicerina y sulfato de zinc monohidrato está entre 35/1 y 45/1, preferiblemente entre 38/1 y 42/1.

Asimismo, la presente invención propone una formulación líquida ventajosa al 0,5 % (5 mg/ml) en melatonina y al 1 % en zinc (10 mg/ml) que permite dosificar mediante gotero desde 0,25 mg/gota de melatonina y/o 0,5 mg/gota de zinc hasta las dosis habituales (2-5 mg) de
15 melatonina y hasta 10 mg de zinc en volúmenes de ingesta de 1 ml (20 gotas) y, por consiguiente, de fácil dosificación y con características organolépticas tolerables, apropiada y deseable para población pediátrica y geriátrica o enfermos con dificultades de deglución de sólidos.

20 La presente invención se refiere también al proceso de obtención de la formulación objeto de la patente. El estado, orden de adición y proporción de los componentes han sido desarrollados para permitir una formulación en forma líquida estable y organolépticamente tolerable.

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

Breve descripción de los dibujos

Otras ventajas y características de la invención se aprecian a partir de la siguiente descripción,
30 en la que, sin ningún carácter limitativo, se relatan unos modos preferentes de realización de la invención, haciendo mención de los dibujos que se acompañan. Las figuras muestran:

Fig. 1, efecto del tratamiento con GV-340 en la métrica del sueño: (A) duración del sueño (horas:minutos), (B) tiempo de conciliación (minutos) y (C) evolución del número de despertares nocturnos. Total 38 casos. * $p < 0.001$ entre basal y final.

5 Fig. 2, efecto del tratamiento con GV-340 en el nivel de cansancio (A) y el estado de ánimo (B), antes y tras finalizar las 5 semanas de tratamiento. Total 38 casos. * $p < 0.001$ entre basal y final.

Fig. 3, juicios globales sobre la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con GV-340. (N =37)

10

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

Una forma preferente de realización de la invención consiste en una composición galénica en forma líquida estable, para uso oral, de melatonina y de una sal de zinc, en una base diluyente y enmascarante de la astringencia, aspereza, amargor y acritud de la sal de zinc.

15

La composición es para el tratamiento de alteración es del sueño y de los estados de ánimo.

La composición puede presentarse en forma de solución líquida administrable con jeringa o gotero.

20

Los agentes activos de la formulación son la melatonina y una sal de zinc.

La melatonina puede estar presente a una concentración, ventajosamente entre 0,4 % y 0,6 % en peso respecto del peso total de la composición, preferiblemente al 0,5 %.

25

Como sal de zinc pueden utilizarse preferentemente sales de zinc de ácidos orgánicos minerales, muy preferiblemente, muy preferentemente el sulfato de zinc monohidrato.

30 Preferentemente la composición puede comprender entre el 0,8 % y el 1,1 % en peso de zinc respecto del peso total de la composición, de una sal de zinc, preferiblemente entre el 0,85 % y el 0,95 %.

Como vehículo de la formulación se prefiere una mezcla de agua, alcohol etílico y glicerina a determinadas relaciones porcentuales y molares entre activos, disolventes y cosolventes:

5 - el porcentaje de agua se mantiene ventajosamente entre el 30 % y el 45 % (p/p), preferiblemente entre el 35 % y el 40 % (p/p).

- el porcentaje de alcohol etílico como cosolvente está preferentemente entre el 5 % y el 10 % (p/p), y muy preferentemente entre el 7 % y el 9 % (p/p).

10

- la relación molar entre el alcohol etílico y la melatonina está preferentemente entre 85/1 y 115/1, y muy preferiblemente entre 95/1 y 105/1.

15 - el porcentaje de glicerina es ventajosamente inferior al 55 % (p/p), y está preferiblemente entre el 45 % y el 50 % (p/p);

- ventajosamente el porcentaje de glicerina es superior entre un 5 % y 10 % (p/p) al porcentaje de agua.

20 - preferentemente la relación molar entre la glicerina y el sulfato de zinc monohidrato estará entre 35/1 y 45/1, y muy preferiblemente entre 38/1 y 42/1.

Ventajosamente el pH de la solución se encuentra entre pH 4,0 y pH 7,0, preferiblemente entre pH 5,0 y pH 6,0.

