56

52

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-**SANOFI-SYNTHELABO**.-Solicitud de Patente de Invención para **"FORMAS DE DOSIFICACION DE LIBERACION CICLICA DUAL DE HIPNOTICOS DE CORTA ACCION O UNA SAL DEL MISMO"**.-Clase A.61.-Expediente número **00-048.052**.-

1. Me refiero a la solicitud arriba nombrada de 27 de Junio de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado de 17 de Agosto del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud europea número 99401605,3 de 28 de Junio de 1999, junto con su traducción correspondiente a la totalidad de dicho documento.

50

53

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

54

TRADUCCION No. 257

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. CERTIFICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION ***FORMAS DE DOSIFICACION CON LIBERACION DUAL RETARDADA QUE COMPRENDEN UN HIPNOTICO DE ACCION CORTA O UNA SAL DEL MISMO***

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICADO

Los documentos anexos a esta certificación están conformes con la versión inicialmente presentada de la solicitud de patente europea especificada en la página siguiente.

Solicitud de Patente No.

99401605.3

El presidente de la Oficina europea de Patentes.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 20/09/00

55

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

PAGINA 2 DE LA CERTIFICACION

Solicitud No.: 99401605.3

Fecha de Registro: 28/06/99

Solicitante: Sanofi-Synthélabo
75013 París
FRANCIA

Título de la Invención:

Formas de dosificación con liberación dual retardada que comprenden un hipnótico de acción corta o una sal del mismo

Prioridades reivindicadas:

País (en blanco) **Fecha**(en blanco) **Número de Registro:** (en blanco)

Clasificación Internacional de las Patentes:

A61K9/50

Estados contratantes designados en la fecha de registro:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Observaciones: (en blanco)

56

FORMAS DE DOSIFICACION CON LIBERACION DUAL RETARDADA QUE COMPRENDEN UN HIPNOTICO DE ACCION CORTA O UNA SAL DEL MISMO

SANOFI-SYNTHELABO

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación cíclica dual que comprenden hipnóticos de corta acción o sus sales.

Los hipnóticos de corta acción pueden pertenecer a todas las clases terapéuticas:

- compuestos de la clase terapéutica de las pirazolopirimidinas, tales como zaleplon,
- compuestos de la clase terapéutica de las ciclopirrolonas, como la zopiclona y sus enantiómeros tales como la (*R*)-zopiclona,
- compuestos de la clase terapéutica de las benzodiazepinas, tales como triazolam, temazepam o brotizolam,
- compuestos de la clase terapéutica de las fenotiacinas, tales como la alimemacina o su tartrato,
- compuestos de la clase terapéutica de las imidazopiridinas, tal como zolpidem.

Una de las sales preferidas de zolpidem es zolpidem hemitartrato.

Hasta hoy, de acuerdo con la rapidez de acción de este tipo de sustancias activas, sólo se desarrollaron formas de dosificación de liberación inmediata, que se desintegran rápidamente en el tracto gastrointestinal, se disuelven en el fluido del tracto gastrointestinal y sufren una absorción sistémica, donde el hipnótico de corta acción, denominado en

adelante "la droga", puede ejercer su efecto farmacológico e inducir el sueño del paciente.

Las nuevas formas de dosificación de acuerdo con la presente invención permiten, antes que nada, la obtención rápida de hipnótico de corta acción en suficiente nivel en sangre luego de la administración para inducir el sueño, y luego un segundo impulso que libera hipnótico de corta acción luego de un tiempo fijo a partir de la administración, a los fines de mantener el sueño.

Por lo tanto, como primer objeto, la presente invención provee formas de dosificación de liberación cíclica dual que comprenden hipnóticos de corta acción o sus sales adaptadas para liberarse durante un período predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución, caracterizadas porque comprenden dos impulsos de liberación, el primero inmediato y el segundo diferido en un período fijo.

La "cantidad total de droga" se refiere a la cantidad en peso de la droga comprendida en la forma de dosificación total de acuerdo con la invención.

La porción de liberación inmediata del perfil (impulso inicial) se define como aquella proporción de la droga que se disuelve en 30 minutos en un test de disolución *in vitro* adecuado. Un test de disolución adecuado es, por ejemplo, uno de los métodos descriptos en el ejemplo 1: método en el cual la medición se lleva a cabo con el aparato de paleta

giratoria de la farmacopea europea, a una velocidad de agitación de 50 rpm, en un buffer acuoso a un pH comprendido entre 1 y 7,5 a 37°C, o variaciones de éste, como conoce bien el especialista.

La proporción de droga disuelta durante este impulso es la proporción de la cantidad total de droga que se disuelve en 30 minutos. En una forma de realización ventajosa de las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención, el 90% o más de la parte de la droga asignada al impulso inicial se disuelve en 20 minutos y más preferentemente en 15 minutos. Esta forma de realización es especialmente ventajosa en el caso de formas de dosificación que comprenden zolpidem o una sal del mismo.

La porción de liberación diferida del perfil es la parte de la disolución que se produce luego de los 30 minutos, medidos en un test de disolución *in vitro* adecuado, tal como se describe en el ejemplo 1.

La porción de liberación diferida del perfil es el definida por el porcentaje liberado en los tiempos T_1 and T_2, definidos como sigue.

T_1 describe el comienzo del segundo impulso, de liberación diferida, y se define como el tiempo necesario para la liberación del 10% de la droga asignada a la porción de liberación diferida del perfil.

T_2 describe la finalización del impulso de liberación

diferida, y se define como el tiempo necesario para la liberación del 85% de la droga asignada a la porción de liberación diferida del perfil.

La liberación del impulso de liberación diferida puede ser menos rápida que la del impulso de liberación inmediata. Por ejemplo, el período (T_2-T_1) puede durar entre 30 y 200 minutos.

Además, el impulso de liberación diferida puede comenzar entre 50 minutos y 200 minutos luego del comienzo de la disolución, y preferentemente entre 60 y 150 minutos, período que se define como el "tiempo fijo".

De hecho, la liberación diferida debe completarse en un momento posterior a la administración que sea compatible con el tiempo de sueño deseado, y el tiempo requerido para la eliminación de la droga del cuerpo humano en un nivel lo suficientemente bajo, aproximadamente 8 horas después de la administración. En vista de ello, T_2 se encuentra entre 2 y 6 horas y preferentemente entre 2,5 y 5 horas.

El impulso de liberación inmediata puede liberar entre el 40 y el 70% de la cantidad total de la droga.

Un ejemplo de dicho perfil de liberación *in vitro* puede verse en la figura 1, donde el 60% de la cantidad total de droga se libera durante el impulso de liberación inmediata, y el segundo impulso de liberación diferida se produce a los 90 minutos (T_1) siendo el tiempo T_2 igual a 150 minutos.

Como segundo objeto, la presente invención provee formas de dosificación de liberación cíclica dual de hipnóticos de corta acción o sus sales, caracterizadas porque comprenden dos tipos de entidades de drogas farmacéuticas: una entidad de liberación inmediata y una entidad de liberación diferida. La droga disuelta durante el impulso inicial de liberación inmediata (antes de los 30 minutos) está contenida dentro de la entidad de liberación inmediata y la que se libera con el segundo impulso, de liberación diferida (que comienza luego del tiempo fijo) está contenida en la entidad de liberación diferida.

Se pueden retener en la formulación pequeñas cantidades de la droga en una formulación de liberación rápida y así liberarse en un momento posterior a los 30 minutos contados desde el comienzo de la disolución, y por lo tanto se incluyen en la parte de liberación diferida del perfil. Similarmente, pequeñas cantidades de la droga incorporada en la entidad farmacéutica de liberación prolongada pueden ser liberadas antes de los 30 minutos, formando así parte de la porción de liberación inmediata del perfil.

De acuerdo con la presente invención, la proporción de la droga contenida dentro de la entidad de liberación inmediata y disuelta dentro de los 30 minutos es de por lo menos el 90%. Y la proporción de la droga contenida dentro de la entidad de liberación diferida y liberada dentro de los 30

minutos está comprendida entre el 0 y el 20%, y preferentemente entre el 0 y el 5%.

Entre las formas de dosificación que pueden satisfacer los requisitos de un perfil de liberación cíclica dual y comprender los dos tipos de entidades farmacéuticas arriba definidas, pueden citarse las siguientes: cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos con recubrimiento múltiple.

La entidad de liberación inmediata en la presente invención se entenderá como una unidad farmacéutica de liberación inmediata única, como por ejemplo un comprimido o pellet de liberación inmediata, o varias de dichas unidades formuladas en una cápsula o comprimido; como matriz de liberación inmediata en un comprimido; como capa de liberación inmediata, que puede ser incorporada en un comprimido multicapas; como capa de recubrimiento de liberación inmediata en un comprimido o pellet de múltiples capas.

La entidad de liberación diferida de la presente invención se entenderá como una unidad farmacéutica de liberación diferida tal como, por ejemplo, un comprimido o pellet de liberación diferida, o varias de dichas unidades formuladas en una cápsula o comprimido; como un núcleo de liberación diferida o una capa de recubrimiento de liberación diferida en un comprimido de capas múltiples; como pellets de

liberación diferida dentro de un comprimido que se desintegre.

Las formas de dosificación en las que la entidad de liberación inmediata y la entidad de liberación diferida se administran simultánea pero separadamente también están cubiertas por la presente invención.

La cantidad total de hipnótico de corta acción contenida en las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención depende de la droga individual.

Por ejemplo, las formas de dosificación de acuerdo con la invención contienen habitualmente entre 10 y 30 mg de zaleplon o entre 7,0 y 15 mg de zopiclona.

De la misma forma, las formas de dosificación de acuerdo con la invención contienen habitualmente entre 4 y 16 mg de zolpidem como base de zolpidem, y preferentemente entre 6 y 12 mg de zolpidem como base de zolpidem. El zolpidem puede ser incorporado como la base, o como sal farmacéuticamente aceptable de zolpidem. Entre las formas de dosificación que comprenden una sal de zolpidem en lugar de la base de zolpidem, de acuerdo con la invención, se prefieren especialmente las que contienen zolpidem hemitartrato.

En formas de realización ventajosas, las formas de dosificación pueden ser formuladas de modo de obtener una disolución independiente del pH en el segundo impulso de liberación. La forma preferida de lograr dicha disolución en

el caso de un hipnótico básico de corta acción, como zolpidem, zopiclona o zaleplon, es la de agregar un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en la forma de dosificación, de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se prefieren dichas formas de dosificación.

Estos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, entre el ácido maleico, tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, adípico o succínico y sus sales ácidas cuando éstas existan, en forma de racematos o isómeros, cuando éstos existan. De acuerdo con la invención, los ácidos especialmente preferidos son el tartárico, fumárico, cítrico y succínico y sus sales ácidas.

