

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
27 de marzo de 2014 (27.03.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/044896 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4045 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2013/070664

(22) Fecha de presentación internacional:
24 de septiembre de 2013 (24.09.2013)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201231477
24 de septiembre de 2012 (24.09.2012) ES

(71) Solicitante: UNIVERSIDAD DE GRANADA [ES/ES];
Hospital Real., Avda. del Hospicio s/n, E-18071 Granada
(ES).

(72) Inventores: RUIZ MARTÍNEZ, Adolfinia; OTRI -
Universidad de Granada, Complejo Administrativo
Triunfo, pab. 1, Avda. del Hospicio s/n, E-18071 Granada
(ES). MUÑOZ SERRANO, Herminia; OTRI -
Universidad de Granada, Complejo Administrativo
Triunfo, pab. 1, Avda. del Hospicio s/n, E-18071 Granada
(ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF MELATONIN

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA BUCODISPERSABLE DE MELATONINA

(57) Abstract: The invention relates to solid orodispersible pharmaceutical compositions for orally administering melatonin, without having to simultaneously drink liquid and without problems of deglutition, which use crospovidone as the main agglutinant and allow high doses of melatonin and other active substances such as vitamin E and tryptophan to be included in smaller tablets produced by means of direct compression.

(57) Resumen: 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.



WO 2014/044896 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA BUCODISPERSABLE DE MELATONINA

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.

ESTADO DE LA TÉCNICA

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.

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).

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

La crospovidona es una sustancia insoluble y químicamente inerte. Se trata de un polímero sintético formado por grupos lineales Etil y Pirrolidona. En farmacia se suele aplicar como antidarénico 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.

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.

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-polipirrolidona (disgregante/aglutinante), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), manitol (edulcorante) y aromas, junto con un agente de recubrimiento que comprende sales sódicas de ácidos grasos .

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

OBJETO DE LA INVENCIÓN

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.

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).

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.

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.

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.

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.

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, entendiendo como tal, que suponga más de un 50% del peso de todos los aglutinantes utilizados.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan preferentemente porque contienen, 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 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%.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Comprimido A.

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:

Dureza media: 30,4 Newton

Temperatura: 37 °C

Disgregación: 21 seg

Friabilidad: < 1%

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

Características de los comprimidos:

Dureza media: 33,2 Newton

Temperatura: 37°C

Disgregación: 21 seg

Friabilidad: < 1%

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.

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

Disgregación: 25 seg

Friabilidad: < 1%

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

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

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.

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

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

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.

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

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.

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.

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.

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

Características de los comprimidos:

Dureza media: 56,4 Newton

Temperatura: 37°C

Disgregación: 20 seg

Friabilidad: <1%

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

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.
 - 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.
2. 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%.
3. 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.
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.
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.
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.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101143135 A (XU GUILI HE JIANCHANG GUILI XU et al.) 19/03/2008, (abstract) [on line] [retrieved on 27.06.2013]. Retrieved of: HCaplus in STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU), Accession Number 2008:361962.	1-12
A	WO 2010062153 A1 (GARCIA PEREZ MIGUEL ANGEL et al.) 03/06/2010, page 17, line 18 – page 19, line 20; claims 22-25.	1-12
A	WO 2005082143 A1 (LIFESCAPE BIOSCIENCES INC et al.) 09/09/2005, claims 1, 11; page 17, line 1 – page 18, line 5.	1-12
A	US 4687763 A (WURTMAN RICHARD J) 18/08/1987, column 1, line 44 – column 4, line 20.	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23/12/2013

Date of mailing of the international search report
(07/01/2014)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070664

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006007910 A1 (SANTHERA PHARMACEUTICALS CH et al.) 26/01/2006, claims 8-11.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2013/070664

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN101143135 A	19.03.2008	CN101143135B B	25.01.2012
-----	-----	-----	-----
WO2010062153 A1	03.06.2010	MX2010013030 A	21.01.2011
-----	-----	-----	-----
WO2005082143 A1	09.09.2005	US2011081385 A1	07.04.2011
		MXPA06009377 A	07.03.2007
		US2005272690 A1	08.12.2005
		US7799817 B2	21.09.2010
		EP1715742 A1	02.11.2006
		EP1715742 A4	17.06.2009
		CA2556753 A1	09.09.2005
-----	-----	-----	-----
US4687763 A	18.08.1987	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO2006007910 A1	26.01.2006	US2007259837 A1	08.11.2007
		EP1776122 A1	25.04.2007
		CA2574135 A1	26.01.2006
		AU2005263369 A1	26.01.2006
		AU2005263369B B2	05.02.2009
		EP1618881 A1	25.01.2006
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070664

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4045 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070664

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	CN 101143135 A (XU GUILI HE JIANCHANG GUILI XU et al.) 19/03/2008, (resumen) [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

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
23/12/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
07/ENERO/2014 (07/01/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez
Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070664

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 2006007910 A1 (SANTHERA PHARMACEUTICALS CH et al.) 26/01/2006, reivindicaciones 8-11.	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070664

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
CN101143135 A	19.03.2008	CN101143135B B	25.01.2012
-----	-----	-----	-----
WO2010062153 A1	03.06.2010	MX2010013030 A	21.01.2011
-----	-----	-----	-----
WO2005082143 A1	09.09.2005	US2011081385 A1	07.04.2011
		MXPA06009377 A	07.03.2007
		US2005272690 A1	08.12.2005
		US7799817 B2	21.09.2010
		EP1715742 A1	02.11.2006
		EP1715742 A4	17.06.2009
		CA2556753 A1	09.09.2005
-----	-----	-----	-----
US4687763 A	18.08.1987	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO2006007910 A1	26.01.2006	US2007259837 A1	08.11.2007
		EP1776122 A1	25.04.2007
		CA2574135 A1	26.01.2006
		AU2005263369 A1	26.01.2006
		AU2005263369B B2	05.02.2009
		EP1618881 A1	25.01.2006
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/4045 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)