25

Como agentes de ajuste y estabilizante del pH pueden utilizarse sales de ácidos orgánicos como el citrato sódico, el tartrato sódico, el acetato sódico o el sorbato potásico.

30 La formulación puede contener otros aditivos complementarios de como edulcorantes, aromatizantes y saborizantes en cantidades inferiores al 1 %.

La invención también hace referencia al proceso de fabricación de la composición descrita en forma líquida.

5 El proceso de fabricación se caracteriza por la incorporación y dilución secuencial en agua como base diluyente de la sal de zinc; la incorporación de la glicerina como cosolvente y enmascarante; la incorporación de la melatonina disuelta en alcohol etílico y la incorporación final del estabilizante de pH disuelto en agua.

10 La incorporación de la glicerina debe realizarse a una velocidad de agitación entre 1.000 rpm y 2.000 rpm y a una velocidad de adición de manera que el tiempo mínimo para la incorporación total de la glicerina sea de 15 min y el tiempo máximo de 45 min.

15 Una formulación ventajosa, obtenida en las condiciones descritas y con los componentes seleccionados, es una composición en forma líquida con una concentración al 0,5 % (5 mg/ml) en melatonina y al 1 % en zinc (10 mg/ml) que permite dosificar mediante gotero desde 0,25 mg/gota de melatonina y 0,5 mg/gota de zinc hasta las dosis habituales (2-5 mg) de melatonina y hasta 10 mg de zinc en volúmenes de ingesta de 1 ml (20 gotas) y, por consiguiente, de fácil dosificación y con características organolépticas tolerables, apropiada y deseable para población pediátrica y geriátrica o enfermos con dificultades de deglución de sólidos.

20

La composición puede presentarse en forma de solución líquida dosificable y administrable con jeringa o gotero.

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

Ejemplos

Ejemplo 1: Fórmula 1

- 5 En un reactor de volumen adecuado para el volumen total final se adicionan 800 g de agua y se añaden, en agitación 54,5 g de sulfato de zinc monohidrato. La agitación se mantiene hasta la disolución total de la sal de zinc.

Incorporar, manteniendo la agitación a 1.500 rpm 1.070 g de glicerina durante un tiempo de 30
10 min.

Disolver en un equipo aparte 10 g de melatonina en 175 g de alcohol etílico y adicionar esta solución sobre la disolución anterior.

- 15 Disolver en un equipo aparte 4,0 g de sorbato potásico en 100 g de agua y adicionar esta solución sobre la disolución anterior.

Mantener la solución final en agitación durante 30 min

20 **Estabilidad**

1 Objetivo

Se realiza el análisis químico de las muestras correspondientes a los 18 meses de estabilidad conservadas a 25 °C/60%HR y a 30 °C/65%HR del producto preparado según la Fórmula 1
25 mantenido en un envase primario: gotero de vidrio.

2. Características estudiadas y métodos de análisis

Se han realizado las siguientes determinaciones por el departamento de Desarrollo Analítico.

- 30 pH
Color
Sabor y olor

Melatonina (% m/V)

Sorbato potásico (% m/V)

SSRR de melatonina (5-Metoxitriptamina y N-Acetil 5-hidroxitriptamina).

- 5 (*) : no se determina el contenido de Zn en este punto de estabilidad ya que no es un parámetro susceptible a cambiar a lo largo del tiempo, no es un parámetro indicativo de estabilidad.

3. Resultados

- 10 En las siguientes tablas se presentan los resultados obtenidos:

- pH:

Condición almacenamiento	Especificación (% m/m)	pH				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
Nevera (2-8°C)	5 - 6	5,83	---	---	---	---
25°C/60%HR			5,74	5,78	---	5,50
30°C/65%HR			5,69	5,51	---	5,38

- 15

- Color:

Condición almacenamiento	Especificación (% m/m)	Color				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
Nevera (2-8°C)	para información	---	A ₆ (B ₆ o PA ₆)	---	---	---
25°C/60%HR			A ₆ -A ₇ (B ₆ o PA ₅ -PA ₆)	A ₅ -A ₆	---	PA ₇
30°C/65%HR			A ₆ -A ₇ (B ₆ o PA ₅ -PA ₆)	A ₅ -A ₆	---	PA ₆

☐ Sabor y olor:

