



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 116**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03746393 .2**

96 Fecha de presentación : **20.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1494650**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende melatonina.**

30 Prioridad: **08.04.2002 IL 149377**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

73 Titular/es:
NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED
8 Hanechoshet Street
Tel Aviv 69710, IL

72 Inventor/es: **Zisapel, Nava**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 116 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

Formulación farmacéutica que comprende melatonina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de melatonina en la fabricación de medicamentos para la potenciación a corto plazo de ciertos hipnóticos, y a formulaciones farmacéuticas que comprenden melatonina y dichos hipnóticos.

Antecedentes de la invención

10 El ácido gamma-aminobutírico (GABA), actuando a través de receptores GABA-A, es el principal sistema neurotransmisor inhibitor del cerebro y ejerce un papel crucial en la regulación de la excitabilidad cerebral. Los receptores GABA-A comprenden cinco subunidades. Se han identificado las diferentes subunidades proteicas que componen el receptor del neurotransmisor inhibitor ácido gamma-aminobutírico (GABA), y constituyen las familias alfa, beta, gamma y delta, para cada una de las cuales existen varios subtipos. La constitución de subunidades de un receptor, particularmente su contenido en subunidades alfa, determina sus características farmacológicas. Una serie de fármacos interactúan con los sitios de unión en diferentes subunidades de los receptores GABA-A, y estos incluyen fármacos hipnóticos modernos (concretamente, benzodiazepinas, y los agentes no barbituratos y no benzodiazepinas más nuevos, por ejemplo, imidazopiridinas y ciclopirononas), así como anticonvulsivos, anestésicos y neuroesteroides (por ejemplo, el metabolito de progesterona pregnalona).

15 La especificidad de subtipo de receptor de los hipnóticos se ha explicado en términos de afinidad diferencial por receptores que contienen diferentes subunidades alfa, que se expresan en diferentes regiones cerebrales. Por tanto, los receptores que incluyen una subunidad alfa1 tienen una farmacología de tipo (I) y se unen a los agentes no barbituratos y no benzodiazepinas zolpidem y zaleplon con alta afinidad, mientras que los receptores con subunidades alfa2, alfa3 o alfa5 tienen una farmacología (II) y se unen a estos fármacos con baja afinidad. Tanto el tipo (I) como el tipo (II) se unen a diazepam y otras benzodiazepinas. En contraposición, los receptores que contienen subunidades alfa4 y alfa6 son insensibles al diazepam. La selectividad de ligando de las subunidades de receptor ayuda a su caracterización. La mutagénesis dirigida a sitio ha indicado que las benzodiazepinas se unen a una fisura en la superficie del receptor GABA-A en la interfase entre las subunidades alfa y gamma. Otros fármacos (flumazenilo, zopiclona, zolpidem) se unen también a la subunidad alfa, pero interactúan con aminoácidos de diferentes dominios que las benzodiazepinas.

20 Usando técnicas de inmunoquímica y de unión a ligando, se ha mostrado que la composición de subunidades de los receptores GABA-A exhibe un grado de especificidad regional cerebral. La composición del receptor GABA-A predominante encontrada en el cerebro es alfa1-beta2-gamma2, que están todas codificadas en el cromosoma humano 5. La desestabilización génica orientada ha proporcionado pistas de las funciones fisiológicas operadas por los receptores GABA-A que contienen diferentes subunidades. Los receptores que contienen gamma2 parecen tener un papel vital en el mantenimiento de una inhibición central apropiada, pudiendo ser también los receptores que contienen beta3 determinantes importantes de la excitabilidad en ciertas regiones cerebrales, mientras mediante estas técnicas que no se ha establecido todavía un papel claro para los receptores que contienen alfa5, alfa6 y gamma3.

25 Los receptores GABA-A son de gran importancia clínica en varios trastornos, incluyendo insomnio, epilepsia, ansiedad y alcoholismo; las benzodiazepinas se usan comúnmente para tratar la ansiedad, y los estudios sugieren que los antagonistas y agonistas inversos de benzodiazepina (que inducen el efecto opuesto a los agonistas en los receptores) pueden ser útiles en la rehabilitación del alcoholismo.

30 Entre los usos principales de los moduladores del receptor GABA-A (hipnóticos de benzodiazepina y no benzodiazepina) está el tratamiento del insomnio, definido como problemas para iniciar y/o mantener el sueño al menos tres noches/semana, acompañado de incomodidad o alteración diurnas. El insomnio persistente está asociado a un conjunto de consecuencias individuales y sociales, incluyendo mayor morbilidad médica y psiquiátrica, accidentes con riesgo mortal, calidad de vida reducida, rendimiento laboral alterado y absentismo. El insomnio está asociado a consecuencias negativas para la calidad de vida relacionada con la salud, el bienestar diurno y tiene también implicaciones económicas. El coste del insomnio en términos de productividad perdida y accidentes se ha estimado en 77.000-92.000 millones de dólares al año.

35 Las benzodiazepinas son muy potentes en la inducción del sueño (acortando la latencia del sueño) y su mantenimiento (aumentando el tiempo de sueño total). Estos fármacos tienen sin embargo efectos perjudiciales sobre el despertar del sueño (efectos de resaca) y la vigilancia diurna (funcionamiento psicomotor) a la mañana siguiente. Los agentes hipnóticos no barbituratos y no benzodiazepinas más nuevos (por ejemplo, imidazopiridinas y ciclopirononas) han estado disponibles desde finales de los 80 y se han propuesto como estrategia alternativa. Estos acortan la latencia del sueño y no producen efectos "de resaca" importantes a la mañana siguiente. Los posibles efectos adversos de estos auxiliares del sueño incluyen sedación residual y alteración psicomotora, ansiedad diurna, amnesia anterógrada y alteración cognitiva, insomnio de rebote y tolerancia y dependencia de fármacos. Debido a que los pacientes pueden experimentar sopor diurno, existe el potencial de un rendimiento alterado y un riesgo aumentado de accidentes, particularmente de accidentes de tráfico. Todas las benzodiazepinas afectan

adversamente la cognición al desestabilizar tanto la memoria a corto como a largo plazo. Se alteran la memoria episódica, semántica e icónica. El uso previo de benzodiazepinas está asociado a un riesgo significativamente aumentado de demencia en personas ancianas (de 65 años y mayores). El grado de pérdida de memoria es una función del agente específico y de la dosis. Por lo tanto, reducir la dosis de estos agentes manteniendo sus efectos hipnóticos puede ser beneficioso para evitar estas alteraciones.

