

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 413**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2016 E 20195788 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3777842**

54 Título: **Minicomprimidos de melatonina y método de fabricación de los mismos**

30 Prioridad:

31.10.2016 US 201662415014 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.03.2025

73 Titular/es:

NEURIM PHARMACEUTICALS LTD. (100.00%)
27 HaBarzel Street
6971039 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

LAUDON, MOSHE y
ZISAPPEL, NAVA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 3 009 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Minicomprimidos de melatonina y método de fabricación de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a un sistema de suministro de fármacos para poblaciones objetivo, tales como pacientes pediátricos y geriátricos.

10 Antecedentes de la invención

El objetivo de cualquier sistema de suministro de fármacos es proporcionar una cantidad terapéutica de fármaco al lugar adecuado en el cuerpo para conseguir y después mantener la concentración deseada de fármaco. La vía más conveniente y habitualmente empleada de suministro de fármacos ha sido históricamente mediante formas farmacéuticas orales sólidas, en particular, comprimidos y cápsulas. Sin embargo, los comprimidos y las cápsulas convencionales están limitados por su contenido rígido de dosis. Además, la dificultad para tragar comprimidos y cápsulas es un problema para muchos pacientes, y puede conducir a una diversidad de acontecimientos adversos y al incumplimiento por parte del paciente con pautas posológicas de tratamiento.

La melatonina es una hormona derivada del indol producida por la noche por la glándula pineal y desempeña una función fisiológica importante en la regulación del sueño. La melatonina se produce y se segrega en el plasma en un ritmo circadiano que es paralelo al ciclo sueño-vigilia. La melatonina exógena con frecuencia se administra como una ayuda para el sueño. La melatonina también se usa para tratar la dependencia, la tolerancia o la adicción a una benzodiacepina, como se describe en la Pat. de los EE.UU. N.º 6.469.044.

Se ha demostrado que el tratamiento con melatonina produce efectos positivos sobre la inducción del sueño, la calidad del sueño, y lo más importante, la actividad diurna, así como la calidad de vida. El uso de melatonina no se asocia al desarrollo de dependencia.

La melatonina está disponible en varias formas farmacéuticas orales sólidas, en particular, comprimidos y cápsulas. Las formas farmacéuticas orales de melatonina existentes incluyen formas farmacéuticas de liberación inmediata, útiles para tratar el retraso del inicio del sueño, y formas de liberación prolongada, útiles para el mantenimiento del sueño. La absorción oral de la melatonina es rápida y los niveles plasmáticos máximos se consiguen de 20 a 60 min después de la ingestión.

Los productos de melatonina existentes adolecen de desventajas, incluyendo problemas de cumplimiento escaso por parte de los pacientes debido a la dificultad para tragar comprimidos, por ejemplo, comprimidos Circadin® de liberación prolongada, que tienen aproximadamente 8,1 mm de diámetro y 3-5 mm de espesor. Debido a estas dificultades, algunos pacientes rompen, aplastan o mastican los comprimidos Circadin® de liberación prolongada, lo que da como resultado la pérdida de su perfil de liberación prolongada. Como tales, cuando los comprimidos Circadin® se rompen, se aplastan o se mastican, presentan un perfil de liberación que se acerca al de la melatonina de liberación inmediata. La solicitud de patente europea EP 0 724 878 A divulga un comprimido que comprende 2 mg de melatonina, EudragitRS 100, lactosa e hidrógeno fosfato de calcio. El diámetro del comprimido es de 7 mm. Por lo tanto, se encuentran problemas similares a los observados con los comprimidos de Circadin®.

Existe la necesidad en la técnica de sistemas mejorados de suministro de fármacos para su uso en poblaciones de pacientes que tienen una incapacidad para tragar comprimidos y cápsulas, por ejemplo, poblaciones pediátricas y geriátricas. Específicamente, existe la necesidad en la técnica de nuevas formulaciones de minicomprimidos. Incluso más específicamente, existe la necesidad en la técnica de formulaciones novedosas de minicomprimidos de melatonina que tengan propiedades farmacológicas y farmacocinéticas precisas.

Breve resumen de la invención

El alcance de la invención se determina por las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación se refiere en general a una forma de suministro de fármacos cómoda para el paciente y un sistema para pacientes que tengan dificultad para tragar formas farmacéuticas orales de melatonina intactas.

En una realización definida en las reivindicaciones 1-7, la presente divulgación se refiere a un minicomprimido de melatonina de liberación prolongada que comprende: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de melatonina; y vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio, copolímero de metacrilato de amonio y monohidrato de lactosa, en donde la relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en peso es 1 : 1,1-5,9 : 0,8-8,3 : 1,8-8,8, y en donde el minicomprimido tiene un diámetro de menos de o igual a 4 mm.