Condición almacenamiento	Especificación (% m/m)	Sabor y olor				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
Nevera (2-8°C)	Sin astringencia, ni aspereza, ni amargura, ni acritud. Sin olores extraños.	---	Acceptable	---	---	---
25°C/60%HR			Tolerable	Acceptable	---	Acceptable
30°C/65%HR			Tolerable	Tolerable	---	Tolerable

5

☐ Zn²⁺ (% m/V):

Condición almacenamiento	Especificación (% m/V)	Contenido en Zn ²⁺ (% respecto al valor inicial)				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
25°C/60%HR	0,90 – 1,10	1,01	1,00	1,00	---	---
30°C/65%HR			1,00	1,00	---	---

10 No se determina el contenido de Zn a partir de los 6 meses ya que no es un parámetro susceptible a cambiar a lo largo del tiempo, no es un parámetro indicativo de estabilidad.

☐ Melatonina (% m/V):

Condición almacenamiento	Especificación (% m/V)	Contenido en melatonina (% respecto al valor inicial)				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
25°C/60%HR	0,45 – 0,55	0,50	0,49	0,48	0,47	0,49
30°C/65%HR			0,50	0,49	0,47	0,48

15

Sorbato potásico (% m/V):

Condición almacenamiento	Especificación (% m/V)	Contenido en Sorbato potásico (% respecto al valor inicial)				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
25°C/60%HR	≤ 0,20	0,20	0,20	0,20	0,19	0,20
30°C/65%HR			0,20	0,20	0,19	0,20

5

Sustancias relacionadas de melatonina (% respecto melatonina):

Condición almacenamiento	Especificación (%)	Contenido en ssrr (% respecto al valor inicial)				
		t 0m	t 3m	t 6m	t 12m	t 18m
25°C/60%HR	5-Metoxitriptamina ≤0,5%	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
30°C/65%HR	N-Acetil-5-hidroxitriptamina ≤0,5% SSRR no especificadas ≤0,1% Suma SSRR ≤1,0%		Cumple	t _R 6,1 min: 0,13%	Cumple	Cumple

Durante el estudio de estabilidad se observa que:

10

pH: se mantiene en las dos condiciones de conservación.

Color: el producto no cambia significativamente de color a lo largo del tiempo en ninguna de las dos condiciones de conservación estudiadas.

15

Sabor y olor: el producto no cambia significativamente de olor ni de sabor a lo largo del tiempo en ninguna de las dos condiciones estudiadas: sabor y olor aceptables y tolerables.

20

Melatonina: la concentración se mantiene dentro de los límites de aceptación y no ha variado ni con el tiempo ni con las condiciones de almacenamiento.

❑ Sorbato potásico: la concentración se mantiene dentro de los límites de aceptación y no ha variado ni con el tiempo ni con las condiciones de almacenamiento.

5 ❑ SSRR de la melatonina: en las muestras correspondientes a los 18 meses de estabilidad no se detecta ninguna sustancia relacionada superior a los límites de aceptación.

4. Conclusión

10

Las muestras de la Fórmula 1 son estables durante 18 meses conservadas a 25°C/60%HR y a 30°C/65%HR.

Estudio clínico

15

“Estudio de Aceptabilidad Organoléptica, Tolerabilidad y Eficacia del Preparado GV-340(*) en Insomnio con Decaimiento” (2018-2019).

Departamento de Investigación Clínica. Laboratorios Viñas, S.A.

(*) GV-340 hacer referencia la Fórmula 1 descrita en este documento.

20

Objetivo: Valorar la aceptabilidad organoléptica, la tolerabilidad y la eficacia de la solución de GV-340 en gotas en pacientes con insomnio y decaimiento asociado.

Metodología: Selección de los voluntarios según criterio médico. Fueron criterios de inclusión ser mayor de edad y presentar insomnio con decaimiento. Fueron criterios de exclusión el uso concomitante de productos similares o benzodiazepinas, usuarios habituales de melatonina, o embarazo/lactancia. La duración prevista del tratamiento en estudio fue de 4 a 5 semanas. Se propuso una toma diaria de 8 gotas (2 mg de melatonina y 4 mg de zinc), unos 30 min antes de acostarse.