A continuación se describen varias formulaciones, que no limitan el alcance de la presente invención y la ilustran:

(1) una mezcla de partículas de liberación inmediata y de liberación diferida de tamaño de 0,2 - 2 mm, conocidas variadamente como pellets, perlas, gránulos o esferoides, dentro de una cápsula:

Las perlas, pellets, gránulos o esferoides pueden ser fabricados mediante cualquiera de los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica: granulación en una granuladora de alta velocidad, extrusión seguida por esferoidización, recubrimiento gradual de una esfera de azúcar consistente en azúcar o celulosa microcristalina o

manitol o cualquier otra sustancia farmacéuticamente inerte, con una mezcla que contenga la droga, etc.

Una parte de las pellets, gránulos o esferoides se recubre luego para la liberación diferida como se describe a continuación. El recubrimiento debe ser impermeable a la droga al ponerse en contacto con un fluido acuoso, pero volverse permeable a la droga luego de un período adecuado como se describe previamente, como resultado de la erosión del recubrimiento, o por aumento de la permeabilidad del recubrimiento, por ejemplo a causa de la formación de poros acuosos, o por rotura de la película, que puede obtenerse por medio de:

(i) un recubrimiento que contenga uno o más polímeros impermeables al agua y a las moléculas de droga, tal como etilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio Tipo B, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polivinil cloruro, polivinilacetato y uno o más polímeros que sean permeables al agua, tales como hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietilcelulosa, copolimero de metilcelulosa amonio metacrilato Tipo A, regulándose la composición de la mezcla a fin de permitir la hidratación gradual de la película y un perfil de disolución de liberación diferida.

(ii) un recubrimiento que contenga una mezcla de polímeros como en (i) que sean físicamente incompatibles entre sí (inmiscibles). Un ejemplo de dicha mezcla es la de

los copolímeros de etilcelulosa y metacrilato con grupos de amonio cuaternario (copolímero de amonio metacrilato Tipo A o B).

(iii) un recubrimiento erosionable hidrófobo, consistente en una cera tal como la cera de carnauba, glicerilbehenato, o aceite de ricino hidrogenado. Este puede mezclarse con uno o más diluyentes insolubles tales como fosfato dihidrogenado de calcio o talco. Puede ser aplicado como la cera fundida, por ejemplo en un aparato de recubrimiento de lecho fluido.

De acuerdo con una forma de realización preferida, en el caso en que uno o más de los polímeros de recubrimiento sea un copolímero de amonio metacrilato, se agrega al núcleo un tensioactivo catiónico, o un tensioactivo anfótero o zwitteriónico adecuado.

El tensioactivo se distribuye dentro del recubrimiento, y a un nivel dado, provoca un cambio brusco en las propiedades de las peliculas, causando una liberación repentina y rápida.

Esta forma de realización en particular tiene la ventaja que el impulso diferido se acelera y brinda una liberación sustancialmente más completa de la sustancia activa que en el caso de las pellets, gránulos o esferoides recubiertos con copolímero de metacrilato sin tensioactivos en sus núcleos.

Los ejemplos de dichos tensioactivos catiónicos son

trimetil-dimiristoil-amonio propano, dimetil-dioctadecil-amonio bromuro, trimetil-cetil-amonio bromuro (CTAB), dimetil-didodecil-amonio bromuro (DDAB(12)), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cetramida.

Los ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos son las N-alquilbetaínas, las C-alquilbetaínas, las N-alquilamidobetaínas tales como cocamidopropilbetaína, las N-alquilglicinas y las fosfatidilcolinas o lecitinas.

Este método se emplea en el caso de los ejemplos 2, 3 y 5.

En el caso en que el recubrimiento sea una cera hidrófoba, pueden incluirse en la formulación uno o más tensioactivos no iónicos, en el núcleo, a los fines de promover la disolución y erosión de la película.

El núcleo puede contener otras sustancias reconocidamente necesarias o ventajosas para la formulación farmacéutica de acuerdo con el especialista en la formulación farmacéutica, en particular un ácido orgánico para mantener constante el pH en el interior de la pellet.

(2) Una mezcla de partículas de liberación diferida y un polvo de liberación inmediata, dentro de una cápsula:

Las partículas de liberación diferida, conocidas variadamente como granulados, pellets, perlas, microesferas, son las descriptas previamente en (1). El polvo de liberación inmediata se prepara mediante una simple mezcla de la droga con sustancias farmacéuticamente inactivas, o mediante granulación de una mezcla de droga mezclada con sustancias farmacéuticamente inactivas, usando uno de los métodos de granulación bien conocidos por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

(3) Un comprimido que contiene pellets recubiertas de liberación diferida como se describe en (1), que contiene la droga incluida en una matriz que también contiene la droga.

Alternativamente, el comprimido puede consistir en una mezcla de pellets recubiertas de liberación diferida y de pellets no recubiertas de acción inmediata que contienen la droga, incluidas en una matriz libre de la droga.

Alternativamente, las pellets recubiertas de liberación diferida pueden ser recubiertas además con una capa que contenga la droga y otros excipientes que permitan la

liberación inmediata desde dicha capa, incluida en una matriz libre de la droga.

Alternativamente, el comprimido puede consistir en pellets recubiertas que contengan una o más capas con la droga, incluidas en una matriz libre de la droga y una o más capas que contengan la droga en una matriz de liberación inmediata.

La matriz que rodea las pellets debe formularse, preferentemente, de modo que la compresión en tabletas no interfiera con la integridad de la membrana que rodea las pellets. Al ponerse en contacto con un fluido, el comprimido se desintegra, liberando rápidamente la droga de la matriz, o de las pellets de liberación inmediata, o del recubrimiento de la pellet de liberación inmediata, o de la capa de liberación inmediata, y luego de un intervalo, liberando la droga de las pellets de liberación diferida. La pellet puede ser formulada con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable de modo de mantener el micro-pH de la pellet durante la disolución en las condiciones de pH neutras. La matriz consiste en sustancias farmacéuticas inertes tales como las que bien conocen los expertos en el arte de la formulación farmacéutica. En particular, la matriz incluye uno o más diluyentes tales como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón y uno o más desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón sódico y

croscarmelosa. También pueden incluirse otros excipientes, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, glicerilestearato, y glicerilbehenato, aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetil-celulosa, etilcelulosa y povidona, deslizantes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

(4) Una cápsula que contenga uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación diferida.

La o las tabletas de liberación inmediata pueden ser formuladas por métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Además de la droga, pueden contener excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo uno o más diluyentes, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón; y pueden contener otros excipientes. Estos pueden incluir uno o más aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetil-celulosa, etilcelulosa y povidona, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, glicerilestearato, y gliceril behenato, desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón sódico y croscarmelosa, deslizantes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

Los núcleos de los comprimidos de liberación diferida pueden prepararse usando los mismos excipientes que en el caso de los comprimidos de liberación inmediata, pero pueden agregarse sustancias adicionales. En particular, puede agregarse un ácido farmacéuticamente aceptable para asegurar

la liberación de la droga independientemente del pH del medio externo.

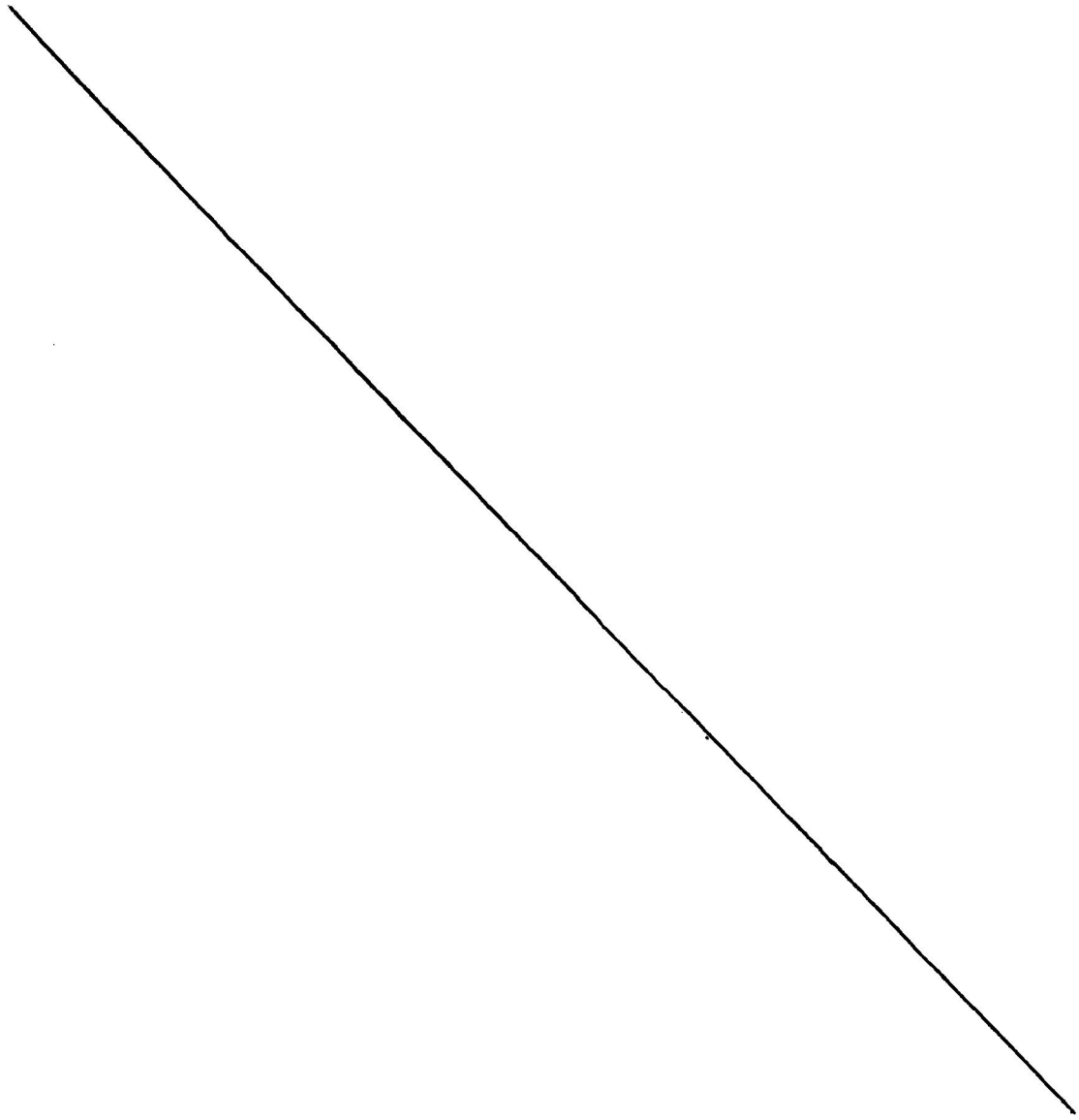
Los comprimidos de liberación diferida están recubiertos con un recubrimiento de polímero similar a los descriptos para los sistemas de pellets de partículas múltiples arriba descriptos. Sin embargo, se requerirá alguna modificación del recubrimiento debido a la diferencia del área de superficie de la forma de dosificación. Habitualmente es necesario aplicar un recubrimiento más grueso en el comprimido que en las pellets, y por lo tanto se requerirá una mayor proporción de polímeros permeables al agua en la composición del recubrimiento.

