

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 666**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06790661 .0**

96 Fecha de presentación: **11.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931346**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Composición de trazodona para una administración de una vez al día**

30 Prioridad:
09.09.2005 US 715162 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
ANGELINI LABOPHARM, LLC (100.0%)
202 Carnegie Center, Suite 107
Princeton, NJ 08540 , US

72 Inventor/es:
GERVAIS, SONIA;
SMITH, DAMON;
RAHMOUNI, MILLOUD;
CONTAMIN, PAULINE;
OUZEROUROU, RACHID;
MA, MY LINH;
FERRADA, ANGELA y
SOULHI, FOUZIA

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

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).

ES 2 389 666 T3

DESCRIPCIÓN

Composición de trazodona para una administración de una vez al día.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al antidepresivo trazodona y en particular a una formulación de una vez al día de trazodona, y a su utilización para tratar la depresión y determinados trastornos del sueño.

10 **Antecedentes de la técnica**

La trazodona es un antagonista/inhibidor de la recaptación del receptor de la serotonina-2 que también reduce los niveles extracelulares de γ -aminobutírico (GABA) en el córtex cerebral, mediante el bloqueo de los receptores de 5-hidroxitriptamina_{2A} (5-HT_{2A}). Esta reducción es acompañada por un incremento de la liberación de (5-HT). Las dosis más altas de trazodona inhiben el transporte de 5-HT y esta inhibición de la recaptación resulta en un incremento adicional de los niveles de 5-HT. Se encuentra contemplado que este doble mecanismo sea responsable de las propiedades antidepresivas de la trazodona. Además, la interacción entre los sistemas GABAérgico y serotoninérgico podría explicar sus propiedades sedantes y ansiolíticas.

Por lo tanto, la trazodona es un compuesto psicoactivo con propiedades sedantes y antidepresivas. Resulta rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal superior y ampliamente metabolizado tras la administración oral. Se utiliza normalmente para aliviar síntomas de la depresión tales como los sentimientos de tristeza, los sentimientos de desvalorización o de culpa, la pérdida de interés en las actividades diarias, los cambios de apetito, el cansancio, los pensamientos de muerte o suicidio y el insomnio. La trazodona también puede utilizarse con otros fines, y los detalles de los mismos se encuentran bien documentados en la técnica.

La trazodona es un derivado triazolopiridina de fórmula, que se muestra en su forma utilizada normalmente, de hidrocloreuro. La preparación de este compuesto fue dada a conocer por primera vez en la patente US nº 3.381.009, publicada en 1968, de G. Palazzo *et al.*

La solubilidad de la trazodona es dependiente del pH y presenta un pKa de 6,74 en agua. En consecuencia, la trazodona es muy soluble en medios ácidos (tales como los presentes en el estómago y tractos intestinales superiores), es decir, en el caso de que sea inferior a su pKa. En contraste, en el caso de que sea superior a su pKa, su solubilidad es muy baja, por ejemplo bajo las condiciones neutras y básicas del intestino grueso. Dicha insolubilidad evidentemente presenta un efecto sobre su disolución y, por lo tanto, sobre la disponibilidad del fármaco para la absorción en el intestino grueso. Estas características se esperarían que dificultasen la producción de formas de acción prolongada (por ejemplo durante más de 8 horas) de la trazodona, las cuales requieren una absorción sustancialmente uniforme a lo largo del tracto gastrointestinal, en particular la absorción durante el paso por los tractos intestinales superior e inferior.

Al igual que con muchos fármacos, la trazodona normalmente se prescribe como forma de liberación inmediata para la utilización de dos veces (BID) o tres veces (TID) al día, con todos los inconvenientes y desventajas de que ello implica. Por ejemplo, la dosificación BID o TID con formas de liberación inmediata de trazodona resulta en concentraciones del fármaco en sangre que no se mantienen dentro de la denominada ventana terapéutica y que, por lo tanto, podrían encontrarse asociadas a un riesgo más alto de efectos adversos relacionados con la dosis al alcanzar niveles altos, o un grado de eficacia más bajo al reducirse a niveles bajos. Además, las dosis diarias múltiples pueden llevar a varios periodos de somnolencia durante el día asociados a las concentraciones picos de trazodona producidas inmediatamente después de la administración.

En consecuencia, existe una necesidad de una formulación de una vez al día (OAD) de trazodona que a partir de un solo comprimido alcance rápidamente y mantenga establemente concentraciones efectivas durante 24 horas y más y que sea independiente del pH en su perfil de liberación, de manera que la trazodona resulte uniformemente absorbida a lo largo de sustancialmente la totalidad de los tractos gastrointestinales superior e inferior, reduciendo de esta manera la frecuencia y severidad de los efectos secundarios, tales como la somnolencia, durante el día.

55 **Exposición de la invención**

La invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida para la administración oral de una vez al día de trazodona o de un derivado de la misma. La composición comprende entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de trazodona o de un derivado de la misma, y entre aproximadamente 15% y aproximadamente 85% en peso de un excipiente de liberación controlada. El excipiente de liberación controlada, administrado por vía oral en un mamífero, por ejemplo una persona, permite que la trazodona o derivado de la misma alcance una concentración plasmática efectiva tras entre por lo menos aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas de la administración inicial. Bajo determinadas circunstancias, el excipiente de liberación controlada proporciona una liberación de control sustancialmente independiente del pH de la trazodona o derivado de la misma, de manera que la trazodona o derivado de la misma puede ser absorbido durante el paso por los

tractos gastrointestinales tanto superior como inferior.

Las formulaciones de liberación sostenida proporcionan concentraciones plasmáticas de trazodona o derivados de la misma durante por lo menos 24 horas que resultan efectivas para tratar, es decir, mejorar, uno o más de los síntomas de la depresión. En otra forma de realización, las formulaciones de liberación sostenida proporcionan cantidades efectivas de trazodona o un derivado de la misma para el tratamiento de trastornos del sueño, por ejemplo para mejorar los patrones del sueño.

El excipiente de liberación sostenida puede proporcionar una concentración plasmática terapéuticamente efectiva de trazodona o derivado de trazodona que se mantenga sustancialmente constante entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml durante un periodo que se extiende entre aproximadamente una hora después de la ingestión y por lo menos aproximadamente 24 horas. Las concentraciones plasmáticas dependen típicamente de la dosis administrada. Por ejemplo, en una forma de realización, una composición farmacéutica de liberación sostenida contemplada en la presente memoria comprende 150 mg de hidrocloreto de trazodona. Dicha formulación proporciona una concentración plasmática efectiva de trazodona durante un periodo de entre por lo menos aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas después de la administración inicial de entre aproximadamente 150 ng/ml y aproximadamente 500 ng/ml. En otra forma de realización, la composición farmacéutica de liberación sostenida comprende 300 mg de hidrocloreto de trazodona. Dicha formulación proporciona una concentración plasmática efectiva de trazodona durante un periodo de entre por lo menos aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas después de la administración inicial de entre aproximadamente 300 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml.