El desarrollo de dependencia de estos fármacos es también un asunto preocupante. Se ha explorado el mecanismo molecular de dependencia de hipnóticos, y parece implicar la regulación negativa de la transcripción de las subunidades alfa1, beta2 y gamma2 normalmente prevalentes y la regulación positiva recíproca de la expresión de subunidades más raras. El zolpidem es un agente de imidazopiridina que está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) del insomnio, a una dosificación recomendada de 10 mg/día en adultos y 5 o 10 mg/día en ancianos o pacientes con alteración hepática. El tratamiento crónico con fármacos hipnóticos tales como zopiclona y zolpidem parece producir un cambio más limitado en la expresión de la subunidad del receptor GABA-A. Se ha mostrado que la eficacia somnífera del zolpidem es generalmente comparable con la de las benzodiazepinas flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam y triazolam, así como los agentes hipnóticos no barbituratos y no benzodiazepinas tales como zopiclona y trazodona en el tratamiento de ancianos y pacientes adultos con insomnio.

El zaleplon es *N*-[3-(3-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenil]-*N*-etilacetamida; el zolpidem es *L*-(+)-tartrato de *N,N*,6-trimetil-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-acetamida (1:2); la zopiclona es 6-(5-cloropirid-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazina; la trazodona es monoclóhidrato de 2-[3-(4-(*m*-clorofenil)-1-piperazinil)propil]s-triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona.

El zolpidem, por ejemplo, está ganando terreno en todo el mundo debido a su eficacia y a su perfil de efectos secundarios, que es más moderado y menos problemático que el de las benzodiazepinas y barbituratos usados para tratar el insomnio. Hay pocas evidencias de insomnio de rebote o de síntomas de abstinencia después de la retirada del fármaco cuando se administra en dosis recomendada (10 mg/día durante < 1 mes) o durante periodos más largos. Inicialmente, no había informes de desarrollo de tolerancia a los efectos hipnóticos del zolpidem en una serie de estudios de hasta 6 meses de duración. No obstante, los efectos secundarios (delirios, alucinaciones) no son infrecuentes con el uso de zolpidem y puede tener un notable potencial de dependencia. Sin embargo, en un informe reciente de un comité de expertos de la OMS responsable de la revisión de la información sobre fármacos productores de dependencia para evaluar la necesidad de su control internacional, se recomendó al zolpidem para control internacional. Reducir el riesgo de desarrollar dependencia es por tanto un asunto de salud pública.

Los ciclos diarios en fisiología y comportamiento parecen ser un rasgo universal de los organismos vivos. Un reloj corporal intrínseco que reside en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del cerebro regula una serie compleja de ritmos que incluyen el sueño-vigilia. El periodo individual del reloj endógeno es más lento o más rápido que el ciclo día/noche solar de 24 h (en seres humanos es habitualmente > 24 h) y está normalmente ajustado por el ciclo de luz-oscuridad de 24 h para coincidir con el ritmo ambiental. La luz es la señal ubicua que restaura la sincronización del reloj. Es una señal de salida importante generada por el NSQ la inducción de la síntesis de la hormona pineal melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) por la noche. La melatonina está directamente regulada por el NSQ y sirve por tanto como marcador de la fase de reloj circadiana, pero puede también transmitir información del momento del día (señal de oscuridad) a diversos órganos, incluyendo el NSQ mismo. Los efectos de desplazamiento de fase de la melatonina son esencialmente opuestos a los de la luz. Por tanto, la melatonina, administrada varias horas antes de su pico endógeno por la noche, adelantaba eficazmente el tiempo de sueño en pacientes con síndrome de fase de sueño retardada y ajustaba el ciclo de sueño-vigilia a 24 h a ciegas, cuando la terapia lumínica es inaplicable. La melatonina y la luz, cuando se sincronizan apropiadamente (a saber, la luz en la noche subjetiva y la melatonina en el día subjetivo del reloj interno) pueden aliviar también el desfase horario y el sueño en trabajadores de turno de noche intentando dormir durante el día.

La melatonina desempeña un papel importante en la inducción y la regulación del sueño. La actividad promotora del sueño de la melatonina en seres humanos se demuestra mejor durante el día, cuando la hormona no se produce endógenamente, o en sujetos que padecen una producción anormal de melatonina debido al envejecimiento o al uso de ciertos fármacos (por ejemplo, bloqueantes de beta-adrenoceptores). Se ha notificado una serie de interacciones farmacodinámicas entre la melatonina y los efectos conductuales mediados por las benzodiazepinas. Se ha encontrado que la terapia con benzodiazepinas suprime el aumento nocturno de melatonina en plasma y desplaza su ritmo de día-noche; esta supresión puede interferir con el ritmo de sueño-vigilia normal y el reemplazo por melatonina complementaria puede ayudar a mantener la eficacia de los hipnóticos de benzodiazepina. Por tanto, la administración de melatonina de liberación prolongada (2 mg) a 23 pacientes ancianos insomnes crónicos que usaban benzodiazepinas dio como resultado una mejora significativa del mantenimiento del sueño y del tiempo de sueño total en comparación con el placebo.

Además de restaurar los niveles de melatonina endógena, se notificó también que la melatonina permitía la reducción de la dosis terapéutica de la benzodiazepina triazolam en un 50 % manteniendo su actividad somnífera. Estos resultados podían atribuirse a los efectos aditivos de melatonina y benzodiazepinas en la inducción del sueño. Lo más importante, las propiedades inductora del sueño, ansiolítica y anticonvulsiva de la melatonina no están mediadas por el receptor de benzodiazepina, puesto que el flumazenilo, un antagonista de benzodiazepina, administrado simultáneamente fue incapaz de bloquear los efectos de la melatonina.