Otra realización de la invención definida en las reivindicaciones 8-12 se refiere a un método de fabricación de un

minicomprimido de melatonina de liberación prolongada, comprendiendo el método combinar melatonina y vehículos farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla, y comprimir la mezcla en un minicomprimido que tenga un diámetro de menos de o igual a 4 mm, en donde los vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio, copolímero de metacrilato de amonio y monohidrato de lactosa, y en donde la

5 relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en peso es 1 : 1,1-5,9 : 0,8-8,3 : 1,8-8,8.

La presente invención también se refiere a un minicomprimido de liberación prolongada como se he definido anteriormente para su uso en un método de inducción del sueño en un sujeto humano que lo necesite, como se

10 define en las reivindicaciones 13-15, comprendiendo el método administrar por vía oral un minicomprimido de melatonina al sujeto humano.

Estas y otras realizaciones de la invención se describirán con más detalle a continuación.

15 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico de niveles plasmáticos de melatonina endógena (adaptado de Arendt *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(6): 1166-73. 1985).

20 Descripción detallada de la invención

Los minicomprimidos de acuerdo con la presente divulgación satisfacen la necesidad terapéutica existente desde hace tiempo, pero no satisfecha, de proporcionar una terapia eficaz con melatonina a un paciente que padece de

25 melatonina existente, ya sea en formas farmacéuticas de liberación inmediata o en formas farmacéuticas de liberación prolongada, es que son difíciles de tragar para algunos pacientes. Como tales, los productos de melatonina existentes adolecen de desventajas, incluyendo problemas de cumplimiento por parte de los pacientes debido a la dificultad para tragar comprimidos, por ejemplo, comprimidos Circadin® de liberación prolongada, que tienen aproximadamente 8,1 mm de diámetro y 3-5 mm de espesor. Debido a estas dificultades, algunos pacientes

30 rompen, aplastan o mastican los comprimidos Circadin® de liberación prolongada, lo que da como resultado la pérdida de su perfil de liberación prolongada. Como tales, cuando los comprimidos Circadin® se rompen, se aplastan o se mastican, presentan un perfil de liberación que se acerca al de la melatonina de liberación inmediata. Debido a estos problemas, antes de la presente invención, había una necesidad existente desde hace tiempo, pero no satisfecha, de una forma farmacéutica de liberación prolongada de melatonina con una deglución mejorada, una

35 dosificación flexible y un mejor cumplimiento por parte del paciente. La presente divulgación satisface la necesidad en el campo proporcionando minicomprimidos de melatonina que tengan una deglución mejorada, una dosificación flexible y un mejor cumplimiento por parte del paciente, así como un perfil de liberación controlada que consiga los mismos niveles sanguíneos mínimos de melatonina presentes por la noche en el cerebro de un ser humano con un

40 perfil de melatonina endógena normal, que se muestra en la Fig. 1, así como un perfil de seguridad aceptable.

Los minicomprimidos de acuerdo con la presente divulgación proporcionan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de manera que un paciente consiga un nivel sanguíneo mínimo de aproximadamente 60 a

45 aproximadamente 200 picogramos de melatonina por mililitro durante al menos cuatro horas después de la administración sin padecer efectos secundarios inaceptables. En determinadas realizaciones, los minicomprimidos de acuerdo con la presente divulgación proporcionan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de manera que un paciente consiga un nivel sanguíneo mínimo de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 picogramos de melatonina por mililitro durante al menos cuatro horas después de la administración de melatonina sin padecer

50 efectos secundarios inaceptables.

En determinadas realizaciones, los minicomprimidos liberarán menos del 50 % del principio activo farmacéutico en 1 hora desde su administración oral. En determinadas realizaciones, los minicomprimidos liberarán aproximadamente

55 más del 70 % del principio activo farmacéutico en 6 horas desde su administración oral.

Los minicomprimidos también ofrecen beneficios terapéuticos tales como la flexibilidad de la dosis. Los

60 minicomprimidos son comprimidos planos o ligeramente curvados con un diámetro inferior a 4,0 mm. Los minicomprimidos son particularmente adecuados para la terapia de polimedicación y la flexibilidad de la dosis porque pueden cargarse en una cápsula, permitiendo de este modo la administración de cantidades de dosificación o cócteles de fármacos adaptados específicamente para la terapia personalizada del paciente. Los minicomprimidos facilitan la administración simultánea de fármacos no compatibles (es decir, fármacos que no pueden formularse

65 juntos de otra manera). Los minicomprimidos pueden incluir formulaciones de liberación inmediata, de liberación retardada y/o de liberación controlada. Debido al aumento del área superficial con respecto al volumen, un fármaco puede liberarse más eficientemente de los minicomprimidos en comparación con los comprimidos tradicionales.

