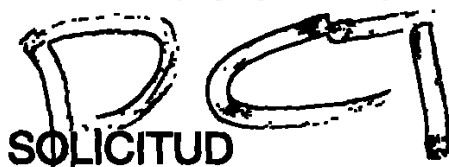




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-77237

54. TITULO

FORMULACIONES SEDANTES SIN BENZODIAZEPINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BIOVAIL LABORATORIES INC.

DOMICILIO

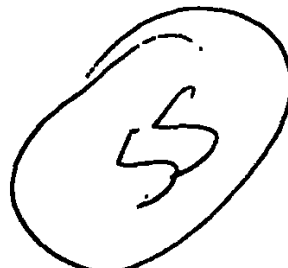
St. Michael, Barbados.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04077237 00000000

Folios: 195,5n

Fecha (RD): 2004-08-09 16:36:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1	SOLICITUD DE:		
	☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
	☐ Capítulo I.	☒ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: BIOVAIL LABORATORIES INC. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Barbados Dirección: Chelston Park, Building 1, Ground Floor, Collymore Rock, St. Michael, Barbados Domicilio: St. Michael, Barbados	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camvp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Edel O'TOOLE 70 Philipsburgh Terrace, Marino, Dublin 3, Irlanda 2. Slobhan FOGARTY 88 Temple Road, Blackrock, County Dublin, Irlanda	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IE03/00001</u> Fecha: <u>09 de enero de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/059349 A1</u> Fecha: <u>24 de julio de 2003</u>		
6	Título (54) FORMULACIONES SEDANTES SIN BENZODIAZEPINA		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/437, A61K 9/16, A61K 47/44, A61K 9/00, A61P 25/20</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>USA</u>	(32) Fecha <u>10 de enero de 2002</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/346.813</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04 - 60.323</u> Fecha: <u>02 de agosto de 2004</u>		

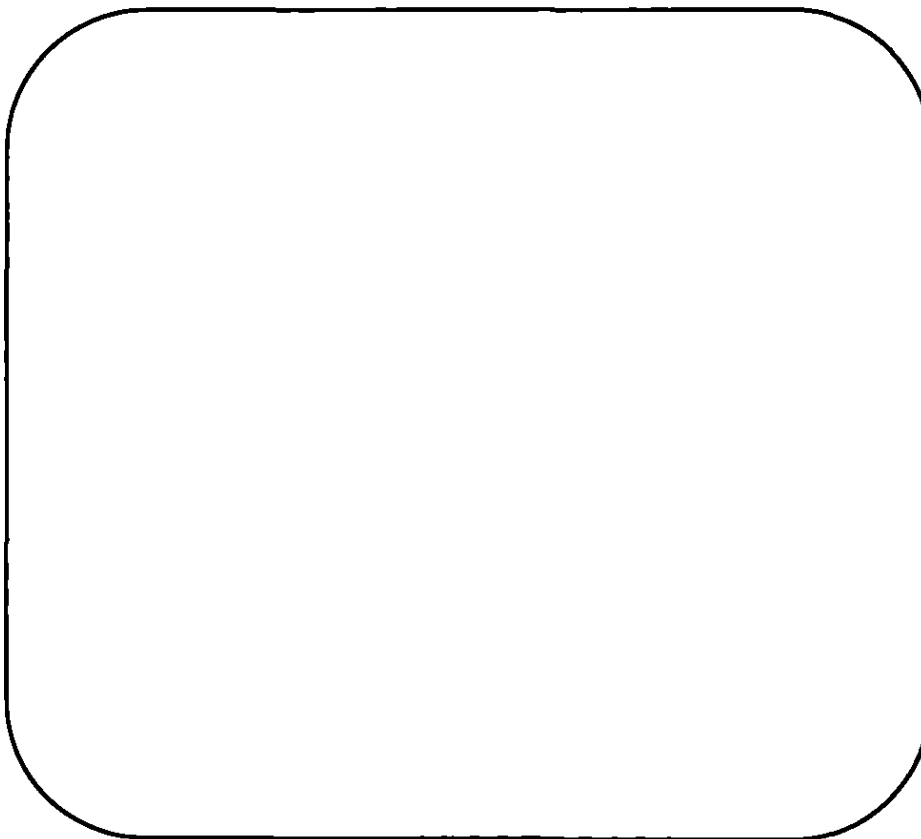
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.co.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059349 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/437, 9/16, 47/14, 47/44, 9/00, A61P 25/20

(21) International Application Number: PCT/IE03/00001

(22) International Filing Date: 9 January 2003 (09.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/346,613 10 January 2002 (10.01.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOVAIL
LABORATORIES INC. [BB/BB]; Chlston Park, Build-
ing 1, Ground Floor, Collymore Rock, St. Michael (BB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): O'TOOLE, Edel
[IE/IE]; 70 Philipsburgh Terrace, Marino, Dublin 3 (IE).
FOGARTY, Siobhan [IE/IE]; 88 Temple Road, Black-
rock, County Dublin (IE).

(74) Agents: LANE, Cathal, Michael et al.; Tomkins & Co., 5
Dartmouth Road, Dublin 6 (IE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Borussian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with International search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SEDATIVE NON-BENZODIAZEPINE FORMULATIONS

(57) Abstract: The invention provides for an enhanced absorption pharmaceutical composition comprising a plurality of microparti-
cles, each microparticle comprising at least one sedative non-benzodiazepine, at least one spheronization aid and at least one solubility
enhancer. The microparticles of the invention are further incorporated into an oral fast-dispersing dosage form.

WO 03/059349 A1

✓

SEDATIVE NON-BENZODIAZEPINE FORMULATIONS

RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from United States provisional patent application No. 60/346,613 filed January 10, 2002.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to enhanced absorption fast-dispersing oral dosage pharmaceutical preparations comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent.

BACKGROUND

Insomnia is defined as difficulty falling asleep, or maintaining sleep, which interferes with a patient's daytime functioning. Insomnia is the most common sleep complaint with a prevalence of 26% to 50% in adult populations (*Erman ME, Insomnia. Rakel: Conn's Current Therapy. (Ed.) 52nd ed. Saunders Co. 2000; Shader RI. Sedative-Hypnotics. Tasman: Psychiatry, 1st ed. Saunders Co. 1997*). Although widely prevalent in the general population, it is estimated that only 5% to 20% of patients suffering from insomnia seek help from their clinicians (*Erman ME, Insomnia. Rakel: Conn's Current Therapy. 52nd ed. Saunders Co. 2000*). It has been reported that in the United States, 10% to 16% of adults suffer from serious short-term to sub-acute insomnia (i.e., < 6 months in duration) and 9% to 10% complain of serious chronic insomnia (i.e., > 6 months in duration) (*Insomnia. Goetz: Textbook of Clinical Neurology. 1st ed. Saunders Co. 1999*).

Benzodiazepines have been the mainstay of therapy for insomnia and are available as short, intermediate or long-acting hypnotic agents. When used for a short period of time, the benzodiazepines have been useful in treating insomnia. However, the benzodiazepines pose potential problems such as altering sleep architecture, rebound insomnia when discontinued, possible hangover effects and abuse potential, as well as development of tolerance to the drug. Benzodiazepines act non-selectively on benzodiazepine₁ (omega₁) and benzodiazepine₂ (omega₂) receptors, which may explain their interference with memory, cognition and psychomotor function.

The development of selective benzodiazepine₁ receptor agonists has produced two currently available compounds, Zolpidem (Ambien[®], Searle and Co.) and Zaleplon (Sonata[®], Wyeth-Ayerst Co.). Zolpidem and Zaleplon are sedative non-benzodiazepine agents that act selectively on benzodiazepine (BZ₁) receptors. By virtue of their short half-life, it is thought that these agents should prevent patients from experiencing benzodiazepine₂ receptor effects involving memory, cognition and psychomotor function. In the literature, neither Zolpidem nor Zaleplon is reported to affect sleep architecture, as do the benzodiazepines.

Zolpidem is an imidazopyridine that binds selectively and potently to the BZ₁ receptor. It does not produce muscle-relaxant or anticonvulsant effects at doses employed for sleep. It has been demonstrated to reduce sleep latency, increase sleep duration, and reduce nighttime awakenings. Zolpidem's half-life is approximately 2.5 hours. Metabolism decreases with age, resulting in the use of doses 50% lower in the elderly. Zolpidem has the advantage that it preserves stage III and IV sleep and has less disruption of REM (Rapid Eye Movement) sleep. Zolpidem is poorly soluble in aqueous media.

There is a known food effect on the pharmacokinetics of zolpidem tartrate. A food-effect study in 30 healthy male volunteers compared the pharmacokinetics of zolpidem tartrate 10mg when administered while fasting or 20 minutes after a meal. Results demonstrated that with food, mean AUC and C_{max} were decreased by 15% and 25% respectively, while mean T_{max} was prolonged by 60% (from 1.4 to 2.2 hours). The half-life remained unchanged. These results suggest that, for faster sleep onset, zolpidem tartrate should be administered with or immediately after a meal (*PDR, 54 Edition, 20005*).

In one study of eight elderly subjects (>70 years), the means for C_{max}, T_{1/2}, and AUC significantly increased by 50% (255 vs. 284 ng/ml), 32% (2.2 vs. 2.9 hours), and 64% (955 vs. 1,562 ng/hr/ml), respectively, as compared to younger adults (20 to 40 years) following a single 20 mg oral zolpidem dose. Zolpidem tartrate did not accumulate in elderly subjects following nightly oral dosing or 10mg for 1 week (*PDR, 1999*).

Zaleplon is a pyrazolopyrimidine derivative that is selective for the BZ₁ receptor but is more weakly bound to the receptor than is Zolpidem. Onset of effect is reported to be slightly more rapid than that for Zolpidem. The half-life is about one hour and is not affected by aging. Zaleplon is not recommended for sleep maintenance. Zaleplon is poorly soluble in aqueous media.

Thus, the difference between Zolpidem and Zaleplon, currently marketed as Ambien® and Sonata® respectively, is that while Sonata® brings on sleep more rapidly than Ambien®, Sonata® acts for a shorter period of time. Ambien®, on the other hand, is more useful for people who have trouble staying asleep all night. Accordingly, it seems that it would be advantageous, given that Zolpidem has far fewer to no nighttime awakening episodes compared to Zaleplon, to develop a dosage form of Zolpidem, whereby the Zolpidem is absorbed into the blood stream faster than that currently possible with Ambien®. Such a dosage form of Zolpidem would bring on sleep much more rapidly than Ambien®, but act just as long as Ambien® and reduce or eliminate the number of nighttime awakenings currently seen with Sonata®.

Oral administration of drugs is the most popular route due to ease of ingestion, pain avoidance, versatility (to accommodate various types of drug candidates), and most

importantly, patient compliance. Also, solid oral delivery systems do not require sterile conditions and are, therefore, less expensive to manufacture. Several novel technologies for oral delivery have recently become available to address the physicochemical and pharmacokinetic characteristics of drugs, while improving patient compliance.

5 The novel technology of oral fast-dispersing dosage forms is known as fast dissolve, rapid dissolve, rapid melt and quick disintegrating tablets. However, the function and concept of all these dosage forms are similar. By definition, a solid dosage form that dissolves or disintegrates quickly in the oral cavity, resulting in solution or suspension without the need for the administration of water is known as oral fast-dispersing dosage form. Several methods
10 are available for the preparation of oral fast-dispersing dosage forms. These include, modified tableting systems, floss, or Shearform™ formation by application of centrifugal force and controlled temperature, and freeze-drying. The inclusion of saccharides seems to be the basis for most of these technologies. The choice of material(s) depends on their rapid dissolution in water, sweet taste, low viscosity to provide 'smooth melt feeling', and compressibility.

15 Current manufactures of oral fast-dispersing dosage forms include, in addition to the assignee of the subject application, Cima Labs, Prographarm/Ethypharm, R.P. Scherer, and Yamanouchi-Shaklee. All of these manufacturers market different types of rapidly dissolving solid oral dosage forms.

 Cima Labs markets ORASOLV™, which is an effervescent direct compression
20 tablet purportedly having an oral dissolution time of 5 to 30 seconds, and DURASOLV™, which is a direct compression tablet having a taste-masked active agent and a purported oral dissolution time of 15 to 45 seconds. Cima's U.S. patent No. 5,607,697 describes a solid dosage form consisting of coated microparticles that disintegrate in the mouth. ORASOLV® is a direct compression technology, which utilizes effervescence material and taste-masked
25 active ingredients, and requires only conventional manufacturing equipment. The inclusion of effervescence causes the dosage form to quickly disintegrate following contact with water or saliva. By definition, the effervescence material is a chemical reaction between an organic acid (citric acid, fumaric acid or maleic acid) and a base (sodium bicarbonate, potassium bicarbonate or magnesium bicarbonate), thereby resulting in the generation of carbon dioxide.
30 The concept of effervescence is a well-known formulation art utilized in several dosage forms. However, Cima's technology uses this concept in a modified fashion to achieve fast-disintegrating dosage forms.

 The microparticles are prepared by a novel technique involving the dispersion of the active ingredient into a suitable polymer dispersion together with other excipients such as
35 mannitol and magnesium oxide. The microparticle core has a pharmaceutical agent and one or more sweet-tasting compounds having a negative heat of solution selected from mannitol,

sorbitol, a mixture of an artificial sweetener and menthol, a mixture of sugar and menthol, and methyl salicylate. The microparticle is coated, at least partially, with material that retards dissolution in the mouth and masks the taste of the pharmaceutical agent. The microparticles are compressed to form a tablet. Other excipients can also be added to the tablet formation.

5 WO 98/46215, assigned to Cima Labs, is directed to a hard, compressed, fast melt formulation having an active ingredient and a matrix of at least a non-direct compression filler and lubricant. A non-direct compression filler is typically not free flowing, in contrast to a direct compression (DC grade) filler, and usually requires additional processing to form free-flowing granules. Cima Labs also has U.S. patents directed to effervescent dosage forms (U.S. Pat.
10 Nos. 5,503,846, 5,223,264, and 5,178,878) and tableting aids for rapidly dissolving dosage forms (U.S. Pat. Nos. 5,401,513 and 5,219,574), and an international patent application directed to rapidly dissolving dosage forms for water-soluble drugs (WO 98/14179).

