

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 452**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2015 PCT/US2015/014393**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120006**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2015 E 15746152 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3102189**

54 Título: **Composición y método para ayudar a dormir**

30 Prioridad:

06.02.2014 US 201461936566 P

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**CHEN, LAN BO (50.0%)
184 East Emerson Road
Lexington, MA 02420, US y
SEQUENTIAL MEDICINE LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

CHEN, LAN BO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 452 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

Composición y método para ayudar a dormir

Antecedentes

- 5 En los pacientes que padecen interrupciones del sueño, se puede observar una clara distinción entre la capacidad de quedarse dormido y la capacidad de permanecer dormido el tiempo suficiente para sentirse descansado. La terapéutica farmacológica para el insomnio se centra típicamente en posibilitar que un paciente se quede dormido. La mayoría de los pacientes que toman pastillas para dormir se despiertan en mitad de la noche sin completar el ciclo de sueño de 8 horas. Hay una necesidad de fármacos que permitan a un paciente quedarse dormido y permanecer dormido durante un periodo de tiempo suficiente.

10 Compendio

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se describe a continuación una formulación de liberación controlada. La formulación incluye uno o más compuestos para ayudar a dormir, en donde la formulación se formula para liberar cada compuesto en un tiempo específico y una dosis específica en un sujeto después de que se administra la formulación al sujeto.

- 15 En una realización, la formulación se formula para dos a doce etapas de liberación, en donde cada etapa inicia la liberación de un compuesto o una combinación de compuestos en un sujeto en un punto de tiempo específico después de la administración de la formulación al sujeto. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre el inicio de cada etapa de liberación puede ser 0,5 a 23 horas. La primera etapa puede ser para la liberación inmediata de un compuesto o combinación de compuestos.

- 20 El compuesto o compuestos pueden seleccionarse del grupo que consiste en barbitúricos (p.ej., amobarbital (Amytal), pentobarbital (Nembutal), secobarbital (Seconal) y fenobarbital (Luminal)); benzodiazepinas (p.ej., clonazepam (Klonopin América del Norte; Rivotril Europa, Asia), diazepam (Valium), estazolam (Prosom), flunitrazepam (Rohypnol), lorazepam (Ativan), midazolam (Versed), nitrazepam (Mogadon), oxazepam (Serax), triazolam (Halcion), temazepam (Restoril, Normison, Planum, Tenox y Temaze), clordiazepóxido (Librium) y alprazolam (Xanax)); sedantes de "fármacos Z" no de benzodiazepinas (p.ej., eszopiclona (Lunesta), zaleplon (Sonata), zolpidem (Ambien) y zopiclona (Imovane, Zimovane)); antihistamínicos (p.ej., difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, mirtazapina y prometazina); componentes o extractos de plantas (de, p.ej., Duboisia hopwoodii, manzanilla, Prostanthera striatiflora, hierba gatera, kava (Piper methysticum), valeriana, cannabis y pasiflora (p.ej., Passiflora incarnata)); Validol; hidrato de cloral; trazodona; opiatos y opioides; Suvorexant (MK-4305, Merck & Co.); glutetimida; y ácido γ -hidroxibutírico.

- 30 En una realización, la formulación es un comprimido o cápsula para administración oral. El comprimido o cápsula puede contener una pluralidad de partículas, incluyendo cada partícula un núcleo de fármaco y una composición polimérica que encapsula el núcleo, en donde el núcleo de fármaco contiene el uno o más compuestos para ayudar a dormir.

- 35 También se describe un método para tratar el sueño alterado o el insomnio en un sujeto. El método incluye administrar la formulación descrita anteriormente a un sujeto que lo necesita.

Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la descripción a continuación. Otros rasgos, objetos y ventajas de las realizaciones serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

- 40 Se descubrió inesperadamente que administrar ciertos fármacos o combinaciones de fármacos secuencialmente puede tanto inducir como mantener el sueño en pacientes que tienen sueño alterado o insomnio. Esta estrategia extiende el tiempo de sueño a la vez que utiliza dosis de los fármacos más bajas que las recomendadas, lo que reduce el riesgo de adicción y otros efectos secundarios (p.ej., aletargamiento a la mañana siguiente).