Los minicomprimidos son especialmente prometedores para su uso en poblaciones pediátricas porque es más probable que un comprimido más pequeño sea aceptable para los niños. Los estudios han descubierto que los

minicomprimidos son una forma farmacéutica potencial adecuada para niños de 2-6 años (basándose en

comprimidos de placebo de 3 mm de diámetro) (Thomson, S.A. *et al.*, *Pediatrics*, 2009; 123: e235-e8.). Otros estudios han descubierto que niños muy pequeños (6-12 meses) fueron plenamente capaces de tragar minicomprimidos de 2 mm de diámetro y que con frecuencia los preferían a las formulaciones líquidas dulces. (Spomer, N., *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 2012; 97: 283-86). Como se usa en el presente documento, un "paciente pediátrico" o "sujeto pediátrico" significa un ser humano de entre 2 y 18 años de edad.

Los minicomprimidos incluyen un principio activo farmacéutico y vehículos farmacéuticamente aceptables que se formulan de manera que permitiesen la liberación controlada del principio activo farmacéutico de acuerdo con un perfil farmacocinético y farmacodinámico deseado. Como se usa en el presente documento, el término "minicomprimido" significa un comprimido farmacéutico plano o ligeramente curvado que tiene un diámetro que varía entre aproximadamente 1,0 y 4,0 mm.

De acuerdo con la presente invención, los minicomprimidos contienen melatonina como principio activo. La melatonina está presente en una de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg. También se describen análogos de melatonina que imitan sustancialmente la función de la melatonina en el cuerpo humano y su uso en lugar de la melatonina en las formulaciones y métodos. Dichos análogos incluyen ramelteón, agomelatina, tasimelteón, β -metil-6-cloromatonina y TK-301. Los expertos en la materia conocen otros análogos aceptables e incluyen los enumerados en Depreux *et al.*, *J. Med. Chem.* 37: 3231-3239 (1994).

De acuerdo con una realización de la presente invención, los minicomprimidos comprenden vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa. El copolímero de metacrilato de amonio puede ser copolímero de metacrilato de amonio de tipo A (Farmacopea de los EE.UU. n.º 1029909) o copolímero de metacrilato de amonio de tipo B (Farmacopea de los EE.UU. n.º 1029910) o cualquier otro polímero que proporcione el perfil de liberación controlada deseado.

La relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en el minicomprimido es 1 : 1,1-5,9 : 0,8-8,3 : 1,8-8,8 en peso. En realizaciones de ejemplo, la relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en el minicomprimido puede ser 1 : 1,175 : 0,85 : 1,865. En realizaciones adicionales, la relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en el minicomprimido puede ser 1 : 5,88 : 8,25 : 8,75 en peso.

El perfil de liberación de fármaco se ve fuertemente afectado por los parámetros de la formulación. El tipo y la cantidad de agente de control de la liberación (por lo general, polímero) utilizado en minicomprimidos determina de manera similar los patrones de liberación de fármaco, principalmente mediante difusión. Los presentes inventores descubrieron que, en estudios de minicomprimidos matriciales, el aumento de la cantidad de compuesto de control de la velocidad condujo a una liberación más lenta del fármaco, que puede deberse a la hidrofobia aumentada del sistema. Se descubrió que el aumento de compuestos insolubles en agua (por ejemplo, lactosa) permite una liberación de fármaco más rápida debido a su hidrosolubilidad y a la promoción de la difusión de fármaco.

La producción de minicomprimidos es similar a la producción de comprimidos convencionales, pero requiere un flujo de polvo excelente debido a las matrices pequeñas. La producción de minicomprimidos también requiere un control exacto de los parámetros del proceso y una precaución especial durante el ensamblaje de la prensa de comprimidos con el fin de evitar que se dañe la herramienta. Los presentes inventores descubrieron que no era posible usar la información conocida sobre los comprimidos Circadin® para hacer suposiciones o predicciones *a priori* sobre las características resultantes de fluidez, disolución y liberación de formulaciones de minicomprimidos. Además, los presentes inventores descubrieron que no era posible usar la información conocida sobre una forma farmacéutica de minicomprimidos desarrollada, por ejemplo, el primer minicomprimido de melatonina, para hacer suposiciones o predicciones *a priori* sobre las características resultantes de fluidez, disolución y liberación de un minicomprimido que tiene una cantidad de dosificación diferente, por ejemplo, un segundo minicomprimido.