En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica de liberación sostenida comprende entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de trazodona o de un derivado de la misma y entre aproximadamente 15% y aproximadamente 85% en peso de excipiente de liberación controlada. En otras formas de realización, la composición comprende entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de trazodona y entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de excipiente de liberación controlada. Por ejemplo, la composición puede comprender entre aproximadamente 35% y aproximadamente 50% en peso de trazodona y entre aproximadamente 15% y aproximadamente 50% en peso de excipiente de liberación controlada.

Se encuentra contemplado que varios excipientes diferentes resulten útiles en la práctica de la invención. En una forma de realización, el excipiente de liberación controlada comprende almidón entrecruzado rico en amilosa. En determinadas formas de realización, el almidón entrecruzado rico en amilosa se encuentra entrecruzado con oxicleto de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. En determinadas formas de realización, el almidón entrecruzado rico en amilosa comprende entre aproximadamente 65% y 75% en peso de amilosa y se encuentra entrecruzado con oxicleto de fósforo. Un almidón entrecruzado rico en amilosa preferido que resulta útil en la práctica de la invención se conoce como almidón rico en amilosa entrecruzado CONTRAMID[®], comercializado por Labopharm, Inc., Laval, Canadá.

Además, la composición farmacéutica de liberación sostenida opcionalmente puede incluir uno o más aditivos farmacéuticos. Los aditivos farmacéuticos ejemplificativos incluyen agentes de unión (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa), agentes solubilizadores (por ejemplo povidona o cloruro de cetilpiridinio), agentes acidificantes (por ejemplo ácido alginico), agentes formadores de poros (por ejemplo sacarosa), lubricantes (por ejemplo estearilfumarato sódico) y deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal).

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de hidrocloreto de trazodona, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de almidón entrecruzado rico en amilosa, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 5% en peso de cloruro de cetilpiridinio, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% en peso de ácido alginico, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso de estearilfumarato sódico y hasta aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal.

La composición farmacéutica de liberación sostenida puede formularse en una diversidad de conformaciones y formas, tales como comprimidos y comprimidos oblongos adecuados para la administración oral. En una forma de realización, la invención proporciona un comprimido oblongo que comprende 300 mg de trazodona. Dicho comprimido oblongo puede adaptarse para la administración antes de la hora de acostarse. Dicha formulación induce rápidamente somnolencia tras la administración oral, aunque no proporciona sustancialmente somnolencia en un paciente aproximadamente 8 horas después de la administración oral en comparación con la administración repetida de una composición de trazodona de liberación inmediata.

La invención proporciona una composición farmacéutica de dosis unitaria de liberación sostenida para la administración oral de una vez al día de 300 mg de hidrocloreto de trazodona, que comprende entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% en peso de un excipiente de liberación controlada, en el que, tras la ingestión oral, la composición proporciona un área bajo la curva de concentración-tiempo sustancialmente equivalente a la dosis diaria disponible comercialmente de tres comprimidos de 100 mg de hidrocloreto de

trazodona, en el que los tres comprimidos se administran durante 24 horas. También se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica de dosis unitaria de liberación sostenida para la administración oral de una vez al día de 150 mg de hidrocloreto de trazodona que comprende entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% en peso de un excipiente de liberación controlada, en el que, tras la ingestión oral, la composición proporciona un área bajo la curva de concentración-tiempo sustancialmente equivalente a la dosis diaria disponible comercialmente de tres comprimidos de 50 mg de hidrocloreto de trazodona, en el que los tres comprimidos se administran durante 24 horas.

Además, la invención proporciona un método para tratar la depresión mediante la administración una vez al día en una persona que requiere un antidepresivo, una de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida indicadas anteriormente. La composición puede administrarse antes del momento de acostarse.

Además, la invención proporciona un método para mejorar la estructura de sueño de una persona que necesita el tratamiento de los mismos, comprendiendo el método la administración de una vez al día en dicha persona, una de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida mencionadas anteriormente. La composición preferentemente se administra antes del momento de acostarse.

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra, de manera no limitativa, mediante los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una primera formulación OAD de 300 mg de trazodona,

la figura 2 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática de trazodona derivada de un solo comprimido de la primera formulación OAD de 300 mg de trazodona como función del tiempo al administrarla en un ser humano,

la figura 3 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una segunda formulación OAD de 300 mg de trazodona,

la figura 4 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática de trazodona derivada un solo comprimido de una segunda formulación OAD de 300 mg de trazodona como función del tiempo al administrarla en un ser humano,

la figura 5 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una formulación OAD de 150 mg de trazodona, y

la figura 6 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática de trazodona derivada de un solo comprimido de una formulación OAD de 150 mg de trazodona como función del tiempo al administrarla en un ser humano.

Descripción detallada de la invención

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que resulta posible formular una formulación de una vez al día de trazodona o de un derivado de trazodona, que proporciona una concentración plasmática del principio activo que resulta esencialmente estable entre la hora y veinticuatro horas posteriores, que resulta efectivo en el tratamiento, es decir la mejora, de uno o más de los síntomas de la depresión. Este descubrimiento resultó inesperado debido a que, aunque la solubilidad de la trazodona depende del pH y se reduce rápidamente al pH más alto encontrado el tracto gastrointestinal inferior, se ha encontrado que resulta posible proporcionar concentraciones terapéuticas, estables y/o efectivas de trazodona en el flujo sanguíneo durante por lo menos 24 horas con independencia de los cambios de pH en los tractos intestinales superior e inferior.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida para la administración oral de una vez al día de trazodona o de un derivado de la misma. La composición comprende entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de trazodona o de un derivado de la misma, y entre aproximadamente 15% y aproximadamente 85% en peso de un excipiente de liberación controlada. El excipiente de liberación controlada, al administrarlo por vía oral en un mamífero, por ejemplo en una persona, permite que la trazodona o derivado de la misma alcance y/o mantenga una concentración plasmática efectiva, por ejemplo una concentración plasmática terapéuticamente efectiva durante un periodo de entre por lo menos aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas posterior a la administración inicial para tratar la depresión.

Además, resulta posible utilizar la misma formulación o formulaciones similares para tratar trastornos del sueño, por ejemplo para mejorar los patrones del sueño. El excipiente de liberación controlada, al ser administrado por vía oral en un mamífero, por ejemplo en una persona, permite que la trazodona o derivado de la misma alcance una concentración plasmática efectiva para tratar un trastorno del sueño. Dicha formulación induce rápidamente (por ejemplo dentro de 1 hora) somnolencia tras la administración oral, aunque no proporciona sustancialmente somnolencia en un paciente aproximadamente 8 horas después de la administración oral, en comparación con la

administración repetida de una composición de trazodona de liberación inmediata.