Ethypharm markets FLASHTAB®, a fast melt tablet having a disintegrating agent such as carboxymethyl cellulose, a swelling agent such as modified starch, and a taste-
15 masked active agent. The tablets have a purported oral disintegrating time of less than one minute (U.S. Pat. No. 5,464,632).

ZYDIS® is marketed by R. P. Scherer Corp. ZYDIS® is a freeze-dried tablet having an oral dissolution time of 2 to 5 seconds. Lyophilized tablets are costly to manufacture and difficult to package because of the tablets sensitivity to moisture and temperature. U.S. Pat.
20 No. 4,642,903 (R. P. Scherer Corp.) refers to a fast melt dosage formulation prepared by dispersing a gas throughout a solution or suspension to be freeze-dried. U.S. Pat. No. 5,188,825 (R. P. Scherer Corp.) refers to freeze-dried dosage forms prepared by bonding or complexing a water-soluble active agent to or with an ion exchange resin to form a substantially water insoluble complex, which is then mixed with an appropriate carrier and
25 freeze dried. U.S. Pat. No. 5,613,023 (R. P. Scherer Corp.) refers to freeze-dried drug dosage forms made by adding xanthum gum to a suspension of gelatin and active agent. U.S. Pat. No. 5,827,541 (R. P. Scherer Corp.) discloses a process for preparing solid pharmaceutical dosage forms of hydrophobic substances. The process involves freeze-drying a dispersion containing a hydrophobic active ingredient and a surfactant, in a non-aqueous phase; and a
30 carrier material, in an aqueous phase.

The WOWTAB®, by Yamanouchi Pharma Technologies, features a tablet of sufficient hardness to maintain the physical characteristics of the dosage form during production and distribution, until it comes into contact with moisture, such as saliva in the mouth. The WOWTAB® is a tablet having a combination of a low moldability and a high
35 moldability saccharide. U.S. patents covering this technology include U.S. Pat. No. 5,576,014 and U.S. Pat. No. 5,446,464.

6

Other companies owning oral fast-dispersing dosage forms include Janssen Pharmaceutica (QUICKSOLV®). U.S. patents assigned to Janssen Pharmaceutica describe rapidly dissolving tablets having two polypeptide (or gelatin) components and a bulking agent, wherein the two components have a net charge of the same sign, and the first component is more soluble in aqueous solution than the second component. See U.S. Pat. No. 5,807,576, 5,635,210, 5,595,761, 5,587,180, and 5,776,491.

L.A.B. Pharmaceutical Research owns U.S. patents directed to effervescent-based rapidly dissolving formulations having an effervescent couple of an effervescent acid and an effervescent base (U.S. Pat. Nos. 5,807,578 and 5,807,577).

Schering Corporation has technology relating to buccal tablets having an active agent, an excipient (which can be a surfactant) or at least one of sucrose, lactose, or sorbitol, and either magnesium stearate or sodium dodecyl sulfate (U.S. Pat. Nos. 5,112,616 and 5,073,374).

Laboratoire L. Lafon owns technology directed to conventional dosage forms made by lyophilization of an oil-in-water emulsion in which at least one of the two phases contains a surfactant (U.S. Pat. No. 4,616,047). For this type of formulation, the active ingredient is maintained in a frozen suspension state and is tableted without micronization or compression, as such process could damage the active agent.

Takeda Chemicals Inc., Ltd. owns technology directed to a method of making a fast dissolving tablet in which an active agent and a moistened, soluble carbohydrate are compression molded into a tablet, followed by drying of the tablets.

Biovail Corporation markets FLASHDOSE®, a direct compression tablet containing a processed excipient called SHEARFORM®. SHEARFORM® is a floss type substance of mixed polysaccharides converted to amorphous fibers. U.S. patents describing this technology include U.S. Pat. Nos. 5,871,781, 5,869,098, 5,866,163, 5,851,553, 5,622,719, 5,567,439 and 5,587,172.

One way to provide self-binding flowable formulations is to formulate using SHEARFORM® matrices or flosses. These matrices result when using certain processing techniques, such as that described in U.S. Pat. No. 5,587,172, which is incorporated herein by reference. The patent discusses the use of flash heat techniques to produce sucrose-containing shearform flosses, which are then processed to yield quick-dissolving tablets.

The use of shearform matrices for forming comestible units is described in U.S. Pat. No. 5,895,664. This document discloses a quick dissolving tablet which is formed by: (1) using flash-flow technology to provide a shearform matrix; (2) combining the partially re-crystallized shearform matrix with an additive to form flowable, compactable particulate blends; and (3) compacting the blends at relatively low pressures to produce dosage forms, such as tablets.

Additionally, U.S. Pat. No. 5,851,553 discloses a process and apparatus for making rapidly dissolving forms by flash-flow processing. The patent describes a shearform matrix formed by a flash-flow process, the shearform matrix is combined with an additive, and the matrix is molded to make a unit dosage form.

5 U.S. Pat. Nos. 5,840,331 and 6,048,541 describe tablet formulations derived from saccharide-based carriers in which the use of a unique combination of feedstock ingredients yields self-binding, flowable matrices and tablet compositions. This combination, which uses a blend of sugar alcohols, i.e., sorbitol and xylitol, is superior to glycerine in providing cohesive properties and flowability.

10 Shapeable, preferably tabletable, compositions derived from partially hygroscopic matrices containing the sugar alcohols are useful in the presence of tableting aids and crystallization promoters in both high and low-pressure tableting processes. Tablets and other dosage forms, e.g., lozenges, made therefrom rapidly dissolve when placed in the mouth, generally in less than 30 seconds.

15 The production of microparticles containing active agent(s) is described in U.S. Pat. No. 5,683,720, which is incorporated herein by reference. The patent deals with the use of LIQUIFLASH® processing to spheronize compositions containing one or more active agents.

20 U.S. Pat. No. 6,165,512, owned by the applicant, provides compositions and shaped oral dosage forms made therefrom having improved properties. Among those properties are improved processability before shaping and enhanced dissolution and taste-masking properties when the dosage forms are used. The compositions of the '512 patent are based on matrices, or flosses, which comprise at least one sugar alcohol, which matrices are generally considered "single floss" or "unifloss" systems. These systems are exemplified by xylitol-containing shearform matrices, or flosses, containing a carrier and two or more sugar alcohols.

25 Various Ingredients, such as coated microparticles containing active agent(s), are added, in suitable amounts, to the compositions of the present invention after the matrices are collected and chopped, but before they are shaped, e.g., by tableting.

30 Highly useful dosage forms result when microparticles made from compositions containing active agents, solubilizers and spheronization aids are coated with taste-masking agents, then combined with flosses and conventional pharmaceutical ingredients. The resultant tablets enjoy the processing ease associated with the use of glycerine-free flosses and the taste and release properties associated with coated microparticles.

35 Given that Zolpidem shows very few to no awakening episodes, it would be advantageous to achieve a much more rapid onset of sleep than currently available with Ambien®. One advantageous way of achieving a more rapid onset of sleep with the administration of Zolpidem would be to develop an enhanced absorption oral fast-dispersing

dosage form of the drug. The technologies described above are most suitable for water-soluble active agent(s). Zolpidem, however, is a poorly water-soluble drug. The challenge therefore remains to develop an enhanced absorption fast-dispersing oral dosage form of Zolpidem.

5

DEFINITIONS

The phrase "oral fast-dispersing dosage form" as used herein is interchangeable with fast dissolve, rapid dissolve, rapid melt, quick disintegrating dosage forms, fast disperse and orally disintegrating tablets, and the like. All such dosage forms are typically in the form of tablets and are adapted to dissolve, disperse or disintegrate rapidly in the oral cavity, resulting in a solution or suspension without the need for the administration of water. Any such dosage form is consistent with the objects of the invention. It is preferred that the dosage form of the invention dissolve, disintegrate or disperse in 50 seconds or less, preferably in 30 seconds or less and most preferably in 20 seconds or less. In the context of the present invention, dissolution relates to water-soluble ingredients only.

15

As used herein, "enhanced absorption" means a lower T_{50} with an equal or higher C_{max} , when compared to the currently marketed sedative non-benzodiazepine agent zolpidem product Ambien®, but having an area under the plasma-concentration time curve (AUC) that is equivalent to Ambien®. C_{max} is the observed maximum plasma concentration and can be measured after a single-dose or steady-state of the sedative non-benzodiazepine agent for every dose given. Wagner-Nelson deconvolution defines T_{50} as the time taken for 50% of the drug to be absorbed into the system. The reference for Wagner-Nelson deconvolution can be found in: Gibaldi M., Perrier D. Pharmacokinetics. New York: Marcel Dekker, Inc., 1982. The AUC, or the Area Under the Curve, of the pharmacokinetic profile, signifies the extent of absorption of a drug.

20

25

The sedative non-benzodiazepine agent zolpidem as used herein includes the tartrate (also referred to in the art as hemitartrate) of zolpidem or any other pharmaceutically acceptable salt of zolpidem consistent with the objects of the invention.

An effective amount of the sedative non-benzodiazepine agent, preferably zolpidem, is specifically contemplated. By the term "effective amount," it is understood that "a pharmaceutically effective amount" is contemplated. A "pharmaceutically effective amount" is the amount or quantity of the sedative non-benzodiazepine agent, preferably zolpidem, which is sufficient to elicit an appreciable biological response when administered to a patient.

30

The dosage form of the invention is administered in the evening either in the fed or fasted state. When administered in the fed state, the dosage form of the invention is administered within 30 minutes of the last meal of the day. When administered in the fasted

35

state, the dosage form of the invention is administered at least after 4 hours after the last meal of the day.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 There is an unmet need for the development of an enhanced absorption fast-dispersing oral dosage form for the treatment of insomnia. Accordingly, this invention relates to an enhanced absorption fast-dispersing oral dosage form comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent. The sedative non-benzodiazepine agent is preferably zolpidem.

10 In one aspect of the invention, there is provided an enhanced absorption pharmaceutical composition comprising a plurality of microparticles, each microparticle comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent, at least one spheronization aid and at least one solubility enhancer.

15 The sedative non-benzodiazepine agent is about 1% to about 55% by weight of the microparticle, preferably about 12.5% to about 17.5% by weight of the microparticle and most preferably about 15% by weight of the microparticle. The spheronization aid is about 5% to about 85% by weight of the microparticle, preferably about 45% to about 55% by weight of the microparticle and most preferably about 50% by weight of the microparticle. The solubility enhancer(s) comprising the microparticles are in the range of from greater than 0% to about 90%, preferably from about 30% to about 40% by weight and most preferably about 35% by weight of the microparticle. The preferred sedative non-benzodiazepine agent is zolpidem, the preferred spheronization aid is distilled monoglycerides, and the preferred solubility enhancer is a macrogol fatty acid ester with Gelucire 50/13® being the most preferred macrogol fatty acid ester.

25 The microparticles of the invention can be incorporated into tablets or capsules as uncoated microparticles or microparticles coated with at least one taste-masking coat. When incorporated into tablets, it is preferred that the microparticles be coated with at least one taste-masking coating.

In a preferred embodiment, the tablet incorporating the microparticles of the invention is an oral fast-dispersing tablet adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient.

30 In another aspect of the invention there is provided an oral fast-dispersing dosage form comprising: (a) microparticles comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent, at least one spheronization aid and at least one solubility enhancer, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of the sedative non-benzodiazepine agent; and (b) a matrix having enhanced self binding characteristics, wherein said coated microparticles are dispersed within said matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient. It is preferred that the sedative non-benzodiazepine agent is zolpidem, the spheronization aid is distilled

monoglycerides and the solubility enhancer is a macrogol fatty acid ester. It is preferred that that the macrogol fatty acid ester be Gelucire 50/13®. The zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, the distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form, and the macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form. It is preferred that the matrix is a shearform matrix consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier. The crystallization modifier is preferably Tween 80.

It is preferred that the oral fast dispersing dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibit a blood absorption profile such that after about 0.25 hours at least about 10% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 25% of the zolpidem is absorbed; after about 0.75 hours at least about 35% of the zolpidem is absorbed; after about 1 hour at least about 40% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 50% of the zolpidem is absorbed, in at about 1.75 hours at least 55% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 60% of the zolpidem is absorbed, after about 4 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, and after about 6 hours more than about 90% of the zolpidem is absorbed, into the blood stream of the patient in the fed state.

In the fasting state, however, it is preferred that the oral fast dispersing dosage form when administered to a patient in need of such administration in the evening exhibit a blood absorption profile such that after about 0.25 hours at least about 5% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 55% of the zolpidem is absorbed, after about 0.75 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, after about 1 hour at least about 80% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 85% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 90% of the zolpidem is absorbed, and after about 4 hours at least about 95% of the zolpidem is absorbed into the blood stream of the patient.

In another aspect of the present invention, the dosage form, provides a T_{max} for the sedative non-benzodiazepine agent zolpidem ranging from about 0.5 hours to about 6 hours and a C_{max} ranging from about 42 ng/ml to about 141 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form to a human in the fed state with a mean T_{max} of about 2.8 hours and a mean C_{max} of about 82.4 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form.

In another aspect of the present invention, the dosage form, when orally administered in the evening to a fasting patient provides a T_{max} for the sedative non-benzodiazepine agent zolpidem ranging from about 0.5 hours to about 4 hours and a C_{max} ranging from about 48 ng/ml to about 189 ng/ml zolpidem in the blood after administration of

the dosage form to a human with a mean T_{max} of about 1.6 hours and a mean C_{max} of about 112.7 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form to a human.

In another aspect of the present invention, the dosage form, when administered orally to a fed patient, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-1)}$ ranging
5 from about 216 ng.hr/ml to about 1352 ng.hr/ml with a mean $AUC_{(0-1)}$ of about 633 ng.hr/ml.

In another aspect of the present invention, the dosage form, when administered orally to a fed patient, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-infinity)}$ ranging from about 220 ng.hr/ml to about 1408 ng.hr/ml with a mean $AUC_{(0-infinity)}$ of about 646 ng.hr/ml.

In another aspect of the present invention, the dosage form, when administered orally to a fasting patient, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-1)}$ ranging
10 from about 167 ng.hr/ml to about 1764 ng.hr/ml with a mean $AUC_{(0-1)}$ of about 688 ng.hr/ml.

In another aspect of the present invention, the dosage form, when administered orally to a fasting patient, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-infinity)}$ ranging from about 170 ng.hr/ml to about 1873 ng.hr/ml with a mean $AUC_{(0-infinity)}$ of about 702
15 ng.hr/ml.