La melatonina es también un auxiliar eficaz en la abstinencia de fármacos aditivos, incluyendo benzodiazepinas. Se ha encontrado una importante prueba de la eficacia de la melatonina en la abstinencia de un fármaco adictivo cuando se aplica en la abstinencia de nicotina, que está habitualmente acompañada por un ánimo y rendimiento negativos. Además, la administración de melatonina permitió una rápida retirada de la terapia de benzodiazepina en una mujer de 43 años que era adicta a la benzodiazepina. Se evaluaron los efectos de la melatonina de liberación prolongada simultánea (2 mg/día), en comparación con el placebo, para facilitar la retirada de benzodiazepina en 34 voluntarios adultos (de 40-90 años) con insomnio que habían sido usuarios de benzodiazepina a largo plazo. Los resultados indicaron que la melatonina de liberación prolongada facilitaba eficazmente la retirada de la benzodiazepina, mientras que se mantenía una buena calidad de sueño durante el periodo de reducción gradual, al final del periodo de reducción gradual, en 14 de los 18 sujetos que habían recibido melatonina, pero solo en 4 de los 16 del grupo de placebo, se retiró la benzodiazepina ($p= 0,006$). Las puntuaciones de calidad de sueño fueron significativamente mayores en el grupo de melatonina de liberación prolongada ($p= 0,04$). No se observaron eventos adversos graves. El uso de melatonina para la retirada de dependencias de fármacos se ha descrito, por ejemplo, en la patente europea nº 0724878 B1.

Suhner *et al.*, en *Aviat. Space Environ. Med.* 72: 638 (2001), notificaron que la administración conjunta de 10 mg de zolpidem con 5 mg de melatonina de liberación regular para el desfase horario era menos eficaz que el zolpidem solo, y peor tolerada que la melatonina. Los fármacos administrados conjuntamente causaron diversos efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, amnesia y sonambulismo hasta el punto de incapacitación, sugiriendo por tanto que sería improbable que la administración conjunta de zolpidem y melatonina fuese de uso terapéutico práctico para tratar afecciones tales como insomnio, que están relacionadas con el ritmo circadiano.

Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente según la presente invención que la melatonina en una forma de liberación prolongada potencia los efectos de los hipnóticos no barbituratos y no benzodiazepinas tales como zolpidem sobre la sedación así como sobre las habilidades psicomotoras. La interacción no era aditiva, y no era debida a un cambio farmacocinético en las concentraciones sanguíneas de zolpidem o melatonina. Lo más importante, la interacción farmacodinámica era transitoria y desaparecía después de 2 horas, mientras las concentraciones de ambos fármacos en la sangre seguían siendo altas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona por tanto en un aspecto el uso de melatonina en la fabricación de un medicamento para la potenciación a corto plazo del efecto hipnótico en un ser humano de al menos un compuesto seleccionado de los hipnóticos que son moduladores del receptor GABA-A zaleplon, zolpidem, zopiclona y trazodona, y en el que el medicamento se adapta para la liberación prolongada de melatonina.

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que, además de al menos un vehículo, diluyente, recubrimiento o coadyuvante, comprende solo los siguientes ingredientes activos: al menos un compuesto seleccionado de los hipnóticos que son moduladores del receptor GABA-A zaleplon, zolpidem, zopiclona y trazodona y melatonina en forma de liberación prolongada, en una cantidad y forma eficaces para la potenciación a corto plazo del efecto hipnótico de dicho al menos un compuesto.

Preferiblemente, el medicamento o formulación farmacéutica se caracteriza adicionalmente por al menos uno de los siguientes rasgos:

(a) dicho medicamento comprende al menos un vehículo, diluyente, recubrimiento o coadyuvante;

(b) dicho medicamento está en forma de dosificación unitaria;

(c) dicho al menos un compuesto está presente en dicho medicamento en una cantidad que, si se administrara en ausencia de melatonina, sería una cantidad subterapéutica.

Definición

El término "potenciación a corto plazo" significa la potenciación durante un periodo de no más de aproximadamente 4 horas, preferiblemente no más de aproximadamente 2 horas y particularmente durante un periodo de aproximadamente una hora $\pm 25\%$.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se centra en el concepto de uso combinado de melatonina en forma de liberación prolongada y una dosis terapéutica o subterapéutica de un hipnótico no barbiturato y no benzodiazepina tal como se define en las reivindicaciones para promover eficazmente la iniciación del sueño de pacientes que tienen dificultad para dormirse, reduciendo el riesgo de alteraciones de la memoria, accidentes de rendimiento psicomotor y la posterior tolerancia y dependencia.

El medicamento o formulación farmacéutica incluye preferiblemente al menos una resina acrílica y está adaptado para la liberación prolongada de melatonina; de manera deseable, está adaptado adicionalmente para la liberación regular de dicho al menos un compuesto.

5 A este respecto, las propiedades de liberación prolongada pueden conseguirse, por ejemplo, al menos mediante uno de los siguientes rasgos, a saber:

(a) mediante la variación del tamaño de partícula de la melatonina;

(b) mediante el uso de al menos dos materiales de recubrimiento diferentes que se disuelven a diferentes velocidades en el cuerpo humano y/o

10 (c) mediante la variación del grosor del material o materiales de recubrimiento, con lo que la melatonina particulada se recubre con diferentes grosores de material o materiales de recubrimiento que se disuelven a diferentes velocidades en el cuerpo humano.

El al menos un compuesto hipnótico comprende un anillo bicíclico fusionado, por ejemplo, uno que incluye al menos dos átomos de nitrógeno.

Son dichos sistemas de anillo ejemplares:

15 El esqueleto de pirazolo[1,5-a]pirimidina, por ejemplo, el hipnótico zaleplon;

El esqueleto de imidazo[1,2-a]piridina, por ejemplo, el hipnótico zolpidem;

El esqueleto de pirrolo[3,4-b]pirazina, por ejemplo, el hipnótico zopiclona; y

El esqueleto de triazolo[4,3-a]piridina, por ejemplo, el hipnótico trazodona.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

20 **Ejemplo 1**

Procedimiento. Se evaluaron la farmacocinética de melatonina (2 mg de formulación de liberación prolongada), zolpidem (10 mg) y su combinación en 16 voluntarios (12 hombres y 4 mujeres). La edad media de los sujetos registrados era de 59,4 años (DE 3,2), el índice de masa corporal media era de 25,5 kg/m² (DE 2,3), el peso medio era de 75,8 kg (DE 11,8) y la altura media era de 171,8 cm (DE 7,7). En un estudio con grupos cruzados aleatorizado de doble anonimato, se administró a los sujetos un comprimido de placebo por la noche para establecer el valor de referencia y entonces un comprimido de melatonina, zolpidem o una dosis combinada o placebo en orden aleatorio por la noche (solo una noche), con una semana de reposo entre tratamientos.

