

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 022**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/62** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2010 PCT/US2010/002979**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11062614**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2010 E 10831895 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2501234**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para tratar los síntomas asociados con el trastorno de estrés postraumático con ciclobenzaprina**

30 Prioridad:

**20.11.2009 US 281661 P**

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

**09.01.2018**

73 Titular/es:

**TONIX PHARMA HOLDINGS LIMITED (100.0%)  
Canon's Court, 22 Victoria Street  
Hamilton, HM 12 , BM**

72 Inventor/es:

**LEDERMAN, SETH y  
HARRIS, HERB**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 649 022 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

Procedimientos y composiciones para tratar los síntomas asociados con el trastorno de estrés postraumático con ciclobenzaprina

5

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

**[0001]** La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento o prevención de síntomas asociados con el trastorno de estrés postraumático. De particular interés son las composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis muy baja de ciclobenzaprina, sola, o en combinación con un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

**[0002]** La ciclobenzaprina, o 3-(5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanamina, se aprobó por primera vez por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de Estados Unidos en 1977 para el tratamiento de espasmos musculares agudos de origen local. (Katz, W., y col., Cyclobenzaprine in the Treatment of Acute Muscle Spasm: Review of a Decade of Clinical Experience, *Clinical Therapeutics* 10:216-228 (1988)). La ciclobenzaprina también se ha estudiado en el tratamiento de la fibromialgia. En un estudio de 120 pacientes con fibromialgia, los que recibieron ciclobenzaprina (10 a 40 mg) durante un período de 12 semanas mejoraron significativamente la calidad del sueño y la puntuación del dolor. También hubo una reducción en el número total de puntos sensibles y rigidez muscular.

**[0003]** Además, se ha investigado la utilidad de una dosis muy baja de ciclobenzaprina como agente para mejorar la calidad del sueño, como profundizador del sueño, o para tratar trastornos del sueño. El régimen de dosificación muy bajo fue visto como particularmente útil en el tratamiento de trastornos del sueño causados por, exacerbados por o asociados con el síndrome de fibromialgia, fatiga prolongada, fatiga crónica, síndrome de fatiga crónica, un trastorno del sueño, un trastorno de dolor psicógeno, síndrome de dolor crónico (tipo II), la administración de un medicamento, enfermedad autoinmune, estrés o ansiedad o para tratar una enfermedad causada o exacerbada por trastornos del sueño, y síntomas de dicha enfermedad y trastorno de ansiedad generalizada. Ver Patentes de Estados Unidos n.º 6.395.788 y 6.358.944. Los trastornos del sueño es una característica central del trastorno de estrés postraumático (TEPT) que se incluye en dos tercios de los grupos de síntomas principales en el DSM-IV. Varias observaciones sugieren que los trastornos del sueño exacerbaban o prolongan el TEPT: (1) el trastorno del sueño en reacción al trauma es un marcador para el desarrollo del TEPT; (2) la severidad del TEPT establecido se correlaciona con la severidad del trastorno del sueño; (3) los despertares del sueño y las pesadillas son síntomas centrales; y (4) al menos un agente farmacológico (prazosin) que se dirige a el trastorno del sueño en el trastorno de estrés postraumático administrado al acostarse no solo mejora el sueño sino que también mejora el estado clínico global. Por lo tanto, es importante desarrollar nuevos procedimientos y composiciones farmacéuticas que atenúen las señales de excitación que interrumpen el sueño, reducen las pesadillas del TEPT y otras medidas de sueño alterado, y mejoran los síntomas globales del TEPT con efectos secundarios mínimos.

### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

**[0004]** En un aspecto, la invención es una composición para tratar un trastorno del sueño o un trastorno no relacionado con el sueño asociada con el trastorno de estrés postraumático (TEPT). El tratamiento comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz, en el que dicho tratamiento mejora o elimina los síntomas. La ciclobenzaprina se administra a una dosis entre 0,5 mg y 50 mg/día y preferentemente a una dosis muy baja de menos de 5 mg/día. El tratamiento puede implicar además la administración secuencial o concurrente de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Los fármacos ejemplares incluyen prazosin, sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram y escitalopram. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con intervención psicoterapéutica.

**[0005]** En otros aspectos, la invención sirve para prevenir el desarrollo (ya sea inicio, consolidación o perpetuación) de un síntoma de trastorno de estrés postraumático (TEPT) después de un evento traumático. El uso comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento dentro de ciertos intervalos de tiempo del