30

Resultados: Participaron 13 investigadores que incluyeron 38 casos con insomnio con decaimiento asociado. La distribución por sexo fue de 27 mujeres y 11 hombres con una edad

media de 56 ± 17 años. Los perfiles más habituales fueron insomnio de conciliación, de mantenimiento, o una combinación de ambos. En promedio, cada caso se administró 8.1 ± 0.4 gotas/día, durante 4.9 ± 2.2 semanas. Al final del estudio con el GV-340 la calidad del sueño mejoró en el 76% de los 38 casos. La duración del sueño aumentó en 46 minutos, de media, cada noche (Figura 1A). El tiempo de conciliación se redujo 2 veces (Figura 1B), los despertares nocturnos remitieron en el 42% de los casos, y se redujeron un 30% en los que aun presentaban al final del estudio (Figura 1C).

El tratamiento GV-340 a base de melatonina y zinc en gotas, mejora la métrica del sueño reduciendo el tiempo de conciliación y el número de despertares, aumentando el tiempo de descanso, a través de un sueño reparador que, junto al papel del zinc presente en la fórmula, contribuye a una mejora en el estado de ánimo del paciente (Figura 2). Estos resultados de acompañan de una excelente aceptabilidad, tolerabilidad y perfil de seguridad. El 89% de los pacientes opinó que continuaría con el tratamiento.

15

Tabla 1. Aceptabilidad organoléptica del GV-340

	Promedio	Desv. Est.
Sabor	7.8	2.1
Olor	7.9	2.1
Facilidad administración (recuento gotas)	8.7	1.2

REIVINDICACIONES

- 1 - Composición galénica, para uso oral, en forma líquida, caracterizada por que comprende entre 0,4 % y 0,6 % en peso, respecto del peso total de la composición, de melatonina y entre 5 0,8 % y el 1,1 % en peso de zinc, respecto del peso total de la composición, de una sal de zinc.
- 2 - Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende entre 0,43 % y 0,5 % en peso, respecto del peso total de la composición, de melatonina.
- 10 3 - Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque comprende entre 0,85 % y el 0,95 % en peso de zinc, respecto del peso total de la composición, de una sal de zinc.
- 4 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la sal de 15 zinc es una sal de ácidos orgánicos o una sal mineral.
- 5 - Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la sal de zinc es el sulfato de zinc monohidrato.
- 20 6 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la composición comprende una base diluyente formada por una mezcla de agua, alcohol etílico y glicerina.
- 7 - Composición según la reivindicación 6 caracterizada porque comprende un porcentaje de 25 agua entre el 30 % y el 45 % en peso, respecto del peso total de la composición, preferiblemente entre el 35 % y el 40 % en peso, respecto del peso total de la composición.
- 8 - Composición según una de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizada porque comprende un 30 porcentaje de alcohol etílico entre el 5 % y el 10 % en peso, respecto del peso total de la composición, preferiblemente entre el 7 % y el 9 % en peso, respecto del peso total de la composición.

- 9 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizada porque la relación molar entre el alcohol etílico y la melatonina está entre el 85/1 y el 115/1, preferiblemente entre 95/1 y 105/1.
- 5 10 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizada porque comprende un porcentaje de glicerina inferior al 55 % en peso, respecto del peso total de la composición, preferiblemente comprende un porcentaje de glicerina entre el 45 % y el 50 % en peso, respecto del peso total de la composición.
- 10 11 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizada porque el porcentaje de glicerina es superior entre un 5 % y 10 % en peso, respecto del peso total de la composición, al porcentaje de agua.
- 12 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, caracterizada porque la relación molar entre la glicerina y el sulfato de zinc monohidrato está entre el 35/1 y el 45/1, preferiblemente entre el 38/1 y el 42/1.
- 15 13 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el pH de la solución está comprendido entre 4,0 y 7,0, preferiblemente entre 5,0 y 6,0.
- 20 14 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque comprende una sal de ácido orgánico como agente de ajuste y estabilizante del pH, preferiblemente del grupo formado por citrato sódico, tartrato sódico, acetato sódico y el sorbato potásico.
- 25 15 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque la composición se presenta en forma de solución líquida dosificable y administrable con jeringa o gotero.
- 30 16 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque está envasada en un frasco con un gotero apto para dosificar una cantidad de 0,25 mg/gota de melatonina.