En el caso de un recubrimiento de cera hidrófoba, la cera puede ser mezclada con un diluyente soluble tal como polietilenglicol, aplicándose la mezcla por recubrimiento por compresión.

En el caso de recubrimientos que contengan un copolímero de metacrilato, puede incluirse ventajosamente un tensioactivo catiónico en el núcleo del comprimido de liberación diferida.

En el caso de recubrimientos que contengan un excipiente ceroso, hidrófobo, tal como cera de carnauba o aceite de ricino hidrogenado, puede incluirse dentro del núcleo del comprimido un tensioactivo no iónico.

La Figura 1 muestra un ejemplo de perfil de liberación cíclica dual *in vitro*, donde el impulso de liberación inmediata constituye el 60% de la cantidad total de zolpidem, y el segundo impulso constituye el 40%, comenzando a los 90 minutos y finalizando a los 150 minutos.



La Figura 2 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets sin recubrir que contienen el zolpidem hemitartrato del ejemplo 1 a un pH 2.

La Figura 3 muestra un perfil de disolución *in vitro* de

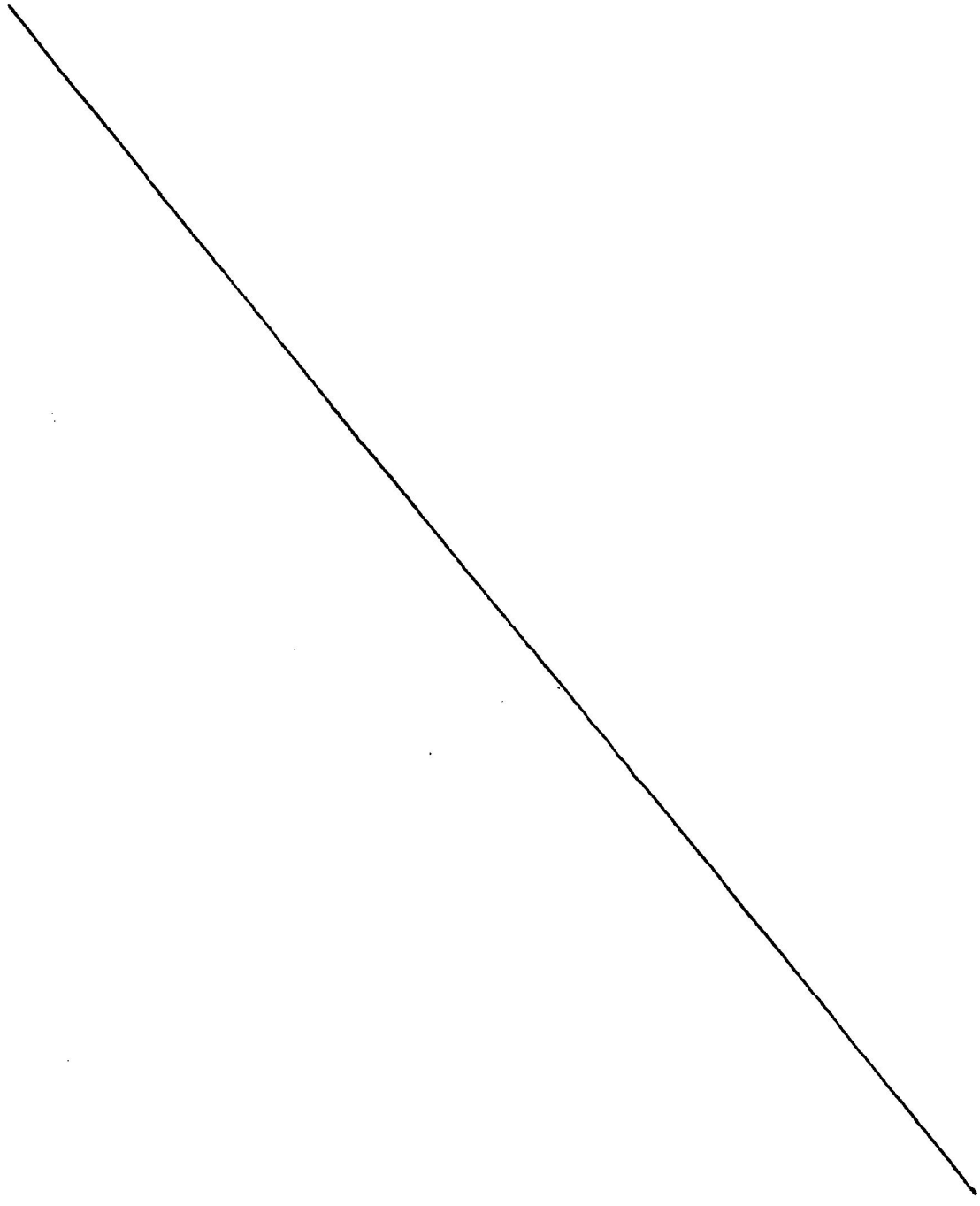
las pellets recubiertas que contienen el zolpidem hemitartrato del ejemplo 2 a un pH 2 y 6,8.

La Figura 4 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen el zolpidem

hemitartrato del ejemplo 3 a un pH 2 y 6,8.

La Figura 5 muestra el perfil de disolución *in vitro* de una cápsula del ejemplo 4 que contiene una mezcla de las

pellets sin recubrir del ejemplo 1 y las pellets cubiertas de liberación diferida del ejemplo 3, que contienen 7,5 mg de zolpidem hemitartrato en cada tipo de pellet, a un pH 2.



La Figura 6 muestra perfiles de liberación *in vitro* de pellets recubiertas que contienen zolpidem hemitartrato del ejemplo comparativo 1 a un pH 2 y 6,8.

La Figura 7 muestra perfiles de liberación *in vitro* de pellets recubiertas que contienen zolpidem hemitartrato del ejemplo comparativo 2 a un pH 2 y 6,8.

La Figura 8 muestra el perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen zolpidem tartrato del ejemplo 5.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1: Pellets de liberación inmediata con zolpidem hemitartrato

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales de 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición:

zolpidem hemitartrato	11,54 %	78,125 g
povidona K30 [1]	11,54 %	78,125 g
Etanol	76,92 %	520,8 g

[1] Kollidon® comercializado por BASF

El recubrimiento se llevó a cabo utilizando una secadora-recubridora en lecho fluido GPCG1 (Glatt). La disolución de las perlas se midió usando el método descripto en la farmacopea europea, con el aparato de paleta giratoria, a una velocidad de agitación de 50 rpm. El medio de disolución consistía en 900 ml, ácido clorhídrico 0,01M a 37 ± 0,5°C. La cantidad de zolpidem hemitartrato disuelto se midió mediante espectrofotometría UV a 310 nm. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura 2.

Ejemplo 2: Pellets recubiertas:

Pellets de liberación diferida con contenido de zolpidem hemitartrato, ácido tartárico y cloruro de benzalconio como tensioactivo catiónico

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición:

ácido tartárico	6,0 %	78 g
hidroxipropilmetilcelulosa [1]	4,0 %	53 g
cloruro de benzalconio	3,0 %	39 g
agua purificada	43,5 %	567 g
isopropanol	43,5 %	567 g

[1] Pharmacoat® 603 comercializado por Shin-Etsu

Se cargaron luego las pellets con zolpidem hemitartrato recubriendo con la siguiente solución, en una secadora recubridora de lecho fluido GPCG1:

zolpidem hemitartrato	8,3 %	78 g
povidona K30 [2]	8,3 %	78 g
etanol	83,4 %	784 g

[2] Kollidon® comercializado por BASF

Finalmente, las pellets se recubrieron con una solución de polímero con la siguiente composición:

Copolímero de amonio metacrilato Tipo B [3]	11,40 %	83,4 g
Copolímero de amonio metacrilato Tipo A [4]	0,93 %	6,8 g
trietilcitrato [5]	1,37 %	10,0 g
isopropanol	51,80 %	379,0 g
acetona	34,50 %	252,0 g

[3] Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

[4] Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

[5] Eudraflex® comercializado por Röhm Pharma

Los perfiles de disolución de las pellets se testearon en ácido clorhídrico 0,01 M utilizando el método descripto en el ejemplo 1, y en una solución buffer de fosfato de potasio 0,02M de pH 6,8 que contenía cloruro de sodio 0.1M, siendo los demás parámetros iguales a los del test en ácido clorhídrico. Se muestran en la Fig. 3.

Ejemplo 3: Pellets recubiertas:

Pellets de liberación diferida con contenido de zolpidem hemitartrato, ácido tartárico y cloruro de cetilpiridinio como tensioactivo catiónico

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición:

ácido tartárico	6,0 %	78,0 g
hidroxipropilmetilcelulosa[1]	4,0 %	53,0 g
cloruro de cetilpiridinio	3,0 %	39,0 g
trietilcitrato[2]	1,4 %	18,2 g
agua purificada	42,8 %	557,0 g
isopropanol	42,8 %	557,0 g

[1] Pharmacoat® 603 comercializado por Shin-Etsu

[2] Eudraflex® comercializado por Röhm Pharma

Las perlas se cargaron luego con zolpidem hemitartrato mediante recubrimiento en una secadora recubridora de lecho fluido GPCG1, y finalmente se recubrieron usando una solución de polímero, usando los mismos métodos y composiciones descriptos en el ejemplo 2. Los perfiles de disolución de las pellets se midieron como se describe en el ejemplo 2. Los mismos se muestran en la figura 4.

Ejemplo 4: Cápsula que contiene una mezcla de pellets de liberación inmediata y de liberación diferida, con contenido de zolpidem hemitartrato

Se fabricaron cápsulas con contenido de 15 mg de zolpidem hemitartrato de acuerdo con la siguiente composición:

Componente	Masa por unidad	Contenido de Zolpidem hemitartrato
perlas sin recubrir del ejemplo 1	112 mg	7,5 mg
perlas sin recubrir del ejemplo 3	131 mg	7,5 mg
cápsula de gelatina dura tamaño 3		-
(Total)		15,0 mg

Su perfil de disolución en ácido clorhídrico 0,01M obtenido como se describe en el ejemplo 2, se muestra en la figura 5. Los parámetros de perfil en ácido clorhídrico son:

T_1 = 2,0 h ; T_2 = 5,0 h.