Se extrajeron muestras de sangre de los sujetos a intervalos preseleccionados después de la administración de los comprimidos.

30 Resultados. Se presentan en la Tabla 1 los parámetros farmacocinéticos de los dos fármacos cuando se administran solos y en combinación:

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de melatonina (2 mg de liberación prolongada) y zolpidem (10 mg) cuando se administran solos y en combinación

Fármaco administrado	Parámetro farmacocinético	Melatonina en suero Media (DE)	Zolpidem en suero Media (DE)
Melatonina	Área bajo la curva	5,91 (3,3) ng/ml	
Zolpidem	Área bajo la curva	-	0,88 (0,61) µg/ml
Melatonina + zolpidem	Área bajo la curva	5,95 (3,9) ng/ml	1,1 (0,7) µg/ml
Melatonina	Tiempo hasta el máximo	1,88 (1,4) h	
Zolpidem	Tiempo hasta el máximo		1,8 (1,2) h
Melatonina + zolpidem	Tiempo hasta el máximo	2,13 (1,3) h	2,0 (1,1) h

Melatonina	Concentración máxima	1,21 (0,6) ng/ml	
Zolpidem	Concentración máxima	-	0,22 (0,11) µg/ml
Melatonina + zolpidem	Concentración máxima	1,26 (0,8) ng/ml	0,19 (0,05) µg/ml
Todos los valores P de combinación en comparación con el fármaco individual >0,5 (sin diferencias significativas)			

Conclusiones. Después de la administración simultánea de melatonina de liberación prolongada y zolpidem, la absorción de melatonina es similar a los resultados después de la dosificación única de melatonina de liberación prolongada. Después de la administración única de 10 mg de zolpidem, los valores de concentración en plasma del zolpidem son comparables a aquellos después de la administración conjunta de zolpidem con melatonina de liberación prolongada. Basándose en la falta de interacción farmacocinética, no debería haber diferencias de eficacia del zolpidem cuando se administre simultáneamente con melatonina.

Ejemplo 2

Procedimiento. Se evaluaron los efectos de melatonina (2 mg de formulación de liberación prolongada), zolpidem (10 mg), su combinación y placebo sobre las habilidades psicomotoras y el rendimiento de conducción de 16 voluntarios (12 hombres y 4 mujeres). La edad media de los sujetos registrados era de 59,4 años (DE 3,2), el índice de masa corporal medio era de 25,5 kg/m² (DE 2,3), el peso medio era de 75,8 kg (DE 11,8) y la altura media era de 171,8 cm (DE 7,7).

En un estudio de grupos cruzados aleatorizado de doble anonimato, se administró a los sujetos un comprimido de placebo por la noche para establecer el valor de referencia y entonces un comprimido de melatonina, zolpidem, su combinación o placebo en orden aleatorio por la noche con una semana sin tratamiento entre tratamientos. Se administró a los pacientes una batería de ensayos de rendimiento y ensayos de habilidad de conducción a intervalos preseleccionados después de la administración del comprimido. Estos incluían tareas psicomotoras para ensayos de reacción, vigilancia y coordinación: ARCI 49, tablero de clavijas perforado, historia de Rivermead, presentación de fotos, tiempo de reacción simple, prueba de vigilancia numérica, tiempo de reacción de elección, reconocimiento de fotos retardado, seguimiento visual, simulador de conducción: conducción en autopista y EEG en vigilia.

Resultados.

Pruebas de investigación de fármacos cognitivos: No se identificaron efectos cognitivos de la melatonina de liberación prolongada dosificada sola, ni adversos ni otros. Hubo varias alteraciones agudas observadas con zolpidem en comparación con el placebo, que se resolvieron a las 12,5 horas después de la dosificación. Los efectos encontrados con zolpidem solo se observaron en las medidas de atención, memoria secundaria episódica y coordinación motora. Cuando se dosificaron conjuntamente melatonina de liberación prolongada y zolpidem, se observaron alteraciones en las comparaciones con el placebo para todas las medidas al cabo de 1 hora, persistiendo algunas de ellas hasta las 4 horas. 1 hora después de la dosis, las alteraciones con dosificación conjunta fueron significativamente mayores que las producidas por zolpidem solo, y por lo tanto deben considerarse interacciones sinérgicas. Después de 4 horas, las alteraciones observadas con dosificación conjunta fueron similares a los efectos del zolpidem solo en ese tiempo. A las 12,5 y 15 horas después de la dosis, no hubo evidencia de ningún efecto de la dosificación conjunta de los dos compuestos.

ARCI49: Se observó una reducción de la euforia (escala MBG) 1 hora después de la dosificación con todos los grupos. 4 horas después de la administración, este efecto era más pronunciado con los tres grupos de tratamiento en comparación con el placebo. Se observó un aumento del embotamiento o aturdimiento (escala LSD) durante las 4 horas después de la dosificación para los tres grupos de tratamiento en comparación con el placebo. Se notó un fuerte efecto sedante significativo (aumento de la escala PCAG) durante las primeras 4 horas después de la dosificación en los grupos de 10 mg de zolpidem y 2 mg de melatonina de liberación prolongada + 10 mg de zolpidem en comparación con el placebo. En el grupo combinado, este efecto alcanzó el máximo aproximadamente 1 hora después de la administración, mientras que en el grupo de zolpidem, este efecto aumentó gradualmente para alcanzar el mismo valor máximo solo aproximadamente 4 horas después de la dosificación. Respecto al grupo de 2 mg de melatonina de liberación prolongada, se observó también un ligero aumento aproximadamente a las 4 horas después de la dosificación, pero este efecto no era significativo en comparación con el placebo. Finalmente, se notó también una reducción similar de la excitación empírica (escala BG) durante las primeras 4 horas después de la dosificación en los grupos de 10 mg de zolpidem y 2 mg de melatonina de liberación prolongada + 10 mg de zolpidem en comparación con el placebo. Este efecto corrobora el efecto sedante observado. Todos estos efectos habían pasado completamente a la mañana siguiente (a las 12 h 30 min y 15 horas después de la dosificación).