Las formulaciones mencionadas en la presente memoria proporcionan un rápido incremento de las concentraciones plasmáticas del principio activo, que posteriormente se mantienen relativa y sustancialmente estables durante por lo menos 24 horas o más. La concentración plasmática se mantiene durante un periodo de entre 1 y 24 horas en un nivel inferior a aproximadamente 45% de la concentración plasmática media, más preferentemente inferior a aproximadamente 30% de la concentración plasmática media y más preferentemente inferior a aproximadamente 15% de la concentración plasmática media. En determinadas formulaciones, tras una liberación inicial rápida de la trazodona o del derivado de trazodona dentro de la hora posterior a la ingestión, la trazodona o el derivado de trazodona se libera *in vivo* con una cinética de aproximadamente orden cero durante por lo menos aproximadamente 24 horas, conduciendo a concentraciones plasmáticas estables. En dichas formulaciones, la concentración plasmática efectiva de la formulación de trazodona se mantiene generalmente constante aproximadamente 1 hora después de la ingestión, y puede ser de entre aproximadamente 60 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml, de entre aproximadamente 150 ng/ml y 1500 ng/ml, de entre aproximadamente 600 ng/ml y 1300 ng/ml, de entre aproximadamente 500 ng/ml y 1200 ng/ml o de entre aproximadamente 300 ng/ml y 650 ng/ml durante un periodo posterior a la administración oral de hasta aproximadamente 24 horas.

Las formulaciones comprendidas en la presente memoria pueden alcanzar un estado de equilibrio, por ejemplo, de promedio, dentro de una población normal, tras aproximadamente la cuarta administración. La proporción de pico a valle producida por dichas formulaciones en el estado de equilibrio puede ser de entre aproximadamente 60% y aproximadamente 100%.

Las formulaciones de liberación sostenida de trazodona comprendidas en la presente memoria pueden presentar concentraciones plasmáticas efectivas que son, por ejemplo, bioequivalentes con respecto al AUC (área bajo la curva) de una formulación de liberación inmediata que se administra, por ejemplo, dos o tres veces al día. La AUC es un cálculo matemático para evaluar la exposición total del cuerpo durante el tiempo a un fármaco dado y se refiere al área bajo la curva en un gráfico de concentración del fármaco frente al tiempo. Las AUC se utilizan como guía para los programas de administración y para comparar la biodisponibilidad de diferentes formulaciones de fármaco en el cuerpo.

Las formulaciones indicadas en la presente memoria resultan particularmente útiles para la administración de trazodona y derivados de trazodona. Entre los derivados se incluyen los profármacos, metabolitos, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, o similares, de trazodona. Por ejemplo, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" es una expresión conocida en la técnica y se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de compuestos, incluyendo, por ejemplo, los contenidos en las composiciones de la presente invención. En una forma de realización preferida, el principio activo en la formulación es hidrocloreto de trazodona.

Una composición según la invención puede incluir trazodona o sus derivados y un excipiente de liberación controlada. En algunas formas de realización, las composiciones dadas a conocer en la presente memoria incluyen más de aproximadamente 15% de trazodona o sus derivados en peso, por ejemplo entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60%, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60%, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 55% en peso. En otras formas de realización, las composiciones contempladas en la presente memoria pueden incluir más de aproximadamente 15% en peso de excipiente de liberación controlada, por ejemplo entre aproximadamente 15% y aproximadamente 85%, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 85%, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60%, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50%, o entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50%. La composición según la invención preferentemente comprende entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso, más preferentemente entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% de trazodona o derivado de trazodona, más preferentemente entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso, más preferentemente desde aproximadamente 25% hasta 50% en peso de excipiente de liberación controlada. En una forma de realización particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% de hidrocloreto de trazodona en peso y entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% de almidón entrecruzado rico en amilosa, tal como se da a conocer en la presente memoria.

Un ejemplo práctico de una composición farmacéutica de liberación sostenida según la invención es una que contiene 150 mg de hidrocloreto de trazodona. Esta formulación puede proporcionar una concentración plasmática efectiva preferentemente comprendida en el intervalo de aproximadamente 150 ng/ml y 500 ng/ml, en el periodo de entre aproximadamente 1 y 24 horas posterior a la primera administración. Otro ejemplo práctico es uno en el que la composición comprende 300 mg de hidrocloreto de trazodona. Esta formulación puede proporcionar una concentración plasmática de trazodona preferentemente comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 300 ng/ml y 1000 ng/ml. Evidentemente pueden prepararse otras composiciones según la invención con diferentes cantidades de trazodona o sus derivados con las diferentes concentraciones plasmáticas correspondientes, que pueden ser, por ejemplo, de entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml.

Los excipientes de liberación controlada comprendidos en la presente memoria pueden variar en gran medida, tal

como es bien conocido por el experto en la materia, con la condición de que una formulación que incluya un excipiente presente la acción terapéutica dada a conocer y/o proporcione una administración independiente del pH de trazodona o de un derivado de trazodona. Entre los excipientes de liberación controlada pueden incluirse los almidones entrecruzados, los hidrogeles, las celulosas y/o los polímeros, y otros excipientes de liberación controlada conocidos por el experto en la materia.

En una forma de realización, el excipiente de liberación controlada preferentemente comprende un almidón entrecruzado rico en amilosa, por ejemplo en el que el almidón entrecruzado rico en amilosa se encuentra entrecruzado con oxiclورو de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. En determinadas formas de realización, el almidón entrecruzado rico en amilosa comprende entre aproximadamente 65% y 75% en peso de amilosa y se encuentra entrecruzado con oxiclورو de fósforo. Un excipiente adecuado ha sido desarrollado, y se encuentra comercializado por Labopharm, Inc., Laval, Canadá, bajo la marca comercial CONTRAMID®. La síntesis del excipiente CONTRAMID® se describe, por ejemplo, en la patente US nº 6.607.748. Las composiciones comprendidas en la presente memoria pueden incluir almidón entrecruzado rico en amilosa conjuntamente con uno o más excipientes de liberación controlada adicionales.

El entrecruzamiento del almidón representa un potente método para modificar el almidón. Habitualmente, los gránulos de almidón se entrecruzan para incrementar la resistencia de la pasta a la cizalla o al calor. Dichos almidones químicamente entrecruzados proporcionan una textura suave deseable y presentan una estabilidad de la viscosidad durante las operaciones de procesamiento y el tiempo normal de almacenamiento. En algunas formas de realización, el almidón entrecruzado rico en amilosa tal como se contempla en la presente memoria puede gelatinizarse tras el entrecruzamiento. En una forma de realización preferida, el entrecruzamiento de almidón rico en amilosa puede incluir una modificación química adicional (por ejemplo la hidroxipropilación) antes de la gelatinización.