Ejemplo comparativo 1: Pellets recubiertas con contenido de zolpidem hemitartrato

Se recubrieron 850 g de pellets recubiertas con el zolpidem hemitartrato del ejemplo 1 en una recubridora-secadora GPCG1 de lecho fluido con la siguiente solución:

Copolímero de metacrilato de amonio Tipo B [1]	11,41 %	129,6 g
Copolímero de metacrilato de amonio Tipo A [2]	0,92 %	10,5 g
trietilcitrato [3]	1,37 %	15,6 g
isopropanol	51,78 %	588,0 g
acetona	34,52 %	392,0 g

[1] Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

[2] Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

[3] Eudraflex® comercializado por Röhm Pharma

Luego de secar en un horno ventilado a 35°C durante 24 horas se midió el perfil de disolución de las pellets en ácido clorhídrico 0,01M a un pH de 6.8, buffer de fosfato 0,02M conteniendo cloruro de sodio 0,1M como se describe en el ejemplo 2. Los perfiles se muestran en la figura 6. Se obtuvo la disolución prolongada (durante alrededor de 12 horas) con ácido clorhídrico 0,01M, pero la velocidad de

liberación fue muy lenta a un pH de 6,8.

Ejemplo comparativo 2: pellets recubiertas con contenido de zolpidem hemitartrato y ácido tartárico

Se recubrieron 735 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando la siguiente suspensión:

ácido tartárico	10 %	58,4 g
povidona K30 [1]	2 %	11,5 g
etanol 95%	88 %	505,0 g

[1] Kollidon® commercialized by BASF

Las pellets recubiertas se recubrieron luego en una recubridora-secadora GPG1 de lecho fluido con: la siguiente solución:

zolpidem hemitartrato	11,54 %	78,125 g
povidona K30 [2]	11,54 %	78,125 g
etanol	76,92 %	520,8 g

[2] Kollidon® comercializado por BASF

748 g de las perlas de zolpidem hemitartrato recubiertas

con ácido tartárico se recubrieron a continuación con la siguiente solución:

copolímero de amonio metacrilato Tipo B [3]	11,40 %	62.5 g
copolímero de amonio metacrilato Tipo A [4]	0,93 %	5.1 g
trietilcitrato [5]	1,37 %	7.5 g
isopropanol	51,80 %	283.5 g
acetona	34,50 %	189.0 g

[3] Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

[4] Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

[5] Eudraflex® comercializado por Röhm Pharma

Luego del secado en un horno ventilado a 35°C durante 24 horas, se midió el perfil de disolución de las pellets en ácido clorhídrico 0,01M y en un buffer de fosfato 0,02M a un pH de 6,8, con cloruro de sodio 0,1M como se describe en el ejemplo 2. Los perfiles se muestran en la figura 7. La disolución fue prolongada e independiente del pH.

Estos dos ejemplos comparativos muestran que las pellets de disolución diferida que comprende ácido presentan un perfil de disolución independiente del pH y que la adición de

un tensioactivo catiónico al comprimido aumenta la velocidad de liberación y su magnitud a un pH tanto ácido como neutro.

Ejemplo 5: Pellets recubiertas

Pellets de liberación diferida, con contenido de zolpidem tartrato, ácido tartárico y cocamidopropilbetaína como tensioactivo anfótero.

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición, en una recubridora-secadora GPCG1:

ácido tartárico	5,0 %	78,0 g
Cocamidopropilbetaína [1]	2,5 %	39,0 g
Povidona VA 64 [2]	5,0 %	78,0 g
Talco	5,0 %	78,0 g
agua purificada	41,25 %	643,5 g
etanol 95°	41,25 %	643,5 g

[1] Amonyl® 380LC comercializado por Seppic

[2] Kollidon® VA 64 comercializado por BASF

Las pellets se cargaron luego con zolpidem tartrato recubriendo con la siguiente solución:

zolpidem tartrato	8,3 %	78 g
Povidona VA 64 [3]	8,3 %	78 g
etanol 95°	83,4 %	784 g

[3] Kollidon® VA 64 comercializado por BASF

Finalmente, 1000 g de las pellets se recubrieron usando una solución de polímero con la siguiente composición:

copolímero de amonio metacrilato Tipo B [4]	11,40 %	83,4 g
copolímero de amonio metacrilato Tipo A [5]	0,93 %	6,8 g
trietilcitrato [6]	1,37 %	10 g
isopropanol	51,80 %	379 g
acetona	34,50 %	252 g

[4] Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

[5] Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

[6] Eudraflex® comercializado por Röhm Pharma

Luego de secar en un horno ventilado a 30°C durante 16 horas, se midió el perfil de disolución de las pellets en ácido clorhídrico 0,01 M, usando el método descripto en la farmacopea europea, con el aparato de paletas giratorias, a

una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución consistió en 900 ml, de ácido clorhídrico 0,01M a 37°C ± 0,5°C. La cantidad de zolpidem disuelto se midió por espectrofotometría a 310 nm. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura 8.

Ejemplo 6: Comprimido con contenido de pellets recubiertas de liberación diferida con 6 mg de zolpidem hemitartrato dentro de una matriz de desintegración rápida con 6,5 mg de zolpidem hemitartrato.

Se fabricaron pellets recubiertas de liberación prolongada, como en el ejemplo 3. Seguidamente, las pellets se recubrieron por pulverización usando el mismo método con una capa del 20% en masa de la celulosa microcristalina. Se preparó entonces un granulado con la siguiente composición, mediante granulación en húmedo:

zolpidem hemitartrato	3,0 %
lactosa	20,0 %
celulosa microcristalina [1]	68,0 %
hidroxipropilmetilcelulosa 606	3,0 %
crospovidona [2]	5,0 %
estearato de magnesio	1,0 %

[1] Avicel®, comercializado por FMC

[2] Kollidon® CL, comercializado por BASF

Las pellets y el granulado se mezclaron y comprimieron y tabletearon usando una prensa giratoria. Cada comprimido contenía pellets de 130 mg y 217 mg del granulado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un hipnótico de corta acción o una sal del mismo, caracterizada porque consiste en una forma de dosificación cíclica dual adaptada para liberar el hipnótico de corta acción a lo largo de un período predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro* medido en un aparato de paleta giratoria de la farmacopea europea en buffer acuoso 37°C, que comprende dos impulsos de liberación, el primero inmediato y el segundo diferido en un tiempo fijo luego de la administración.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer impulso tiene una duración máxima de 30 minutos.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por el tiempo fijo está comprendido entre 50 y 200 minutos.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el tiempo fijo está comprendido entre 60 y 150 minutos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por entre el 40 y el 70% de la cantidad total del hipnótico de corta acción se libera durante el impulso de liberación inmediata.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el impulso de liberación diferida dura entre 30 y 200 minutos.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el tiempo del liberación del 85% de la cantidad total de hipnótico de corta acción está comprendido entre 2 y 6 horas.

8. Una composición farmacéutica que comprende un hipnótico de corta acción o una sal del mismo, caracterizada porque comprende dos clases de entidades farmacéuticas: una entidad de liberación inmediata y una entidad de liberación diferida.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque consiste en una forma de dosificación seleccionada entre cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos con recubrimientos múltiples.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque consiste en una cápsula que comprende uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación diferida.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque consiste en una cápsula que comprende una mezcla de partículas de liberación

inmediata y partículas de liberación diferida.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque consiste en una cápsula que comprende una mezcla de partículas de liberación diferida y un polvo de liberación inmediata.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque consiste en un comprimido que comprende una cantidad de pellets recubiertas de liberación diferida que incluyen la droga en una matriz y alternativamente, porque:

(i) la matriz comprende la droga,

(ii) las pellets no recubiertas de liberación inmediata se mezclan con las pellets de liberación diferida,

(iii) las pellets recubiertas para liberación diferida se recubren además con una capa que comprende la droga, permitiendo la liberación inmediata de dicha capa, incluida en una matriz libre de la droga,

(iv) el comprimido consiste en una o más capas que comprenden las pellets de liberación diferida incluidas en una matriz libre de la droga y una o más capas que contienen la droga en una matriz de liberación inmediata.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada porque las partículas o comprimidos de liberación diferida se recubren con una mezcla que contiene al menos un copolímero

de amonio metacrilato y el núcleo contiene un tensioactivo catiónico.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada porque las partículas o comprimidos de liberación diferida se recubren con una mezcla que contiene al menos un copolímero de amonio metacrilato y el núcleo contiene un tensioactivo zwitteriónico.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque el tensioactivo catiónico se selecciona entre trimetil-dimiristoil-amonio propionato, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio, cloruro de dimetil-didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cetrimida.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque los tensioactivos zwitteriónicos se seleccionan entre N-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque el tensioactivo zwitteriónico es cocamidopropilbetaína.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la entidad de

liberación inmediata y la entidad de liberación prolongada se administran simultánea pero separadamente.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque la entidad de liberación prolongada comprende un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable que puede seleccionarse entre ácido tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, adípico o succínico o sus sales ácidas, en forma de racematos o isómeros.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque el hipnótico de corta acción pertenece a las clases terapéuticas de benzodiacepinas, ciclopirrolonas, pirazolopirimidinas, fenotiacinas o imidazopiridinas.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque el hipnótico de corta acción se selecciona entre triazolam, temazepam, brotizolam, zolpiclona, (*R*)-zolpiclonae, zaleplon, alimemazina, zolpidem y sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque el hipnótico de corta acción es zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque la sal de zolpidem es zolpidem hemitartrato.

RESUMEN

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación cíclica dual de hipnóticos de corta acción o sales de los mismos, adaptadas para liberar el hipnótico de corta acción durante un período predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución caracterizado porque comprende dos impulsos de liberación, de los cuales el primero es inmediato (con duración de hasta 30 minutos) y el segundo diferido en un tiempo fijo (entre 50 y 200 minutos).

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Bescheinigung | Certificate | Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. | Patent application No. | Demande de brevet n°

99401605.3

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 20/09/00
LA HAYE, LE

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99401605.3
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 28/06/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Sanofi-Synthélabo
75013 Paris
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Timed dual release dosage forms comprising a short acting hypnotic or a salt thereof

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: State: Pays:	Tag: Date: Date:	Aktenzeichen: File no. Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A61K9/50

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du depôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

97

TIMED DUAL RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING A SHORT ACTING HYPNOTIC OR A SALT THEREOF

SANOFI-SYNTHELABO

TIMED DUAL RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING A SHORT ACTING HYPNOTIC OR A SALT THEREOF

The present invention relates to timed dual release dosage forms comprising short acting hypnotics or salts thereof.

The short acting hypnotics can belong to all therapeutic classes:
- compounds of the therapeutic class of pyrazolopyrimidines, such as zaleplon,
- compounds of the therapeutic class of cyclopyrrolones, such as zopiclone and its enantiomers like (*R*)-zopiclone,
- compounds of the therapeutic class of benzodiazepines, such as triazolam, temazepam or brotizolam,
- compounds of the therapeutic class of phenothiazines, such as alimemazine or the tartrate thereof,
- compounds of the therapeutic class of imidazopyridines, such as zolpidem.