Los minicomprimidos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos sometidos a compresión. Los minicomprimidos sometidos a compresión pueden prepararse usando el proceso de compresión directa. En el método de compresión directa de la producción de comprimidos, los ingredientes secos se mezclan minuciosamente y después se comprimen en comprimidos. El proceso de compresión directa es práctico y rentable. Sin embargo, el proceso está muy influenciado por las características del principio activo farmacéutico (PAF) así como de los excipientes, incluyendo la fluidez, la compresibilidad y la compatibilidad. Los excipientes deben seleccionarse cuidadosamente, porque las materias primas deben demostrar una buena fluidez y propiedades de compactación para su funcionamiento satisfactorio. La buena fluidez del polvo es necesaria en términos de proporcionar una carga uniforme de matrices y para la producción de minicomprimidos con una uniformidad aceptable de peso y contenido.

Con el fin de mejorar la fluidez del polvo de PAF/excipientes, puede emplearse granulación en seco a través de doble compresión o compactación con rodillos. La granulación en seco se usa para aumentar la densidad aparente de los polvos, aumentando al mismo tiempo el tamaño de partícula, dando como resultado un material que fluye

mejor, que es un prerequisite para fabricar comprimidos en equipos de producción de alta velocidad. La unión de las partículas de diversas sustancias entre sí durante el proceso de compactación reduce la tendencia a la segregación de partículas de polvo de diferentes sustancias. Esto da como resultado una mejora de la homogeneidad de los principios activos (PAF) dentro de la mezcla de polvos, provocando una mejora de la uniformidad de dosis de dichas formas farmacéuticas.

En algunas realizaciones, los minicomprimidos están recubiertos. El tipo de proceso de recubrimiento utilizado por lo general depende del tipo de material de recubrimiento que ha de aplicarse, mientras que la durabilidad del núcleo del comprimido depende tanto del material del recubrimiento como del proceso de aplicación. En general, en la industria farmacéutica se usa uno de los siguientes tipos de procedimientos de recubrimiento: recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular, recubrimiento por compresión y recubrimiento entérico.

Los minicomprimidos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de una formulación farmacéutica en donde, tras la administración a un paciente, la formulación libera melatonina a lo largo del tiempo de manera que el perfil plasmático de melatonina del paciente simule sustancialmente el perfil plasmático de melatonina de un ser humano que tiene un perfil de melatonina endógena normal.

El minicomprimido puede proporcionarse para la administración a un paciente que tenga problemas para dormir, o que padezca de una deficiencia o distorsión de melatonina en comparación con una persona con un perfil plasmático normal de melatonina endógena. El paciente puede ser, por ejemplo, un paciente pediátrico, un paciente geriátrico, un paciente discapacitado, un paciente que tiene un trastorno del espectro autista, un paciente que tiene una enfermedad neurológica o un paciente al que se le ha diagnosticado disfagia (dificultad para tragar).

Como se usa en el presente documento, un "paciente geriátrico" o "sujeto geriátrico" significa un ser humano de más de 65 años de edad. Se entiende que los métodos de tratamiento médico se describen únicamente para ilustrar la invención, pero no se pretende que estén incluidos en el alcance de la invención. Sin embargo, la invención proporciona minicomprimidos de melatonina para su uso en un tratamiento médico, como se define en las reivindicaciones 13-15.

Un minicomprimido de melatonina de la presente invención puede proporcionarse para la administración a un paciente, por ejemplo, una o dos veces al día en momentos preseleccionados, con el fin de elevar el nivel de melatonina en la sangre del paciente a un nivel deseado. En una realización preferida, la cantidad de melatonina en la sangre del paciente simule sustancialmente el perfil nocturno plasmático normal de melatonina, como se muestra en la Fig. 1. Preferentemente, el minicomprimido se proporcionará para la administración antes de dormir, de manera que se consiga el perfil deseado mientras el paciente duerme. Opcionalmente, el minicomprimido de melatonina puede proporcionarse para la administración entre un primer período de sueño, tal como antes de acostarse, y un segundo período de sueño, tal como durante un período de despertar en medio de la noche. En algunas realizaciones, puede proporcionarse para la administración un primer minicomprimido antes de un primer período de sueño y puede administrarse un segundo minicomprimido entre el primer período de sueño y un segundo período de sueño. El primer minicomprimido y el segundo minicomprimido pueden contener diferentes cantidades de melatonina.