Sueño alterado

- 45 Como se emplea en la presente memoria, el término "sueño alterado", "alteraciones del sueño" o "interrupción del sueño" hace referencia a una afección caracterizada por despertar con la sensación de no haber descansado, despertar en mitad de la noche, dificultad en volver a dormir después de despertar, dificultad en quedarse dormido, y/o despertar demasiado pronto. El estrés, una afección de la salud, el dolor, una medicación, el desfase horario y el ruido son algunos factores que pueden conducir al sueño alterado. El sueño alterado puede ser agudo (es decir, de corto plazo) o crónico en duración.

- 50 Un individuo con insomnio experimenta un sueño alterado frecuente y de larga duración, con aletargamiento diurno o angustia a pesar de tener la oportunidad y circunstancia adecuadas para dormir.

El sueño alterado puede tener diversas consecuencias negativas, tales como fatiga, falta de energía, reducción de la iniciativa, somnolencia diurna, cefalea tensional, síntomas gastrointestinales, irritabilidad, ansiedad, alteración del estado de ánimo, motivación reducida y deterioro en las funciones cognitivas (atención, concentración y memoria).

El que un sujeto tenga sueño alterado o bien insomnio puede ser determinado por un facultativo experto en la técnica.

5 Formulación de liberación controlada

En la presente memoria se describe una formulación de liberación controlada que contiene uno o más compuestos o composiciones para ayudar a dormir (p.ej., agentes sedantes o hipnóticos).

10 Tales compuestos o composiciones para ayudar a dormir incluyen, pero no se limitan a, barbitúricos (p.ej., amobarbital (Amytal), pentobarbital (Nembutal), secobarbital (Seconal) y fenobarbital (Luminal); benzodiazepinas (p.ej., clonazepam (Klonopin América del Norte; Rivotril Europa, Asia), diazepam (Valium), estazolam (Prosom), flunitrazepam (Rohypnol), lorazepam (Ativan), midazolam (Versed), nitrazepam (Mogadon), oxazepam (Serax), triazolam (Halcion), temazepam (Restoril, Normison, Planum, Tenox y Temaze), clordiazepóxido (Librium) y alprazolam (Xanax)); sedantes de "fármacos Z" no de benzodiazepinas (p.ej., eszopiclona (Lunesta), zaleplon (Sonata), zolpidem (Ambien) y zopiclona (Imovane, Zimovane)); antihistamínicos (p.ej., difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, mirtazapina y prometazina); componentes o extractos de plantas (de, p.ej., *Duboisia hopwoodii*, manzanilla, *Prostanthera striatiflora*, hierba gatera, kava (*Piper methysticum*), valeriana, cannabis y pasiflora (p.ej., *Passiflora incarnata*)); Validol; hidrato de cloral; trazodona; opiatos y opioides; Suvorexant (MK-4305, Merck & Co.); glutetimida; y ácido γ -hidroxibutírico. También pueden usarse en la formulación otros agentes sedantes o hipnóticos que tienen como diana receptores de neurotransmisores (p.ej., receptores de histamina, GABA y orexina).

20 En una realización, la formulación de liberación controlada se formula para liberar un compuesto/composición o una combinación de compuestos/composiciones para ayudar a dormir. La formulación libera el compuesto/composición o combinación de compuestos/composiciones en etapas múltiples (p.ej., 2 a 12 etapas). Cada etapa inicia la liberación del compuesto/composición o combinación de compuestos/composiciones en un tiempo específico después de la administración de la formulación.

25 Por ejemplo, la formulación puede liberar una primera dosis de un compuesto inmediatamente, liberar una segunda dosis del mismo compuesto 1 hora después de la liberación de la primera dosis, y liberar después una tercera dosis del compuesto 2 horas después de la liberación de la segunda dosis.