- evento traumático, una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz, en el que dicho tratamiento elimina o mejora el síntoma de TEPT. La ciclobenzaprina puede administrarse entre 0,5 mg y 50 mg/día, y preferentemente a una dosis muy baja de menos de 5 mg/día. El uso puede implicar además la administración secuencial o concurrente de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con intervención psicoterapéutica.
- 10 **[0006]** En un aspecto adicional, la invención es una composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico y un anticonvulsivo. La cantidad de ciclobenzaprina en la composición farmacéutica es preferentemente menor que 5 mg. También se describe un procedimiento para seleccionar una dosis eficaz de ciclobenzaprina para
- 15 administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento. El procedimiento comprende obtener una muestra genética de dicho ser humano e identificar el genotipo CYP3A, CYP1A2, CYP3A4 o CYP2G6 de dicho ser humano, por ejemplo, usando un chip génico o una técnica de PCR para identificar los alelos de uno o más de los genes. Diferentes alelos metabolizan la ciclobenzaprina a diferentes velocidades. Para individuos que tienen un alelo del citocromo identificado que metaboliza la ciclobenzaprina rápidamente, se administra una dosis más alta de
- 20 ciclobenzaprina. Para las personas que tienen una isoforma identificada que metaboliza la ciclobenzaprina lentamente, se administra una dosis más baja de ciclobenzaprina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 **[0007]** En un aspecto, la invención es una composición para tratar o prevenir el trastorno de estrés postraumático (TEPT) o uno de sus síntomas. La composición comprende administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz. El síntoma puede ser un trastorno del sueño o un trastorno no relacionado con el sueño.
- 30 **[0008]** El término "trastorno del sueño" cubre síntomas que incluyen dificultad para conciliar el sueño, despertar temprano por la mañana, pesadillas y sueño de baja calidad. La calidad del sueño ("trastorno del sueño") se puede determinar, entre otras cosas, preguntando al paciente si "nunca", "rara vez", "a menudo o habitualmente" o "siempre" se ha despertado cansado o no fresco. Las respuestas de "a menudo o generalmente" o "siempre"
- 35 pueden calificarse como positivas y otras respuestas como negativas. Los informes de los pacientes de bienestar o alivio de sensaciones de estar "zombis" o "volados", de la sensación de "agotamiento" y de la dificultad para concentrarse durante las horas de vigilia son indicadores de una mejor calidad del sueño o un sueño profundo y refrescante. Una escala de calificación utilizada habitualmente para evaluar la calidad del sueño es el Cuestionario de resultados funcionales del sueño (FOSQ), descrito en Weaver y col., (1997), An instrument to measure functional
- 40 status outcomes for disorders of excessive sleepiness 20(10):835-43.
- [0009]** El término "trastorno no relacionado con el sueño" cubre síntomas, incluidos los recuerdos angustiosos recurrentes e intrusivos del evento, que incluyen imágenes, pensamientos o percepciones; actuar o sentir como si el evento traumático fuera recurrente (incluye una sensación de revivir la experiencia, ilusiones,
- 45 alucinaciones y episodios de recuerdos retrospectivos disociativos, incluidos los que ocurren al despertar o cuando están intoxicados; intenso sufrimiento psicológico ante la exposición a señales internas o externas que simbolizan o se asemejan a un aspecto del evento traumático; reactividad fisiológica ante la exposición a señales internas o externas que simbolizan o se asemejan a un aspecto del evento traumático; evitación persistente de estímulos asociados con el trauma y entumecimiento de la capacidad de respuesta general (no presente antes del trauma)
- 50 según lo indicado por tres (o más) de los siguientes: (1) dificultad para conciliar o quedarse dormido, (2) irritabilidad o arrebatos de ira, (3) dificultad para concentrarse, (4) hipervigilancia o (5) una respuesta de sobresalto exagerado; síntomas persistentes de aumento de la excitación (no presente antes del trauma), como indican dos (o más) de los siguientes: dificultad para conciliar o quedarse dormido, irritabilidad o arrebatos de ira, dificultad para concentrarse, hipervigilancia, respuesta de sobresalto exagerado. Estos síntomas se miden habitualmente usando la Escala de
- 55 TEPT Administrada por el Médico (Blake y col., (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale. Journal of Traumatic Stress, 8, 75-90). También se describen metabolitos de ciclobenzaprina tales como CBP 10.11-trans-dihidriol, N-desmetil-2-hidroxiciclobenzaprina, 3-hidroxiciclobenzaprina, N-desmetilciclobenzaprina, N-óxido de ciclobenzaprina o un isómero quiral de estos metabolitos. Un profármaco de ciclobenzaprina es un derivado de ciclobenzaprina que se metaboliza in vivo en el agente activo. Los profármacos útiles de acuerdo con esta

descripción son aquellos que tienen sustancialmente la misma actividad o mejor que la ciclobenzaprina en el tratamiento o la prevención de los síntomas del TEPT. Los procedimientos para elaborar profármacos se conocen fácilmente en la técnica (por ejemplo, Balant, L. P., *Prodrugs for the Improvement of Drug Absorption Via Different Routes of Administration*, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 15:143-153 (1990); y Bundgaard, H., *Novel Chemical Approaches in Prodrug Design, Drugs of the Future* 16:443-458 (1991). Como se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de ciclobenzaprina para los fines de esta invención se refiere a la cantidad del compuesto que previene o alivia o elimina o interfiere con uno de los síntomas asociados con el TEPT. Un médico puede determinar fácilmente cuándo se previenen o se alivian o se eliminan los síntomas, por ejemplo, a través de la observación clínica de un sujeto, o mediante el informe de síntomas por parte del sujeto durante el curso del tratamiento. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de una ciclobenzaprina a administrar, teniendo en cuenta factores tales como el tamaño, peso, edad y sexo del sujeto, el grado de penetración o persistencia de la enfermedad y la gravedad de los síntomas, y la vía de administración. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada a un sujeto está entre 0,5 mg y aproximadamente 50 mg/día, entre 0.5 y aproximadamente 30 mg/día, o entre 1 mg y 20 mg/día. También se describen dosis más altas o más bajas. En una realización, la ciclobenzaprina se administra a una dosis muy baja para minimizar los efectos secundarios observados a dosis más altas. Las dosis muy bajas incluyen dosis de menos de 5 mg/día o menos de 2,5 mg/día. Incluso también se contemplan dosis más bajas. En general, la terapia con ciclobenzaprina puede llevarse a cabo de forma indefinida para aliviar los síntomas de interés y se puede cambiar la frecuencia de la dosis para tomarla según sea necesario. El período de tratamiento debe llevarse a cabo durante el tiempo que sea necesario para aliviar uno o más de los síntomas del TEPT y la ciclobenzaprina se debe administrar por la noche y a una dosis apropiada.