En otras realizaciones, el minicomprimido de melatonina puede proporcionarse para la administración varias horas antes de la hora de acostarse deseada para reajustar el reloj biológico en sujetos que padecen trastornos transitorios o crónicos del ritmo circadiano (por ejemplo, desfase horario tras un vuelo transmeridiano, dormir después del turno de noche, reajuste del reloj en individuos totalmente ciegos con un trastorno de despertar del sueño no de 24 h, síndrome de la fase de sueño retardada).

En determinadas realizaciones, se proporcionan para la administración minicomprimidos de melatonina en combinación con una sustancia que altera la posición o la forma de fase del perfil plasmático de melatonina del paciente, tal como un modificador del receptor de melatonina o un modificador del perfil de melatonina. Como se sabe que la melatonina actúa en un momento específico del día y es ineficaz en otros momentos del día debido a variaciones diurnas de los receptores de melatonina, es importante que la melatonina y sus receptores estén presentes simultáneamente. Los modificadores de los receptores de melatonina incluyen benzodiazepinas de corta acción, tales como oxazepam y triazolam; los modificadores del perfil de melatonina incluyen benzodiazepinas, tales como alprazolam (McIntyre, *et al.*, *Chronobiology International*, 10: 205-213 [1993]), betabloqueantes, tales como propranolol (Brismar *et al.*, *Acta Medica Scandinavica*, 223: 525 [1988]), inhibidores de la captación de serotonina, tales como desipramina (Frane *et al.*, *British J. Med. Pharmacol.*, 22: 73 [1986]), inhibidores de la acetilcolinesterasa (Wong, C.W., *Drugs Aging*, 33(7): 451-60 [2016]) y antagonistas alfa, tales como clonidina (Lewy *et al.*, *J. Pharmaceutics and Pharmacology*, 38: 55 [1986]).

En determinadas realizaciones, los minicomprimidos de melatonina pueden proporcionarse para la administración en combinación con terapia de luz. Puede usarse luz para ajustar el reloj biológico de un paciente. Además, un paciente que tiene una exposición insuficiente a la luz puede tener una desincronización interna de sus ritmos corporales, lo que puede dar como resultado que la melatonina se produzca durante el día en lugar de a la noche. En dichos casos, el tratamiento solo con melatonina no será totalmente satisfactorio, ya que el paciente también tendrá

melatonina en su sangre durante el día. Se sabe que la luz suprime la producción de melatonina por la glándula pineal, así que en estas circunstancias puede usarse luz para ayudar a truncar la producción de melatonina durante el día. La exposición a la luz durante el día puede continuar hasta que el reloj biológico del paciente se estabilice. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, sería deseable fomentar la exposición a la luz durante el día y evitar la luz por la noche.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no se pretende que sean limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Desarrollo de un primer minicomprimido de melatonina

Los inventores buscaron desarrollar un primer minicomprimido de melatonina. Los comprimidos de melatonina de liberación controlada de 2 mg (aproximadamente 8 mm de diámetro) estaban disponibles en el mercado con el nombre Circadin® y los inventores intentaron inicialmente usar la formulación de Circadin® para desarrollar los primeros minicomprimidos de melatonina. La formulación de Circadin® comercial contiene una combinación específica de copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa. La formulación de Circadin® se describe en la Pat. de los EE.UU. N.º 6.469.044. La formulación de Circadin® 2 mg también se muestra en la Tabla I, a continuación.

Los inventores intentaron inicialmente preparar un minicomprimido de melatonina mediante compresión directa usando los mismos ingredientes inactivos que los utilizados en el Circadin® 2 mg comercial. Sin embargo, era imposible usar la formulación de Circadin® para producir un minicomprimido de melatonina porque se reconoció una diferencia inaceptable en la velocidad de liberación de melatonina. Específicamente, reducir el tamaño de los comprimidos del nivel convencional (8 mm) al nivel mini (≤ 4 mm) dio como resultado una liberación inaceptablemente rápida del fármaco debido a la relación aumentada de superficie a volumen. Adicionalmente, el comprimido Circadin® se produjo usando granulación en húmedo y requirió el uso de un disolvente orgánico como líquido de granulación, provocando problemas de salud, seguridad, disposición y nivel residual. En consecuencia, fue necesario desarrollar una formulación y un proceso de fabricación completamente novedosos con el fin de producir minicomprimidos que pudiesen conseguir las mismas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que el comprimido Circadin®.

Se produjeron diversas formulaciones para el minicomprimido de melatonina mediante mezcla en seco. Inicialmente, los comprimidos se formularon con relaciones reducidas de monohidrato de lactosa y una relación aumentada de dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio en comparación con Circadin® 2 mg. Estos minicomprimidos demostraron perfiles de disolución prometedores, pero todavía estaban fuera de la especificación de disolución de Circadin® 2 mg.