30 En una realización, la formulación de liberación controlada libera dos o más compuestos/composiciones o combinaciones de compuestos/composiciones para ayudar a dormir. La formulación libera los compuestos o composiciones en etapas múltiples (p.ej., 2 a 12 etapas). Cada etapa inicia la liberación de un compuesto/composición o combinación de compuestos/composiciones específicos en un tiempo específico después de la administración de la formulación a un sujeto.

35 Por ejemplo, la formulación puede liberar inmediatamente un primer compuesto, liberar un segundo compuesto 30 minutos después de la liberación del primer compuesto, y liberar después un tercer compuesto y un cuarto compuesto juntos 3,5 horas después de la liberación del segundo compuesto. En otro ejemplo, la formulación puede liberar un primer compuesto en el tiempo de 0, 2 horas, 4 horas y 6 horas, y un segundo compuesto en el tiempo de 1 hora, 3 horas, 5 horas y 7 horas.

40 El intervalo de tiempo entre el inicio de cada etapa de liberación puede ser 30 minutos a 23 horas (p.ej., 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 3,5 horas, 4 horas, 4,5 horas, 5 horas, 5,5 horas, 6 horas, 6,5 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12,5 horas, 13 horas, 15 horas, 20 horas, 22 horas y 23 horas). Cada etapa puede liberar una dosis de un compuesto en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg (p.ej., 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg y 100 mg).

45 La primera etapa de liberación puede ser una liberación inmediata, en la que la liberación de uno o más agentes activos se inicia poco después (p.ej., en el plazo de 30 minutos) de la administración de la formulación. La primera etapa de liberación puede ser también una liberación retardada.

La formulación de liberación controlada descrita anteriormente puede ser un comprimido (p.ej., una pastilla) o una cápsula (p.ej., una cápsula de corteza dura o un gel blando) para administración oral. También pueden usarse otras formulaciones tales como implantes y parches.

50 Los métodos para formular y preparar formulaciones de liberación controlada se conocen en la técnica. Véase, p.ej., Hong Wen y Kinam Park, 2010, *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, John Wiley & Sons, Inc. Por ejemplo, pueden diseñarse formulaciones de liberación controlada en base a mecanismos físicos particulares, p.ej., disolución, difusión, ósmosis e intercambio iónico.

55 En un sistema de disolución, un fármaco está rodeado por o distribuido en una composición polimérica (p.ej., una membrana polimérica o una matriz polimérica). El fármaco es liberado cuando la composición polimérica se disuelve.

Las propiedades de la composición polimérica, p.ej., espesor y velocidad de disolución, determinan la liberación del fármaco. En un sistema de difusión, el ingrediente activo tiene que difundirse a través de una composición polimérica (p.ej., una membrana polimérica o una matriz polimérica) para ser liberado. En una formulación basada en ósmosis, el fármaco está encapsulado por un revestimiento polimérico que se hincha y estalla por presión osmótica, liberando de este modo el fármaco. La formulación de intercambio iónico se basa en unir moléculas del fármaco a grupos iónicos. Las moléculas del fármaco son desplazadas después por otros iones y liberadas. La formulación de liberación controlada descrita en la presente memoria puede utilizar un mecanismo de liberación o una combinación de mecanismos de liberación.

En una realización, la formulación de liberación controlada descrita anteriormente puede ser un comprimido con núcleos o capas múltiples. Por ejemplo, el fármaco o combinación de fármacos para cada etapa de liberación puede estar rodeado por una capa polimérica. El fármaco o combinación de fármacos es liberado según se disuelve la capa.

En una realización, se emplea un sistema multiparticulado. En este sistema, cada uno de los compuestos activos es entregado en partículas múltiples (p.ej., pequeñas perlas o microesferas que varían de 0,05 a 3,00 mm en tamaño), exhibiendo cada partícula las características deseadas (p.ej., tiempo y velocidad de liberación). Por ejemplo, la formulación de liberación controlada descrita anteriormente puede incluir una pluralidad de partículas. Cada partícula contiene un núcleo que incluye un compuesto o combinación de compuestos para ayudar a dormir y una composición polimérica de liberación controlada (que contiene uno o más polímeros) que encapsula el núcleo. Las propiedades de la composición polimérica de liberación controlada en cada partícula determinan el perfil de liberación de fármaco de cada partícula. La formulación puede incluir partículas no revestidas para la liberación inmediata de un fármaco. Puede emplearse cualquiera de los mecanismos de liberación descritos anteriormente u otros (p.ej., disolución, difusión y ósmosis) en un sistema multiparticulado. La pluralidad de partículas puede ser encapsulada en una cápsula o comprimida en un comprimido para administración oral. Por ejemplo, una formulación de liberación de tres etapas puede contener tres tipos de partículas, cada tipo para cada etapa de liberación. Cada dosis de un fármaco para cada etapa de liberación es entregada por partículas múltiples.