**[0010]** En otra realización de la invención, la ciclobenzaprina se administra en combinación con un fármaco que puede aliviar adicionalmente los síntomas del TEPT. Los medicamentos se pueden administrar de forma secuencial o concurrente con la ciclobenzaprina. Los medicamentos incluyen un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina incluyen, pero no se limitan a, bupropión (a una dosis entre aproximadamente 105 mg y 450 mg/día), citalopram (a una dosis entre aproximadamente 10 mg y 40 mg/día), desvenlafaxina (a una dosis entre aproximadamente 50 mg y 400 mg/día), duloxetine (a una dosis entre aproximadamente 40 mg y 120 mg/día), escitalopram (a una dosis entre aproximadamente 10 mg y 20 mg/día), fluoxetine (a una dosis entre aproximadamente 20 mg y 80 mg/día), fluvoxamina (a una dosis entre aproximadamente 100 mg y 300 mg/día), milnacipran (a una dosis entre aproximadamente 30 mg y 200 mg/día), paroxetina (a una dosis entre aproximadamente 20 mg y 50 mg/día), sertralina (a una dosis entre aproximadamente 50 mg y 200 mg/día), tradodona (a una dosis entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día) y venlafaxina (a dosis entre aproximadamente 75 mg y 225 mg/día), los anticonvulsivos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, carbamazepina (a una dosis entre aproximadamente 400 mg y 1200 mg/día), gabapentina (a una dosis entre dosis entre aproximadamente 900-1800 mg/día), lamotrigina (a una dosis entre aproximadamente 100 mg y 400 mg/día), oxcarbazepina (a una dosis entre aproximadamente 1200 mg y 2400 mg/día), pregabalina (a una dosis entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día), tiagabina (a una dosis entre aproximadamente 32 mg y 56 mg/día), topiramato (a una dosis entre aproximadamente 200 mg y 400 mg/día) y valproato (a una dosis entre aproximadamente 1200 mg y 1500 mg). Los antagonistas del receptor alfa-1-adrenérgico ejemplares incluyen, pero no se limitan a, prazosin administrado a una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg y 15 mg/día.

**[0011]** En otro aspecto, la invención se puede emplear para tratar o prevenir el desarrollo (ya sea la iniciación, la consolidación o la perpetuación) de un síntoma de TEPT después de un evento traumático. Un evento traumático se define como una experiencia personal directa que implica muerte real o amenaza de muerte o de una lesión grave, u otra amenaza a la integridad física de uno; o ser testigo de un evento que involucra muerte, lesión o una amenaza a la integridad física de otra persona; o enterarse de una muerte inesperada o violenta, daño grave o amenaza de muerte o lesión sufrida por un miembro de la familia u otra persona cercana. Los eventos traumáticos que se experimentan directamente incluyen, combate militar, asalto personal violento (asalto sexual, ataque físico, robo, atraco), secuestro, ser tomado como rehén, ataque terrorista, tortura, encarcelamiento como prisionero de guerra o en un campo de concentración, desastres naturales o provocados por el hombre, accidentes automovilísticos graves o el diagnóstico de una enfermedad que pone en riesgo la vida. Para los niños, los eventos sexualmente traumáticos pueden incluir experiencias sexuales inapropiadas para el desarrollo sin amenaza o violencia o lesiones reales. Los eventos presenciados incluyen, pero no se limitan a, observar la lesión grave o la muerte no natural de otra persona debido a asalto violento, accidente, guerra o desastre o presenciar inesperadamente un cadáver o partes del cuerpo. Los eventos experimentados por otros de los que uno se entera