Historia de Rivermead: La eficacia de la memoria se redujo con 10 mg de zolpidem y 2 mg de melatonina de liberación prolongada + 10 mg de zolpidem para ambos recuerdos (inmediato y retardado) en comparación con el placebo y 2 mg de melatonina de liberación prolongada. El rendimiento de recuperación inmediata estaba más perturbado con 10 mg de zolpidem + 2 mg de melatonina de liberación prolongada que con 10 mg de zolpidem solo,

mientras que la alteración del recuerdo retardado (efecto amnésico) era equivalente en los dos grupos de tratamiento. Este efecto amnésico observado en estos dos grupos de tratamiento estaba esencialmente ligado al zolpidem. Es más, los 2 mg de melatonina de liberación prolongada parecen potenciar el efecto de los 10 mg de zolpidem respecto a los rendimientos de memoria inmediata, pero no de memoria retardada.

5 Tablero de clavijas perforado: Los resultados observados en la prueba del tablero de clavijas perforado mostraron un retraso en la ejecución de la tarea para ambas manos, aunque la coordinación manual fina no está perturbada. Es más, en ambas condiciones (ipsilateral y contralateral), se observó un aumento significativo de la duración 1 y 4 horas después de la dosificación en los grupos de 10 mg de zolpidem y 2 mg de melatonina de liberación prolongada + 10 mg de zolpidem, en comparación con el valor de referencia y los otros dos tratamientos (placebo y 10
15 2 mg de melatonina de liberación prolongada). Este aumento era más pronunciado en el grupo de tratamiento combinado, sugiriendo que los 2 mg de melatonina de liberación prolongada potencian el efecto de los 10 mg de zolpidem. El principal efecto retardante aparece 1 h después de la dosificación y se reduce entonces con el tiempo.

Simulador de conducción: No se observó una diferencia significativa en las medianas de los parámetros investigados (velocidad absoluta, desviación del límite de velocidad y desviación de la ruta ideal). Sin embargo, se notaron diferencias significativas para las desviaciones estándares de estos parámetros y del número de colisiones. Es más, las desviaciones estándares de velocidad absoluta y las desviaciones de los parámetros de límite de velocidad y ruta ideal aumentaron a las 2 h después de la dosificación con 10 mg de zolpidem y 10 mg de zolpidem + 2 mg de melatonina de liberación prolongada. Para el parámetro de velocidad absoluta, este efecto era aún más pronunciado en el grupo de tratamiento combinado. Estos aumentos de la desviación estándar sugieren que la conducción es irregular, fluctuando no solo la velocidad sino también el mantenimiento del carril. Las variaciones observadas para el parámetro de ruta ideal se corroboran por el número aumentado de colisiones contado a las 2 horas después de la dosificación en los grupos de 10 mg de zolpidem y 2 mg de melatonina de liberación prolongada, en comparación con 10 mg de zolpidem. A la mañana siguiente, esta irregularidad de conducción había desaparecido, y el número de colisiones era similar a los grupos de tratamiento con placebo y con 2 mg de melatonina de liberación prolongada. A las 13 horas después de la administración, ningún fármaco perturba las capacidades de conducción.

EEG en vigilia: En condiciones de reposo, no se han observado diferencias importantes en la actividad alfa para melatonina de liberación prolongada en comparación con el placebo. Las reducciones de alfa observadas con zolpidem solo o zolpidem + melatonina de liberación prolongada están de acuerdo con el potencial sedante del zolpidem. En las condiciones de conducción, la actividad alfa aumentaba significativamente con zolpidem o zolpidem + melatonina de liberación prolongada en comparación con melatonina de liberación prolongada sola (pero no placebo). En comparación con el placebo, el zolpidem tiene un ritmo teta aumentado en las derivaciones frontales, que se interpreta como un signo adicional de efectos inductores del sueño.

El día 2, permanecen presentes algunos efectos que revelan una vigilancia reducida en condiciones de ojos cerrados, que podrían ser debidos al reposo. Es más, estos efectos se anularon en condiciones activas al conducir o efectuar pruebas cognitivas.

El evento adverso emergente por tratamiento más común que ocurrió en este estudio fue la somnolencia. La incidencia de somnolencia fue similar con zolpidem y zolpidem + melatonina de liberación prolongada, pero había aumentado claramente en comparación con melatonina sola y placebo. Parece ser una potenciación de los efectos centrales del zolpidem por la ingesta simultánea de melatonina de liberación prolongada, puesto que la intensidad de los eventos adversos era más grave con el tratamiento combinado que con zolpidem solo; sin embargo, la melatonina de liberación prolongada sola era bien tolerada.

Conclusiones. Los efectos del tratamiento con 2 mg de melatonina de liberación prolongada sobre el rendimiento, memoria y sedación son comparables en la mayoría de parámetros con los observados con el placebo. El presente estudio ha identificado claramente una interacción farmacodinámica transitoria entre melatonina de liberación prolongada y zolpidem, particularmente 1 hora después de la dosificación conjunta. Esta había pasado en gran medida a las 4 horas, aunque los niveles de los dos fármacos fueran aún altos en el plasma, y había pasado totalmente a las 12,5 y 15 horas.

Cuando se asocian con 2 mg de melatonina de liberación prolongada, las alteraciones observadas con zolpidem sobre el ánimo, habilidades y aspectos cognitivos destacan particularmente 1 hora después de la dosificación. Debe observarse que estas interacciones son potencialmente de importancia clínica, porque deben permitir la potenciación a corto plazo de los efectos de dosis subclínicas de zolpidem, particularmente durante la primera hora después de la dosificación, cuando es ventajoso para la inducción del sueño y también reduce el riesgo de alteraciones adicionales por zolpidem, en vista de la no potenciación posterior.