Accordingly, the advantage of the enhanced absorption fast-dispersing oral dosage form of the invention is that it provides a shorter C_{50} % absorption in both the fed and fasted patient than the currently marketed oral form of zolpidem (Ambien®), which may translate into a clinical advantage. Further, the taste-masked microparticles can deliver zolpidem through
20 orally dispersible or conventional means.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The present invention will be further understood from the following detailed description with references to the following drawings.

25 FIG. 1 is a graph illustrating the dissolution profile of uncoated microparticles according to an embodiment of the invention.

FIG. 2 is a graph illustrating the dissolution profile of coated microparticles according to an embodiment of the invention.

30 FIG. 3 is a graph illustrating the dissolution profile of a zolpidem tartrate 10mg FlashDose tablet made according to an embodiment of the invention across a range of pH values.

FIG. 4 is a graph illustrating the dissolution profile of the prior art 10 mg Ambien® tablet across a range of pH values.

35 FIG. 5A is a graph illustrating the mean in vivo zolpidem plasma concentrations following single-dose zolpidem tartrate 10mg FlashDose tablet made according to an embodiment of the invention administered under fed conditions over a 24-hour period.

7

FIG. 5B is a graph illustrating the differences of the graph in Figure 5A to the prior art 10mg Ambien® tablet administered under fed conditions over a 24-hour period.

FIG. 5C is a graph further illustrating the differences in the mean in vivo zolpidem plasma concentrations of Figure 5B during the first 4 hours.

5 FIG. 5D is a graph illustrating the differences in the mean in vivo absorption profiles following single-dose zolpidem tartrate 10mg FlashDose tablet made according to an embodiment and the prior art 10mg Ambien® tablet up to the first hour following administration under fed conditions.

10 FIG. 6A is a graph illustrating the mean in vivo zolpidem plasma concentrations following single-dose zolpidem tartrate 10mg FlashDose tablet made according to an embodiment of the invention administered under fasting conditions over a 24-hour period.

FIG. 6B is a graph illustrating the comparison of the graph in Figure 6A and the prior art 10mg Ambien® tablet administered under fasting conditions over a 24-hour period.

15 FIG. 6C is a graph further illustrating the differences in the mean in vivo zolpidem plasma concentrations of Figure 6B during the first 4 hours.

FIG. 6D is a graph illustrating the differences in the mean in vivo absorption profiles of the zolpidem tartrate 10mg FlashDose tablet made according to an embodiment and the prior art 10mg Ambien® tablet up to the first hour following administration under fasting conditions.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention relates to an enhanced absorption fast-dispersing oral dosage form comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent. The sedative non-benzodiazepine agent is preferably zolpidem. The dosage form comprises (a) microparticles
25 comprising at least one sedative non-benzodiazepine agent, preferably zolpidem, at least one solubility enhancer and at least one spheronization aid and (b) a matrix having enhanced self-binding characteristics.

I. Microparticles

30 The microparticles of the invention comprise an effective amount of at least one sedative non-benzodiazepine agent, at least one spheronization aid and at least one solubility enhancer. The term "microparticles" as used herein is interchangeable with the terms "microspheres", "spherical particles" and "microcapsules".

The sedative non-benzodiazepine agents(s) used herein can be selected from the group of sedative non-benzodiazepine agents, which include, but are not limited to zolpidem,
35 zaleplon, zopiclone, trazodone, nefazodone, indiplon, esopiclone, chloral hydrate, chloral betaine, mirtazapine, clomethiazole, promethazine, CCD-3693, Co-326, IP-100-9, PPRT-211,

SC-72393, TAK-375, and ethychlorvynol. The invention also contemplates any combination of the above sedative-hypnotic therapeutic agents and are not limited to the above listed sedative non-benzodiazepine agents.

Particularly useful sedative non-benzodiazepine agents are those that are sparingly soluble and whose dissolution and release properties in-vivo are enhanced by the solubilizing agents used herein. The most preferred sedative non-benzodiazepine agent is zolpidem. The amount of sedative non-benzodiazepine agent(s), comprising the microparticles is in the range of from about 1% to about 55%, preferably from about 12.5% to about 17.5% and most preferably about 15% by weight of the microparticle.

Spheronization aid(s) used herein are materials, which help the drug-containing mix to form robust durable spherical particles. Some examples of the preferred materials useful as spheronization aids include, but are not limited to distilled monoglycerides, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oils, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene ethers, cetostearyl alcohol, waxes and wax-like materials. Certain thermo-plastic or thermo-softening polymers may also function as spheronization aids. Some non-limiting examples of such thermo-plastic or thermo-softening polymers include Povidone, cellulose ethers and polyvinylalcohols. Mixtures of spheronization aids can also be used. The most preferred spheronization aid is distilled monoglycerides, as for example DMG-03VF. The spheronization aid(s) comprising the microparticles is in the range of from about 5% to about 85%, preferably from about 45% to about 55% and most preferably about 50% by weight of the microparticle.

Solubility enhancers are surfactants and other materials included in the microparticles to assist in the dissolution of a drug, particularly of poorly soluble drugs. The ability of a surfactant to reduce the solid/liquid interfacial tension will permit fluids to wet the solid more effectively and thus aid the penetration of fluids into the drug-surfactant mass to increase the dissolution and absorption of the drug. Some examples of the preferred materials useful as solubility enhancers include macrogol fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene glycol derivatives of lipophilic molecules such as polyethylene glycol fatty acid esters, polyethylene glycol fatty alcohol ethers, polymeric surfactant materials containing one or more polyoxyalkylene blocks, such as poloxamers, and other polyoxyethylene/polyoxypropylene copolymers as well as sucrose ethers and esters. Combinations of solubility enhancers can be used. The preferred solubility enhancers are the macrogol fatty acid esters Gelucire 50/13[®] or Gelucire 44/14[®] with Gelucire 50/13[®] being the most preferred. The solubility enhancer(s) comprising the microparticles are in the range of from greater than 0% to about 90%, preferably from about 30% to about 40% by weight and most preferably about 35% by weight of the microparticle.

It is preferred that the microparticles contain only the sedative non-benzodiazepine agent(s), solubilizer(s) and spheronization aid(s). However, other excipients consistent with the objects of the invention may also be used.

The microparticles of the invention are manufactured using the applicant's proprietary CEFORM™ (Centrifugally Extruded & Formed Microspheres) technology, which is the simultaneous use of flash heat and centrifugal force, using proprietary designed equipment, to convert dry powder systems into microspheres of uniform size and shape. The microspheres of the invention are prepared by hot-melt encapsulation described in detail in U.S. Pat. Nos. 5,587,172, 5,616,344, and 5,622,719, whose contents are wholly incorporated herein by reference. The process for manufacturing the microparticles of the invention are not limited to the CEFORM™ technology, and any other technology resulting in the formation of the microparticles consistent with the objects of the invention may also be used.

The processing of the microparticles is carried out in a continuous fashion, whereby a pre-blend of drug and excipients is fed into a spinning "microsphere head", also termed as an "spheronizing head". The microsphere head, which is a multi-aperture production unit, spins on its axis and is heated by electrical power. The drug and excipient(s) pre-blend is fed into the center of the head with an automated feeder. The material moves, via centrifugal force, to the outer rim where the heaters, located in the rim of the head, heat the material. Microspheres are formed when the molten material exits the head, which are then cooled by convection as they fall to the bottom of the Microsphere Chamber. The product is then collected and stored in suitable product containers. Careful selection of the types and levels of excipient(s) control microparticle properties such as sphericity, surface morphology, and dissolution rate. The advantage of such a process is that microspheres are produced and collected from a dry feedstock without the use of any organic solvents.

Two fundamental approaches are used to produce microspheres: (1) the *encapsulation* process and (2) the *co-melt* process. In the encapsulation approach, the process is conducted *below* the melting point of the drug. Therefore, the excipients are designed to melt and entrain the drug particles on passing through the apertures to form microspheres. The resulting microspheres contain the drug, in its native state, essentially enveloped by or as an intimate matrix with the resolidified excipients. In the co-melt approach, the process is conducted *above* the melting point of the drug. In this case, the drug and the excipients melt or become fluid simultaneously upon exposure to the heat. The molten mixture exits the head and forms microspheres, which cool as they fall to the bottom of the collection bin where they are collected.

The microparticles of the invention comprising the sedative non-benzodiazepine agent(s) are manufactured using the encapsulation approach, with at least one spheronizing agent, which also acts as a drug carrier, and at least one solubility enhancer. The

encapsulation approach is favored because it is believed that the hydrophilic solubilizer(s) encapsulates the hydrophobic sedative non-benzodiazepine agent(s), thus aiding the solubility of the sedative non-benzodiazepine agent. In the encapsulation technique the excipient(s) which are chosen must have a lower melting point than the drug with which they will be combined (158.4-159 reference: Merck Index, 12th edition). Therefore the spheronizing process can be performed at lower temperatures, than the melting point of the drug. This eliminates the risk of polymeric interconversion, which can occur when using processing temperatures close to the melting point. The microspheres can also be prepared using other techniques such as fluid bed or melt extrusion, however, the CEFORM™ process is the preferred method of manufacturing.

In an alternative embodiment of the invention, it is preferred that the microparticles be coated with at least one coating after the spheronization process to mask the taste of any unpleasant tasting active in the microparticles. Useful coating formulations contain polymeric ingredients as well as excipient(s) conventionally employed in such coatings.

Useful taste-masking coatings can include (meth)acrylate/cellulosic polymers. Ethylcellulose (EC), hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), and polymethacrylate polymers, such as Eudragit RS, Eudragit RL, E 100, and NE30D or mixtures thereof are useful.

The cellulosic coatings are generally applied to the microparticles after spheronization from an organic solvent solution(s). Typical solvents include one or more of acetone, alkyl alcohols (e.g., isopropyl alcohol), and the like. Coating devices used to coat the microparticles of the invention include those conventionally used in pharmaceutical processing, with fluidized bed coating devices being preferred. The coatings applied to the microparticles may contain ingredients other than the cellulose. Thus, one or more colorants, flavorants, sweeteners, can also be used in the coating formulations.

Colorants used include food, drug and cosmetic colors (FD&C), drug and cosmetic colors (D&C) or external drug and cosmetic colors (Ext. D&C). These colors are dyes, lakes, and certain natural and derived colorants. Useful lakes include dyes absorbed on aluminum hydroxide or other suitable carriers.

Flavorants may be chosen from natural and synthetic flavoring liquids. An illustrative list of such agents includes volatile oils, synthetic flavor oils, flavoring aromatics, oils, liquids, oleoresins and extracts derived from plants, leaves, flowers, fruits, stems and combinations thereof. A non-limiting representative list of these includes citric oils, such as lemon, orange, grape, lime and grapefruit, and fruit essences, including apple, pear, peach, grape, strawberry, raspberry, cherry, plum, pineapple, apricot, or other fruit flavors.

Other useful flavorings include aldehydes and esters, such as benzaldehyde (cherry, almond); citral, i.e., alpha-citral (lemon, lime); neral, i.e., beta-citral (lemon, lime);

decanal (orange, lemon); aldehyde C-8 (citrus fruits); aldehyde C-9 (citrus fruits); aldehyde C-12 (citrus fruits); tolyl aldehyde (cherry, almond); 2,6-dimethyloctanal (green fruit); 2-dodenal (citrus mandarin); mixtures thereof and the like.

5 The sweeteners may be chosen from the following non-limiting list: glucose (corn syrup), dextrose, invert sugar, fructose, and mixtures thereof (when not used as a carrier); saccharin and its various salts, such as sodium salt; dipeptide sweeteners such as aspartame; dihydrochalcone compounds, glycyrrhizin; Stevia Rebaudiana (Stevioside); chloro derivatives or sucrose such as sucralose; and sugar alcohols such as sorbitol, mannitol, xylitol, and the like. Also contemplated are hydrogenated starch hydrolysates and the synthetic sweeteners
10 such as 3,6-dihydro-6-methyl-1-1-1,2,3-oxathiazin-4-1-2,2-dioxide, particularly the potassium salt (acesulfame-K), and sodium and calcium salts thereof. The sweeteners may be used alone or in any combination thereof.

The diameter of the uncoated and coated microparticles range from about 150µm in diameter to about 500µm in diameter, preferably from about 200µm to about 300µm and most
15 preferably from about 200µm to about 250µm. Coating levels of about 0% to about 100% are effective, preferably about 15-30% and most preferably about 25%.

II. Dosage Forms

Due to the spherical nature of the coated and uncoated microparticles of the invention and their robustness, attributed to the high quantity of spheronization aid(s), the
20 microparticles of the invention can be used in a number of different delivery systems including FLASHDOSE™ tablets, gelatin capsules, direct compression tablets, buccal tablets and the like.

It is preferred that the coated taste-masked microparticles of the invention be incorporated into the FLASHDOSE™ tablet, which is a direct compression tablet containing a
25 processed excipient called SHEARFORM™. SHEARFORM™ is a floss type substance of mixed polysaccharides converted to amorphous fibers. The terms "floss" and "matrix" are used interchangeably herein.

The preparation of flosses suitable for use in the present invention is disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,622,719, 5,851,553, 5,866,163 all for "Process and Apparatus for Making
30 Rapidly Dissolving Dosage Units and Product Therefrom" and 5,895,664 for "Process for forming quickly dispersing comestible unit and product therefrom", the contents of which are incorporated herein by reference. Preferably, the floss is a "shearform matrix" produced by subjecting a feedstock which contains a sugar carrier to flash-heat processing.

In the flash-heat process, the feedstock is simultaneously subjected to centrifugal
35 force and to a temperature gradient, which raises the temperature of the mass to create an internal flow condition, which permits part of it to move with respect to the rest of the mass. The flowing mass exits through openings provided in the perimeter of a spinning head. The

temperature gradient is supplied using heaters or other means which cause the mass' temperature to rise. Centrifugal force, in the spinning head flings the internally flowing mass outwardly, so that it reforms as discrete fibers with changed structures.

5 An apparatus, which produces suitable conditions, is a modified floss-making machine, such as that described in U.S. Pat. No. 5,834,033, entitled "Apparatus for Melt Spinning Feedstock Material having a Flow Restricting Ring". The entire content of that application is hereby incorporated by reference.