incluyen: agresión personal violenta, accidente grave o lesión grave experimentada por un miembro de la familia o un amigo cercano; enterarse de la muerte repentina e inesperada de un miembro de la familia o un amigo cercano; o enterarse de que un hijo tiene una enfermedad que pone en peligro la vida. El trastorno puede ser especialmente severo o duradero cuando el factor estresante es de diseño humano (por ejemplo, tortura, violación). El inicio de un síntoma de TEPT ocurre inmediatamente después del evento traumático durante el cual aparecen los síntomas del TEPT y se vuelven cada vez más graves. Se cree que hay un tipo de proceso de "aprendizaje" o reforzamiento en el cual los recuerdos del trauma están arraigados en la mente. A medida que estos recuerdos se vuelven más fijos, los síntomas como los recuerdos retrospectivos y las pesadillas aumentan en gravedad y frecuencia. Se cree que las intervenciones durante este tiempo crítico pueden evitar que algunos pacientes desarrollen un TEPT completamente desarrollado. La consolidación de un síntoma de TEPT generalmente ocurre durante las semanas y meses posteriores a un evento traumático. Los recuerdos de ese evento de una persona se consolidan en recuerdos muy vívidos y concretos que se vuelven a experimentar con mayor frecuencia, ya sea como recuerdos retrospectivos o pesadillas. Durante este tiempo, los síntomas de hiperactividad y el comportamiento de evitación se vuelven cada vez más graves e incapacitantes. La perpetuación de un síntoma de TEPT ocurre una vez que los recuerdos traumáticos se consolidan, y los síntomas de reexperimentación (recuerdos retrospectivos y pesadillas) y los síntomas de hiperactividad se vuelven persistentes y se mantienen en un nivel que es funcionalmente incapacitante para el paciente.

**[0012]** Mediante la composición de la invención, las diferentes fases del desarrollo del TEPT se pueden tratar con una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina a diferentes intervalos de tiempo después del evento traumático. Por ejemplo, para tratar la fase de iniciación del TEPT, la ciclobenzaprina debe administrarse a un sujeto que lo necesite poco después del evento traumático, por ejemplo, dentro de la primera semana, dentro de la segunda semana, dentro de la tercera semana o dentro de la cuarta semana o más. Mientras que para tratar la fase de consolidación del TEPT, la ciclobenzaprina debe administrarse más tarde después del evento traumático y más tarde durante el desarrollo de los síntomas, por ejemplo, dentro del primer mes, dentro del segundo mes o dentro del tercer mes o más. Normalmente, para tratar la fase de perpetuación del TEPT, la ciclobenzaprina se administra 3 meses o más después del evento traumático, por ejemplo, dentro del tercer mes, dentro del cuarto mes, dentro del quinto mes o más. Como resultado del tratamiento con ciclobenzaprina en la fase de iniciación, consolidación o perpetuación, los síntomas del TEPT mejorarán o se eliminarán.

**[0013]** El uso comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada a un sujeto está entre 0,5 mg y aproximadamente 50 mg/día, entre 0.5 y aproximadamente 30 mg/día, o entre 1 mg y 20 mg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas. En una realización particular, la ciclobenzaprina se administra a una dosis muy baja para minimizar los efectos secundarios observados a dosis más altas. Las dosis muy bajas incluyen dosis de menos de 10 mg/día o menos de 5 mg/día o menos de 2,5 mg/día. Incluso también se contemplan dosis más bajas. En otra realización de la invención, la ciclobenzaprina se administra en combinación con un fármaco que puede aliviar adicionalmente los síntomas del TEPT. Los medicamentos se pueden administrar de forma secuencial o concurrente con la ciclobenzaprina. Los medicamentos incluyen un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina incluyen, bupropión (a una dosis entre aproximadamente 105 mg y 450 mg/día), citalopram (a una dosis entre aproximadamente 10 mg y 40 mg/día), desvenlafaxina (a una dosis entre aproximadamente 50 mg y 400 mg/día), duloxetina (a una dosis entre aproximadamente 40 mg y 120 mg/día), escitalopram (a una dosis entre aproximadamente 10 mg y 20 mg/día), fluoxetina (a una dosis entre aproximadamente 20 mg y 80 mg/día), fluvoxamina (a una dosis entre aproximadamente 100 mg y 300 mg/día), milnacipran (a una dosis entre aproximadamente 30 mg y 200 mg/día), paroxetina (a una dosis entre aproximadamente 20 mg y 50 mg/día), sertralina (a una dosis entre aproximadamente 50 mg y 200 mg/día), tradodona (a una dosis entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día) y venlafaxina (a una dosis entre aproximadamente 75 mg y 225 mg/día). Anticonvulsivos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, carbamazepina (a una dosis entre aproximadamente 400 mg y 1200 mg/día), gabapentina (a una dosis entre aproximadamente 900-1800 mg/día), lamotrigina (a una dosis entre aproximadamente 100 mg y 400 mg/día), oxcarbazepina (a una dosis entre aproximadamente 1200 mg y 2400 mg/día), pregabalina (a una dosis entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día), tiagabina (a una dosis entre aproximadamente 32 mg y 56 mg/día), topiramato (a una dosis entre aproximadamente 200 mg y 400 mg/día) y valproato (a una dosis entre aproximadamente 1200 mg y 1500 mg). Los antagonistas del receptor alfa-1-adrenérgico ejemplares incluyen, pero no se limitan a, prazosin administrado a una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg y 15 mg/día.