17 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque está envasada en un frasco con un gotero apto para dosificar una cantidad de 0,25 mg/gota de melatonina y 0,5 mg/gota de zinc.

5

18 - Método para preparar una composición galénica oral líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende las etapas de:

[a] incorporación y disolución de la sal de zinc en agua;

10 [b] incorporación de glicerina en la disolución obtenida en la etapa [a];

[c] disolución de la melatonina en alcohol etílico; e

[d] incorporación de la disolución obtenida en la etapa [c] en la disolución obtenida en la etapa [b].

15 19 – Método según la reivindicación 18, caracterizado porque la etapa [b] de incorporación de la glicerina en la solución obtenida en la etapa [a] tiene una duración comprendida entre 15 y 45 minutos.

20 20 – Método según una de las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado porque comprende, adicionalmente, las siguientes etapas:

[e] disolución del estabilizante de pH en agua; e

[f] incorporación de la disolución obtenida en la etapa [e] en la disolución obtenida en la etapa [d].

25

21 - Uso de una composición galénica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 como preparado galénico oral líquido para el tratamiento de las alteraciones del sueño y de los estados de ánimo.

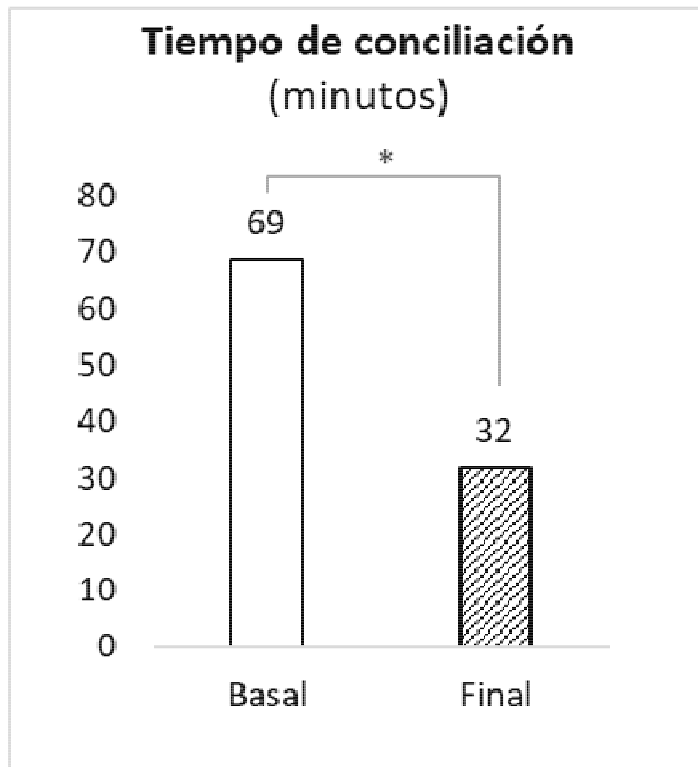


Fig. 1A

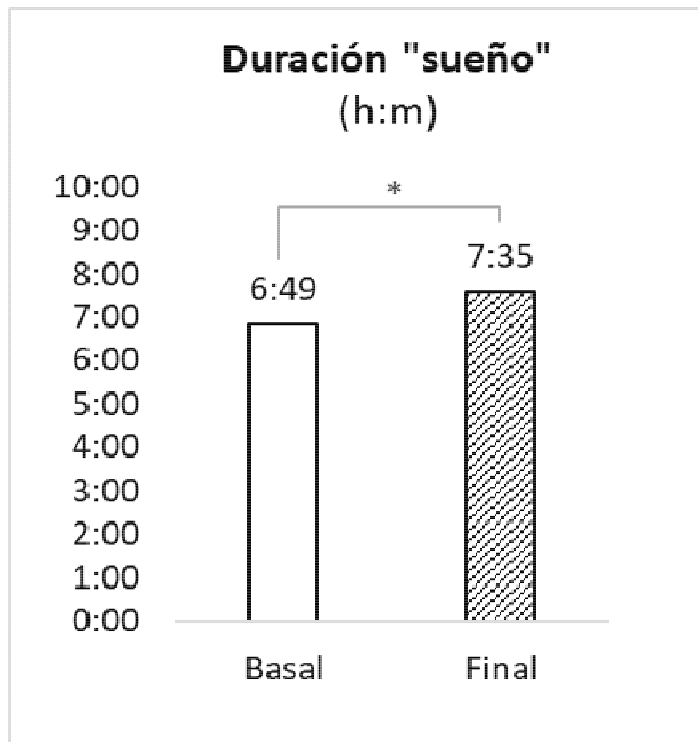


Fig. 1B

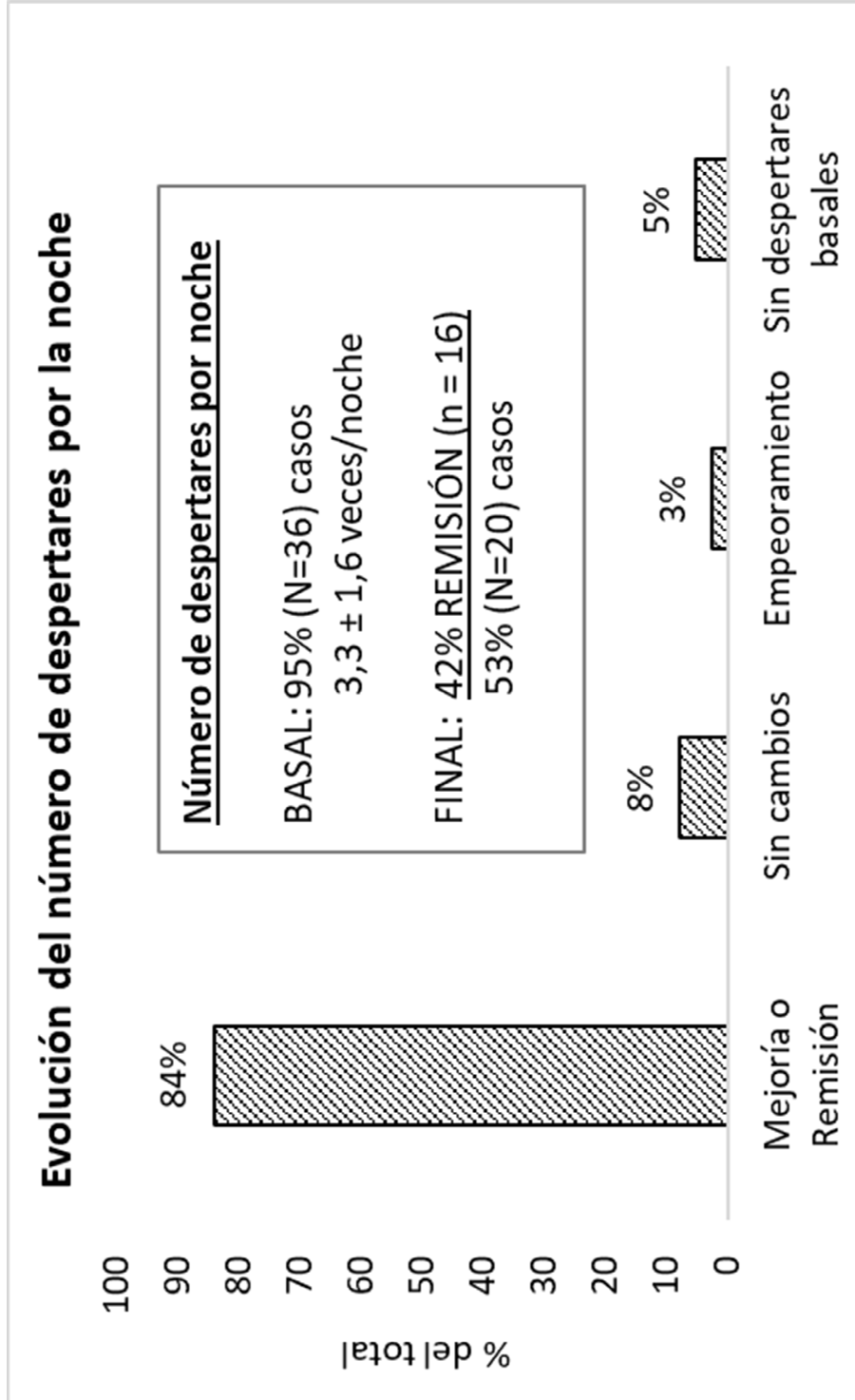


Fig. 1C

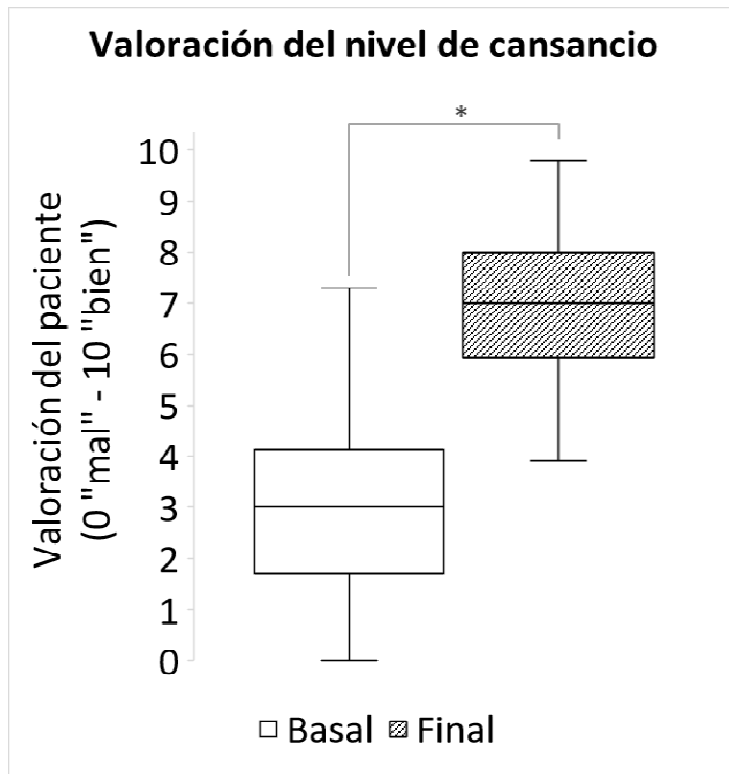


Fig. 2A

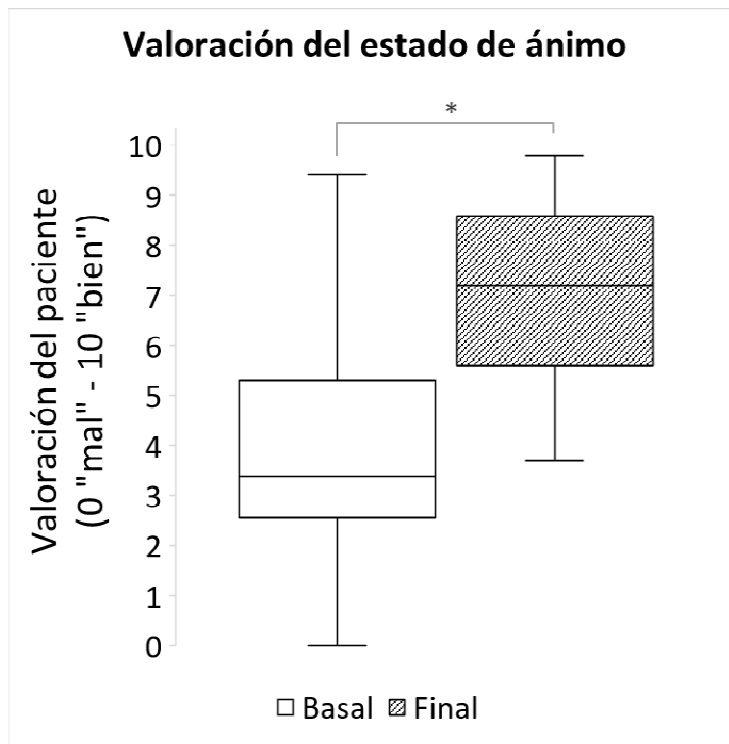


Fig. 2B

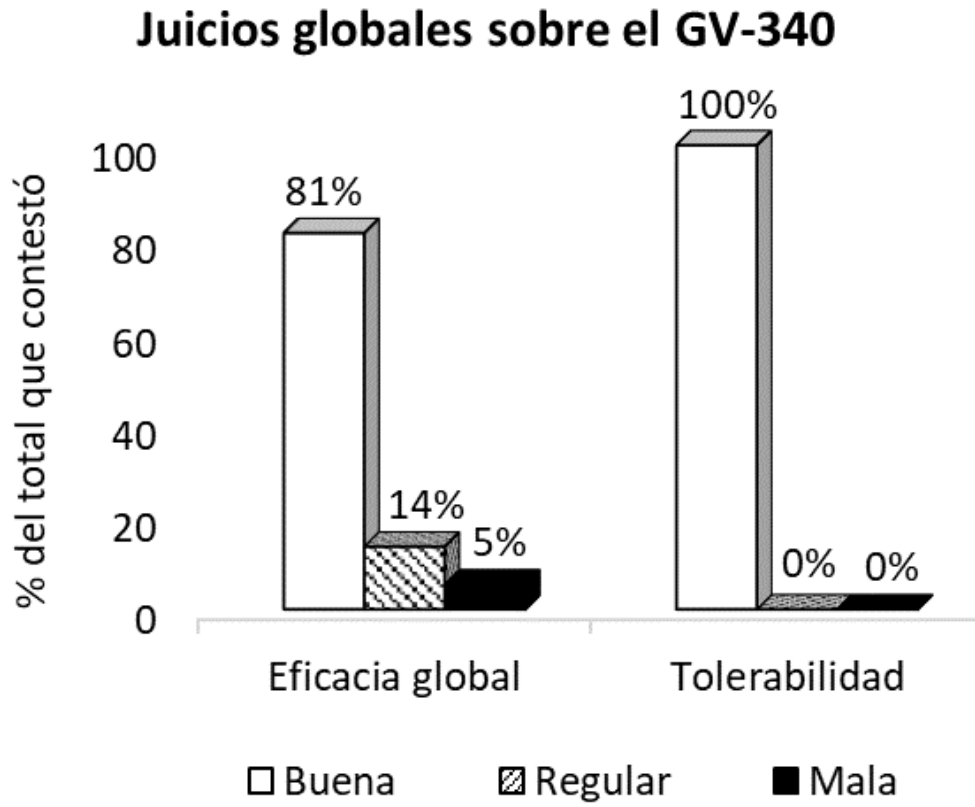


Fig. 3



21 N.º solicitud: 201931177

22 Fecha de presentación de la solicitud: 31.12.2019