One of the preferred salts of zolpidem is zolpidem hemitartrate.

Up to now, according to the rapidity of action of this kind of active substances, only immediate release dosage forms were developed, which disintegrate rapidly in the gastro-intestinal tract, dissolve in the fluid of the gastrointestinal tract and undergo systemic absorption, where the short acting hypnotic, which we will call hereinafter "the drug", can exert its pharmacological effect and induce sleep of the patient.

The new dosage forms according to the present invention enable first of all a sufficient blood level of short acting hypnotic to be obtained rapidly after administration in order to induce sleep, and then a second pulse of short acting hypnotic to be released after a fixed time after administration in order to maintain sleep.

Therefore, as a first object, the present invention provides timed dual release dosage forms comprising short

acting hypnotics or salts thereof adapted to release over a predetermined time period, according to a profile of dissolution, characterized in that it comprises two release pulses, the first being immediate and the second being delayed to a fixed time.

The "total amount of drug" means the quantity by weight of the drug comprised in the whole dosage form according to the invention.

The immediate release portion of the profile (initial pulse) is defined as that proportion of the drug dissolved in 30 minutes in a suitable *in vitro* dissolution test. A suitable dissolution test is for example one of the methods described in example 1: method where measurement is carried out with the rotating paddle apparatus of the European pharmacopoeia, at a stirring speed of 50 rpm, in an aqueous buffer at pH between 1 and 7.5 at 37°C, or variations on this as well known to one skilled in the art.
The proportion of the drug dissolved during this pulse is the proportion of the total amount of the drug which is dissolved at 30 minutes. In an advantageous embodiment of the dosage forms according to the present invention 90% or more of that part of the drug allotted for the initial pulse is dissolved in 20 minutes and more preferably in 15 minutes. This embodiment is particularly advantageous for dosage forms comprising zolpidem or a salt thereof.

The delayed release portion of the profile is the part of the dissolution occurring after 30 minutes, measured in a suitable *in vitro* dissolution test, such as described in example 1.
The delayed release portion of the profile is defined by the percentage released at times T_1 and T_2, defined as follows.
T_1 describes the beginning of the second, delayed release pulse, and is defined as the time for release of 10% of the drug allotted for the delayed release portion of the profile.

T_2 describes the end of the delayed release pulse, and is defined as the time for release of 85% of the drug allotted for the delayed release portion of the profile.

The release of the delayed release pulse may be less rapid than the immediate release pulse. For example, the period (T_2-T_1) can last between 30 and 200 minutes. Moreover, the delayed release pulse can begin between 50 minutes and 200 minutes after the beginning of dissolution, and preferably between 60 and 150 minutes, this range of time being defined as the "fixed time".

Indeed, the delayed release should be completed at a time after administration compatible with the desired time of sleep, and the time needed for elimination of the drug from the human body to a sufficiently low level roughly 8 hours after administration. In view of this, T_2 is between 2 and 6 hours and preferably between 2.5 and 5 hours.

The immediate release pulse can liberate between 40 to 70% of the total amount of the drug.

An example of such an *in vitro* release profile is given in figure 1, where 60% of the total amount of drug is released during the immediate release pulse, and the second, delayed release pulse occurs after 90 minutes (T_1) with a T_2 time being equal to 150 minutes.

As a second object, the present invention provides timed dual release dosage forms of short acting hypnotics or salts thereof, characterized in that they comprise two kinds of pharmaceutical entities of drug: one immediate release entity and one delayed release entity. The drug dissolved during the initial, immediate release pulse (before 30 minutes) is contained within the immediate release entity, and that liberated in the second, delayed release pulse (beginning after the fixed time) is contained within the delayed release entity.

Small quantities of the drug in a formulation for rapid release can be retained in the formulation and thus may be released at a time after 30 minutes from the beginning of the dissolution, and are thus included in the delayed release part of the profile. Similarly, small quantities of the drug incorporated in the delayed release pharmaceutical entity may be released before 30 minutes, and thus form part of the immediate release part of the profile. According to the present invention, the proportion of the drug contained within the immediate release entity and dissolved within 30 minutes is at least 90%. And the proportion of the drug contained within the delayed release entity and released within 30 minutes is comprised between 0 and 20%, and preferably between 0 and 5%.

Among dosage forms able to match the requirement of a timed dual release profile and to comprise the two kinds of pharmaceutical entities defined above, the following may be cited: capsules, tablets, multilayer tablets, multicoated tablets.

The immediate release entity shall be understood in the present invention as a single pharmaceutical immediate release unit like for example an immediate release tablet or pellet, or several such units formulated into a capsule or a tablet ; as an immediate release matrix in a tablet ; as an immediate release layer, that can be incorporated in a multilayer tablet ; as an immediate release coating layer in a multicoated tablet or pellet.

The delayed release entity shall be understood in the present invention as a pharmaceutical delayed release unit such as, for example, a delayed release tablet or pellet, or several such units formulated into a capsule or a tablet ; as a delayed release core or a delayed release coating layer in a multicoated tablet ; as delayed release pellets within a disintegrating tablet.

Dosage forms where the immediate release entity and the

delayed release entity are administered simultaneously but separately are also encompassed in the present invention.

The total amount of short acting hypnotic contained in the dosage forms according to the present invention depends on the individual drug.
For example, the dosage forms according to the invention typically contain from 10 to 30 mg of zaleplon or from 7.0 to 15 mg of zopiclone.
In the same way, the dosage forms according to the invention typically contain from 4 to 16 mg of zolpidem as zolpidem base, and preferably 6 to 12 mg of zolpidem as zolpidem base. The zolpidem may be incorporated as the base, or as a pharmaceutically acceptable salt of zolpidem. Among dosage forms comprising a salt of zolpidem rather than the zolpidem base, according to the invention, those comprising zolpidem hemitartrate are especially preferred.

In advantageous embodiments, dosage forms may be formulated in order to obtain a dissolution independent of the pH in the second release pulse. The preferred manner to achieve such a dissolution in the case of a basic short acting hypnotic, like zolpidem, zopiclone or zaleplon, is to add a pharmaceutically acceptable organic acid into the dosage form, according to methods known from one skilled in the art. Such dosage forms are preferred.
These pharmaceutically acceptable organic acids can be chosen for example among maleic, tartaric, malic, fumaric, lactic, citric, adipic or succinic acid and their acid salts where these exist, in the form of racemates or isomers, where these exist. According to the invention, acids particularly preferred are tartaric, fumaric, citric, and succinic and their acid salts.

Various formulations, not limiting the scope of the present invention, illustrating the invention are described hereafter:

(1) A mixture of immediate release and delayed release

particles of dimension 0.2 - 2 mm, known variously as pellets, beads, granules or spheroids, within a capsule:

The beads, pellets, granules or spheroids may be manufactured by any of the methods well known to one skilled in the art: granulation in a high speed granulator, extrusion followed by spheronisation, gradual coating of a sugar sphere with a mixture containing the drug etc.

A part of the pellets, granules or spheroids is then coated for delayed release as described hereinafter. The coating must be impermeable to the drug on contact with aqueous fluid, but becomes permeable to the drug after a suitable period as described above, and not earlier, as a result either of erosion of the coating, or by increase in permeability of the coating, for example by the formation of aqueous pores, or by breakdown of the film, which may be obtained by means of:

(i) a coating which contains one or more polymers impermeable to water and to drug molecules, such as ethylcellulose, ammonio methacrylate copolymer Type B, cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, polyvinyl chloride, polyvinylacetate and one or more polymers which are permeable to water, such as hydroxypropylmethyl-cellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose ammonio methacrylate copolymer Type A , the composition of the mixture being adjusted to allow gradual hydration of the film and a delayed release dissolution profile.

(ii) a coating containing a mixture of polymers as in (i) which are physically incompatible with one another (immiscible). An example of such a mixture is that of ethylcellulose and methacrylate copolymers with quaternary ammonium groups (ammonio methacrylate copolymer Type A or B).

(iii) a hydrophobic erodible coating, consisting of a wax such as carnauba wax, glyceryl behenate, or hydrogenated

castor oil. This may be mixed with one or more insoluble diluants such as calcium dihydrogen phosphate or talc. It can be applied as the melted wax, for example in a fluid-bed coating apparatus.

According to a preferred embodiment, in the case where one or more of the coating polymers is an ammonio methacrylate copolymer, a suitable cationic surfactant, or an amphoteric or zwitterionic surfactant is added. The surfactant diffuses into the coating, and at a given level provokes a sudden change in the films properties, provoking a sudden rapid release.

This particular embodiment presents the advantage that the delayed pulse is accelerated and gives substantially more complete release of the active substance than for pellets, granules or spheroids coated with methacrylate copolymer without surfactants in their cores.

Examples of such cationic surfactants are trimethyl-dimyristoyl-ammonium propane, dimethyl-dioctadecyl-ammonium bromide, trimethyl-cetyl-ammonium bromide (CTAB), dimethyl-didodecyl-ammonium bromide (DDAB(12)), benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, cetramide.
Examples of zwitterionic surfactants are the N-alkybetaines, the C-alkylbetaines, the N-alkylamidobetaines such as cocamidopropylbetain, the N-alkylglycines and the phosphatidylcholines or lecithines.
This method is employed in the case of examples 2, 3 and 5.

In the case of the coating being a hydrophobic wax, one or more non-ionic surfactants may be included in the formulation, in the core, in order to promote dissolution and erosion of the film.
The core may contain other substances known to be necessary or advantageous to formation by one skilled in

the art of pharmaceutical formulation, in particular an organic acid to maintain the pH at the interior of the pellet constant.

(2) A mixture of delayed release particles and an immediate release powder, within a capsule:

The delayed release particles, known variously as granulates, pellets, beads, microspheres are those described above in (1). The immediate release powder is prepared by a simple mixture of the drug with pharmaceutically inactive substances, or by granulation of a mixture of drug mixed with pharmaceutically inactive substances, using one of the granulation methods well known to one skilled in the art of pharmaceutical formulation.

(3) A tablet containing delayed release coated pellets as described in (1) containing the drug imbedded in a matrix also containing the drug.
Alternatively the tablet may consist of a mixture of delayed release coated pellets and of immediate release non-coated pellets containing the drug, imbedded in a matrix free from the drug.
Alternatively the delayed release coated pellets may be furthermore coated with a layer containing the drug and other excipients allowing immediate release from that layer, imbedded in a matrix free from the drug.
Alternatively the tablet may consist of one or more layers containing delayed release coated pellets containing the drug, imbedded in a matrix free from the drug and one or more layers containing the drug in an immediate release matrix.
The matrix surrounding the pellets should preferably be formulated so that the compression into tablets does not interfere with the integrity of the membrane surrounding the pellets. On contact with fluid the tablet disintegrates, releasing the drug rapidly, from the matrix, or the immediate release pellets, or from the immediate release pellet coating, or from the immediate release

layer, and then, after a set interval of time, releasing the drug from the delayed release pellets The pellet may be formulated with a pharmaceutically acceptable organic acid so as to maintain the micro-pH of the pellet during dissolution in the neutral pH conditions. The matrix consists of inert pharmaceutical substances such as well known to one skilled in the art of pharmaceutical formulation. In particular the matrix includes one or more diluants such as microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, starch and one or more disintegrants, for example crospovidone, sodium starch glycolate and croscarmellose. Other excipients may also be included, lubricants, for example magnesium stearate, glyceryl stearate, and glyceryl behenate, binders, for example hydroxypropylmethyl-cellulose, ethylcellulose and povidone, glidants, for example talc and colloidal silicon dioxide.