**[0014]** En un aspecto adicional, la descripción es una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico y un anticonvulsivo. Generalmente, la cantidad de ciclobenzaprina en la composición farmacéutica está entre 0.1 mg y aproximadamente 50 mg, entre 0.5 y aproximadamente 30 mg, o entre 1 mg y 20 mg. También se contemplan dosis más altas o más bajas. En una realización particular, la cantidad de ciclobenzaprina es muy baja para minimizar los efectos secundarios observados con cantidades mayores. Las cantidades muy bajas son de menos de 10 mg o menos de 5 mg o menos de 2,5 mg. Incluso también se contemplan cantidades más bajas. En otra realización de la invención, La ciclobenzaprina se combina con un medicamento que puede aliviar aún más los síntomas del TEPT. Los medicamentos incluyen un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Anticonvulsivos ejemplares incluyen carbamazepina (400 mg a 1200 mg), gabapentina (900 mg a 1800 mg), lamotrigina (100 mg a 400 mg), oxcarbazepina (1200 mg a 2400 mg), pregabalina (150 mg a 600 mg), tiagabina (32 mg a 56 mg), topiramato (200 mg a 400 mg) y valproato (1200 mg a 1500 mg). Un ejemplo de antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico incluye, pero no se limita a, prazosin en la cantidad de 0,5 mg a 15 mg. Un ejemplo de inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es escitalopram (en la cantidad de 10 mg y 20 mg).

**[0015]** Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis efectiva de ciclobenzaprina. Por ejemplo, se puede emplear la vía bucal, oral, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, sublingual, intranasal, intramuscular, intratecal y similares, según sea apropiado. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, tales como comprimidos ranurados, comprimidos recubiertos o comprimidos que se disuelven oralmente; películas delgadas, cápsulas recubiertas, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura), trociscos, grageas, dispersiones, suspensiones, soluciones, parches y similares, que incluyen formulaciones de liberación sostenida bien conocidas en la técnica. En una realización preferida, la forma de dosificación es un comprimido de disolución por vía oral o una película delgada.

**[0016]** Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación, y que no sea nocivo para el receptor. El vehículo farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar sobre la base de la vía de administración deseada, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Las composiciones farmacéuticas de la invención para administración parenteral pueden tomar la forma de una solución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa. En la preparación de composiciones farmacéuticas de la invención para administración parenteral, la ciclobenzaprina se puede mezclar con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado tal como agua, aceite (particularmente un aceite vegetal), etanol, soluciones salinas (por ejemplo, solución salina normal), dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, glicerol o glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas de la invención para administración parenteral preferentemente contienen una sal de ciclobenzaprina soluble en agua. También se pueden añadir agentes estabilizadores, agentes antioxidantes y conservantes a las composiciones farmacéuticas para administración parenteral. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorbutanol.

**[0017]** Al preparar composiciones farmacéuticas de la invención para administración oral, la ciclobenzaprina se puede combinar con uno o más ingredientes sólidos o líquidos inactivos para formar comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral adecuadas. Por ejemplo, la ciclobenzaprina se puede combinar con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un disolvente, carga, aglutinante, humectante, agente disgregante, retardante de solución, acelerante de absorción, agente humectante, agente absorbente o agente lubricante. En una realización, la ciclobenzaprina se combina con carboximetilcelulosa cálcica, estearato de magnesio, manitol o almidón, y se forma en comprimidos mediante procedimientos de formación de comprimidos convencionales.

**[0018]** Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para proporcionar una absorción bucal que incluye formulaciones de película delgada y comprimidos que se disuelven oralmente para proporcionar una absorción más rápida que la vía oral/gastrointestinal y evitar el metabolismo hepático de primer paso de la ciclobenzaprina por el citocromo P-450 3A4 como sustrato CYP3A. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada de la invención es capaz de liberar ciclobenzaprina en un sujeto en un inicio rápido, a fin de mantener una actividad farmacológica sustancialmente constante o deseada durante un período de tiempo determinado, reducir o eliminar el efecto de los alimentos durante absorción, y para proporcionar la eliminación del

fármaco y los metabolitos del cuerpo con una fase de eliminación terminal reducida.

**[0019]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada de ciclobenzaprina tras la administración de la composición a un sujeto. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada de la invención es capaz de liberar ciclobenzaprina en un sujeto a una velocidad deseada, a fin de mantener una actividad farmacológica sustancialmente constante o deseada durante un período de tiempo dado. Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto tal como un lípido o mezcla de lípidos, liposomas y/o microesferas que induce la liberación controlada de ciclobenzaprina en el sujeto tras la exposición a un determinado compuesto o condición fisiológica. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, activado por exposición a un determinado pH o temperatura, por exposición a un ambiente acuoso, o por exposición a enzimas.

**[0020]** La formulación de composiciones farmacéuticas de liberación controlada de la invención está dentro de las capacidades en la técnica. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas para su uso en la presente invención se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.674.533 (formas de dosificación líquidas), la patente de Estados Unidos n.º 5.591.767 (parche transdérmico de depósito de líquido), la patente de Estados Unidos No.5.120.548 (dispositivo que comprende polímeros hinchables), la patente de Estados Unidos n.º 5.073.543 (vehículo de gangliósido-liposoma), la patente de Estados Unidos n.º 5.639.476 (formulación sólida estable recubierta con un polímero acrílico hidrófobo). Las micropartículas biodegradables también se pueden usar para formular composiciones farmacéuticas de liberación controlada adecuadas para su uso en la presente invención, por ejemplo, como se describe en las patentes de Estados Unidos n.º 5.354.566 y 5.733.566. En una realización, las composiciones farmacéuticas de liberación controlada de la invención comprenden ciclobenzaprina y un componente de liberación controlada. Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto tal como un polímero, matriz polimérica, gel, membrana permeable, liposoma y/o microesfera que induce la liberación controlada de ciclobenzaprina en el sujeto tras la exposición a un compuesto o condición fisiológica determinados. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, activado por exposición a un determinado pH o temperatura, por exposición a un ambiente acuoso o por exposición a enzimas. Un ejemplo de un componente de liberación controlada que se activa por exposición a una determinada temperatura es un sol-gel. En esta realización, la ciclobenzaprina se incorpora en una matriz de sol-gel que es sólida a temperatura ambiente.