En estudios posteriores, se prepararon dos lotes adicionales usando una cantidad aumentada de hidrógeno fosfato de calcio (55,5 % en peso) y un 12 % o un 15 % en peso de copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, respectivamente. Estas variaciones se hicieron en un intento de ralentizar el perfil de disolución de la primera formulación de melatonina. Los minicomprimidos que contenían un 35 % de lactosa y aproximadamente un 33 % de hidrógeno fosfato de calcio proporcionaron resultados óptimos con un perfil de disolución que se situaba entre las especificaciones de disolución de límite bajo y alto. La Tabla I muestra la relación de ingredientes (en peso) en la primera formulación de minicomprimidos de melatonina, en comparación con la formulación de Circadin®.

Tabla I

| | Melatonina | Dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio | Copolímero de metacrilato de amonio, de Tipo B o A | Lactosa |
|-----------------------|------------|--|--|---------|
| Primer minicomprimido | 1 | 8,25 | 5,87 | 8,75 |
| Circadin 2 mg | 1 | 20 | 20 | 40 |

Ejemplo 2 - Desarrollo de un segundo minicomprimido de melatonina

Con el fin de producir un segundo comprimido de melatonina aceptable, era necesario diseñar, fabricar y someter a ensayo al menos 10 formulaciones diferentes. Las formulaciones iniciales se basaron en la primera formulación de minicomprimido que se muestra en la Tabla I. En la Tabla II se presentan siete formulaciones de comprimido diferentes (Ej. 1 - Ej. 7), para las que las proporciones de dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio, copolímero de metacrilato de amonio y monohidrato de lactosa se variaron con el fin de obtener propiedades físicas adecuadas de minicomprimidos y para obtener perfiles de disolución aceptables.

Para la primera formulación (Ej. 1), la cantidad aumentada de melatonina se compensó reduciendo la cantidad de hidrógeno fosfato de calcio. Sin embargo, los comprimidos sometidos a compresión revelaron un perfil de disolución que era demasiado lento en comparación con el perfil objetivo.

El monohidrato de lactosa es un agente de liberación rápida. Basándose en la suposición de que la lactosa hidrófila aumentará la velocidad de disolución, se fabricó un segundo prototipo (Ej. 2) con una cantidad aumentada de lactosa. Con el fin de compensar la lactosa aumentada, la cantidad de copolímero de metacrilato de amonio de tipo B se redujo, mientras que el hidrógeno fosfato de calcio se mantuvo igual que en el primer prototipo. El perfil de disolución de los comprimidos del segundo prototipo fue sorprendentemente demasiado lento.

Después de la confirmación de que una mayor cantidad de lactosa en el segundo prototipo aumentó la velocidad de disolución, el tercer prototipo (Ej. 3) se fabricó con una cantidad máxima de lactosa. Para compensar la cantidad aumentada de lactosa, la cantidad de copolímero de metacrilato de amonio de tipo B y de hidrógeno fosfato de calcio se redujo. Los ensayos de este tercer prototipo revelaron que el perfil de disolución de los valores medios cumplían con el perfil de disolución objetivo de la primera formulación de minicomprimidos. Sin embargo, hubo una variabilidad inaceptablemente alta entre las muestras analizadas (8 comprimidos).

Suponiendo que la alta variabilidad del tercer prototipo se debió a la formación incompleta de la matriz, el cuarto prototipo (Ej. 4) se preparó con una cantidad aumentada de copolímero de metacrilato de amonio de tipo B. Este aumento se compensó mediante una disminución del hidrógeno fosfato de calcio. Los ensayos de este cuarto prototipo mostraron que la velocidad media de disolución era inaceptablemente lenta y no cumplía las especificaciones objetivo.

En un intento de conseguir una formulación con una velocidad de disolución más rápida, se fabricó un quinto prototipo (Ej. 5). Aunque las combinaciones de componentes eran similares a las de la segunda formulación, se usó una calidad diferente de lactosa, que tenía un tamaño de partícula más pequeño. Los ensayos del quinto prototipo revelaron que el tamaño de partícula de lactosa no influyó en la disolución de la melatonina. En consecuencia, fue necesario diseñar y someter a ensayo prototipos adicionales. Se fabricaron los prototipos sexto y séptimo (Ej. 6 y Ej. 7) usando un copolímero de metacrilato de amonio de grado más permeable (tipo A). Los prototipos sexto y séptimo se basaron en los prototipos primero y segundo, respectivamente. Los perfiles de disolución de los prototipos sexto y séptimo eran aceptables.