El entrecruzamiento del almidón rico en amilosa puede realizarse según procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, el entrecruzamiento de la amilosa puede llevarse a cabo de la manera descrita por Mateescu [BIOCHEM. 60:535-537, 1978], haciendo reaccionar la amilosa con epiclorohidrina en un medio alcalino. De la misma manera, el almidón también puede entrecruzarse con un reactivo seleccionado de entre el grupo constituido por epiclorohidrina, anhídrido de ácido adípico, trimetafosfato sódico y oxiclورو fosforoso u otros agentes entrecruzantes, incluyendo, aunque sin limitación, 2,3-dibromopropanol, anhídridos mixtos lineales de ácidos acético y carboxílicos dibásicos y tribásicos, vinilsulfona, diepóxidos, cloruro cianúrico, hexahidro-1,3,5-trisacriloil-a-triazina, diisocianato de hexametileno, 2,4-diisocianato de tolueno, N,N-metilenbisacrilamida, N,N'-bis(hidroximetil)etilenurea, anhídridos mixtos de ácidos carbónico-carboxílico, imidazolidas de ácidos carboxílicos carbónico y polibásico, sales imidazolio de ácidos carboxílicos polibásicos y derivados guanidina de ácidos policarboxílicos. Las condiciones de reacción utilizadas variarán con el tipo y cantidad del agente entrecruzante que se utilice, así como de la concentración y cantidad de base y el tipo de almidón.

Se encuentra contemplado que los almidones que contienen más de aproximadamente 40% p/p de amilosa puedan utilizarse para formar almidón entrecruzado rico en amilosa, por ejemplo almidón de guisante y de guisante de grano rugoso, almidón de alubia, híbridos o almidón de tapioca o de patata genéticamente modificados, o de cualquier otro almidón de raíz, tubérculo o cereal. Preferentemente, se utiliza como material de base el almidón rico en amilosa que contiene aproximadamente 70% p/p de amilosa. Por ejemplo puede utilizarse el almidón rico en amilosa Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.).

Se ha descubierto que la combinación de trazodona o un derivado de trazodona con un excipiente de liberación controlada, por ejemplo almidón entrecruzado rico en amilosa (por ejemplo almidón entrecruzado rico en amilosa CONTRAMID®), trazodona, que es sensible al pH con un pKa de aproximadamente 6,74, puede ser liberada y absorbida no sólo en el tracto gastrointestinal superior, en el que el pH es inferior al pKa de la trazodona (en donde la trazodona es soluble) sino también en el tracto gastrointestinal inferior, en el que el pH es superior al pKa de la trazodona (en donde la trazodona es poco soluble), manteniendo de esta manera concentraciones plasmáticas estables en la sangre en la totalidad del tránsito gastrointestinal. Hasta hoy, según los conocimientos de un experto en la materia, no se ha propuesto ni diseñado ninguna formulación de una vez al día que incluya un agente activo dependiente del pH para una composición que presente el perfil farmacocinético indicado en la presente memoria.

La composición farmacéutica según la invención también puede comprender aditivos farmacéuticamente aceptables. Entre dichos aditivos pueden incluirse, por ejemplo, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; otros almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y el acetato de celulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; los glicoles, tales como el propilenglicol; los polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico y otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Entre dichos aditivos también pueden incluir colorantes.

Por ejemplo, entre las composiciones dadas a conocer en la presente memoria pueden incluirse cualquiera de entre una mezcla de un agente de unión, un agente solubilizador, un agente acidificante, un agente formador de poros, un

lubricante, un deslizante y similares, tal como es bien conocido por el experto en la materia. Entre los aditivos farmacéuticos preferidos que se utilizan para proporcionar una composición según la invención pueden incluirse, por ejemplo, agentes de unión, incluyendo, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, fosfato cálcico, celulosa microcristalina o similares; agentes solubilizadores, incluyendo, por ejemplo, povidona, cloruro de cetilpiridinio, o similares; agentes acidificantes, incluyendo, por ejemplo, ácido algínico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido biliar o similar; agentes formadores de poros, incluyendo, por ejemplo, sacarosa, lactosa, manitol o similar; lubricantes, incluyendo, por ejemplo, estearilfumarato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados o similares y/o deslizantes, incluyendo, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco o similares. Evidentemente pueden incluirse otros aditivos que son bien conocidos por el experto en la materia en la composición según la invención sin apartarse del alcance y espíritu de la presente invención.

Por ejemplo, la composición según la invención puede comprender entre aproximadamente 20 y 50 por ciento en peso de hidrocloreto de trazodona, entre aproximadamente 20 y 50 por ciento en peso de almidón entrecruzado rico en amilosa (por ejemplo almidón entrecruzado rico en amilosa CONTRAMID®), entre aproximadamente 10 y 15 por ciento en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, entre aproximadamente 0 y 10 por ciento en peso de cloruro de cetilpiridinio, entre aproximadamente 0 y 20 por ciento en peso de ácido algínico, entre aproximadamente 1 y 5 por ciento en peso de estearilfumarato sódico, y hasta aproximadamente 1 por ciento en peso de dióxido de silicio coloidal.

La composición según la invención normalmente se prepara en forma de un comprimido. Aunque el comprimido puede adoptar una amplia diversidad de formas, tal como es bien conocido por el experto en la materia, siendo la forma preferente un comprimido oblongo. Dichos comprimidos oblongos pueden formarse utilizando, por ejemplo, punzones superiores e inferiores, tal como es conocido de la técnica. En algunas formas de realización, los comprimidos pueden incluir una capa, tal como, por ejemplo un recubrimiento con un colorante. Entre los recubrimientos adecuados se incluyen, por ejemplo, polímeros de recubrimiento acuoso con película, tales como alcohol polivinílico, talco, macrogol y similares, y mezclas de los mismos. Entre dichos colorantes adecuados se incluyen, por ejemplo, óxidos de hierro, lacas, colorantes naturales y otros colorantes conocidos por el experto en la materia.

En un protocolo ejemplificativo de formulación para producir un lote de 5 kg de una formulación ejemplar de liberación sostenida, se pesan individualmente y se tamizan a través de un filtro de 30 mesh, excipiente CONTRAMID®, hidroxipropilmetilcelulosa, HCl de trazodona y estearilfumarato sódico. Se pesa dióxido de silicio coloidal y se premezcla con CONTRAMID®; se tamiza a través de un filtro de 30 mesh y se mezcla durante 10 a 30 segundos, por ejemplo 15 segundos, para producir una premezcla. Se agrupan hidroxipropilmetilcelulosa, trazodona y la premezcla de Contramid®-dióxido de silicio coloidal y se mezclan durante 5 a 10 minutos, por ejemplo 7 minutos, para producir una mezcla a granel. Una parte reducida de la mezcla a granel resultante se agrupa con el estearilfumarato sódico y se mezcla durante 20 a 60 segundos, por ejemplo 30 segundos. La mezcla de estearilfumarato sódico resultante se agrupa con la mezcla a granel residual y la mezcla resultante se mezcla durante aproximadamente 2 a 6 minutos, por ejemplo 4 minutos. La mezcla final se comprime formando comprimidos utilizando una presión de compresión de 27 kN. Los comprimidos oblongos se forman utilizando un punzón cóncavo estándar para comprimidos oblongos.