Typically, spinning is conducted at temperatures and speeds of about 180 to 250°C and 3,000 to 4,000 rpm, respectively.

10 Suitable spinner heads include that disclosed in U.S. Pat. No. 5,458,823, which contents is hereby incorporated by reference.

Other useful apparatuses or processes that provide similar forces and temperature gradient conditions can be used.

15 Floss or matrix particles can be chopped using the apparatus discussed in U.S. Pat. No. 5,637,326 or another device having a similar function.

The matrices used herein include a carrier, or feedstock material, which comprises at least one material selected from materials which are capable of undergoing the physical and/or chemical changes associated with flash heat processing. Useful carriers include carbohydrates, which become free-form particulates when flash heat processed. Saccharide-
20 based carriers, including saccharides (i.e., sugars), polysaccharides and mixtures thereof can be used.

The feedstocks used in the invention can include carriers chosen from various classes of "sugars". "Sugars" are those substances, which are based on simple crystalline mono- and di-saccharide structures, i.e., based on C₅ and C₆ sugar structures. They can
25 include glucose, sucrose, fructose, lactose, maltose, pentose, arabinose, xylose, ribose, mannose, galactose, sorbose, dextrose and sugar alcohols, such as sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol, isomalt, sucralose and the like and mixtures thereof. Sucrose is the preferred sugar.

Useful mixtures of carriers include the sugars listed above along with additional mono- di-, tri- and polysaccharides. Additional saccharides can be used in amounts of up to
30 50% by weight of the total sugar, preferably up to 30%, most preferably up to 20%.

Optionally, the polysaccharides can be used alone as carriers. Polysaccharide carriers include polydextrose and the like. Polydextrose is a non-sucrose, essentially non-nutritive, carbohydrate substitute. It can be prepared through polymerization of glucose in the presence of polycarboxylic acid catalysts and polyols. Generally, polydextrose is commercially
35 available in three forms: polydextrose A and polydextrose K, which are powdered solids; and polydextrose N supplied as a 70% solution. The contents of U.S. Pat. No. 5,501,858, which discusses polydextrose is incorporated herein by reference.

If other carrier materials are used, they are employed in combination with sugar and not as total replacement therefor. For example, maltodextrins may be employed. Maltodextrins include mixtures of carbohydrates resulting from the hydrolysis of a saccharide. They are solids having a dextrose equivalent (DE) of up to and including 65.

5 The carrier can also include malto-oligo-saccharides produced by selective hydrolysis of cornstarch. A general description of maltooligo-saccharides useful herein is set forth in U.S. Pat. Nos. 5,347,341 and 5,429,836 both of which are incorporated herein by reference.

10 Applicants use the following types of matrix systems, which systems are devoid of glycerine.

 In the first system, xylitol is added to a mixture of saccharide-based carrier and one or more additional sugar alcohols, with sorbitol being favored as an additional sugar alcohol. The carrier mix is flash-heat processed to provide shearform floss having self-binding properties. Flosses made using sucrose, sorbitol and xylitol have been found to yield
15 particularly effective self-binding properties. They exemplify "single floss" or "unifloss" systems.

 The second system makes separate xylitol-containing binder flosses. The binder flosses ("binder portions") are combined with base flosses ("base portions"), which contain a different sugar alcohol and a saccharide. Preferably, the base floss contains sorbitol and sucrose, while the binder floss contains xylitol. These are termed "dual floss" systems.

20 The ingredients, which increase cohesiveness and give self-binding properties preferably include sugar alcohols, such as sorbitol, xylitol, maltitol, mannitol and mixtures thereof, all of which form flosses. Other sugar alcohols, especially hygroscopic ones, are contemplated.

 Xylitol and sorbitol are the preferred sugar alcohols. Effective amounts of xylitol in
25 the flosses are between about 0.5% and 25%, and preferably about 10% by weight. Sorbitol is used in the flosses in amounts of about 0.5% to about 40% by weight.

 When sorbitol and xylitol are used, the ratio of sorbitol to xylitol is from about 1:0.1 to about 1:10.

 In dual floss systems, about 20% to about 80%, preferably about 34%, of the total
30 floss content is xylitol-containing, or binder, floss. Likewise, the sorbitol containing, or base, floss may be about 20% to about 80% of the total floss. In some "dual floss" embodiments, xylitol-containing flosses are first mixed with active ingredient(s), then mixed with sucrose/sorbitol flosses.

 Regardless of the number of flosses, the total floss content preferably includes
35 about 50% to about 85% sucrose, about 5% to about 20% sorbitol and about 5% to about 25% xylitol.

In some cases, flosses are used along with bio-affecting, or active, microspheres in the tableting process. Often, xylitol-containing floss is added to microspheres of one or more active agents first and then non-xylitol-containing floss is added. Typically, the weight ratio of total floss to microspheres is about 1:1. In these instances, about 5% to about 25% of the floss is xylitol.

Whereas prior art shearform matrices conventionally included a liquid binding additive such as glycerine, the present matrices do not. Instead, they get their enhanced cohesiveness, self-binding character and flowability directly from the matrix or feedstock ingredients and the processing used.

The amorphous shearform matrix of the present invention is preferably made from a feedstock, which includes sucrose, sorbitol, and xylitol. As set forth in U.S. Pat. No. 5,869,098, entitled "Fast Dissolving Comestible Units Formed under High Speed/High Pressure Conditions", these compositions promote recrystallization and tableting of the matrix-containing mixes to a level sufficient to provide particulate flowability for use in high speed and high pressure tableting equipment.

The compositions to be processed into comestible units, or tablets, can contain conventional additives. Conventional quantities of these additives may be incorporated into one or more of the matrices or may be mixed therewith prior to tableting. Useful amounts of conventional additives range from about 0.01% to about 80% by weight, based on the weight of the matrices or formulations in which they are used. The quantities may vary from these amounts, depending on the functions of the additives and the characteristics desired in the matrices and/or the final tablet compositions.

Conventional tableting aids may be selected from a wide variety of materials such as lubricants, glidants, anti-caking agents and flow agents. For example, lubricants such as adipic acid, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, hydrogenated vegetable oils, sodium chloride, sterotex, polyoxyethylene, glyceryl monostearate, talc, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, light mineral oil and the like may be employed, with sodium stearyl fumarate preferred. Waxy fatty acid esters, such as glyceryl behenate, sold as "Compritol™" products, can be used.

Other useful commercial lubricants include "Stear-O-Wet™" and "Myvatex™ TL". Mixtures are operable. Lubricants are used in amounts ranging from about 0% to about 10%, with about 0.01% to about 5.0% typically used.

Glidants such as starch, talc, lactose, stearates, dibasic calcium phosphate, magnesium carbonate, magnesium oxide, calcium silicate, Cabosil™, Syloid™, and silicon dioxide aerogels may be employed. Glidants are present in amounts ranging from about 0% to about 20%, with amounts of about 0.1% to about 5.0% being typical. Lactose, which may be a

13

glidant or filler, can be added to the chopped floss at about 2% concentration to inhibit clumping.

The preformed matrices produced in accordance herewith may be rendered more crystalline by one or more of the following crystallizing techniques. The nature of the matrix feedstock determines whether the matrix is re-crystallized after it is formed. Nonetheless, "crystallization" and "recrystallization" are used interchangeably herein.

One technique for recrystallizing involves the use of crystallization enhancers. These are used after the floss has been formed, but before the floss-containing composition is tableted. Suitable crystallization enhancers include ethanol, polyvinyl-pyrrolidone, water (e.g. moisture), glycerine, radiant energy (e.g., microwaves) and the like, with combinations being useful. When they are physical materials, typical amounts of these enhancers range from about 0.01% to about 10.0% by weight of the tablet composition.

Another technique relates to the use of crystallization modifiers. These crystallization modifiers are floss ingredients, used at levels of about 0.01% to about 20.0% by weight of the floss.

Surfactants are preferred crystallization modifiers. Other materials, which are non-saccharide hydrophilic organic materials may also be used. Useful modifiers preferably have a hydrophilic to lipid balance (HLB) of about 6 or more. Such materials include, without limitation, anionic, cationic, and zwitterionic surfactants as well as neutral materials with suitable HLB values. Hydrophilic materials having polyethylene oxide linkages are effective. Those with molecular weights of at least about 200, preferably at least 400, are highly useful.

Crystallization modifiers useful herein include: lecithin, polyethylene glycol (PEG), propylene glycol (PPG), dextrose, the SPANS® and TWEENS® which are commercially available from ICI America, and the surface active agents known as "Carbowax®". Generally, the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters called TWEEN®s, or combinations of such modifiers are used. Crystallization modifiers are usually incorporated into matrices in amounts of between about 0% and 10%.

Optionally, the matrices are allowed to re-crystallize, with or without added crystallization modifiers, either before or after they are combined with the non-matrix component(s), e.g., the bio-affecting additive(s). When recrystallization occurs before tableting, the recrystallization level of the matrix generally reaches at least about 10%. The use of such partially re-crystallized matrices leads to compositions that are free flowing and tabletable using conventional machines. U.S. Pat. No. 5,597,416 describes a process for recrystallizing in the presence of additives.

Methods for effecting the recrystallization of the matrices include: use of Tween® 80 or other crystallization modifier(s) in the matrix premix; aging of the matrix for up to several

weeks, contacting the matrix with sufficient moisture and heat to induce crystallization, and treating the floss or the floss-containing composition with ethanol or another crystallization enhancer. Combinations of these may be used.

5 When a surfactant, such as a Tween® is used, about 0.001% to about 1.00% is included in the floss preblend as a crystallization modifier. Following preblending, the formulations are processed into flosses, then chopped and used, with or without additives, to make tablets. Mixtures of surfactants can be used.

10 Aging may be used to re-crystallize the matrix or floss. The aging process involves a two-step process. First, the matrix, which typically contains at least one crystallization modifier, is formed, chopped and allowed to stand in closed or sealed containers without fluidization or other agitation under ambient conditions, e.g., at room temperature and atmospheric pressure, for up to several days, preferably for about 1 to about 3 days. Later, the matrix is mixed, and optionally further chopped, with one or more other ingredients. The mix is then aged by allowing it to stand for an additional period of about 1 to about 3 days. Generally,
15 the two-step aging process takes a total of about one week, with periods of about 4 to about 5 days being typical.

The flosses may also be re-crystallized by subjecting them to increased heat and moisture. This process is similar to aging, but involves shorter periods of time. Using a fluidized bed apparatus or other suitable device, chopped floss is fluidized while heating, at
20 ambient humidity and pressure, to temperatures of about 25°C. to about 50°C. Typically, the temperature is monitored to minimize clumping of floss particles during this operation. If any clumping occurs, the floss particles must be sieved before being further processed into tablets. Heating times of about 5 to about 30 minutes are typical.

When ethanol is used as a crystallization enhancer, it is used in amounts, based
25 upon the weight of the matrix, of about 0.1% to about 10%, with amounts of about 0.5% to about 8.0% being very effective. The preformed matrix is contacted with ethanol. Excess ethanol is evaporated by drying for about an hour at about 85° F. to about 100° F., with 95° F. being highly useful. The drying step is carried out using tray drying, a jacketed mixer or other suitable method. Following ethanol treatment, the matrix becomes partially re-crystallized on
30 standing for a period ranging from about a few hours up to several weeks. When the floss is about 10% to about 30% re-crystallized, it is tableted after blending with other ingredients. The tableting compositions flow readily and are cohesive.

Re-crystallization of the matrix may take place in the presence of one or more bio-affecting agents or other additives.

35 Re-crystallization of the matrix can be monitored by measuring the transmittance of polarized light therethrough or by the use of a scanning electron microscope. Amorphous floss or shearform matrix does not transmit polarized light and appears black in the light microscope

14

when viewed with polarized light. Using bright field microscopy or the scanning electron microscope, the surface of the floss appears very smooth. In this condition, it is 0% re-crystallized. That is, the floss is 100% amorphous.

Re-crystallization of amorphous matrix starts at the surface of the mass and can be modified, e.g., accelerated, by the presence of crystallization modifiers, as well as moisture. When TWEEN®s assist the re-crystallization, initiation of re-crystallization is evidenced by a birefringence observed on the surface of the shearform matrix (floss) as viewed with polarized light. There are faint points of light riddled throughout the matrix surface. When birefringence appears, re-crystallization has begun. At this stage, re-crystallization is between about 1% and about 5%.

As re-crystallization proceeds, the birefringence on the surface of the matrix grows continually stronger and appears brighter. The points of light grow in size, number and intensity, seeming to almost connect. Using bright field or scanning electron microscopy, the surface of the matrix appears wrinkled. At this point, about 5 to 10% recrystallization has occurred.

Surfactant (e.g., TWEEN® 80) droplets become entrapped within the matrix. These droplets are obscured as re-crystallization proceeds. As long as they are visible, the floss is generally not more than about 10% to about 20% re-crystallized. When they are no longer observable, the extent of re-crystallization is no more than about 50%.

The re-crystallization of the matrix results in reduction of the total volume of material. Ordered arrays of molecules take up less space than disordered arrays. Since re-crystallization begins at the surface of the floss, a crust is formed which maintains the size and shape of the floss. There is an increase in the total free volume space within the floss as re-crystallization nears completion, which manifests itself as a void inside the floss. This is evidenced by a darkened central cavity in light microscopy and a hollow interior in scanning electron microscopy. At this stage, the floss is believed to be about 50% to about 75% re-crystallized.

The intensity of transmitted polarized light increases as the floss becomes more crystalline. The polarized light can be measured by a photon detector and assigned a value against calculated standards on a gray-scale.

The final observable event in the recrystallization of floss is the appearance of fine, "cat whisker-like" needles and tiny blades, which grow and project from the surface of the floss. These crystals, believed to be sorbitol (cat whiskers) and xylitol (blades), literally cover the floss like a blanket of fuzz. These features can be easily recognized by both light and electron microscopes. Their appearance indicates the final stage of recrystallization. The floss is now about 100% re-crystallized, i.e., substantially non-amorphous.

The matrix portions of the tabletable composition are typically formed via flash-heat processing into floss. The floss strands are macerated or chopped into rods for further processing. Rods of chopped floss have lengths of about 50 μ m to about 500 μ m.

5 Other ingredients, which may be included are fillers and other conventional tablet additives. Additional fragrances, dyes, flavors, sweeteners (both artificial and natural) may also be included, if necessary even though the microspheres to be incorporated into the floss are already taste-masked.