(4) A capsule containing one or more immediate release tablets and one or more delayed release tablets. The immediate release tablet or tablets may be formulated by the methods well known to one skilled in the art. In addition to the drug they can contain inert pharmaceutical excipients, including one or more diluants, for example microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, starch ; and may contain other excipients. These can include one or more binders, for example hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and povidone, lubricants, for example magnesium stearate, glyceryl stearate, and glyceryl behenate, disintegrants, for example crospovidone, sodium starch glycolate and croscarmellose, glidants, for example talc and colloidal silion dioxide.

The cores of the delayed release tablets may be prepared using the same excipients as the immediate release tablets except that additional substances may be added. In particular a pharmaceutically acceptable acid may be added to ensure liberation of the drug independent of the pH of the external medium.

The delayed release tablets are coated with a layer of polymer coating similar to those described for the multiparticulate pellet systems above. However some modification of the coating will be required because of the difference in surface area of the dosage form. It is usually necessary to apply a thicker coating on the tablet than on the pellets, and thus a higher proportion of water-permeable polymers will be required in the coating composition.

In the case of a hydrophobic wax coating, the wax may be mixed with a soluble diluant such as polyethylene glycol, and the mixture applied by press coating.

In the case of coatings containing a methacrylate copolymer, a cationic surfactant may advantageously be included within the delayed release tablet core.

In the case of coatings containing a hydrophobic, waxy excipient such as carnauba wax or hydrogenated castor oil, a non-ionic surfactant may be included within the tablet core.

List of figures:

Figure 1 shows an example of a *in vitro* timed dual release profile, where the immediate release pulse is 60% of the total amount of zolpidem, and the second pulse is 40%, starting at 90 minutes and finishing at 150 minutes.

Figure 2 shows an *in vitro* dissolution profile of the uncoated pellets containing zolpidem hemitartrate of example 1 at pH 2.

Figure 3 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing zolpidem hemitartrate of example 2 at pH 2 and 6.8.

Figure 4 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing zolpidem hemitartrate of example 3 at pH 2 and pH 6.8.

Figure 5 shows the *in vitro* dissolution profile of a capsule of example 4 containing a mixture of the uncoated pellets of example 1 and the coated delayed release pellets of example 3, containing 7.5 mg zolpidem hemitartrate in each type of pellet, at pH 2.

Figure 6 shows *in vitro* release profiles of coated pellets containing zolpidem hemitartrate of comparative example 1 at pH 2 and 6.8.

Figure 7 shows *in vitro* release profiles of coated pellets containing zolpidem hemitartrate of comparative example 2 at pH 2 and 6.8.

Figure 8 shows the *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing zolpidem tartrate of example 5.

The examples which follow illustrate the invention without limiting it:

Example 1: Immediate release pellets containing zolpidem hemitartrate

1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition,

zolpidem hemitartrate	11.54 %	78.125 g
povidone K30 [1]	11.54 %	78.125 g
ethanol	76.92 %	520.8 g

[1] Kollidon® commercialised by BASF

The coating was carried out using a GPCG1 fluid bed coated-dryer (Glatt). The dissolution of the beads was measured using the method described in the European pharmacopoeia, with the rotating paddle apparatus, at a stirring speed of 50 rpm. Dissolution medium was 900 ml, 0.01M hydrochloric acid, at 37 ± 0.5°C. The amount of zolpidem hemitartrate dissolved was measured by UV spectrophotometry at 310 nm.

The dissolution curve obtained is shown in figure 2.

Example 2: Coated pellets:

Delayed release pellets containing zolpidem hemitartrate, tartaric acid and benzalkonium chloride as cationic surfactant

1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition,

tartaric acid	6.0 %	78 g
hydroxypropylmethylcellulose [1]	4.0 %	53 g
benzalkonium chloride	3.0 %	39 g
purified water	43.5 %	567 g
isopropanol	43.5 %	567 g

[1] Pharmacoat® 603 commercialised by Shin-Etsu

The pellets were then loaded with zolpidem hemitartrate by coating with the following solution, in a GPCG1 fluid bed coater-dryer:

zolpidem hemitartrate	8.3 %	78 g
povidone K30 [2]	8.3 %	78 g
ethanol	83.4 %	784 g

[2] Kollidon® commercialised by BASF

Finally the pellets were coated using a polymer solution of the following composition :

ammonio methacrylate copolymer Type B [3]	11.40 %	83.4 g
ammonio methacrylate copolymer Type A [4]	0.93 %	6.8 g
triethyl citrate [5]	1.37 %	10.0 g

isopropanol	51.80 %	379.0 g
acetone	34.50 %	252.0 g

[3] Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma
[4] Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma
[5] Eudraflex® commercialised by Röhm Pharma

The dissolution profiles of the pellets were tested in 0.01M hydrochloric acid using the method described in example 1, and in a 0.02M pH 6.8 potassium phosphate buffer solution containing 0.1M sodium chloride, all other parameters being the same as for the test in hydrochloric acid. They are shown in figure 3.

Example 3: Coated pellets:
Delayed release pellets containing zolpidem hemitartrate, tartaric acid and cetylpyridinium chloride as cationic surfactant

1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition,

tartaric acid	6.0 %	78.0 g
hydroxypropylmethylcellulose [1]	4.0 %	53.0 g
cetylpyridinium chloride	3.0 %	39.0 g
triethyl citrate [2]	1.4 %	18.2 g
purified water	42.8 %	557.0 g
isopropanol	42.8 %	557.0 g

[1] Pharmacoat® 603 commercialisé par Shin-Etsu
[2] Eudraflex® commercialized by Röhm Pharma

The beads were then loaded with zolpidem hemitartrate by coating, in a GPCG1 fluid bed coated-dryer, and finally coated using a polymer solution, using the same methods and compositions as described in example 2. The dissolution profiles of the pellets were measured as described in

example 2. These are shown in figure 4.

Example 4: capsule containing a mixture of immediate release and delayed release pellets containing zolpidem hemitartrate

Capsules containing 15 mg zolpidem hemitartrate were manufactured according to the following composition :

Component	Mass per unit	Zolpidem hemitartrate content
uncoated beads of example 1	112 mg	7.5 mg
coated beads of example 3	131 mg	7.5 mg
hard gelatine capsule size 3		-
(Total)		15.0 mg

Their dissolution profile in 0.01M hydrochloric acid obtained as described in example 2, is shown in figure 5. The profile parameters in hydrochloric acid are : T_1 = 2.0 h ; T_2 = 5.0 h.

Comparative example 1: coated pellets containing zolpidem hemitartrate

850 g of pellets coated with zolpidem hemitartrate of example 1 were coated in a GPCG1 fluid bed coater-dryer with the following solution

ammonio methacrylate copolymer Type B [1]	11.41 %	129.6 g
ammonio methacrylate copolymer Type A [2]	0.92 %	10.5 g

triethyl citrate [3]	1.37 %	15.6 g
isopropanol	51.78 %	588.0 g
acetone	34.52 %	392.0 g

[1] Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma
[2] Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma
[3] Eudraflex® commercialised by Röhm Pharma

After drying, in a ventilated oven at 35°C for 24 hours the dissolution profile of the pellets was measured in 0.01M hydrochloric acid and in pH 6.8, 0.02M phosphate buffer containing 0.1M sodium chloride as described in example 2. The profiles are shown in figure 6. Prolonged dissolution (over about 12 hours) was obtained at 0.01M hydrochloric acid, but the release rate was very slow at pH 6.8.

Comparative example 2 : coated pellets containing zolpidem hemitartate and tartaric acid

735 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition:

tartaric acid	10 %	58.4 g
povidone K30 [1]	2 %	11.5 g
ethanol 95%	88 %	505.0 g

[1] Kollidon® commercialized by BASF

The coated pellets were then coated in a GPG1 fluid bed coater-dryer with the following solution,

zolpidem hemitartrate	11.54 %	78.125 g
povidone K30 [2]	11.54 %	78.125 g
ethanol	76.92 %	520.8 g

[2] Kollidon® commercialized by BASF

748 g of the zolpidem hemitartrate-tartaric acid-coated beads were then coated with the following solution.

ammonio methacrylate copolymer Type B [3]	11.40 %	62.5 g
ammonio methacrylate copolymer Type A [4]	0.93 %	5.1 g
triethyl citrate [5]	1.37 %	7.5 g
isopropanol	51.80 %	283.5 g
acetone	34.50 %	189.0 g

[3] Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma
[4] Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma
[5] Eudraflex® commercialised by Röhm Pharma

After drying, in a ventilated oven at 35°C for 24 hours the dissolution profile of the pellets were measured in 0.01M hydrochloric acid and in a pH 6.8 0.02M phosphate buffer containing 0.1M sodium chloride as described in example 2. The profiles are shown in figure 7. Dissolution was prolonged and independent of pH.
These two comparative examples show that the delayed release pellets comprising acid present a profile of dissolution independent of the pH and that the addition of a cationic surfactant to the tablet core increases the release rate and extent of release at both acid and neutral pH.

Example 5 : Coated pellets :
Delayed release pellets containing zolpidem tartrate, tartaric acid, and cocamidopropylbetain as an amphoteric surfactant.

1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition, in a GPCG1 fluid bed coater-dryer:

tartaric acid	5.0 %	78.0 g
cocoamidopropylbetain [1]	2.5 %	39.0 g
Povidone VA 64 [2]	5.0 %	78.0 g
talc	5.0 %	78.0 g
purified water	41.25 %	643.5 g
ethanol 95°	41.25 %	643.5 g

[1] Amonyl® 380LC commercialized by Seppic

[2] Kollidon® VA 64 commercialized by BASF

The pellets were then loaded with zolpidem tartrate by coating with the following solution :

zolpidem tartrate	8.3 %	78 g
Povidone VA 64 [3]	8.3 %	78 g
ethanol 95°	83.4 %	784 g

[3] Kollidon® VA 64 commercialized by BASF

Finally 1000 g of the pellets were coated using a polymer solution of the following composition :

ammonio methacrylate copolymer Type B [4]	11.40 %	83.4 g
ammonio methacrylate copolymer Type A [5]	0.93 %	6.8 g
triethyl citrate [6]	1.37 %	10 g
isopropanol	51.80 %	379 g
acetone	34.50 %	252 g

[4] Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma

[5] Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma

[6] Eudraflex® commercialised by Röhm Pharma

After drying in a ventilated oven, at 30°C for 16 hours the dissolution profile of the pellets in 0.01 M hydrochloric

acid was measured, using the method described in the European Pharmacopœia, with the rotating paddle apparatus, at a stirring speed of 100 rpm. Dissolution medium was 900 ml, 0.01M hydrochloric acid at 37°C ± 0.5°C. The amount of zolpidem dissolved was measured by UV spectrophotometry at 310 nm. The dissolution curve obtained is shown in figure 8.