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CN 104324065 A (FUZHOU PINXING TECHNOLOGY DEV CO LTD) 04/02/2015, (resumen) [en línea] [recuperado el 19.06.2020]. Recuperado de EPOQUE: WPI Database DW201761; AN 2015-32119K.	1-21
A	US 2013273176 A1 (ZANGHI BRIAN MICHAEL) 17/10/2013, párrafos [0042], [0044].	1-21
A	WO 2015044968 A1 (ITALCHIMICI S P A) 02/04/2015, página 6, líneas 19-21; reivindicación 7.	1-20
A	US 2014302170 A1 (JONES ROBERT C <i>et al.</i>) 09/10/2014; Reivindicaciones 1, 9; párrafo [0023].	1-21
A	US 2015125548 A1 (KNUTSEN LARS JACOB STRAY <i>et al.</i>) 07/05/2015; Párrafos [0031]-[0034].	1-21
A	CN 1332971 A (LAIMING E) 30/01/2002, (resumen) [en línea] [recuperado el 19.06.2020]. Recuperado de EPOQUE: WPI Database DW200232; AN 2002-270215 & TXPCNEA Database.	1-21
A	US 2016166543 A1 (JOSHI HEMANT N <i>et al.</i>) 16/06/2016; Párrafos [0051], [0052], [0074], ejemplos; Tablas 1 y 6.	
A	US 2003165439 A1 (DEPIERRO KAREN J <i>et al.</i>) 04/09/2003; Párrafos [0001], [0020], [0027], Tabla 1.	
A	WO 2019038586 A1 (FTF PHARMA PRIVATE LTD <i>et al.</i>) 28/02/2019; Párrafos [0025], [0035], [0039].	
A	JP 2012140333 A (KAO CORP) 26/07/2012, JP2012140333 A (resumen) [en línea] [recuperado el 19.06.2020]. Recuperado de EPOQUE: WPI Database DW201250; nº acceso 2012-J58699.	

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
24.06.2020

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4045 (2006.01)

A61K33/30 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

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

A61K, A61P

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

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