10 For example, fillers may be used to increase the bulk of the tablet. Some of the commonly used fillers are calcium sulfate, both di- and tri-basic; starch; calcium carbonate; microcrystalline cellulose; modified starches, lactose, sucrose; mannitol and sorbitol. Direct compression fillers may replace shearform for the same function.

If necessary, additional flavorings, sweeteners, dyes and fragrances to be added to the floss may be chosen from the non-limiting lists described above.

15 Effervescent disintegration agent(s) may also be added. The positive organoleptic sensation achieved by the effervescent action in the mouth, as well as the texture, speed and sensation of disintegration, aid in masking undesirable flavor notes.

"Effervescent" refers to those agents, which evolve gas. The gas- or bubble-generating action is often the result of the reaction of a soluble acid source and a carbonate source. The reaction of these two general classes of compounds produces carbon dioxide gas upon contact with water in saliva. Useful acids include: citric, tartaric, malic, fumaric, adipic, succinic and acid salts and anhydrides thereof. Acid salts may also include sodium dihydrogen phosphate, disodium dihydrogen pyrophosphate, acid citrate salts and sodium acid sulfite. While the food acids can be those indicated above, acid anhydrides of the above-described acids may also be used. Carbonate sources include dry solid carbonate and bicarbonate salts such as sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate and potassium carbonate, magnesium carbonate and sodium sesquicarbonate, sodium glycine carbonate, L-lysine carbonate, arginine carbonate and amorphous calcium carbonate. Mixtures of various acids and carbonate sources, as well as other sources of effervescence, can be used.

25 The effervescent agent can be included in at least three different ways. The first method includes incorporating the entire effervescent agent in the feedstock, which is used to form the shearform product. The second involves adding the agent to an already formed shearform matrix. The third method incorporates one portion of the agent in the shearform matrix and adds another portion after formation of the matrix material. The artisan can determine the best way to use the agent for its effervescent properties.

35 Other ingredients include binders, which contribute to the ease of formation and general quality of the tablet. Binders include starches, pregelatinized starches, gelatin,

polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, polyacrylamides, polyvinylloxazolidone and polyvinylalcohols.

The following non-limiting examples illustrate the invention:

5 EXAMPLE 1

Uncoated Microparticles

The following formulation is prepared:

Ingredients	Amount (%)
Zolpidem tartrate	15
Macrogol fatty acid ester ^a	35
Distilled Monoglycerides ^b (DMG-03VF)	50
Total	100

a – Gelucire 50/13[®]

b - Myvaplex[®]

10 Each of the weighed components are transferred into the Littleford FM130 mixer in the order specified below.

1. 1/2 of Distilled monoglyceride (DMG-03VF),
2. Zolpidem Tartrate,
3. Milled Gelucire[®] 50/31

15 4. Remainder of Distilled monoglyceride (DMG-03VF)

Materials are blended for 10mins in total. 5 minutes with Choppers off, 5 minutes with Choppers on. The plow speed is 60Hz.

20 The above blend was spheronized using the following process parameters. The process called for a % power input of about 22% to about 25% and a head speed of about 45Hz. The process temperature of the microparticle blend was exposed to during the spheronization was about 92.8°C to about 133.6°C.

25 Samples of the microparticles were taken from the beginning, middle, and end of the spheronizing process to show uniformity. Dissolution profiles are immediate and meet the NLT 80% (Q) at the 30-minute time-point. Assay values meet specification indicating that the microparticles contain a uniform amount of drug.

In process samples were also taken during the screening step. All assay values are within target values and dissolution results are consistent. P.S.A. data is report value but the D₅₀ is in the desired range of 200µm-300µm. The microparticle morphology was examined under a polarized light microscope and was reported as spherical and uniform in shape. Thus,

the microparticles were deemed acceptable for coating and were brought forward to the next stage.

The dissolution profile of the above microparticles is determined under the following dissolution conditions:

- 5
- Medium: 900 ml, pH 5.8 phosphate buffer.

Method: USP Apparatus II at 50 rpm at 37°C ± 0.5°C.

The results are presented below as a % release of the total zolpidem in the microparticles:

Time (min)	Mean (%)	Std. Dev. (%)	Min. (%)	Max. (%)
0	0	0	0	0
5	91	1	90	92
10	98	1	98	99
15	100	1	99	100
30	99	1	99	100
60	99	1	99	100

- 10
- The dissolution profile of the uncoated microparticles prepared as in Example 1 is shown in FIG.1.

EXAMPLE 2

Coated Microparticles

- 15
- The microparticles are reproduced according to the same manufacturing process described above. The microparticles are then coated for taste masking with a coating solution containing a 60:30:10 ratio of NE30D:Talc:HPMC (Methocel®).

- 20
- The coating consists of a Eudragit NE30D / Talc / HPMC system. Eudragit NE30D is the main component of this system, which provides the barrier layer for successfully masking the taste of the drug and maintaining the in-vitro dissolution within the specified ranges. Eudragit NE30D is a neutral co-polymer of ethylacrylate and methylmethacrylate. It is supplied as a 30% aqueous dispersion. It is a pH-independent, permeable polymer. Thus, films produced from this polymer are insoluble in water, but allow pH-independent drug release.

- 25
- Hydroxy Propylmethycellulose (HPMC) is a substituted polymer of the natural carbohydrate cellulose. HPMC is very soluble in water and its hydrophilic nature affords a degree of permeability to the coating system necessary for the release of the drug from the core. Talc is a fine white crystalline powder. It is a purified, hydrated magnesium silicate and it acts as a glidant in coating solution formulations. Talc is added to this coating system to aid

16

processing due to the susceptibility of the microparticles to agglomerate. The final formulation consists of a NE30D:Talc:HPMC ratio of 60:30:10. The solid content of this solution was 20.29% w/w, which was made up with purified water.

5 The solution was prepared by mixing the Talc into the water using a suitable mixer . Once the Talc and water is mixed it is processed through a Debee 2000 homogenizer at a pressure of 40,000PSI.

Once the Talc/water slurry has been homogenized, the homogenate is replaced under the mixer and while stirring slowly the Methocel is added to the homogenate and allowed to mix until the Methocel E5 is dissolved. The resulting suspension is then cooled.

10 The Eudragit® NE30D suspension is next screened from the product container through a 60-mesh screen into the final container. The Talc/Methocel suspension is also screened through a 60-mesh screen before it is added to the Eudragit® NE30D Suspension.

Coating of the microparticles is carried out in a Glatt GPCG-60 with a wurster size of 18" and a 60mesh bottom screen. The parameters are set as indicated by the table below.

15 The parameters are adjusted during the coating procedure to ensure adequate fluidization, minimize agglomeration and maintain a product temperature of 24-32°C.

	Units of Measurement	Initial setting
Total air volume	cfm	1200-2650
Process air volume	cfm	600-900
Inlet air temperature	°C	25-45
Inlet Dew point temperature	°C	5-15
Filter Shake duration	Seconds	4-10
Filter shake interval	Seconds	10-30
Atomization Air pressure	Bar	2.7-4.0
Atomization Purge pressure	Bar	0.8-1.2

20 The initial flow rate for the solution is 70 (+/- 30) g/min. The flow rate increases as the process continues. The coating process is continued until the target weight gain is achieved. At this point the spraying process is terminated and the drying can commence.

Once drying is completed the microparticles are removed form the Glatt chamber and are screened between 150-425um screens.

The dissolution profile of the above-coated microparticles is determined under the following dissolution conditions:

25 Medium: 900 ml, pH 5.8 phosphate buffer.
Method: USP Apparatus II at 50 rpm,at 37°C ± 0.5°C.

The results are presented below as a % release of the total zolpidem in the microparticles:

Time (min)	Mean (%)	Std. Dev. (%)	Min. (%)	Max. (%)
0	0	0	0	0
5	72	1	69	73
10	82	1	81	83
15	89	1	88	89
30	97	1	96	97
60	101	1	100	101

The dissolution profile of the coated microparticles prepared as in Example 2 is shown in FIG.2

EXAMPLE 3

Floss/Matrix

A preblend of about 78.25% sucrose, about 11% sorbitol, 10% xylitol and 0.75% TWEEN (Polysorbate) 80 was prepared.

The floss preblend was processed using 5" crown head disclosed in U.S. Pat. No. 5,854,344 at a temperature of 250°C and a rotational speed of 60 Hz (3600 rpm). The floss collected was chopped in the Littleford FKM600 mixer with 2% lactose (2% w/w of the floss) for 2 minutes at 100 rpm with the choppers on. 200 proof ethanol (0.5% based on weight of the floss) was sprayed on the chopped floss and mixed. The floss was then dried at 45°C for 90 minutes with intermittent mixing. The dried floss was screened through a 20-mesh screen.

EXAMPLE 4

Flash Dose Tablets

The coated microparticles as prepared in Example 2 and the floss as prepared in Example 3 were used in the following tablet composition:

Tablet Component	%w/w of 250 mg Tablet	Component Weight (mg)
Zolpidem Tartrate	4.00	10.00
Distilled Monoglycerides (DMG-03VF) ^a	13.33	33.33
Macrogol fatty acid ester ^b	9.33	23.33



Eudragit NE30D	4.00	10.00
Methocel E5	0.67	1.67
Talc	2.00	5.00
Floss	61.37	153.43
Silicon dioxide ^c	0.50	1.25
Sodium Stearyl Fumarate ^d	1.00	2.5
Intense Peppermint Flavor	1.5	3.75
FD&C Blue No.2	0.20	0.50
NutraSweet [®]	0.30	0.75
Acesulfame K	0.50	1.25
Natural Debittering flavor	1.0	2.50
Magnasweet [®] 100	0.30	0.75
Total	100	250

a - Myvaplex[®]b - Gelucire 50/13[®]c - Syloid[®] 244FPd - PRUV[®]

- 5 Each of the weighed components is transferred into the Littleford FM130 mixer in the order specified below.

1. ½ of 1.0% ethanol treated floss;
2. All of the Zolpidem Tartrate Taste masked microparticles;
3. Remainder of 1.0% ethanol treated floss

- 10 The above materials are blended for 5 minutes with Choppers off. The plow speed is 45Hz. The following components are next added in the following order:

4. All of the NutraSweet[®];
5. All off the Acesulfame potassium;
6. All of the Magnasweet[®] 100;
7. All of the Natural Debittering flavor;
8. All of the Syloid[®] 244FP;
9. All of the Intense Peppermint flavor;

15

The above materials are blended for 5 minutes with Choppers off. The plow speed is 45Hz. The following component is next added and blended with Choppers off for a further 2 minutes. The plow speed is 45 Hz:

10. All of the PRUV® (-40 mesh);

- 5 Finally, the following component is added and blended for a further of 6 min, with Choppers off. The plow speed is 45 Hz:

11. All of the FD&C Blue color #2.

The total tablet blend time is therefore 18 minutes. The blend is subsequently compressed into tablets.

- 10 The resulting FlashDose™ tablets formed have a typical hardness value of about 7N to about 13N and a typical tablet thickness of about 4.5 mm.

The dissolution profile of the above FlashDose™ tablet is determined under the following dissolution conditions:

- 15 Medium: 900 ml 0.1 N HCl, 900 ml pH 4.5 acetate buffer, 900 ml pH 5.8 phosphate buffer, 900 ml pH 6.8 buffer

Method: USP Apparatus II at 50 rpm at 37°C ± 0.5°C

The FlashDose™ tablet produced the following dissolution profiles at the various pH values specified in the table below:

Time (min.)	0.1 N HCl	pH 4.5 acetate buffer	pH 5.8 phosphate buffer	pH 6.8 phosphate buffer
0	0	0	0	0
5	96	58	62	40
10	100	91	77	51
15	100	101	82	58
30	100	104	93	77
60	100	103	97	94

- 20 The dissolution profiles of the 10 mg zolpidem FlashDose™ tablet at the various pH values is shown in FIG. 3.

The prior art 10mg Ambien® tablet produced the following dissolution profiles at the various pH values specified in the table below:

25

18

Time (min.)	0.1 N HCl	pH 5.8 phosphate buffer	pH 6.6 phosphate buffer	pH 7.5 phosphate buffer
0	0	0	0	0
5	73	96	85	87
15	103	103	104	94
30	103	103	106	103

The dissolution profiles of the prior art 10 mg Ambien® tablet at the various pH values is shown in FIG. 4.

Given that the pharmacokinetics of zolpidem tartrate exhibits a food effect, a comparative study was conducted to determine the bioavailability following a single-dose zolpidem tartrate 10 mg FlashDose™ tablet of the invention and the 10 mg prior art Ambien® formulation (Lot OC81). The tablets were dosed at night for both fed (with or after a meal) and fasting conditions. Tables 1 and 2 below summarize the mean plasma zolpidem concentrations (ng/ml) over a 24-hour period under fed and fasted conditions respectively:

TABLE 1: FED CONDITIONS		
Time (Hrs)	Zolpidem 10 mg Flash Dose Tablets (ng/ml)	Ambien 10 mg Tablets (ng/ml)
0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
0.25	17.31 ± 15.70	6.02 ± 17.35
0.5	38.08 ± 23.14	19.50 ± 35.41
0.75	51.05 ± 23.23	29.78 ± 35.62
1	57.70 ± 22.94	42.92 ± 41.26
1.25	61.22 ± 22.16	47.45 ± 39.96
1.5	63.55 ± 21.25	52.89 ± 36.95
2	69.50 ± 23.97	61.13 ± 32.81
2.5	72.95 ± 25.04	70.11 ± 32.06
3	73.28 ± 26.62	74.21 ± 28.72
3.5	71.99 ± 28.37	75.92 ± 28.12
4	70.81 ± 30.22	75.84 ± 28.88
6	57.47 ± 29.72	62.18 ± 29.29
8	39.94 ± 27.11	43.12 ± 26.11
10	20.36 ± 16.54	21.41 ± 15.86
12	14.63 ± 13.01	15.31 ± 11.40

16	6.92 ± 7.14	6.77 ± 6.44
20	2.90 ± 3.74	2.97 ± 3.22
24	1.65 ± 2.37	1.58 ± 2.27

TABLE 2: FASTING STUDY		
Time (Hrs)	Zolpidem 10 mg Flash Dose Tablets	Ambien 10 mg Tablets (ng/ml)
0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
0.25	12.02 ± 10.42	0.68 ± 1.28
0.5	76.40 ± 39.01	36.82 ± 41.41
0.75	96.23 ± 43.66	62.91 ± 52.90
1	96.57 ± 38.08	80.60 ± 52.05
1.25	99.43 ± 37.33	91.59 ± 49.59
1.5	97.87 ± 38.21	96.66 ± 52.09
1.75	96.10 ± 37.30	101.89 ± 48.68
2	94.74 ± 36.20	104.21 ± 47.57
3	82.10 ± 34.47	91.37 ± 42.62
4	68.41 ± 30.03	80.49 ± 40.75
6	49.51 ± 26.40	55.51 ± 34.79
8	35.46 ± 26.18	39.66 ± 31.68
10	20.75 ± 15.34	23.56 ± 22.14
12	15.49 ± 12.46	18.60 ± 23.80
16	6.88 ± 6.96	8.61 ± 13.88
20	3.31 ± 4.33	4.12 ± 7.15
24	1.69 ± 2.85	2.28 ± 4.92

A comparison of the mean in vivo absorption rate of the zolpidem tartrate 10 mg FlashDose™ tablet of the invention and the 10 mg prior art Ambien® formulation (Lot OC81) can be determined from the data above using the Wagner-Nelson numerical deconvolution method, a statistical method well known in the art and recognized by the US Food and Drug administration. Tables 3 and 4 below summarize the comparison absorption data over the first hour after administration of the two tablets under fed and fasted conditions respectively.