El tratamiento con zolpidem dio como resultado un empeoramiento significativo de las habilidades de conducción y las tareas de memoria en las primeras horas de su administración, mientras que el efecto de la melatonina no fue diferente de los del tratamiento con placebo. Estos estudios muestran que una mejora de la calidad de sueño notificada por los pacientes (como es el caso con zolpidem) no indica necesariamente un sueño reparador potenciado si no está asociado con una vigilancia diurna mejorada.

5 Debe observarse que es de especial interés una formulación de melatonina de liberación prolongada a este respecto, ya que se ha probado que mejora la calidad de sueño de los pacientes con insomnio de 55 años y más, con una mejora posterior de la vigilancia diurna. Sin embargo, los pacientes no perciben que la melatonina mejore la iniciación del sueño, y este aspecto está bien proporcionado por el zolpidem. Estos hechos serán importantes para diseñar un nuevo tratamiento hipnótico con un mejor perfil de seguridad/eficacia.

10 La presente invención contempla la administración conjunta de melatonina en forma de liberación prolongada y el hipnótico definido tal como zolpidem. El término administración conjunta en este contexto, cuyo fin es conseguir un resultado clínico mejorado, puede practicarse administrando formas de dosificación de melatonina y hipnótico separadas, o una forma de dosificación combinada. Sigue un ejemplo ilustrativo de la preparación de una forma de dosificación combinada. Se apreciará, sin embargo, que pueden usarse otros procedimientos conocidos para preparar una forma de dosificación combinada tales como, por ejemplo, los procedimientos descritos en el documento US 6.174.873 B1.

Ejemplo 3

15 En este ejemplo, se prepara un comprimido bicapa, que es de liberación prolongada con respecto a la melatonina (núcleo interno), pero de liberación regular con respecto al hipnótico ejemplar zolpidem (capa externa). Debido a que la capa externa experimenta una disolución inmediata en el sistema entérico, el perfil de zolpidem generado se parecerá al dado en el ejemplo 1, mientras que debido a que el núcleo del comprimido se disolverá gradualmente, el perfil de melatonina generado en la sangre será similar al del ejemplo 1 también.

20 Procedimiento. Se preparó en primer lugar un comprimido de melatonina de núcleo de liberación prolongada mezclando conjuntamente los ingredientes y comprimiendo la mezcla en un troquel cilíndrico de 7 mm a 2,5 ton, a saber, melatonina (2 mg/comprimido) y vehículo de resina acrílica Eudragit RSPO (Rohm Pharma), lactosa e hidrogenofosfato de calcio, a una relación en peso de aproximadamente 2:1:2,5.

25 Se prepara entonces una suspensión de pulverización por recubrimiento acuoso suspendiendo una resina acrílica (Eudragit RD 100), polisorbato 80 y talco a una relación en peso de aproximadamente 10:2:5, y tartrato de zolpidem (5 mg/comprimido) en 6 ml de agua por 1 g de sólido. Se pulveriza entonces el núcleo del comprimido con la suspensión a un grosor de recubrimiento secado de 2 mm, formando por tanto un comprimido recubierto.

Aunque esta formulación debe administrarse según las instrucciones de un facultativo, se considera actualmente que dichos dos comprimidos tomados dos horas antes de dormir serían apropiados.

30 La melatonina de liberación prolongada tiene efecto por sí misma sobre el sueño. Esto se demuestra por una mejora del sueño reparador (mejora de la calidad de sueño subjetiva y posterior mejora de la vigilancia diurna) como se ha descrito recientemente en la patente sobre el uso de melatonina para mejorar la calidad, y se da aquí como los ejemplos 4, 5 y el retardo en el pico de cortisol hacia las horas de la mañana que se observa con la liberación prolongada pero no con la formulación de liberación regular (Ejemplo 6). Este efecto puede ser responsable de la potenciación del sueño reparador.

Ejemplo 4

35 Procedimiento. Se estudió el efecto de una formulación de liberación prolongada sobre la cantidad y calidad del sueño en 40 pacientes ancianos con insomnio primario (de 76 años de edad) (DE 8) en un estudio aleatorizado de doble anonimato de dos grupos paralelos. Se trataron los sujetos durante 3 semanas cada noche con melatonina (2 mg de formulación de liberación prolongada) o placebo. Se efectuaron registros polisomnográficos de toda la noche los dos últimos días de tratamiento para medir los aspectos cuantitativos del sueño. Cada mañana después del registro del sueño en el laboratorio, se realizó una batería de pruebas psicomotoras por todos los pacientes para evaluar la vigilancia diurna. Además, los pacientes registraron cada día en diarios su calidad de sueño percibida la noche anterior.

45 Resultados. Los resultados muestran los efectos beneficiosos de la melatonina sobre la iniciación del sueño, similares a los efectos de los fármacos hipnóticos. En contraposición con este efecto aparentemente hipnótico, las habilidades psicomotoras eran significativamente mayores en el grupo de melatonina en comparación con el grupo tratado con placebo: se observaron efectos de tratamiento significativos para la prueba de fusión crítica del parpadeo y el tiempo de reacción total para melatonina frente a placebo al final del tratamiento.

50 Conclusiones. Estos resultados muestran por tanto por primera vez la asociación del efecto hipnótico (acortamiento de la latencia del sueño) por melatonina con la vigilancia diurna potenciada en pacientes con insomnio primario, sugiriendo que el valor reparador del sueño ha aumentado en estos pacientes. Cuando se usan fármacos hipnóticos, el acortamiento de la latencia del sueño y la calidad de sueño mejorada están asociados con habilidades psicomotoras alteradas por la mañana, o en el mejor caso con ningún deterioro significativo. Ningún fármaco hipnótico ha mostrado nunca aumentar la vigilancia diurna. Sorprendentemente, en sus diarios, los pacientes no evaluaron la facilidad de dormirse como mejor con melatonina en comparación con placebo. De hecho, los pacientes juzgaron mejorada su calidad de sueño con tratamiento con melatonina, pero no con placebo. El valor reparador del sueño puede asociarse por tanto con la mejora percibida de la calidad del sueño.