Example 6 : Tablet containing coated delayed release pellets containing 6 mg zolpidem hemitartrate within a fast-disintegrating matrix containing 6.5 mg zolpidem hemitartrate.

Prolonged release coated pellets were manufactured as described in example 3. The pellets were then spray-coated using the same method with a layer of 20% by mass of microcrystalline cellulose. A granulate of the following composition was then prepared, by wet granulation:

zolpidem hemitartrate	3.0 %
lactose	20.0 %
microcrystalline cellulose [1]	68.0 %
hydroxypropylmethylcellulose 606	3.0 %
crospovidone [2]	5.0 %
magnesium stearate	1.0 %

[1] Avicel®, commercialized by FMC

[2] Kollidon® CL, commercialised by BASF

Pellets and granulate were mixed and compressed into tablets using a rotary press. Each tablet contained 130 mg pellets and 217 mg of the granulate.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a short acting hypnotic or a salt thereof characterised in that it consists of a timed dual release dosage form adapted to release the short acting hypnotic over a predetermined time period, according to an *in vitro* profile of dissolution when measured in a rotating paddle apparatus of the European pharmacopoeia in aqueous buffer at 37°C, comprising two release pulses, the first being immediate and the second being delayed by a fixed time after the administration.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that the first pulse has a maximum duration of 30 minutes.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, characterised in that the fixed time is between 50 and 200 minutes.

4. A pharmaceutical composition according to claim 3, characterised in that the fixed time is between 60 and 150 minutes.

5. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, characterised in that 40 to 70% of the total amount of the short acting hypnotic is released during the immediate release pulse.

6. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, characterised in that the delayed release pulse lasts between 30 and 200 minutes.

7. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 6, characterised in that the time for release of 85% of the total amount of the short acting hypnotic is between 2 and 6 hours.

8. A pharmaceutical composition comprising a short acting hypnotic or a salt thereof characterised in that it comprises two kinds of pharmaceutical entities: one immediate release entity and one delayed release entity.

9. A pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that it consists in a dosage form chosen among capsules, tablets, multilayer tablets, multicoated tablets.

10. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9, characterised in that it consists of a capsule comprising one or more immediate release tablets and one or more delayed release tablets.

11. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9, characterised in that it consists of a capsule comprising a mixture of delayed release particles and immediate release particles.

12. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9, characterised in that it consists of a capsule comprising a mixture of delayed release particles and an immediate release powder.

13. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9, characterised in that it consists of a tablet comprising a number of delayed release coated pellets comprising the drug imbedded in a matrix and alternatively in that
(i) the matrix comprises the drug,
(ii) immediate release non-coated pellets are mixed to the delayed release coated pellets,
(iii) the delayed coated pellets are further coated with a layer comprising the drug, allowing immediate release form that layer, imbedded in a matrix free from the drug,
(iv) the tablet consists of one or more layers comprising the delayed release pellets imbedded in a matrix free from the drug and one or more layers containing the drug in an immediate release matrix.

14. A pharmaceutical composition according to any one of claims 10 to 13, characterised in that the delayed release particles or tablets are coated with a mixture containing at least one ammonio methacrylate copolymer and the core contains a cationic surfactant.

15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 10 to 13, characterised in that the delayed release particles or tablets are coated with a mixture containing at least one ammonio methacrylate copolymer and the core contains a zwitterionic surfactant.

16. A pharmaceutical composition according to claim 14, characterised in that the cationic surfactant is chosen among trimethyl-dimyristoyl-ammonium propionate, dimethyl-dioctadecyl-ammonium bromide, trimethyl-cetyl-ammonium bromide, dimethyl-didodecyl-ammonium bromide, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride and cetrimide.

17. A pharmaceutical composition according to claim 15, characterised in that the zwitterionic surfactants are chosen among N-alkylbetaines, C-alkylbetaines, N-alkylamidobetaines, N-alkylglycines, phosphatidylcholines and lecithines.

18. A pharmaceutical composition according to claim 16, characterised in that the zwitterionic surfactant is cocamidopropylbetain.

19. A pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that the immediate release entity and the prolonged release entity are administered simultaneously but separately.

20. A pharmaceutical composition according to anyone of claims 1 to 18, characterised in that the prolonged release entity comprises a pharmaceutical acceptable organic acid which can be chosen among tartaric, malic, fumaric, lactic, citric, adipic or succinic acid and their acid salts, in

the form of racemates or isomers.

21. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 20, characterised in that the short acting hypnotic belongs to the therapeutic classes of benzodiazepines, cyclopyrrolones, pyrazolopyrimidines, phenotiazines or imidazopyridines.

22. A pharmaceutical composition according to claim 21, characterised in that the short acting hypnotic is chosen among triazolam, temazepam, brotizolam, zolpiclone, (*R*)-zopiclone, zaleplon, alimemazine, zolpidem and their pharmaceutically acceptable salts thereof.

23. A pharmaceutical composition according to claim 21, characterised in that the short acting hypnotic is zolpidem or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A pharmaceutical composition according to claim 23, characterised in that the salt of zolpidem is zolpidem hemitartrate.

109

TIMED DUAL RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING A SHORT ACTING HYPNOTIC OR A SALT THEREOF

SANOFI-SYNTHELABO

Abstract:

The present invention relates to timed dual release dosage forms of short acting hypnotics or salts thereof adapted to release the short acting hypnotic over a predetermined time period, according to a profile of dissolution characterised in that it comprises two release pulses, the first being immediate (lasting up to 30 minutes) and the second being delayed by a fixed time (this fixed time being between 50 and 200 minutes).