19

TABLE 3: FED STUDY

10 mg Zolpidem FlashDose™ Tablet			10 mg Ambien® Tablet		
Time (hr)	Concentration (ng/ml)	% Absorbed	Time (hr)	Concentration (ng/ml)	% Absorbed
0	0.00	0.00	0	0.00	0.00
0.25	17.31	12.03	0.25	5.93	4.08
0.5	38.08	26.99	0.5	19.5	13.58
0.75	51.05	37.16	0.75	29.78	21.23
1	57.7	43.34	1	42.3	30.73
1.25	61.22	47.54	1.25	47.46	35.55
1.5	63.55	51.03	1.5	52.84	40.66
1.75	69.54	57.12	1.75	61.13	47.95
2	72.95	61.81	2	70.11	55.95
3	73.28	70.75	3	75.1	67.99
4	71.99	78.73	4	75.92	77.58
6	70.81	95.33	6	75.84	95.7
8	57.47	101.9	8	62.17	103.02
10	39.94	101.87	10	43.12	102.81
12	20.36	95.91	12	21.41	95.94
16	14.63	100.55	16	15.31	100.63
20	6.92	100.56	20	6.77	100.17
24	2.66	100	24	3.03	100

TABLE 4: FASTING STUDY

10 mg Zolpidem FlashDose™ Tablet			10 mg Ambien® Tablet		
Time (hr)	Concentration (ng/ml)	% Absorbed	Time (hr)	Concentration (ng/ml)	% Absorbed
0	0.00	0.00	0	0.00	0.00
0.25	12.02	9.38	0.25	0.68	0.53
0.5	74.78	58.77	0.5	36.82	28.78
0.75	95.87	77.89	0.75	62.64	50.16
1	96.03	81.44	1	79.58	65.45
1.25	98.25	86.60	1.25	91.59	77.45
1.5	97.87	89.81	1.5	95.52	83.52
1.75	95.17	91.19	1.75	101.89	91.64
2	94.74	94.25	2	104.21	96.80
3	83.97	98.79	3	92.87	101.08

4	68.41	97.81	4	80.49	103.00
6	49.51	100.23	6	56.93	103.05
8	35.46	101.64	8	39.66	102.53
10	20.75	98.45	10	23.56	98.53
12	16.06	100.13	12	18.60	100.28
16	7.07	99.88	16	8.61	99.79
20	3.11	99.76	20	4.16	99.74
24	1.64	100.00	24	2.28	100.00

Tables 5 and 6 provide the mean pharmacokinetic parameters for plasma zolpidem after a single-dose zolpidem tartrate 10 mg FlashDose™ tablet of the invention and the 10 mg prior art Ambien® formulation (Lot OC81) under fed and fasting conditions respectively. The 5 tablets were dosed at night for both fed (within 30 minutes of the last meal) and fasting conditions (at least 4 hours after the last meal).

TABLE 5: FED STUDY (n=33)										
	10mg Zolpidem FlashDose™ Tablet					10mg Ambien® Tablet				
	AUC ₍₀₋₄₎ (ng.hr/ml)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₍₀₋₄₎ (ng.hr/ml)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Mean	632.6	645.9	82.4	2.8	3.0	631.3	644.0	94.1	3.2	3.1
Std. Dev.	325.5	337.7	26.6	1.3	1.0	294.0	305.7	32.4	1.7	0.9
CV%	51.5	52.3	32.3	47.0	34.0	46.6	47.5	34.4	51.4	30.3
Min.	216.1	219.7	42.0	0.5	1.4	266.8	272.9	47.4	0.5	1.5
Max.	1352.1	1407.5	141.2	6.0	4.9	1375.2	1418.3	183.1	6.0	5.3

10

15

TABLE 6: FASTING STUDY (n=28)										
	10mg Zolpidem FlashDose™ Tablet					10mg Ambien® Tablet				
	AUC ₍₀₋₈₎ (ng.hr/ml)	AUC _(0-1hr) (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₍₀₋₈₎ (ng.hr/ml)	AUC _(0-1hr) (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Mean	688.1	702.0	112.7	1.6	3.3	741.8	778.1	121.1	1.8	3.3
Std. Dev.	326.2	342.2	38.2	1.0	1.0	481.2	512.6	46.6	1.0	0.9
CV%	47.4	48.7	33.9	62.0	30.6	64.9	65.9	38.4	53.8	27.8
Min.	166.8	169.7	48.0	0.5	1.3	216.3	220.1	51.9	0.5	1.8
Max.	1764.0	1872.7	188.9	4.0	5.9	2653.8	2830.2	238.0	4.0	5.0

The results reported in the Tables. 1-6 and shown in FIGS. 5A-D and FIGS. 6A-D show that there is a significant enhancement in the absorption of the FlashDose™ tablet prepared in accordance with the present invention compared to the prior art 10mg Ambien® formulation in vivo. The absorption profiles generated from deconvolution analysis indicate that there is a significant difference in the in vivo absorption of zolpidem from the FlashDose™ tablet prepared in accordance with the present invention when compared to the prior art Ambien® formulation up to at least the first hour following administration of the tablet in both the fed and fasted state with a greater absorption of zolpidem from the FlashDose™ tablet prepared in accordance with the present invention. ANOVA performed on the concentration at each time point also supports this observation, with statistically significant differences between the FlashDose™ tablet prepared in accordance with the present invention and the prior art Ambien® formulation at 0.25, 0.5 and 0.75 hours (FIG 4D and 5D). These results are particularly surprising given the observation that the in-vitro dissolution of the FlashDose™ tablet prepared in accordance with the present invention is equal or slower at pH 6.8 than the reference marketed zolpidem product Ambien®.

Claims:

1. An enhanced absorption pharmaceutical composition comprising a plurality of microparticles, each microparticle comprising an effective amount of at least one sedative non-benzodiazepine agent, at least one spheronization aid and at least one solubility enhancer.
2. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 1 wherein said microparticles are about 150 μm to about 500 μm in diameter.
3. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 2 wherein said microparticles are about 200 μm to about 250 μm .
4. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 1 wherein said non-benzodiazepine is selected from the group consisting of zolpidem, zaleplon, zopiclone, trazodone, nefazodone, indiplon, esoplicone, chloral hydrate, chloral betaine, mirtazapine, clomethiazole, promethazine, CCD-3693, Co-32693, IP-100-9, PPRT-211, SC-72393, TAK-375, ethychlorvynol, and any combination thereof.
5. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 4 wherein said non-benzodiazepine is zolpidem.
6. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 5 wherein said zolpidem is about 1% to about 55% by weight of the microparticle.
7. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 6 wherein said zolpidem is about 12.5% to about 17.5% by weight of the microparticle.
8. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 7 wherein said zolpidem is about 15% by weight of the microparticle.
9. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 1 wherein said spheronization aid is selected from the group consisting of distilled monoglycerides, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oils, polyoxyethylene ethers, cetostearyl alcohol, and any combination thereof.
10. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 9 wherein said spheronization aid is distilled monoglycerides.

11. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 10 wherein said distilled monoglycerides is about 5% to about 85% by weight of the microparticle.

5 12. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 11 wherein said distilled monoglycerides is about 45% to about 55% by weight of the microparticle.

13. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 11 wherein said distilled monoglycerides is about 50% by weight of the microparticle.

10

14. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 1 wherein said solubility enhancer is selected from the group consisting of macrogol fatty acid esters, poloxamer, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidones, sodium lauryl sulfate, and any combination thereof.

15 15. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 14 wherein said solubility enhancer is a macrogol fatty acid ester.

16. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 15 wherein said macrogol fatty acid ester is from greater than 0% to about 90% by weight of the microparticle.

20

17. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 16 wherein said macrogol fatty acid ester is about 30% to about 40% by weight of the microparticle.

25 18. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 17 wherein said macrogol fatty acid ester is about 35% by weight of the microparticle.

19. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 18 wherein said macrogol fatty acid ester is selected from the group consisting of Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 and any combination thereof.

30

20. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 19 wherein said macrogol fatty acid ester is Gelucire 50/13.

35 21. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 1 wherein said microparticles are coated with at least one taste-masking coating.

22. An enhanced absorption pharmaceutical composition comprising a plurality of microparticles, each microparticle comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester.

5 23. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 22 wherein said zolpidem is 15% by weight of the microparticle, said distilled monoglycerides is 50% by weight of the microparticle, and said macrogol fatty acid ester is 35% by weight of the microparticle.

10 24. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 23 wherein said macrogol fatty acid ester is selected from the group consisting of Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 and any combination thereof

15 25. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 24 wherein said macrogol fatty acid ester is Gelucire 50/13.

26. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 23 wherein said microparticles are coated with at least one taste-masking coating.

20 27. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 26 wherein said microparticles are incorporated into a tablet.

28. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 26 wherein said microparticles are incorporated into a capsule.

25 29. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 27 wherein said tablet is an oral fast-dispersing tablet.

30 30. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 23 wherein said microparticles are incorporated into a tablet.

31. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 23 wherein said microparticles are incorporated into a capsule.

35 32. The enhanced absorption pharmaceutical composition of claim 30 wherein said tablet is an oral fast-dispersing tablet.

33. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of insomnia.

5 34. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 23 for the manufacture of a medicament for the treatment of insomnia.

35. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 26 for the manufacture of a medicament for the treatment of insomnia.

10 36. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 1 for the manufacture of an oral fast-dispersing dosage form.

15 37. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 23 for the manufacture of an oral fast-dispersing dosage form.

38. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 21 for the manufacture of an oral fast-dispersing dosage form.

20 39. The use of the enhanced absorption pharmaceutical composition according to claim 26 for the manufacture of an oral fast-dispersing dosage form.

40. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

25 (a) microparticles comprising an effective amount of at least one sedative non-benzodiazepine agent, at least one spheronization aid and at least one solubility enhancer, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of the non-benzodiazepine; and

(b) a matrix having enhanced self-binding characteristics;

wherein said coated microparticles are dispersed within said matrix and said dosage form adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient.

30

41. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said matrix is a shearform matrix consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier.

35

42. The oral fast dispersing dosage form of claim 41 wherein said crystallization modifier is Tween 80.

43. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said non-benzodiazepine is selected from the group consisting of zolpidem, zaleplon, zopiclone, trazodone, nefazodone, indiplon, esopiclone, chloral hydrate, chloral betaine, mirtazapine, clomethiazole, promethazine, CCD-3693, Co-32693, IP-100-9, PPRT-211, SC-72393, TAK-375, ethychlorvynol and any combination thereof.

44. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said non-benzodiazepine is zolpidem.

45. The oral fast dispersing dosage form of claim 44 wherein said zolpidem is about 2% to about 12 % by weight of the dosage form.

46. The oral fast dispersing dosage form of claim 45 wherein said zolpidem is about 4% by weight of the dosage form.

47. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said spheronization aid is selected from the group consisting of distilled monoglycerides, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oils, polyoxyethylene ethers, cetostearyl alcohol, and any combination thereof.

48. The oral fast dispersing dosage form of claim 47 wherein said spheronization aid is distilled monoglycerides.

49. The oral fast dispersing dosage form of claim 48 wherein said distilled monoglycerides is about 13.33% by weight of the dosage form.

50. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said solubility enhancer is selected from the group consisting of macrogol fatty acid esters, poloxamer, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidones, sodium lauryl sulfate and any combination thereof.

51. The oral fast dispersing dosage form of claim 50 wherein said solubility enhancer is a macrogol fatty acid ester.

52. The oral fast dispersing dosage form of claim 51 wherein said macrogol fatty acid ester is about 9.33% by weight of the dosage form.

53. The oral fast dispersing dosage form of claim 52 wherein said macrogol fatty acid ester is selected from the group consisting of Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 and any combination thereof.

5 54. The oral fast dispersing dosage form of claim 53 wherein said macrogol fatty acid ester is Gelucire 50/13.

10 55. The oral fast dispersing dosage form of claim 40 wherein said zolpidem is about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is about 13.33% by weight of the dosage form, and said macrogol fatty acid ester is about 9.33% by weight of the dosage form.

15 56. The oral fast dispersing dosage form of claim 55 wherein said macrogol fatty acid ester is selected from the group consisting of Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 and any combination thereof.

57. The oral fast dispersing dosage form of claim 56 wherein said macrogol fatty acid ester is Gelucire 50/13.

20 58. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a blood absorption profile such that after about 0.25 hours at least about 10% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 25% of the zolpidem is absorbed; after about 0.75 hours at least about 35% of the zolpidem is absorbed; after about 1 hour at least about 40% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 50% of the zolpidem is absorbed, after about 1.75 hours at least 55% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 60% of the zolpidem is absorbed, after about 4 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, and after about 6 hours more than about 90% of the zolpidem is absorbed, into the blood stream of the patient in the fed state.