Ejemplo 5

Procedimiento. Se estudió el efecto de una formulación de melatonina de liberación prolongada sobre la calidad del sueño y la vigilancia diurna evaluadas subjetivamente en 170 pacientes ancianos con insomnio primario (de 68,5 años de edad) (DE 8,3) en un estudio aleatorizado de doble anonimato de dos grupos paralelos. Se trataron los sujetos durante 2 semanas con placebo para establecer las características del valor de referencia, y entonces durante 3 semanas con melatonina (2 mg por noche de formulación de liberación prolongada) o placebo. Los últimos tres días de los periodos de valor de referencia y tratamiento, se pidió a los pacientes evaluar la calidad de su sueño la noche antes y sus sensaciones por la mañana. La pregunta de calidad del sueño fue: "¿Cómo compararía la calidad del sueño usando la medicación con el sueño no medicado (el suyo habitual)?" Los pacientes marcaron el nivel de su calidad de sueño percibida en una línea horizontal no sombreada de 100 mm con dos puntos finales. El punto final izquierdo se etiquetó "más agitado de lo habitual" y el punto final derecho se etiquetó "más relajado de lo habitual". La pregunta del estado de vigilia fue "¿Cómo se siente ahora?". Los pacientes marcaron el nivel de su estado de vigilia percibido en una línea horizontal no sombreada de 100 mm con dos puntos finales. El punto final izquierdo se etiquetó como "cansado" y el punto final derecho se etiquetó como "despierto". Se midió la distancia de la marca del paciente desde el punto final derecho en mm (una reducción del valor indica por lo tanto un mejor sueño o un estado menos cansado). Se calculó la distancia media de las tres noches.

Resultados. Se encontró que tanto la calidad del sueño como la vigilia diurna mejoraron significativamente con la melatonina de liberación prolongada en comparación con el placebo (Tabla 2), mostrando un nexo entre un sueño relajado mejorado y menor fatiga por la mañana.

Tabla 2: Efectos de la melatonina de liberación prolongada y el placebo sobre la calidad del sueño y la vigilia diurna evaluadas subjetivamente en pacientes con insomnio primario

Respuesta	Melatonina, cambio en mm Media (DE)	Placebo, cambio en mm Media (DE)
Cambio en la calidad del sueño percibida	-24,3 (2,6)*	-17,6 (2,1)
Cambio en la vigilia diurna percibida	-16,8 (2,7)*	-6,6 (2,0)

* La diferencia con el placebo es significativa ($p < 0,05$)

Conclusiones. Estos resultados muestran que la melatonina potenciaba el valor reparador del sueño en estos pacientes con insomnio primario.

Ejemplo 6

Procedimiento. Se efectuaron los siguientes experimentos con grupos cruzados controlados por placebo de doble anonimato. Cada paciente recibió los tres tipos de comprimido (placebo, liberación regular y liberación prolongada), pero en orden aleatorio desconocido para el paciente y el personal.

Resultados. La administración de melatonina (2 mg) en una formulación de liberación prolongada (SR-Mf) una vez al día a las 22 h durante una semana a 8 personas ancianas sanas que padecían insomnio dio como resultado un aumento significativo de la eficacia del sueño pero no de la latencia del sueño (eficacia del sueño es la cantidad de tiempo pasado dormido del tiempo total en la cama; la latencia del sueño es el tiempo llevado para dormirse desde que se apaga la luz). Por otro lado, el tratamiento de los mismos individuos con melatonina (2 mg) en una formulación de liberación regular (RM) no mejoró la eficacia del sueño, pero acortó la latencia del sueño en comparación con el tratamiento con placebo de los mismos sujetos. Estos resultados pueden explicarse por la corta semivida de la melatonina en la sangre. A saber, la formulación de liberación prolongada produce menores niveles sanguíneos de la hormona durante periodos extensos de tiempo, y por tanto sus efectos pueden empezar lentamente pero son significativos más tarde durante la noche.

Se evaluó el nivel de cortisol de estos pacientes mediante excreción urinaria de la hormona a intervalos de 2 horas durante un periodo de 24 horas. En el grupo de tratamiento con placebo, los pacientes exhibieron un ritmo de cortisol que alcanzaba su pico a las 8:36 h y entonces se reducía el cortisol, como es conocido para sujetos de más de 40 años de edad. La tasa de excreción media/h en 24 horas (que se aproximaba a las concentraciones sanguíneas) del cortisol en la orina del grupo de control era de 3,2 µg/h. La amplitud del ritmo (concretamente, la desviación máxima de la media de 24 h a velocidad de excreción máxima o mínima) era de 1,8 mg/h.

Después del tratamiento durante 1 semana con la melatonina de liberación regular, se redujo la cantidad global de cortisol excretada. La velocidad de excreción media de 24 horas se redujo a 2,5 mg/h y la amplitud se redujo a 1,0 mg/h. Además, hubo un ligero desplazamiento hacia atrás en el tiempo del pico, que ocurría a las 8:27 h. La anticipación del ritmo de cortisol después de la administración de melatonina de liberación regular es compatible con

las observaciones realizadas por Terzolo *et al.*, *J. Pineal Research*, 1990, 9: 113-124. Sin embargo, no se observó por Terzolo una reducción de los niveles medios de 24 horas y de la amplitud del ritmo de cortisol.

Después de un tratamiento de una semana con melatonina de liberación prolongada, se encontró que, como con la melatonina regular, se atenuaba la secreción de cortisol (la velocidad media de 24 h era de 2,5 mg/h) y la amplitud a 1,2 mg/h (como con la liberación regular), pero el pico se retrasaba significativamente a más adelante en el día y ocurría a las 12:06 h. Por tanto, el pico se retrasaba por la administración de melatonina de liberación prolongada en lugar de ser igual o ligeramente avanzado. Se encontró también el mismo perfil de cortisol en estos pacientes después de un tratamiento de un mes con la formulación de liberación prolongada (excreción media de 24 horas de 2,5 mg/h, amplitud de 1,0 mg/h y tiempo de pico a las 12:08 horas).