Tabla II

| | Ej. 1 | Ej. 2 | Ej. 3 | Ej. 4 | Ej. 5 | Ej. 6 | Ej. 7 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Melatonina | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Tipo de metacrilato de amonio | B | B | B | B | B | A | A |
| Metacrilato de amonio | 1,17 | 0,78 | 0,6 | 0,8 | 0,8 | 1,18 | 0,78 |
| Hidrógeno fosfato de calcio | 0,85 | 0,85 | 0,6 | 0,4 | 0,4 | 0,85 | 0,85 |
| Monohidrato de lactosa | 1,75 | 2,15 | 2,58 | 2,58 | 2,58 | 17,5 | 21,5 |

Ejemplo 3 - Ensayo clínico en seres humanos

El efecto de los minicomprimidos de melatonina de liberación prolongada (LP) de acuerdo con la presente invención se determinó en una población de estudio que consistía en 125 niños aleatorizados con trastorno del espectro autista (TEA) y/o enfermedades neurológicas. Los niños se exploraron y entraron en un período de higiene del sueño de 4 semanas, los que no respondieron al tratamiento no farmacológico continuaron en una preinclusión de placebo con enmascaramiento simple durante 2 semanas; los que todavía eran elegibles después de estas 2 semanas, se aleatorizaron para recibir 2 mg de tratamiento activo (2X minicomprimido de melatonina de LP de 1 mg) o placebo durante 3 semanas. Después de estas 3 semanas, a los que no respondieron al tratamiento se les aumentó la dosis a 5 mg (5X minicomprimido de melatonina de LP de 1 mg) en ambos grupos de tratamiento durante otras 10 semanas de período de doble enmascaramiento (en total 13 semanas de período de tratamiento de doble enmascaramiento). Después de este período, los niños continuaron durante un período sin enmascaramiento de 13 semanas con la dosis que tomaron hasta ese momento.

Los parámetros del sueño se midieron mediante un diario de Sueño Diario y Siesta que fue completado por los padres 2 semanas antes de cada visita. Para cada sujeto, la variable media de sueño se calculó como la media de los últimos 14 días antes de cada visita programada; el cambio desde el valor basal en la variable media se analizó usando un modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMMR).

Se descubrió que el minicomprimido de melatonina de LP mejoró significativamente el tiempo total de sueño con respecto al placebo después de 3 meses (ET = error típico) como se muestra en la Tabla III.

Tabla III

| | Variable media de sueño con tratamiento ajustado (ET) | | Diferencia de tratamiento (ET) | Valor de p |
|-----------|---|------------------|--------------------------------|------------|
| | Minicomprimidos de melatonina de LP (N = 58) | Placebo (N = 61) | | |
| Semana 15 | 56,16 (10,46) | 18,73 (10,82) | 32,43 (15,10) | 0,034 |

También se descubrió que los MC de melatonina de LP mejoraron significativamente el inicio del sueño (SL) con respecto al placebo después de 3 meses como se muestra en la Tabla IV.

5

Tabla IV

| | Variable media de sueño con tratamiento ajustado (ET) | | Diferencia de tratamiento (ET) | Valor de p |
|-----------|---|------------------|--------------------------------|------------|
| | Minicomprimidos de melatonina de LP (N = 58) | Placebo (N = 61) | | |
| Semana 15 | -137,88 (6,82) | -12,58 (7,00) | -25,30 (9,79) | 0,011 |

- 10 Conclusión: El tratamiento con minicomprimidos de melatonina de LP mejora el sueño en niños con TEA que padecen alteraciones del sueño acortando el inicio del sueño y mejorando el mantenimiento del sueño.

Aunque anteriormente en el presente documento se han descrito particularmente realizaciones particulares de la invención, se apreciará que la presente invención se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un minicomprimido de melatonina de liberación prolongada que comprende:

5 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg y 5 mg de melatonina; y
vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio, copolímero
de metacrilato de amonio y monohidrato de lactosa, en donde la relación entre melatonina, copolímero de
metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio y monohidrato de lactosa en peso es 1 : 1,1-5,9 :
0,8-8,3 : 1,8-8,8; y
10 en donde el minicomprimido tiene un diámetro de menos de o igual a 4 mm.

2. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde el copolímero de
metacrilato de amonio es copolímero de metacrilato de amonio de tipo A o copolímero de metacrilato de amonio de
tipo B.

15 3. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en
donde el minicomprimido comprende además un azúcar o alcohol de disolución rápida que no sea lactosa.

20 4. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en
donde el minicomprimido está recubierto con un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

25 5. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de la reivindicación 4, en donde el recubrimiento
farmacéuticamente aceptable se selecciona de recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular, recubrimiento por
compresión y recubrimiento entérico.

6. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en
donde el minicomprimido de melatonina de liberación prolongada tiene un perfil de liberación de menos del 50 % de
liberación de melatonina en 1 hora, y aproximadamente más del 70 % de liberación de melatonina en 6 horas.

30 7. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de una cualquiera las reivindicaciones 1-6, en donde el
minicomprimido está formulado de manera que produce un nivel sanguíneo mínimo de aproximadamente 60 a
aproximadamente 200 picogramos, preferentemente de 100 a aproximadamente 200 picogramos de melatonina por
mililitro durante al menos cuatro horas después de la ingestión oral del minicomprimido de melatonina de liberación
prolongada por un paciente humano.

35 8. Un método de fabricación de un minicomprimido de melatonina de liberación prolongada, comprendiendo el
método:

40 combinar melatonina y vehículos farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla; y
comprimir la mezcla en un minicomprimido que tenga un diámetro de menos de o igual a 4 mm,
en donde los vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio,
copolímero de metacrilato de amonio y monohidrato de lactosa, y
en donde la relación entre melatonina, copolímero de metacrilato de amonio, dihidrato de hidrógeno fosfato de
calcio y monohidrato de lactosa en peso es 1 : 1,1-5,9 : 0,8-8,3 : 1,8-8,8, en donde el minicomprimido comprende
45 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de melatonina.

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además una etapa de recubrir los comprimidos con un
recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

50 10. El método de la reivindicación 9, en donde el recubrimiento farmacéuticamente aceptable se selecciona de
recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular, recubrimiento por compresión y recubrimiento entérico.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el minicomprimido comprende además un
azúcar o alcohol de disolución rápida que no sea lactosa.

55 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde el copolímero de metacrilato de amonio es
copolímero de metacrilato de amonio de tipo A o copolímero de metacrilato de amonio de tipo B.

60 13. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su
uso en un método de inducción del sueño en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo el método
administrar un minicomprimido de melatonina de liberación prolongada al sujeto humano.

65 14. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada para el uso de la reivindicación 13, en donde el sujeto
humano es un paciente pediátrico, un paciente geriátrico, un paciente discapacitado, un paciente que tiene un
trastorno del espectro autista, un paciente que tiene una enfermedad neurológica o un paciente al que se le ha
diagnosticado disfasia.

15. El minicomprimido de melatonina de liberación prolongada para el uso de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde el sujeto humano tiene un trastorno del espectro autista.

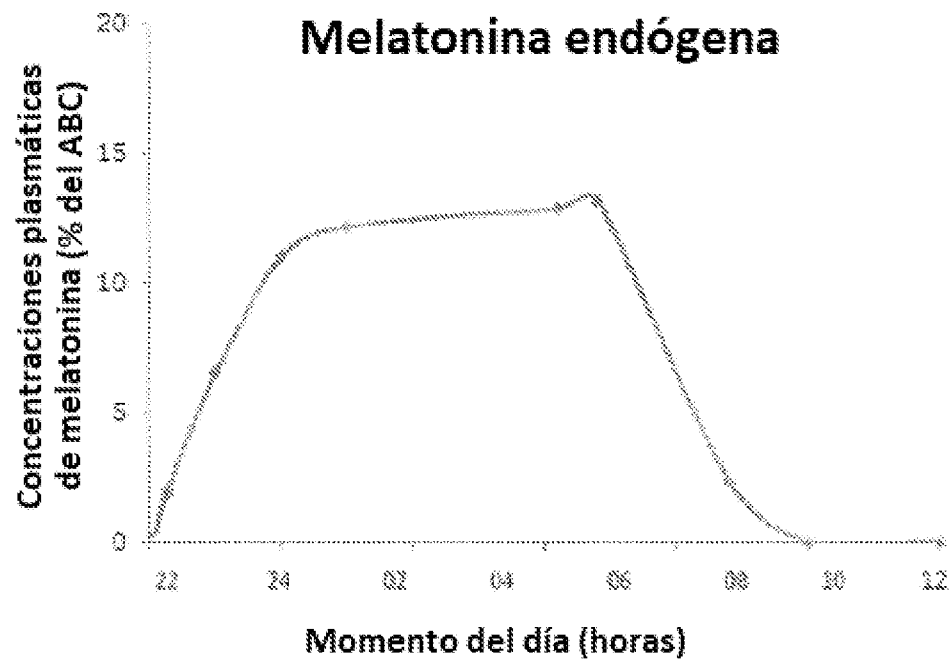


FIG. 1