30 59. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a blood absorption profile such after about 0.25 hours at least about 5% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 55% of the zolpidem is absorbed, after about 0.75 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, after about 1 hour at least about 80% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 85% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 90% of the zolpidem is absorbed, and after about 4 hours at

least about 97% of the zolpidem is absorbed, into the blood stream of the patient in the fasted state.

5 60. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a mean zolpidem absorption profile as shown in Figure 5D during at least the first hour after administration to the patient in the fed state.

10 61. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a mean zolpidem absorption profile as shown in Figure 6D during at least the first hour after administration to the patient in the fasted state.

15 62. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a T_{max} from about 0.5 hours to about 6 hours and a C_{max} of about 42 ng/ml to about 141 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fed state.

20 63. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a mean T_{max} of about 2.8 hours and a mean C_{max} of about 82.4 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fed state.

25 64. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a plasma profile as shown in Figure 5A when said dosage form is administered in the fed state.

30 65. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a T_{max} from about 0.5 hours to about 4 hours and a C_{max} of about 48 ng/ml to about 189 ng/ml zolpidem in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fasted state.

35 66. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a mean T_{max} of about 1.6 hours and a mean C_{max} of about 112.7 ng/ml in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fasted state.

67. The oral fast dispersing dosage form of claim 57 wherein said dosage when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a plasma profile as shown in Figure 6A when said dosage form is administered in the fasted state.

5 68. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a blood absorption profile such that after about 0.25 hours at least about 10% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 25% of the zolpidem is absorbed; after about 0.75 hours at least about 35% of the zolpidem is absorbed; after about 1 hour at least about 40% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 50% of the zolpidem is absorbed, after about 1.75 hours at least 55% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 60% of the zolpidem is absorbed, after about 4 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, and after about 6 hours more than about 90% of the zolpidem is absorbed, into the blood stream of the patient in the fed state.

69. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising

sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration exhibits a blood absorption profile such after about 0.25 hours at least about 5% of the zolpidem is absorbed, after about 0.5 hours at least about 55% of the zolpidem is absorbed, after about 0.75 hours at least about 75% of the zolpidem is absorbed, after about 1 hour at least about 80% of the zolpidem is absorbed, after about 1.5 hours at least about 85% of the zolpidem is absorbed, after about 2 hours at least about 90% of the zolpidem is absorbed, and after about 4 hours at least about 97% of the zolpidem is absorbed, into the blood stream of the patient in the fasted state.

70. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a T_{max} from about 0.5 hours to about 6 hours, a C_{max} of about 42 ng/ml to about 141 ng/ml zolpidem and an $AUC_{(0-4)}$ of about 216 ng.hr/ml to about 1352 ng.hr/ml in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fed state.

71. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least

one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a T_{max} from about 0.5 hours to about 4 hours, a C_{max} of about 48 ng/ml to about 189 ng/ml zolpidem and an AUC_{0-4} of about 167 ng.hr/ml to about 1764 ng.hr/ml in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fasted state.

72. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a mean T_{max} from about 2.8 hours, a mean C_{max} of about 82.4 ng/ml zolpidem and a mean AUC_{0-4} of about 633 ng.hr/ml in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fed state.

73. An oral fast-dispersing dosage form comprising:

(a) microparticles comprising an effective amount of zolpidem, distilled monoglycerides and a macrogol fatty acid ester, wherein said zolpidem is present in an amount of about 4% by weight of the dosage form, said distilled monoglycerides is present in an amount of about 13.33% by weight of the dosage form and said macrogol fatty acid ester is present in an amount of about 9.33% by weight of the dosage form, said microparticles coated with at least

one taste-masking coating and adapted for enhanced absorption of zolpidem into the blood stream of a human; and

(b) a shearform matrix having enhanced self binding characteristics and consisting essentially of at least one saccharide carrier and at least two sugar alcohols, comprising sorbitol and about 0.5% to about 25% by weight of xylitol which matrix has been treated with at least one crystallization modifier, wherein said coated microparticles are dispersed within said shearform matrix and said dosage form is adapted to rapidly dissolve in the mouth of a patient, said dosage form when administered in the evening to a patient in need of such administration provides a mean T_{max} from about 1.6 hours, a mean C_{max} of about 112.7 ng/ml to about 189 ng/ml zolpidem and a mean $AUC_{(0-12h)}$ of about 688 ng.hr/ml in the blood after administration of the dosage form to the patient in the fasted state.

74. The oral dosage form of claim 57 wherein said dosage form, when administered orally in the evening to a fed patient in need of such administration, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-12h)}$ ranging from about 220 ng.hr/ml to about 1408 ng.hr/ml.

75. The oral dosage form of claim 57 wherein said dosage form, when administered orally in the evening to a to a fed patient in need of such administration, provides a plasma concentration time curve with a mean $AUC_{(0-12h)}$ of about 646 ng.hr/ml.

76. The oral dosage form of claim 57 wherein said dosage form, when administered in the evening to a fasting patient in need of such administration, provides a plasma concentration time curve with an $AUC_{(0-12h)}$ ranging from about 170 ng.hr/ml to about 1873 ng.hr/ml.

77. The oral dosage form of claim 57 wherein said dosage form, when administered in the evening to a fasting patient in need of such administration, provides a plasma concentration time curve with a mean $AUC_{(0-12h)}$ of about 702 ng.hr/ml.

[Signature]