Se conocen en la técnica polímeros naturales y sintéticos para formulaciones de liberación controlada. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, nucleótidos, alginato, chitosán, heparina, goma xantana, almidón, pectina, gelatina, carragenina κ/λ , hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(óxido de etileno), poloxámeros, plurónicos, polimetacrilato, celulosa, colágeno, nailon, poli(cianoacrilato de alquilo), polietileno, polietileno-co-acetato de vinilo, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropil-etilo), poli(metacrilato de metilo), poliuretano y silicona. Los polímeros disponibles en el mercado para aplicaciones farmacéuticas incluyen los polimetacrilatos EUDRAGIT®.

En una realización, la formulación de liberación controlada emplea un revestimiento entérico u otros revestimientos para retrasar la liberación del fármaco hasta que el fármaco alcance el intestino delgado o el colon. Retrasar la liberación del fármaco de esta manera también controlaría el tiempo de liberación del fármaco. Tales revestimientos se conocen en la técnica.

Cuando un compuesto o composición es liberado, se hace disponible para el cuerpo. Cada etapa de liberación puede tener una velocidad de liberación específica. Por ejemplo, una etapa puede tener un perfil de liberación pulsátil, en el que un fármaco es liberado rápida y completamente después de un periodo de no liberación. Una etapa también puede tener una velocidad de liberación de primer orden, en la que un fármaco es liberado a una velocidad de liberación decreciente. También puede emplearse una velocidad de liberación de orden cero, es decir, una velocidad de liberación constante. Una dosis entera (o una porción significativa de la misma) de un compuesto puede ser liberada en el plazo de un periodo corto o durante un periodo extenso. Por ejemplo, la formulación puede diseñarse para liberar al menos 50% (p.ej., más que 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) de una dosis de un compuesto en el plazo de 30 minutos del inicio de la liberación.

La formulación de liberación controlada también puede incluir uno o más excipientes farmacéuticos, p.ej., aglutinantes, plastificantes, lubricantes, diluyentes, cargas, agentes colorantes, agentes aromatizantes, fluidificantes y conservantes.

La formulación de liberación controlada puede administrarse a un paciente diariamente o según se necesite para inducir y mantener el sueño.

Ejemplos

Ejemplo 1: Una formulación de liberación de tres etapas

Una formulación, en forma de comprimido o cápsula, libera fármacos en tres etapas. En la primera etapa, se inicia la liberación de 50 mg de Benadryl inmediatamente después de la ingesta. En la segunda etapa, se inicia la liberación de 5 mg de Ambien 2-3 horas después del inicio de la liberación de Benadryl. 2-3 horas después del inicio de la segunda etapa, se inicia la liberación de 0,5 mg de Activan.

Ejemplo 2: Una formulación de liberación de tres etapas

Se formula una formulación, en forma de comprimido o cápsula, para iniciar la liberación inmediata de 50 mg de Benadryl, 10 mg de melatonina y 25 mg de Theanine tras la ingesta. 2 horas después, se inicia la liberación de 5 mg de Ambien. 3 horas después del inicio de la liberación de Ambien, se inicia la liberación de 0,5 mg de Activan y 1 mg de Xanax.

Ejemplo 3: Perfil de liberación in vitro de una formulación de liberación de tres etapas

Se fabricaron cápsulas de gelatina dura para liberar difenhidramina HCl (es decir, 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletanamina), zolpidem tartrato (es decir, N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida), y lorazepam (es decir, (RS)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona).