**[0021]** En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender ciclobenzaprina y componentes que forman micelas. Las micelas que contienen ciclobenzaprina en el estómago y el intestino delgado proximal facilitan la absorción. Un ejemplo de un componente micelar que se activa por exposición a una temperatura determinada se encuentra en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.761.903; 6.720.001; 6.383.471; 6.309.663; 6.267.985; y 6.248.363. En esta realización, se incorpora ciclobenzaprina en una cápsula de gel blando. Dichos componentes pueden imitar el aumento de la absorción denominado "efecto de los alimentos", y dichas formulaciones pueden proporcionar una absorción más predecible al eliminar el "efecto de los alimentos" de las fuentes dietéticas.

**[0022]** La composición de esta invención se puede administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la materia.

**[0023]** La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica del principio activo (es decir, ciclobenzaprina o un metabolito de la misma) en la prevención o el tratamiento de un ser humano variará con el tipo de aflicción, la gravedad de la aflicción del paciente y la vía de administración. La dosis y la frecuencia de la dosis también variarán según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. Sin embargo, la dosificación no será igual o superior a 5 mg por día. En una realización preferida, se administra una dosis a la hora de acostarse o hasta varias horas antes de acostarse para facilitar el logro de un sueño profundo y refrescante. La hora de dormir puede ser cualquier hora del día en que una persona se involucre en el período de sueño más extenso.

**[0024]** Cualquiera de las composiciones para su uso descritas anteriormente puede combinarse con una intervención psicoterapéutica para mejorar el resultado del tratamiento. De particular interés es la intervención psicoterapéutica dirigida a modificar recuerdos traumáticos reduciendo respuestas emocionales a recuerdos traumáticos, y que incluyen: intervención psicológica, terapia de comportamiento cognitivo y desensibilización y reprocesamiento de movimientos oculares, desensibilización sistemática, entrenamiento de relajación,

biorretroalimentación, terapia de procesamiento cognitivo, entrenamiento de inoculación de estrés, entrenamiento de asertividad, terapia de exposición, entrenamiento combinado de inoculación de estrés y terapia de exposición, terapia de exposición combinada y entrenamiento de relajación y terapia cognitiva. En cada caso, el objetivo de la intervención consiste en modificar los recuerdos traumáticos o reducir las respuestas emocionales a los recuerdos traumáticos.

**[0025]** Se puede usar una prueba farmacogenómica para medir el citocromo CYP3A4, CYP1A2, CYP3A y CYP2G6 para predecir el metabolismo de la ciclobenzaprina por parte de ciertos pacientes en la medicina personalizada. Por lo tanto, la invención es un procedimiento para seleccionar una dosis efectiva de ciclobenzaprina para administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento para corregir las variaciones en el metabolismo de la ciclobenzaprina. El procedimiento comprende obtener una muestra genética de dicho ser humano e identificar el genotipo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A o CYP2G6 de dicho ser humano, por ejemplo, usando un chip génico o una técnica de PCR, para identificar los alelos de uno o más de los genes. Diferentes alelos metabolizan la ciclobenzaprina a diferentes velocidades. Para individuos que tienen un alelo de citocromo identificado que metaboliza la ciclobenzaprina rápidamente, se administra una dosis más alta de ciclobenzaprina. Para individuos que tienen un alelo identificado que metaboliza la ciclobenzaprina lentamente, se administra una dosis más baja de ciclobenzaprina. La prueba genética se puede vender como un kit con el producto a los médicos/servicios de pruebas de laboratorio.

**[0026]** Para que esta invención se comprenda más completamente, se establecen los siguientes ejemplos. La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

#### EJEMPLOS

**25** Ejemplo 1: Formulación de comprimido

**[0027]** Una formulación oral típica para comprimidos recubiertos consiste en lo siguiente:

Cantidad de fórmula por comprimido (mg) ciclobenzaprina 1,0, lactosa 74,0, almidón de maíz 35,0, agua (por cada mil comprimidos) 30,0 ml, estearato de magnesio 1,0, almidón de maíz 25,0

**[0028]** El principio activo (ciclobenzaprina) se mezcla con la lactosa hasta que se forma una mezcla uniforme. La menor cantidad de almidón de maíz se mezcla con una cantidad adecuada de agua para formar una pasta de almidón de maíz. A continuación, esto se mezcla con la mezcla uniforme hasta que se forma una masa húmeda uniforme. El almidón de maíz restante se añade a la masa húmeda resultante y se mezcla hasta que se obtienen gránulos uniformes. A continuación, los gránulos se tamizan a través de una máquina de fresado adecuada, utilizando un tamiz de acero inoxidable de 1/4 de pulgada. Los gránulos molidos a continuación se secan en un horno de secado adecuado hasta que se obtiene el contenido de humedad deseado. Los gránulos secos a continuación se muelen a través de una máquina de fresado adecuada usando un tamiz de acero inoxidable de malla de 1/4. El estearato de magnesio a continuación se mezcla y la mezcla resultante se comprime en comprimidos de la forma, grosor, dureza y desintegración deseados.