FIGURE 1

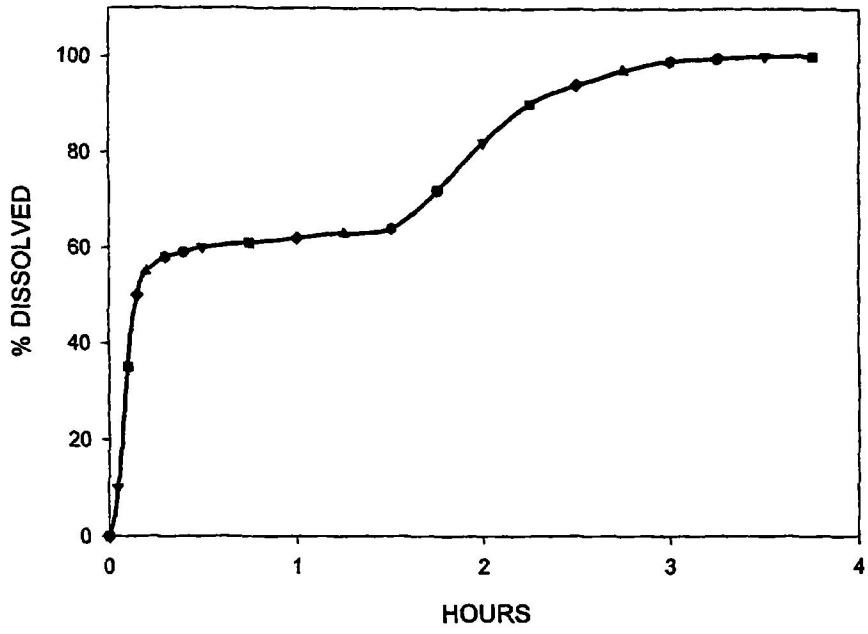


FIGURE 2

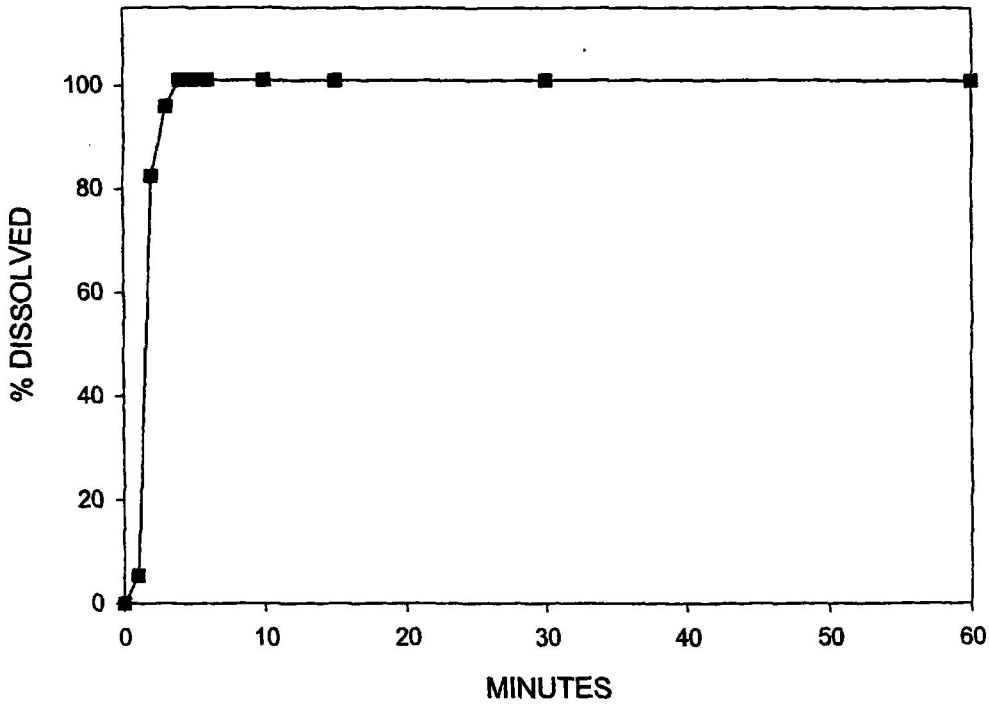


FIGURE 3

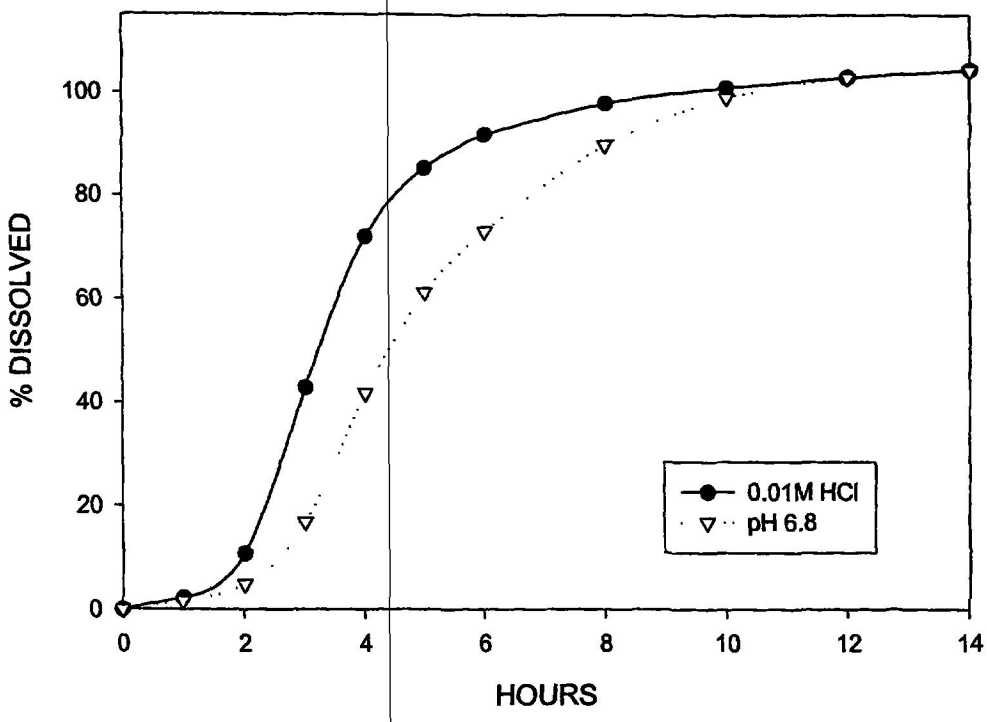


FIGURE 4

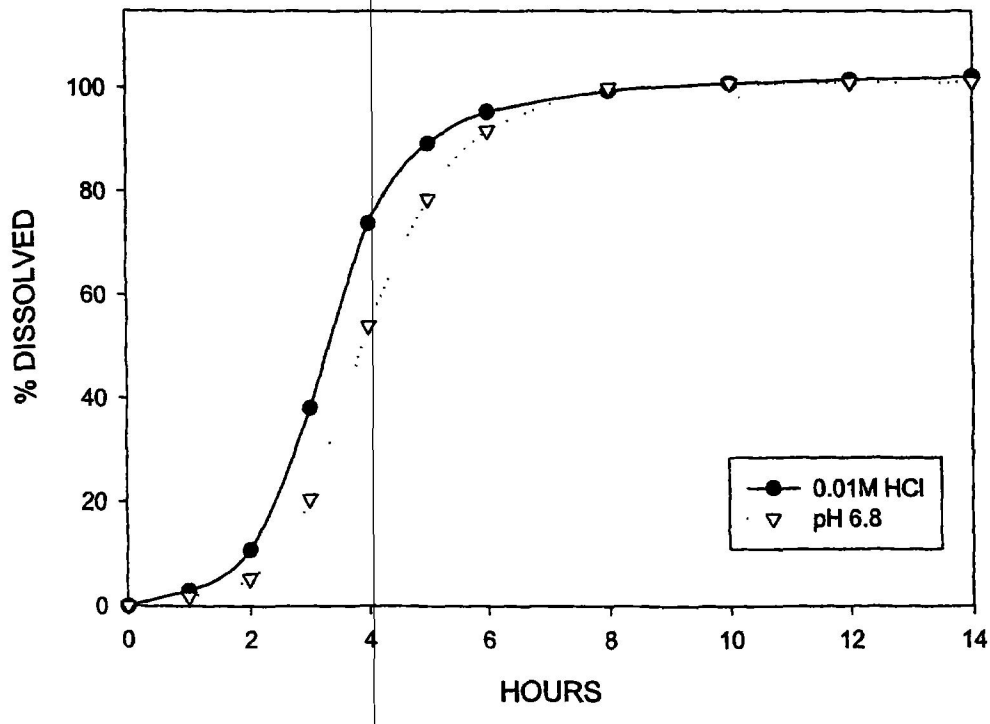


FIGURE 5

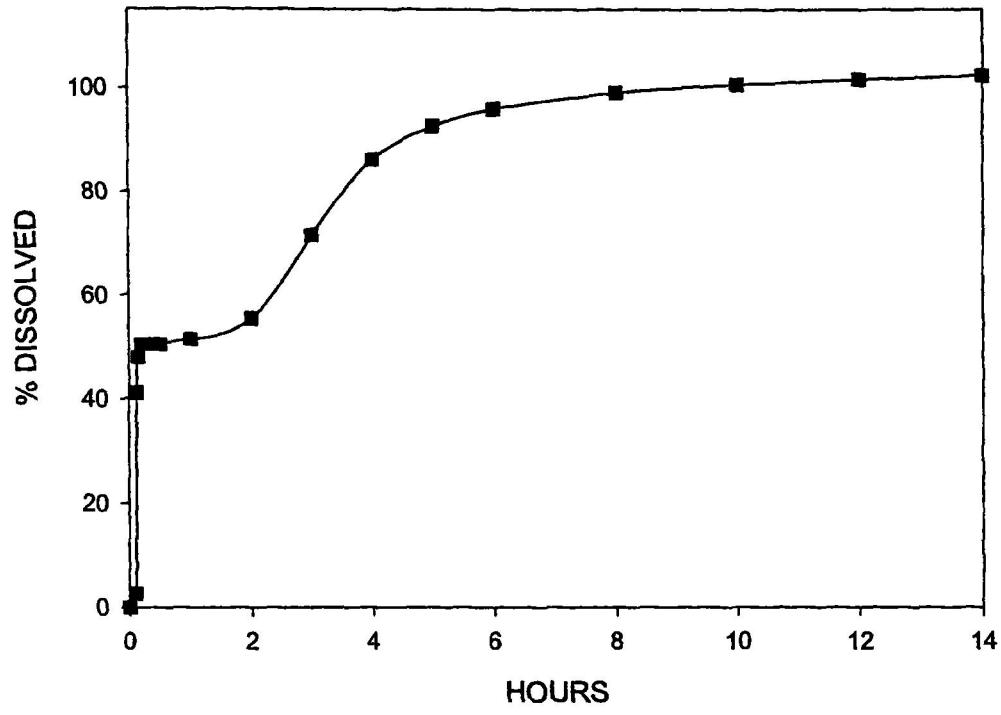


FIGURE 6

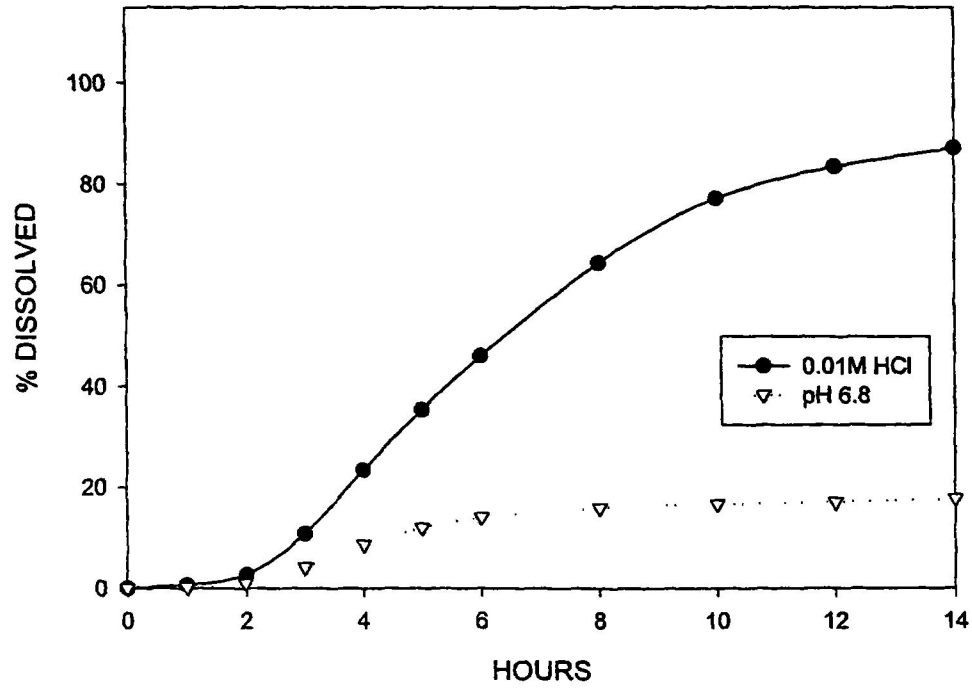


FIGURE 7

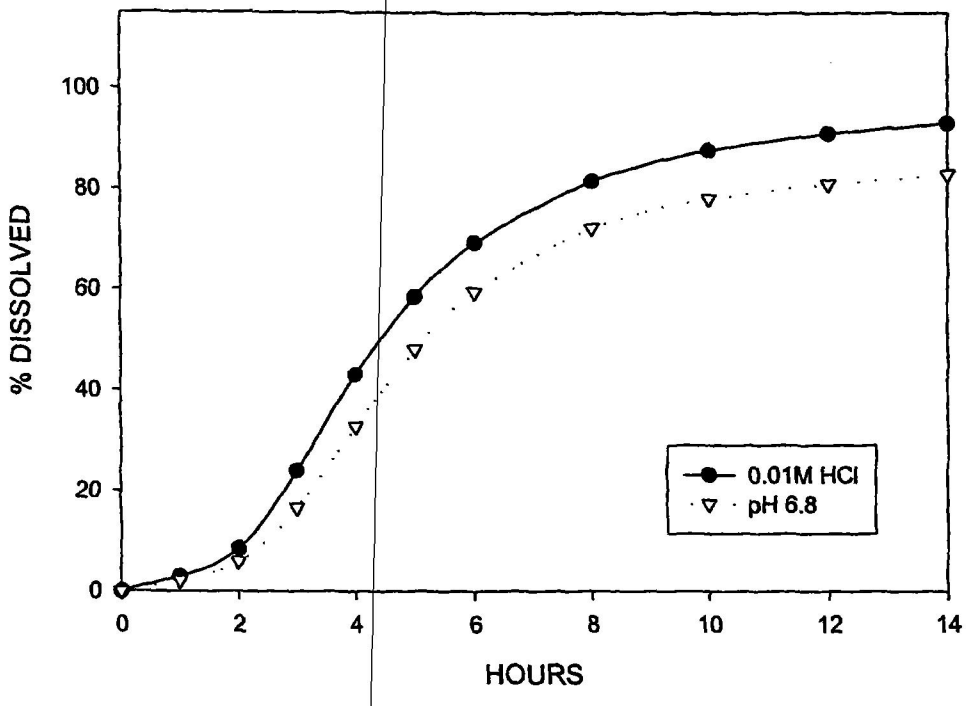


FIGURE 8