Una dosis para la administración de una vez al día puede ser de entre 25 y 600 mg de trazodona o un derivado de trazodona. Entre las dosis típicas para la administración de una vez al día se incluyen 150 ó 300 mg de trazodona o de un derivado de trazodona, aunque esta cantidad puede variar en gran medida dependiendo de las necesidades requeridas y los requisitos específicos del médico responsable del tratamiento. Por ejemplo, la dosis de cualesquiera composiciones de la presente invención variará dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal del paciente, de la naturaleza y severidad del trastorno que debe tratarse o prevenirse, de la vía de administración y de la forma de la composición de la invención. Las dosis para las composiciones de la presente invención pueden ser fácilmente determinadas mediante técnicas conocidas por el experto en la materia o que se enseñan en la presente memoria. El tiempo exacto de administración y la cantidad de cualquier composición particular de la invención que rendirá el tratamiento más efectivo en un paciente dado dependerá de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de una composición de la invención, de la condición fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo de enfermedad y estadio, condición física general, capacidad de respuesta a una dosis dada y tipo de medicación), vía de administración y similares. Las recomendaciones presentadas en la presente memoria pueden utilizarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo determinar el tiempo y/o cantidad de administración óptimos, que requerirán nada más que experimentación rutinaria consistente en realizar un seguimiento del sujeto y ajustar la dosis y/o los tiempos.

Las formulaciones resultantes presentan perfiles *in vitro*, preferentemente tal como se describe en los ejemplos 1 y 3, en la presente memoria a continuación. Los perfiles de liberación *in vitro* se midieron del modo siguiente. Brevemente, las tasas de liberación se determinaron utilizando un método U.S.P. de palas (aparato de tipo II tal como se describe en U.S.P. XXVI) a 150 revoluciones por minuto, a 37±0,5°C, en 900 ml de solución de hidrocloreto/cloruro sódico a pH 1,2 (etapa de ácido) seguido tras una hora por 900 ml de tampón monobásico de fosfato sódico a pH 6,0 (etapa de tampón). En algunas formas de realización, las formulaciones pueden presentar

cinéticas de liberación en las que, analizadas mediante el método anteriormente indicado, no más de aproximadamente 30% del principio activo resulta liberado en 1 hora desde el inicio del experimento, se libera entre aproximadamente 35% y 60% del principio activo en 6 horas, se libera no más de aproximadamente 80% del principio activo en 12 horas y/o se libera en 24 horas no menos de aproximadamente 80% del principio activo.

Las composiciones indicadas en la presente memoria resultan particularmente útiles en el tratamiento de la depresión, los trastornos asociados a la depresión y los trastornos del sueño. De acuerdo con lo anterior, un mamífero que sufre una depresión puede recibir la administración de una vez al día (por ejemplo en el momento de acostarse) con una formulación de trazodona tal como se ha definido anteriormente. Un mamífero que debe tratarse mediante el método de la invención puede referirse a un ser humano o a un animal no humano.

Las composiciones indicadas en la presente memoria también pueden resultar útiles para el tratamiento de pacientes que presentan dificultad para dormir y/o presentan una estructura de sueño alterada, es decir, un estadio no REM/KEM y estructura de ciclos del sueño alterados. En algunas formas de realización, las formulaciones dadas a conocer en la presente memoria liberan una parte terapéuticamente efectiva de trazodona en la primera hora posterior a la administración oral y de esta manera inducen rápidamente somnolencia aunque no producen sustancialmente somnolencia en un paciente aproximadamente 8 horas después de la administración oral en comparación con la administración repetida de una composición de trazodona de liberación inmediata. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, dichas formulaciones reducen la somnolencia no deseable en las horas de vigilia o durante el día.

A continuación se describe la invención mediante los ejemplos siguientes, los cuales se proporcionan con fines ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una primera formulación de liberación sostenida de 300 mg de trazodona (denominada Formulación 1) que presentaba la composición indicada en la Tabla 1.

Tabla 1 - Formulación 1

Ingredientes	Comprimido (mg)	Comprimido (%)
Excipiente CONTRAMID®	200	32,7
HCl de trazodona	300	49,0
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	100	16,3
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5
Estearilfumarato sódico	9	1,5
Total	612	100

Se midió la cinética de liberación *in vitro* de dicha formulación utilizando el método U.S.P. de palas (aparato de tipo II, tal como se describe en U.S.P. XXVI) a 150 revoluciones por minuto, a 37±0,5°C, en 900 ml de solución de hidrócloruro/cloruro sódico a pH 1,2 (etapa de ácido) seguido tras una hora por 900 ml de tampón monobásico de fosfato sódico a pH 6,0 (etapa de tampón). Esta formulación, analizada utilizando el método expuesto anteriormente, presentaba un perfil de liberación *in vitro* en el que no más de aproximadamente 30% del principio activo resultaba liberado en 1 hora desde el inicio del experimento, aproximadamente 35% a 55% del principio activo resultaba liberado en 6 horas, no más de 80% del principio activo resultaba liberado en 12 horas, y no menos de 80% del principio activo resultaba liberado en 24 horas.

Además, la formulación se sometió a ensayo *in vivo*. Se comparó la farmacocinética de esta formulación con la de los productos comerciales Trittico® AC 150 mg en comprimidos CR administrados BID, y Desyrel® 100 mg comprimidos IR administrados TID en un estudio farmacocinético aleatorizado con entrecruzamiento en seres humanos. Se encontró que tras la administración de Formulación 1, las concentraciones plasmáticas de trazodona se incrementaban más gradualmente y las concentraciones plasmáticas pico de trazodona eran más bajas que las de cualquiera de los productos de referencia. La concentración plasmática media de trazodona medida en 18 pacientes se muestra en la figura 2. Los resultados indican que esta formulación proporciona una concentración plasmática terapéutica en aproximadamente 1 hora y proporciona una concentración sustancialmente constante de trazodona entre 1 hora y 24 horas. Las concentraciones plasmáticas de trazodona a las 24 horas eran similares a las alcanzadas tras la administración TID de Desyrel® y la administración BID de Trittico® AC.

Los experimentos *in vivo* demuestran que tras la administración oral de Formulación 1, tras un corto periodo para alcanzar concentraciones plasmáticas aceptables, las concentraciones plasmáticas de trazodona se mantuvieron en un nivel relativamente constante entre aproximadamente 1 hora después de la administración y por lo menos 24

horas después de la administración.

Ejemplo 2

- 5 Se preparó una segunda formulación de liberación sostenida que contenía 300 mg de trazodona (denominada Formulación 2) que presentaba la composición indicada en la Tabla 2.