**[0029]** Los comprimidos se recubren por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Por ejemplo, se pueden disolver 2,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa en 25 mg de agua desionizada. Se agita en esta solución una suspensión acuosa (10 mg) de 1,88 mg de talco, 0,5 mg de dióxido de titanio, 0,1 mg de óxido de hierro amarillo y 0,02 mg de óxido de hierro rojo. La suspensión de revestimiento se pulveriza sobre los comprimidos y los comprimidos recubiertos se secan durante la noche a 45°C.

**50** Ejemplo 2: Desarrollo de una formulación de cápsula de gel optimizada de VLD ciclo para el trastorno del sueño por TEPT.

**[0030]** Estamos desarrollando una novedosa cápsula de gel (KRL103) que emplea una mezcla específica de lípidos para formar micelas que contienen ciclobenzaprina que se espera acelere la absorción del GI, aumente la eficiencia de absorción (en el estómago y en el intestino delgado proximal); disminuya o elimine el efecto de los alimentos (que es del 20 % para la formulación de Amrix de ciclobenzaprina) y acelere la eliminación (ya que una menor absorción GI puede prolongar la fase de eliminación terminal en las formulaciones existentes). Se espera que la formulación de cápsula de gel dé como resultado una mayor precisión de la dosificación; una disminución del potencial de "resaca" matutina; y una inducción de sueño potencialmente más rápida.

Ejemplo 3: Estudio de dosis fija controlada con placebo y doble ciego aleatorizado de la formulación de cápsula de gelatina en el trastorno de estrés postraumático

**[0031]** Evaluaremos los efectos de KRL103 sobre la arquitectura del sueño, medidas subjetivas de la calidad del sueño, pesadillas y síntomas generales del TEPT en pacientes VA con TEPT persistente. Se comparará KRL103 con placebo durante un período de evaluación de 4 semanas, que incluirá tres noches de polisomnografía (PSG) y evaluaciones semanales de las calificaciones administradas por el médico y por el propio paciente. Los sujetos elegibles que cumplan con los criterios del DSM-IV para el TEPT se someterán a una evaluación inicial al final del lavado de la medicación. Después de la selección y la evaluación inicial, los pacientes elegibles serán aleatorizados 1:1 para recibir 3,5 mg de KRL103 o de placebo una vez al día a la hora de acostarse durante 4 semanas. Los síntomas del TEPT relacionados con el sueño se cuantificarán con los Patrones alternados cíclicos en sueño (CAPS) "sueños recurrentes angustiantes" y "sueño alterado", una Escala de despertares alterados sin pesadillas, la Escala de calificación de sueño de TEPT (PDRS), la Lista de verificación del TEPT civil (PCL-C) y la Impresión clínica global de mejora (CGI-I). El efecto de KRL103 sobre el sueño se evaluará tanto subjetivamente (CAPS) como objetivamente a través del uso de PSG durante la noche. El PSG se realizará en la selección antes del estudio, al valor basal, y en las semanas 2 y 4 (en el tratamiento). Los registros de sueño se puntuarán en condiciones ciegas en épocas de 30 segundos según los criterios convencionales de un lector central.

**[0032]** Estudios adicionales involucrarán al personal militar en servicio activo con TEPT en fase de consolidación y civiles con TEPT por traumatismos asociados con accidentes automovilísticos.

Ejemplo 4. Tratamiento de las alteraciones del sueño y las alteraciones no relacionadas con el sueño durante el inicio del trastorno de estrés postraumático.

**[0033]** Un paciente fue llevado a atención médica menos de una semana después de experimentar un evento significativamente traumático. El paciente inicia inmediatamente el tratamiento con ciclobenzaprina administrada por vía oral a una dosis de 1 a 4 mg administrada a la hora de acostarse sola o en combinación con sertralina o un alfa-bloqueante como prazosin. Durante los siguientes tres meses, el paciente experimenta pesadillas ocasionales y posiblemente recuerdos retrospectivos a la experiencia traumática. Sin embargo, estos no están asociados con el mismo grado de angustia psicológica y activación fisiológica como en el caso en pacientes no tratados. El sueño puede, hasta cierto punto, verse interrumpido por pesadillas, pero en general el sueño es sustancialmente de mejor calidad de lo que sería el caso en pacientes no tratados. Además, la fatiga diurna disminuye en comparación con los pacientes no tratados. Durante un intervalo de tiempo de tres meses, la frecuencia de las pesadillas o los recuerdos retrospectivos disminuye casi a cero. No se desarrollan conductas de evitación o síntomas de hiperactividad. El paciente puede funcionar en la línea basal, o cerca de ella, a lo largo de este proceso. Esto contrasta fuertemente con los pacientes no tratados que generalmente experimentan pesadillas frecuentes y recuerdos retrospectivos que están asociados con una angustia emocional muy fuerte. A los pocos meses del evento traumático, se desarrollan patrones de conducta evitativa e hiperactividad/hipervigilancia que contribuyen a un deterioro funcional significativo. El tratamiento con ciclobenzaprina durante la fase de inicio de la enfermedad atenúa en gran medida estos síntomas y permite que el paciente regrese a la línea de base.