Conclusiones. Estos resultados muestran que la respuesta del cuerpo a la melatonina no es obvia: el cuerpo lee el perfil de melatonina y no solo el hecho de que esté presente en algún momento. De forma interesante, en seres humanos menores de 40 años, es conocido que el ritmo de cortisol se retarda también en comparación con individuos mayores. Por tanto, el perfil de cortisol generado en los ancianos después del tratamiento con melatonina de liberación prolongada es similar al de los individuos más jóvenes.

Discusión. Se ha documentado una relación inversa en los seres humanos entre cortisol y calidad del sueño, concretamente, a medida que se reducen la calidad y cantidad del sueño, aumentan los niveles de la hormona suprarrenal cortisol. Puede observarse que el cortisol es una hormona del estrés, y sus altos niveles nocturnos pueden evitar un sueño reparador. El presente experimento muestra que la administración de melatonina de liberación regular puede reducir la producción de cortisol, pero que la administración de melatonina de liberación prolongada tanto reduce el nivel de cortisol como retrasa su pico, y por tanto puede mejorar el sueño durante las horas del amanecer.

Con fármacos hipnóticos como se definen con el fin de la presente invención, tales como zolpidem, es crucial que la eliminación sea rápida y que no permanezca fármaco por la mañana. Debido a que el fármaco afecta solo a la iniciación del sueño, es útil aumentar sus efectos en la primera hora, para conseguir una eficacia máxima con una dosis menor y evitar sus efectos perjudiciales más adelante en la noche. Se mantienen los efectos intrínsecos de la melatonina cuando se administra conjuntamente, por ejemplo, con zolpidem. La combinación de melatonina y zolpidem según la invención permitirá por tanto la mejora de la latencia de sueño subjetiva (que no es percibida solo con melatonina) evitando los efectos negativos del zolpidem más adelante en la noche (sobre la memoria y la coordinación).

Ejemplo 7

Procedimiento. Se estudió el efecto de una formulación de liberación prolongada de melatonina sobre la calidad del sueño y la vigilancia diurna evaluadas subjetivamente en 5 pacientes con insomnio primario de 55 años de edad y mayores que estaban ya tomando 10 mg de zolpidem por noche. Se trataron los sujetos durante 2 semanas con placebo para establecer las características del valor de referencia y entonces durante 3 semanas con melatonina (2 mg por noche de formulación de liberación prolongada). En los tres últimos días de los periodos de valor de referencia y tratamiento, se pidió a los pacientes evaluar la calidad de su sueño la noche antes. La pregunta de calidad del sueño fue: "¿Cómo compararía la calidad del sueño usando la medicación con el sueño no medicado (el suyo habitual)?" Los pacientes marcaron el nivel de su calidad de sueño percibida en una línea horizontal no sombreada de 100 mm con dos puntos finales. El punto final izquierdo se etiquetó "más agitado de lo habitual" y el punto final derecho se etiquetó "más relajado que lo habitual". Se midió la distancia media de la marca del paciente desde el punto final derecho en mm (una reducción del valor indica por lo tanto un mejor sueño o un estado menos cansado). Se calculó la distancia media de las tres noches. Se definió la respuesta como una mejora media en las 3 noches de 10 mm en las escalas analógicas visuales de 100 mm.

Resultados. Se encontró que 3 de los 5 pacientes que estaban tomando zolpidem respondían a la terapia simultánea con melatonina (60 %). Este valor es equivalente al obtenido en estudios paralelos con pacientes que no habían estado tomando zolpidem simultáneamente.

Conclusiones. La mejora de la calidad del sueño tras terapia simultánea con melatonina puede atribuirse a la melatonina y no al zolpidem, puesto que los pacientes estaban tomando ya zolpidem en el valor de referencia. Además, la sinergia entre los dos fármacos es particularmente evidente en la primera hora después de la administración, y no debe afectar a la calidad del sueño de toda la noche. Además, estos datos muestran que se mantiene la eficacia clínica de la melatonina (después del periodo de sinergia) cuando se administra simultáneamente con el zolpidem.

Discusión. Puesto que es conocido que el zolpidem no altera el perfil de la melatonina endógena, y que la melatonina no se une al receptor de benzodiazepinas, resulta evidente que la potenciación (o sinergia) según la presente invención no es debida ni al reemplazo de la deficiencia de melatonina por zolpidem ni a la unión de ambos agentes al mismo receptor.

Particularmente, se han descrito anteriormente en la presente memoria realizaciones particulares de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de melatonina en la fabricación de un medicamento para la potenciación a corto plazo del efecto hipnótico en un ser humano de al menos un compuesto seleccionado de los hipnóticos, que son moduladores del receptor GABA-A zaleplon, zolpidem, zopidona y trazadona, y en el que el medicamento se adapta para una liberación prolongada de melatonina.
2. Uso según la reivindicación 1, que se caracteriza adicionalmente por al menos uno de los siguientes rasgos:
- (a) dicho medicamento comprende a menos un vehículo, diluyente, recubrimiento o coadyuvante;
- (b) dicho medicamento está en una forma de dosificación unitaria;
- 10 (c) dicho al menos un compuesto está presente en dicho medicamento y en una cantidad que, si se administra en ausencia de melatonina, sería una cantidad subterapéutica.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento incluye al menos una resina acrílica.
4. Una formulación farmacéutica que, además de al menos un vehículo, diluyente, recubrimiento o coadyuvante, comprende solo los siguientes ingredientes activos: al menos un compuesto seleccionado de los hipnóticos que son moduladores del receptor GABA-A zaleplon, zolpidem, zopiclona y trazadona y melatonina en forma de liberación prolongada, en una cantidad y forma eficaces para la potenciación a corto plazo del efecto hipnótico de dicho al menos un compuesto.
- 15 5. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, que se caracteriza adicionalmente por al menos uno de los siguientes rasgos:
- 20 (a) dicha formulación está en forma de dosificación unitaria;
- (b) dicho al menos un compuesto está presente en dicha formulación en una cantidad que, si se administra en ausencia de melatonina, sería una cantidad subterapéutica.
6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, que incluye al menos una resina acrílica.
7. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, que se adapta adicionalmente para la liberación regular de dicho al menos un compuesto.
- 25