Tabla 2 - Formulación 2

Ingredientes	Comprimido (mg)	Comprimido (%)
Excipiente CONTRAMID®	169	24,1
HCl de trazodona	300	24,1
Hidroxipropilmetilcelulosa K110M	105	15,0
Ácido alginico	105	15,0
Cloruro de cetilpiridinio	7	1,0
Dióxido de silicio coloidal	3,5	0,5
Estearilfumarato sódico	10,5	1,5
Total	700	10

10 La cinética de liberación *in vitro* de la Formulación 2 fue medida utilizando el procedimiento U.S.P. de palas descrito en el Ejemplo 1. El perfil de disolución *in vitro* (figura 3) muestra que en esta formulación no se había liberado más de aproximadamente 30% del principio activo en 1 hora tras el inicio del experimento, aproximadamente 35% a 55% del principio activo se había liberado en 6 horas, no más de 80% del principio activo se había liberado en 12 horas, y no menos de 80% del principio activo se había liberado en 24 horas.

15 También se evaluó la Formulación 2 *in vivo*. Los resultados obtenidos fueron sustancialmente los mismos cuando la Formulación 2 se comparó con Trittico® AC y Desyrel®. La concentración plasmática media de trazodona medida en 19 pacientes se muestra en la figura 4. Se encontró que, tras la administración de la Formulación 2, las concentraciones plasmáticas de trazodona se incrementaron hasta proporcionar una concentración terapéutica en aproximadamente 1 hora. Las concentraciones en plasma aumentaron hasta aproximadamente 6 horas tras la administración oral per a continuación disminuyeron gradualmente. La concentración en plasma de trazodona suministrada por la Formulación 1 fue más estable entre 1 hora y 24 horas que la suministrada por la Formulación 2.

Ejemplo 3

25 Se preparó una primera formulación de liberación sostenida de 150 mg que contenía trazodona (indicada como formulación 3) presentando la composición expuesta en la tabla 3.

30 Tabla 3 - Formulación 3

Ingredientes	Comprimido (mg)	Comprimido (%)
Excipiente CONTRAMID®	252	46,8
HCl de trazodona	150	27,8
Hidroxipropilmetilcelulosa K110M	126	23,4
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5
Estearilfumarato sódico	8	1,5
Total	540	100

35 La cinética de liberación *in vitro* de la Formulación 3 se midió utilizando el método U.S.P. de palas descrito en el Ejemplo 1. El perfil de disolución *in vitro* (figura 5) muestra que en esta formulación no se había liberado más de aproximadamente 30% del principio activo en 1 hora tras el inicio del experimento, aproximadamente 40% a 60% del principio activo se había liberado en 6 horas, no más de 80% del principio activo se había liberado en 12 horas, y no menos de 80% del principio activo se había liberado en 24 horas.

40 También se evaluó la Formulación 2 *in vivo*. La concentración plasmática media de trazodona medida en 18 pacientes se muestra en la figura 6. Se encontró que, tras la administración de la Formulación 3, las concentraciones plasmáticas de trazodona se incrementaron rápidamente hasta proporcionar una concentración terapéutica en aproximadamente 1 hora. Los resultados indican una concentración sustancialmente constante de trazodona entre 1 hora y 24 horas. Al igual que con la Formulación 1, lo anterior aparentemente muestra una cinética de liberación de orden cero entre 1 hora y 24 horas después de la administración oral.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación sostenida para la administración oral de una vez al día, comprendiendo la composición: aproximadamente 15% a aproximadamente 60% en peso de trazodona o un derivado de la misma seleccionado de entre las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, y aproximadamente 15% a aproximadamente 85% en peso de un excipiente de liberación controlada, en la que el excipiente de liberación controlada que comprende un almidón entrecruzado rico en amilosa, cuando es administrado a un mamífero permite que la trazodona o su derivado mantengan una concentración plasmática efectiva desde por lo menos aproximadamente una hora hasta por lo menos aproximadamente 24 horas después de la administración inicial.
2. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la concentración plasmática resulta efectiva en el tratamiento de la depresión en el mamífero.
3. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1 ó 2, en la que la concentración plasmática resulta efectiva en el tratamiento de un trastorno del sueño en el mamífero.
4. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición comprende hidrocloreto de trazodona.
5. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el excipiente de liberación controlada proporciona una concentración plasmática de trazodona entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml que permanece constante durante un periodo que se prolonga de aproximadamente una hora tras la administración hasta aproximadamente 24 horas.
6. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la composición comprende 150 mg de hidrocloreto de trazodona.
7. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 6, en la que la concentración plasmática de trazodona alcanzada una hora después de la ingestión es de entre aproximadamente 150 ng/ml y aproximadamente 500 ng/ml.
8. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la composición comprende 300 mg de hidrocloreto de trazodona.
9. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 8, en la que la concentración plasmática de trazodona una hora después de la ingestión es de entre aproximadamente 300 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml.
10. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición comprende desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de trazodona o de derivado de trazodona y desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de excipiente de liberación controlada.
11. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 10, en la que la composición comprende desde aproximadamente 35% a 50% en peso de trazodona o derivado de trazodona y desde aproximadamente 15% a 50% en peso de excipiente de liberación controlada.
12. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el almidón entrecruzado rico en amilosa comprende entre aproximadamente 65% y 75% en peso de amilosa y se encuentra entrecruzado con oxicleto de fósforo.
13. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 12, en la que el almidón entrecruzado rico en amilosa comprende cadenas laterales hidroxipropilo.
14. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 13, en la que el almidón entrecruzado rico en amilosa se encuentra gelatinizado.
15. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la composición comprende además un aditivo farmacéutico.
16. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 15, en la que el aditivo farmacéutico se selecciona de entre un agente ligante, un agente solubilizador, un agente acidificante, un agente formador de poros, un lubricante y un deslizante.
17. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el agente ligante es la

hidroxipropilmetilcelulosa.

18. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el agente solubilizador se selecciona de entre povidona y cloruro de cetilpiridinio.

19. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el agente acidificante es el ácido alginico.

20. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el agente formador de poros es la sacarosa.

21. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el lubricante es el estearilfumarato sódico.

22. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, en la que el deslizante es el dióxido de silicio coloidal.

23. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que el mamífero es una persona.

24. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de hidrocloreto de trazodona,

aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de almidón entrecruzado rico en amilosa,

aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de cloruro de cetilpiridinio,

aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso de ácido alginico, aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de estearilfumarato sódico, y hasta aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal.

25. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la composición se encuentra en forma de un comprimido.

26. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 25, en la que el comprimido está conformada en forma de un comprimido oblongo.

27. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 26, en la que el comprimido oblongo comprende aproximadamente 300 mg de trazodona.

28. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que está adaptada para la administración antes del momento de acostarse.

29. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 28, en la que la composición no proporciona sustancialmente somnolencia a una persona aproximadamente 8 horas después de la administración oral en comparación con las administraciones repetidas de una composición de trazodona de liberación inmediata.

30. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende 300 mg de hidrocloreto de trazodona, aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de un excipiente de liberación controlada, en la que tras la ingestión oral, la composición proporciona un área bajo la curva de concentración-tiempo equivalente a la dosis diaria disponible comercialmente de tres comprimidos de 100 mg de concentración de hidrocloreto de trazodona Desyrel®, en la que los tres comprimidos se administran durante 24 horas.

31. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende 150 mg de hidrocloreto de trazodona y aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de un excipiente de liberación controlada.

32. Composición farmacéutica de liberación sostenida según las reivindicaciones 1 a 31, para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño.

33. Composición farmacéutica de liberación sostenida para su utilización según la reivindicación 32, en la que el trastorno se trata para mejorar la estructura del sueño.

34. Composición farmacéutica de liberación sostenida para su utilización según la reivindicación 33, en la que la

composición se administra antes del momento de acostarse.

5 35. Composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, para su utilización en el tratamiento de la depresión, que comprende administrar una vez al día a una persona con depresión una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31.

36. Composición farmacéutica de liberación sostenida para su utilización según la reivindicación 35, en la que la composición se administra antes del momento de acostarse.

10 37. Utilización de una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión.

15 38. Utilización de una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de una composición que resulta útil para el tratamiento de la depresión.

39. Utilización de una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno del sueño.

20 40. Utilización de una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de una composición que resulta útil para el tratamiento de un trastorno del sueño.

FIG. 1

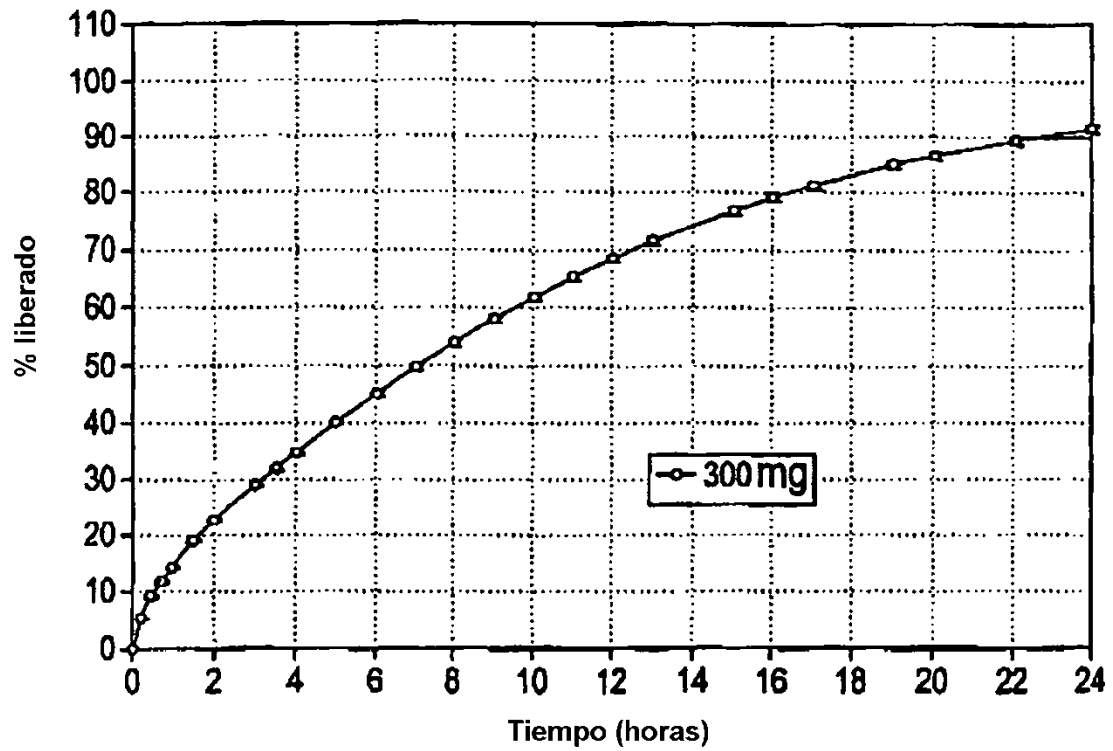


FIG. 2

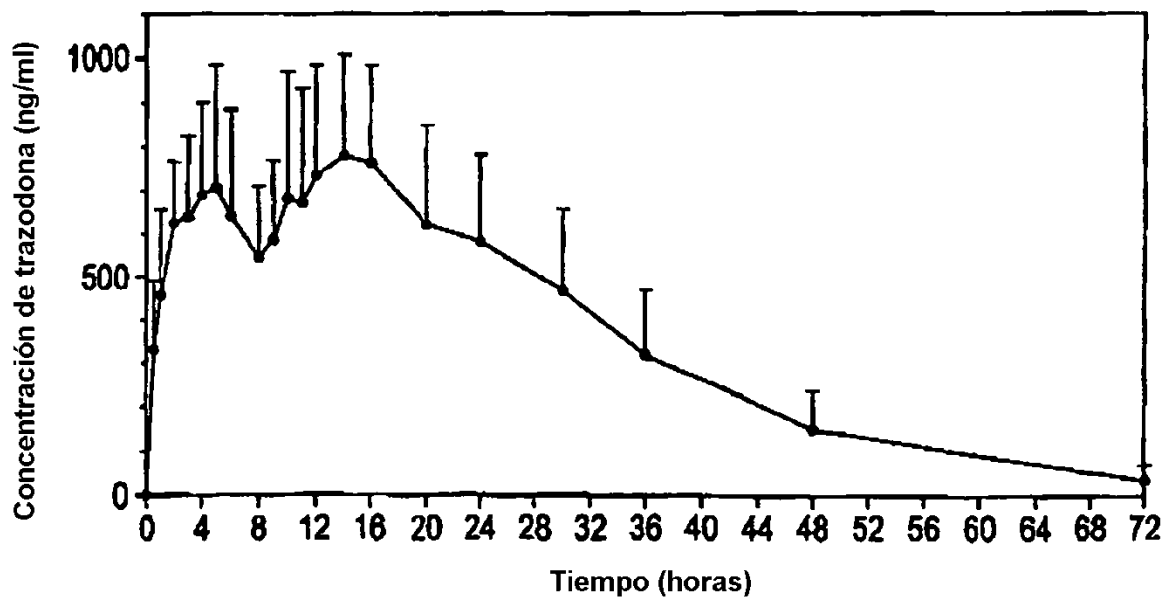


FIG. 3

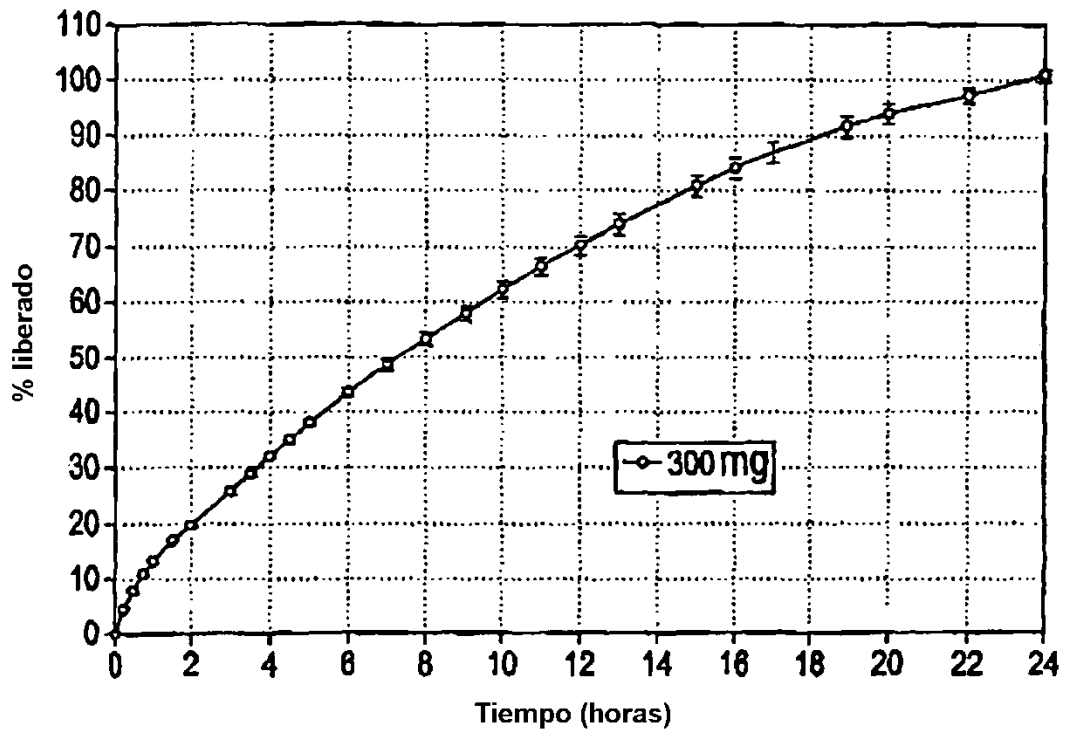


FIG. 4

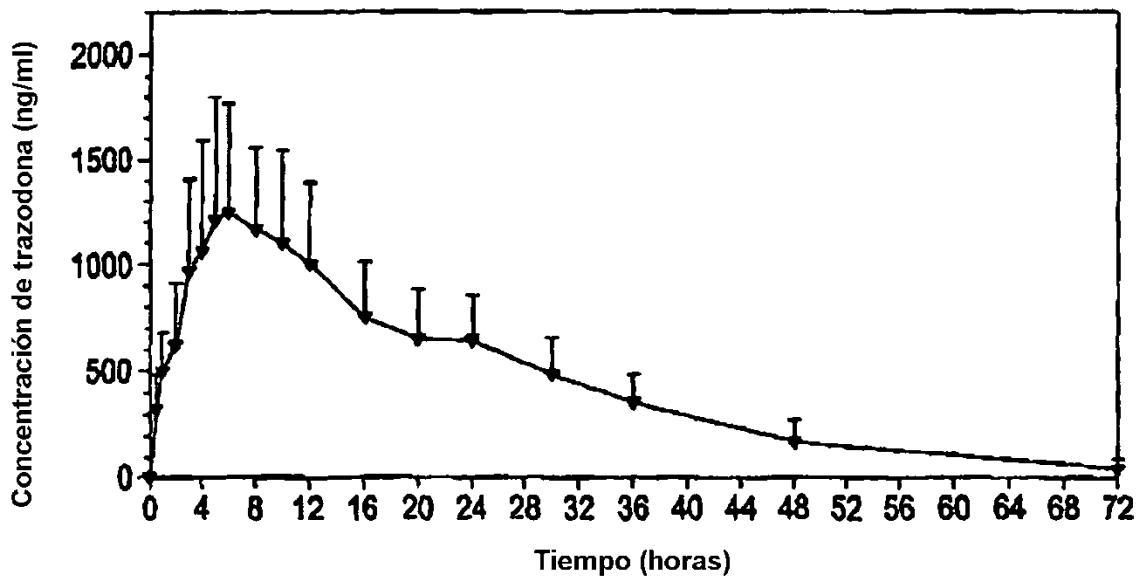


FIG. 5

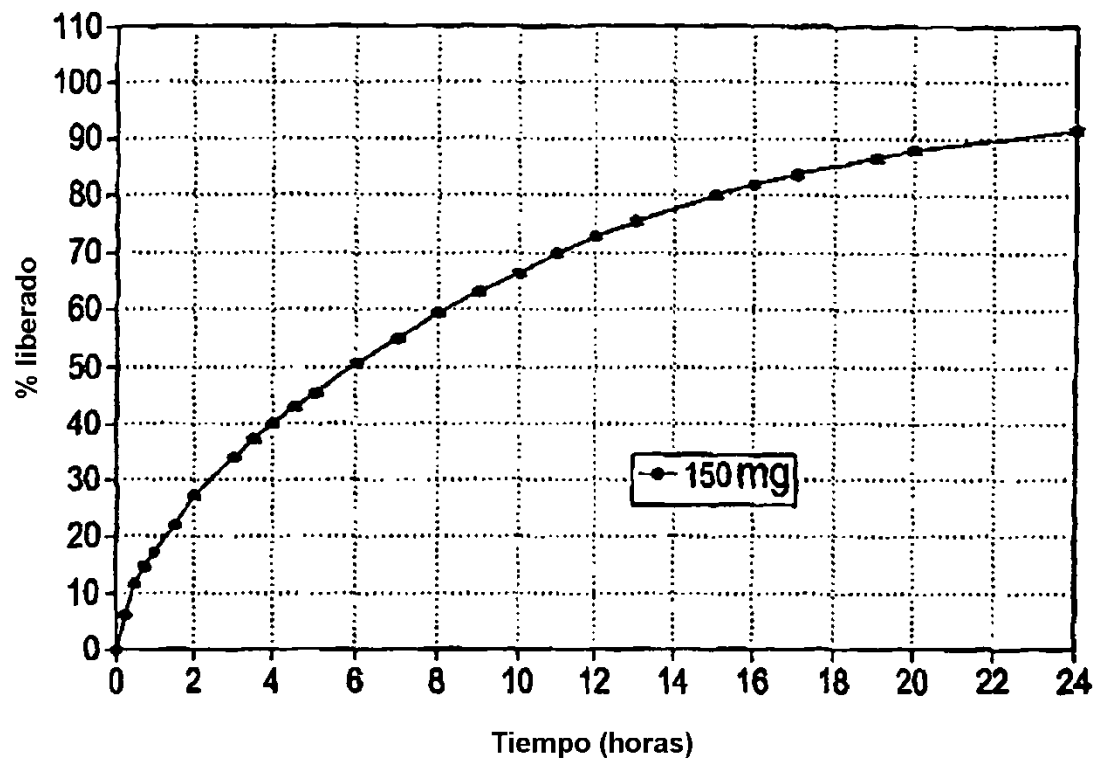


FIG. 6