Ejemplo 5. Tratamiento de trastornos del sueño y trastornos no relacionados con el sueño durante la consolidación del TEPT.

**[0034]** Un paciente acude a la atención médica dentro de uno a tres meses después de un evento traumatizante significativo. En este punto, el historial natural habitual de la enfermedad ha progresado hasta el punto en que los pacientes suelen experimentar pesadillas recurrentes asociadas con sus eventos traumáticos. Esto da como resultado un sueño altamente fragmentado, insomnio, despertar temprano por la mañana y fatiga diurna y deterioro cognitivo asociados. Además, los pacientes en esta etapa de la evolución de su trastorno tienen una constelación de síntomas diurnos que consisten en hiperactividad, hipervigilancia, sobresalto exagerado y otros signos de conductas de vigilancia hiperactiva. Además, en este punto los pacientes comienzan a participar en conductas de evitación tales que evitan activamente a las personas y circunstancias que pueden desencadenar recuerdos del evento traumático. Finalmente, los pacientes comienzan a experimentar la reexperimentación diurna de sus eventos traumáticos en forma de recuerdos retrospectivos. Los pacientes comenzaron con ciclobenzaprina en dosis de 1 a 4 mg administrados por vía oral al acostarse sola, o en combinación con sertralina o prazosin, experimentará mejoras significativas en todos los síntomas asociados con el sueño, incluyendo reducción de pesadillas, disminución de la angustia asociada con las pesadillas, menos insomnio y mejoras en la fatiga diurna y la función cognitiva. Además, los síntomas diurnos no asociados con el sueño se reducirán o eliminarán en gran medida. Estos incluyen hiperexcitación, hipervigilancia, sobresalto exagerado y comportamiento de evitación. Los

cambios en cada uno de estos dominios de síntomas producirán mejoras en el funcionamiento social y ocupacional.

Ejemplo 6. Tratamiento de trastornos del sueño y trastornos no relacionados con el sueño durante la perpetuación del TEPT.

5

**[0035]** En pacientes con TEPT bien establecido que ha estado presente durante más de tres meses. En este punto, la historia natural habitual de la enfermedad ha progresado hasta el punto en que los pacientes normalmente experimentan pesadillas recurrentes y recuerdos retrospectivos durante el día asociados con recuerdos muy vívidos del evento traumático. Esto da como resultado un sueño muy fragmentado, insomnio, despertar temprano por la

10 mañana y fatiga diurna y deterioro cognitivo asociados. Además, los pacientes en esta etapa de la evolución de su trastorno tienen una constelación de síntomas diurnos que consisten en hiperactividad, hipervigilancia, sobresalto exagerado y otros signos de conductas de vigilancia hiperactiva. Además, en este punto los pacientes comienzan a involucrarse en conductas de evitación tales que evitan activamente a personas y circunstancias que pueden desencadenar recuerdos del evento traumático. Finalmente, los pacientes comienzan a sufrir la reexperimentación

15 diurna de sus eventos traumáticos en forma de recuerdos retrospectivos. Los pacientes que iniciaron con ciclobenzaprina a dosis de 1 a 4 mg administrados por vía oral al acostarse sola, o en combinación con sertralina o prazosina, experimentarán mejorías significativas en todos los síntomas asociados con el sueño, incluyendo reducción de pesadillas, disminución de la angustia asociada con las pesadillas, menos insomnio y mejoras en la fatiga diurna y en la función cognitiva. Además, los síntomas diurnos no asociados con el sueño se reducirán o

20 eliminarán en gran medida. Estos incluyen hiperexcitación, hipervigilancia, sobresalto exagerado y comportamiento de evitación. Los cambios en cada uno de estos dominios de síntomas producirán mejoras en el funcionamiento social y ocupacional.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz, para su uso en un procedimiento para tratar el desarrollo de un  
5 síntoma de trastorno de estrés postraumático (TEPT), o el inicio de un síntoma de TEPT, o la consolidación de un síntoma de TEPT, o la perpetuación de un síntoma de TEPT después de un evento traumático que comprende administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento dicha composición farmacéutica, en el que dicho tratamiento elimina o mejora el síntoma de TEPT, en el que la cantidad terapéuticamente efectiva de ciclobenzaprina administrada se encuentra entre 0,5 mg y 50 mg/día.  
10
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada es inferior a 10 mg/día.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición  
15 farmacéutica se administra como un comprimido que se disuelve oralmente o como una formulación de película delgada.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista  
20 beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica es un comprimido que se disuelve oralmente o una formulación de película delgada.  
25
6. Una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno del sueño o un trastorno no relacionado con el sueño asociado con trastorno de estrés postraumático (TEPT) que comprende  
30 administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento dicha composición farmacéutica, en el que dicho tratamiento mejora o elimina el trastorno no relacionado con el sueño, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada se encuentra entre 0,5 mg y 50 mg/día.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada es inferior a 10 mg/día.  
35
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición farmacéutica se administra como un comprimido que se disuelve oralmente o como una formulación de película delgada.