Las cápsulas se diseñaron para liberar los tres fármacos en una secuencia de etapas controlada por medio de revestimientos dependientes del pH: difenhidramina HCl no revestida para liberación inmediata, zolpidem revestido para liberación aproximadamente 2 horas después de la administración, y lorazepam revestido para liberación aproximadamente 4 horas después de la administración.

Cada cápsula contenía los siguientes agentes: (1) 50 mg de difenhidramina HCl no revestida; (2) 5 mg de zolpidem tartrato en forma multiparticulada revestido con EUDRAGIT® L30 D-55, que se disuelve a un pH por encima de 5,5 (con una liberación del fármaco la mitad de la máxima a pH 5,8 y una liberación máxima a pH 6,3); y (3) 0,5 mg de lorazepam en forma multiparticulada revestido con EUDRAGIT® L/S 12,5 (1:1), que se disuelve a un pH por encima de 6,5 (con una liberación del fármaco la mitad de la máxima a pH 7,2). Los revestimientos se seleccionaron para conseguir la liberación de zolpidem tartrato con vaciado gástrico y la liberación de lorazepam cuando el fármaco alcanza los intestinos.

Se ensayaron individualmente seis cápsulas en vasos de precipitados en cuanto a la liberación dependiente del pH de cada agente activo. Como se muestra en la Tabla 1, a pH 2, se liberó más que 89% de difenhidramina HCl en el plazo de 30 minutos, mientras que no se liberó ni zolpidem tartrato ni lorazepam. A pH 6,4, se liberó más que 71% de zolpidem tartrato, pero no lorazepam, en el plazo de 30 minutos. A pH 7,2, se liberó más que 70% de lorazepam en el plazo de 30 minutos.

Tabla 1. Liberación dependiente del pH de difenhidramina, zolpidem y lorazepam de cápsulas

Cáp. N.º	A los 30 min en pH 2 (A tiempo cero pH 2)			A los 150 min en pH 6,4 (A los 120 min cambió a pH 6,4)			A los 270 min en pH 7,2 (A los 240 min cambió a pH 7,2)		
	Dif	Zolp	Lora	Dif	Zolp	Lora	Dif	Zolp	Lora
1	93,4	0	0	98,0	76,4	0	99,9	91,0	81,3
2	89,8	0	0	100	68,2	0	100	98,7	77,2
3	98,2	0	0	99,9	79,4	0	99,8	99,1	80,1
4	98,7	0	0	100	76,2	0	99,1	100	83,2
5	96,8	0	0	100	71,3	0	100	97,6	70,2
6	97,3	0	0	99,9	80,1	0	99,2	99,1	72,1

Dif: difenhidramina
Zolp: zolpidem
Lora: lorazepam

Ejemplo 4: Estudio del sueño en perros

Las cápsulas descritas en el Ejemplo 3 anterior se ensayaron en perros en CARE Research en Fort Collins, Colorado. El patrón de sueño de los perros es polifásico. Cada episodio de sueño varía de unos minutos a aproximadamente 45 minutos. Los perros siguen un ritmo circadiano. Se quedan dormidos de vez en cuando durante el día pero obtienen la mayoría de su sueño necesitado durante la noche.

En el Día 1, cuatro perros Beagle normales, no tratados, se alojaron individualmente y se monitorizaron mediante cámaras de vídeo montadas por encima continuamente durante 24 horas.

En el Día 3, se alimentó cada perro por vía oral con una cápsula por la mañana, se alojó individualmente en la misma sala que en el Día 1, y se monitorizó mediante cámaras de vídeo montadas por encima continuamente durante 24 horas.

- 5 Se analizaron los vídeos grabados desde las 12 del mediodía hasta las 8 de la tarde en el Día 1 y el Día 3. Se midió el tiempo de cada episodio de sueño de cada perro, y se computó el tiempo de sueño total de cada perro en el curso de 8 horas. La Tabla 2 a continuación resume los resultados del ensayo.

Como se muestra en la Tabla 2, las cápsulas condujeron a un aumento significativo en el tiempo de sueño total en todos los cuatro perros Beagle tratados.

Tabla 2. Efectos de las cápsulas sobre el tiempo de sueño total en los perros Beagle.

N.º de perro	Tiempo de sueño total		Diferencia entre el Día 1 y el Día 3	
	Día 1 Placebo	Día 3 Tratado	Aumento (min)	% de aumento
1501	152 min	288 min	136 min	89,5%
1502	128 min	280 min	152 min	118,8%
1503	145 min	256 min	111 min	76,6%
1504	160 min	297 min	137 min	85,6%

- 10 Ejemplo 5: Estudio del sueño en sujetos humanos

Para estudios en seres humanos, se fabricaron cápsulas de gelatina dura idénticas a las descritas en el Ejemplo 3, excepto que el lorazepam fue revestido con EUDRAGIT® L 12,5 en lugar de EUDRAGIT® L/S 12,5 (1:1) para compensar las ligeras diferencias entre los pH gastrointestinales de los perros y los seres humanos. El EUDRAGIT® L 12,5 se disuelve a un pH por encima de 6,0.

- 15 Se prevé que, después de la administración de las cápsulas a los sujetos humanos, la difenhidramina se liberaría inmediatamente y sería efectiva durante hasta 4 horas. El zolpidem se liberaría aproximadamente 2 horas después de la administración y alcanzaría su t_{max} (es decir, el tiempo hasta la concentración máxima en el plasma) aproximadamente 2 horas más tarde. El lorazepam se liberaría aproximadamente 4 horas después de la administración de las cápsulas y alcanzaría su t_{max} aproximadamente 6 horas después de la administración.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de liberación controlada, que comprende compuestos para ayudar a dormir, compuestos que son un antihistamínico, una benzodiazepina y un sedante no de benzodiazepina, en donde la formulación se formula para la liberación inmediata en una primera etapa de un antihistamínico, la liberación en una segunda etapa de una benzodiazepina que se inicia 2-3 horas después del inicio de la primera etapa, y la liberación en una tercera etapa de un sedante no de benzodiazepina que se inicia 2-3 horas después del inicio de la segunda etapa.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el antihistamínico es difenhidramina HCl, la benzodiazepina es zolpidem tartrato, y el sedante no de benzodiazepina es lorazepam.
- 10 3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación contiene difenhidramina HCl, zolpidem tartrato y lorazepam como los únicos tres compuestos activos.
4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la formulación contiene de 0,01 mg a 100 mg de cada uno de los compuestos.
- 15 5. Una formulación de liberación controlada, que comprende compuestos para ayudar a dormir, compuestos que son difenhidramina HCl, zolpidem tartrato y lorazepam, como los únicos ingredientes activos, en donde la formulación se formula para liberar cada compuesto en un tiempo específico y una dosis específica en un sujeto después de que se administra la formulación al sujeto.
6. La formulación de la reivindicación 4 o 5, en donde la formulación contiene 50 mg de difenhidramina HCl, 5 mg de zolpidem tartrato y 0,5 mg de lorazepam.
- 20 7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la formulación es un comprimido o cápsula para administración oral.
8. La formulación de la reivindicación 7, en donde la formulación es un comprimido de capas múltiples o núcleos múltiples.
- 25 9. La formulación de la reivindicación 6, en donde la formulación es un comprimido o cápsula que contiene una pluralidad de partículas, incluyendo cada partícula un núcleo de fármaco y una composición polimérica que encapsula el núcleo, en donde el núcleo de fármaco contiene zolpidem tartrato o lorazepam.
- 30 10. La formulación de la reivindicación 9, en donde la composición polimérica incluye un polimetacrilato.
11. La formulación de la reivindicación 9 o 10, en donde el núcleo de fármaco que contiene zolpidem tartrato está encapsulado por una primera composición polimérica y el núcleo de fármaco que contiene lorazepam está encapsulado por una segunda composición polimérica, teniendo la primera composición polimérica un pH de disolución por encima de 5,5 y teniendo la segunda composición polimérica un pH de disolución por encima de 6 o 6,5.
12. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento del sueño alterado o el insomnio en un sujeto que lo necesita.