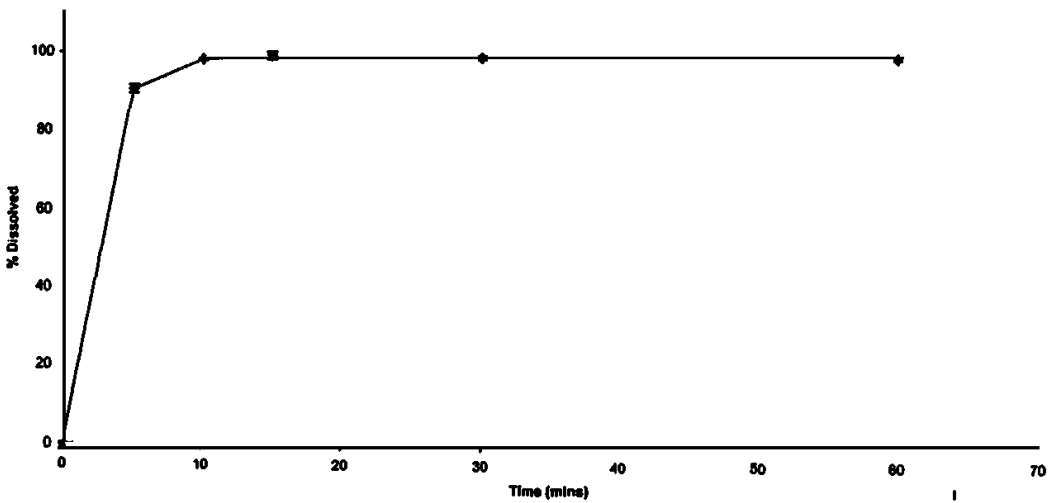


FIGURE 1

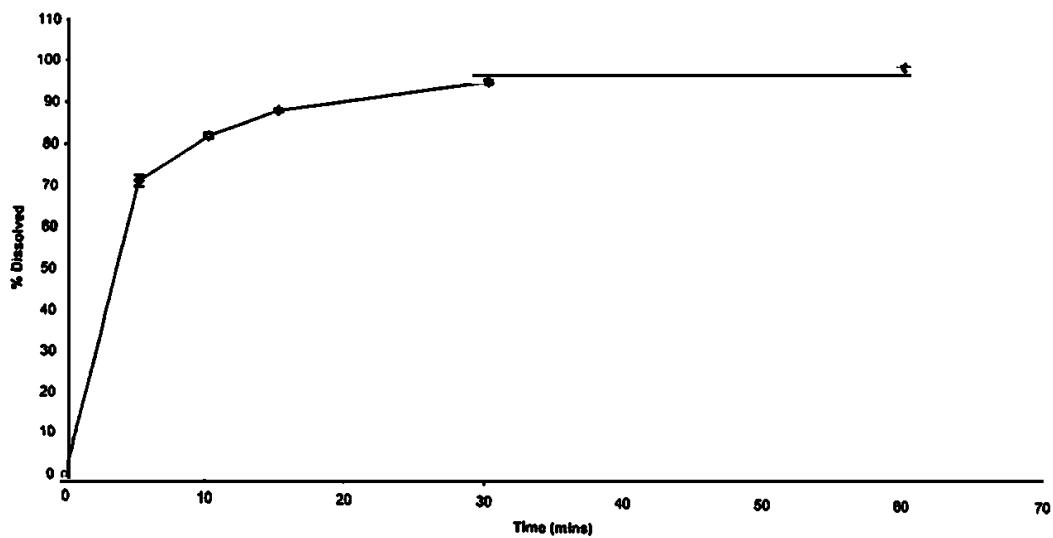


FIGURE 2

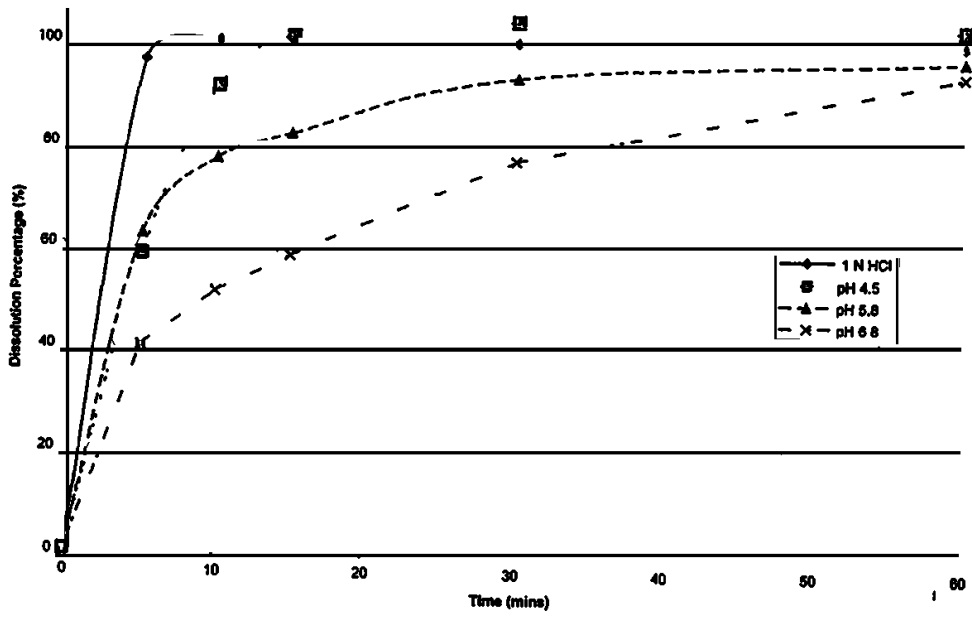


FIGURE 3

29

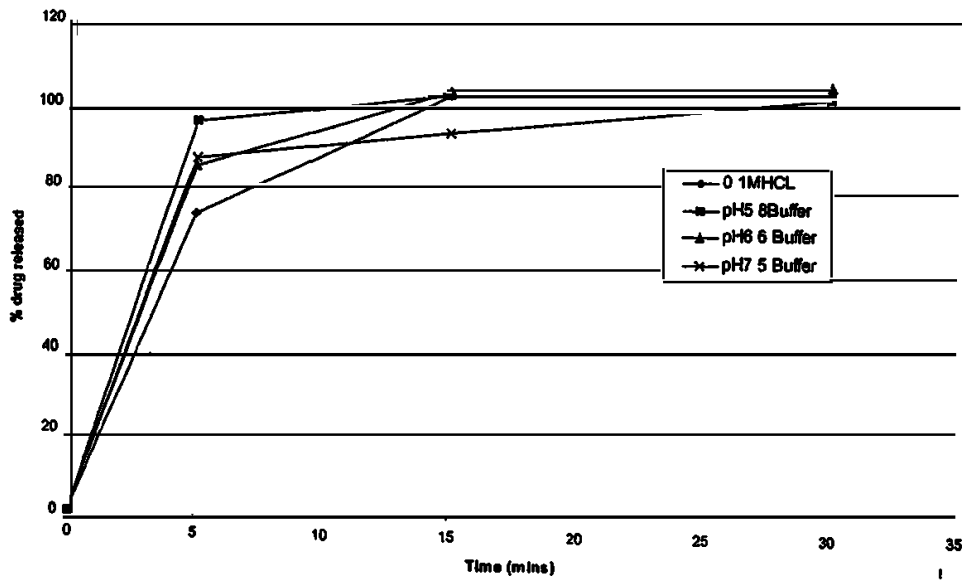


FIGURE 4

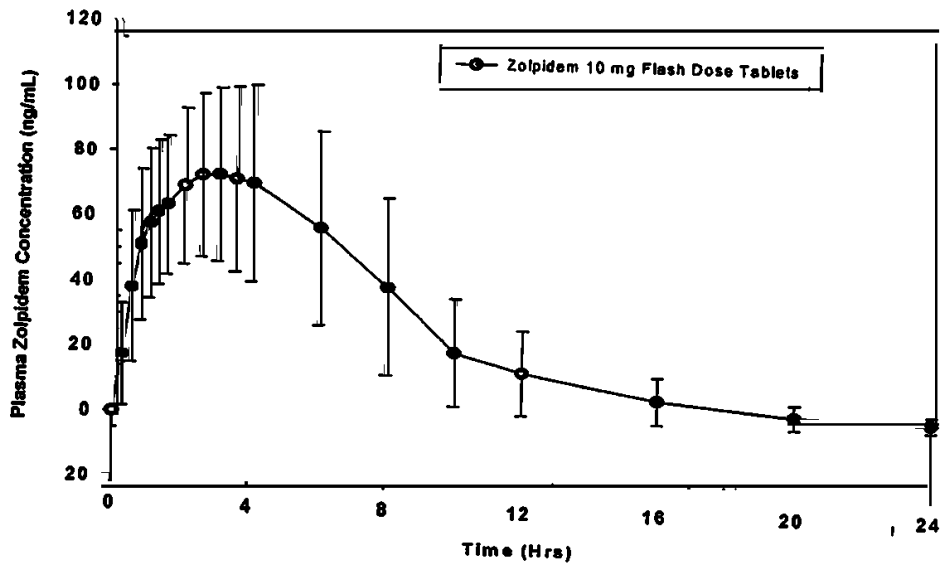


FIGURE 5A

37

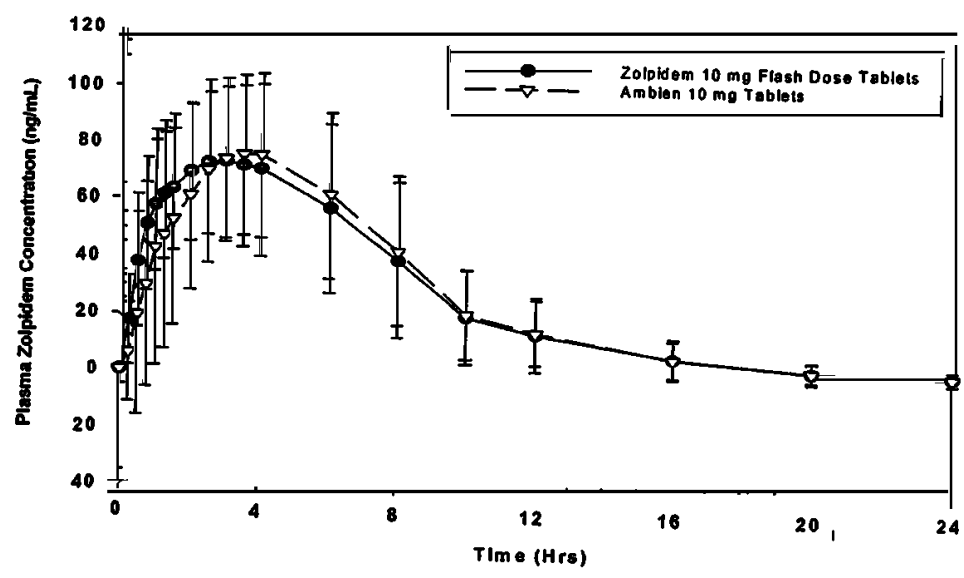


FIGURE 5B

32

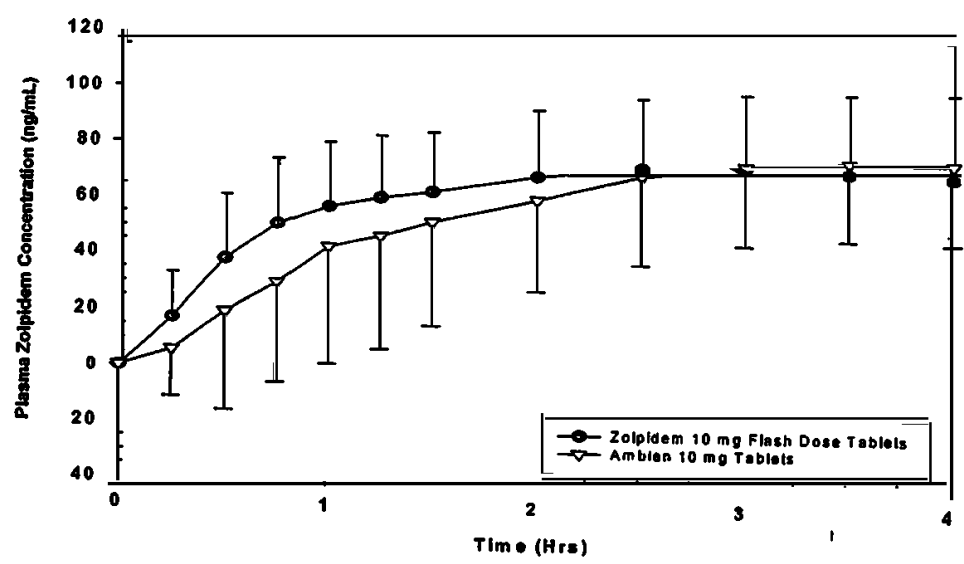


FIGURE 5C

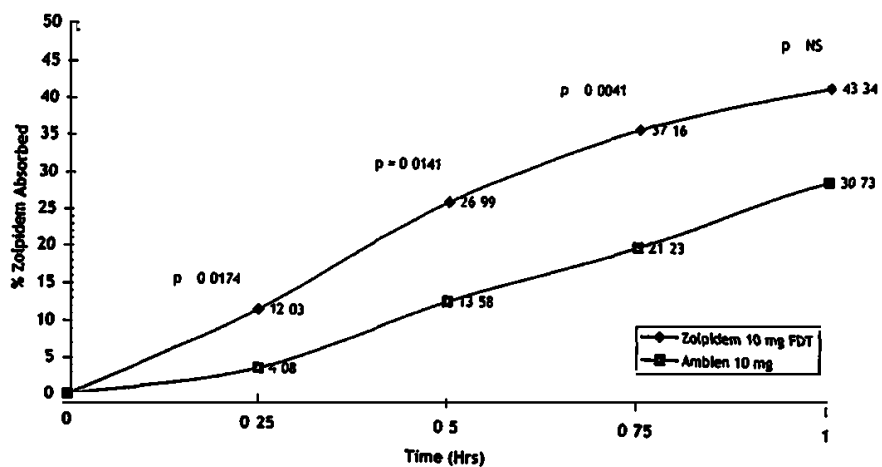


FIGURE 5D

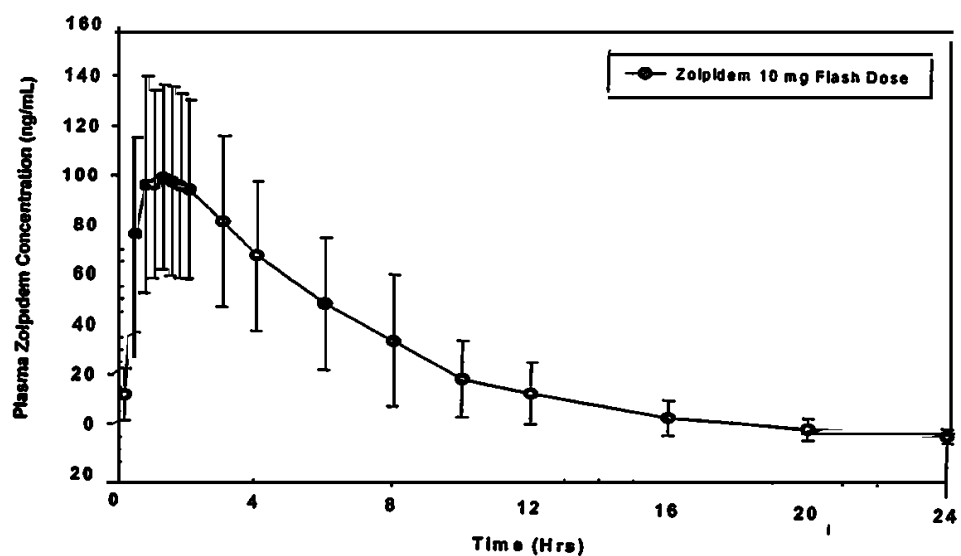


FIGURE 6A

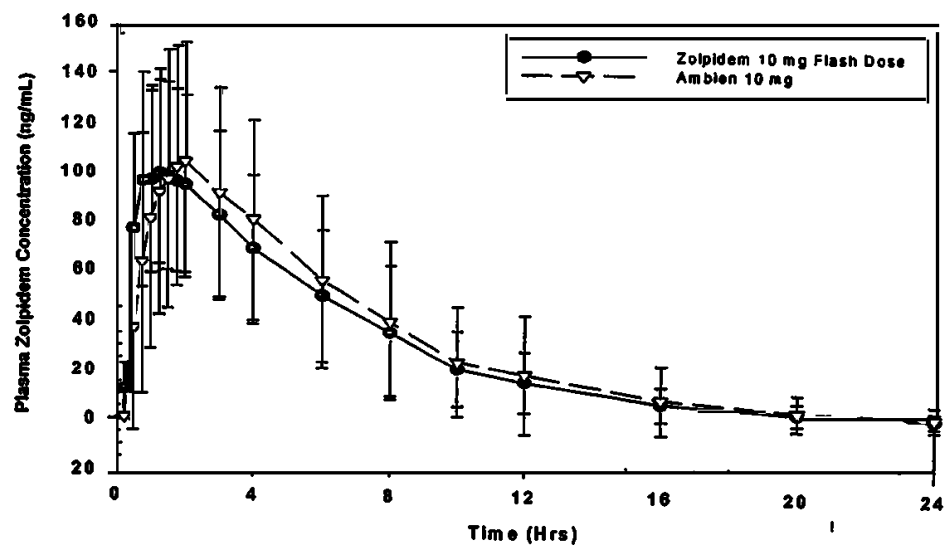


FIGURE 6B

[Signature]

[Signature]

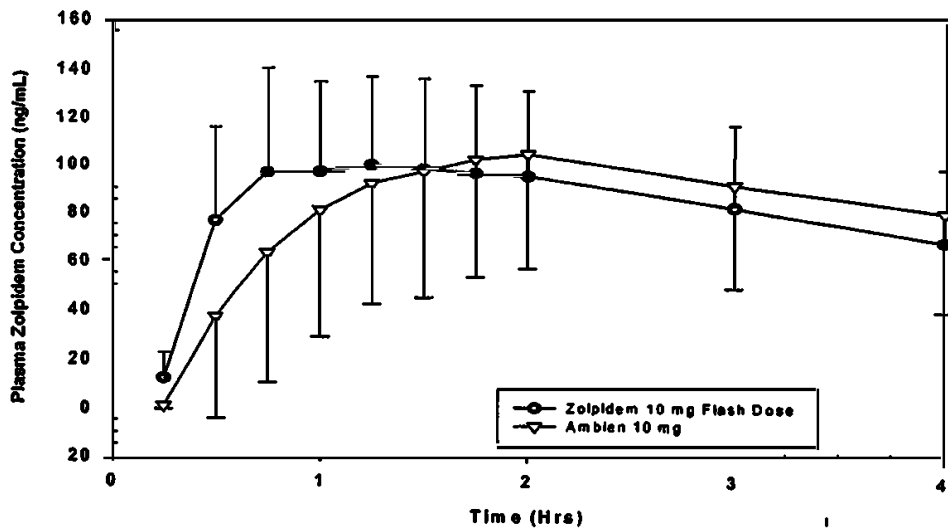


FIGURE 6C

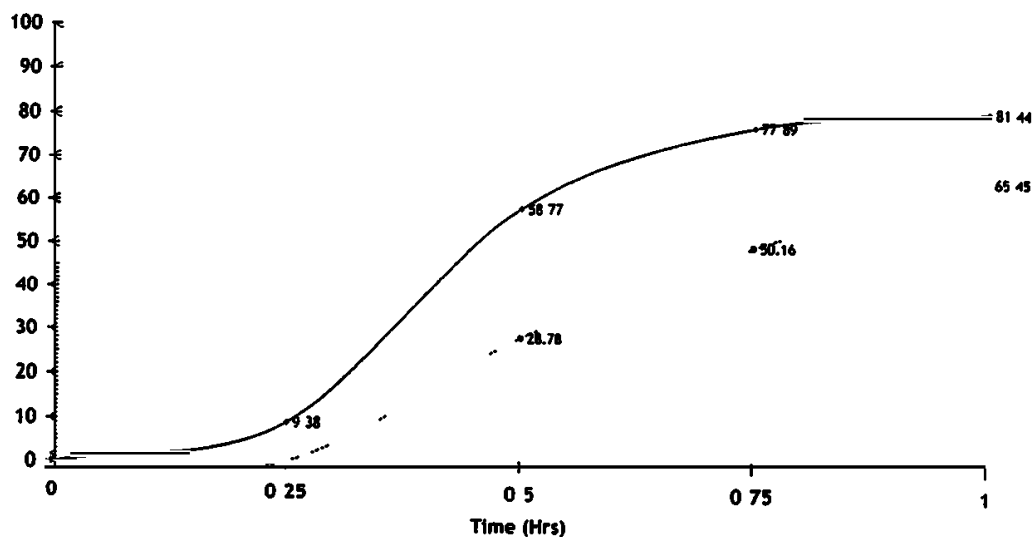


FIGURE 6D

FORMULACIONES SEDANTES SIN BENZODIAZEPINA**SOLICITUDES RELACIONADAS**

La solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/346,613 presentada en enero 10, 2002.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con preparaciones farmacéuticas en dosis oral de dispersión rápida y absorción mejorada que comprenden al menos un agente sedante sin benzodiazepina.

ANTECEDENTES

El insomnio se define como la dificultad para quedarse dormido, o mantener el sueño, lo que interfiere con el funcionamiento diario del paciente. El insomnio es la queja más común de sueño con una prevalencia del 26% al 50 % en la población adulta (Erman ME, *Insomnia. Rakel: Conn's Current Therapy. (Ed.) 52nd ed. Saunders Co. 2000; Shader RI. Sedative-Hypnotics. Tasman: Psychiatry,*

1st ed. Saunders Co. 1997). Aunque ampliamente prevalente en la población general, se estima que solamente que del 5% al 20% de los pacientes que sufren de insomnio buscan ayuda de sus médicos (Erman ME, *Insomnia. Rakel: Conn's Current Therapy. (Ed.) 52nd ed. Saunders Co. 2000*). Se ha reportado que de los Estados Unidos del 10% al 16% de los adultos sufren de insomnios de corto plazo sub-agudos serios (es decir, < 6 meses de duración) y 9% al 10% se quejan de insomnio crónico serio (es decir > a 6 meses de duración) (*Insomnia. Goetz: Testbook of Clinical Neurology. 1st ed. Saunders Co. 1999*).

Las benzodiazepinas han sido la principal forma de terapia para insomnio y están disponibles como agentes hipnóticos de corta, mediana, y larga acción. Cuando se utilizan durante un corto periodo de tiempo, las benzodiazepinas han sido útiles en el tratamiento de insomnio. Sin embargo, las benzodiazepinas poseen problemas potenciales tales como alterar la arquitectura del sueño, regreso del insomnio cuando se descontinúa, posibles efectos de resaca y abuso potencial, así como también desarrollo de tolerancia a la droga. Las benzodiazepinas actúan no selectivamente sobre los receptores de benzodiazepina₁ (omega₁) y benzodiazepina₂

(ω_2), lo cual puede explicar su interferencia con la memoria, cognición y función sicomotora.

El desarrollo de antagonistas receptores selectivos de benzodiazepina₁ ha producido dos compuestos habitualmente disponibles, Zolpidem (Ambien®, Searle and Co.) y Zaleplon (Sonata®, Wyeth-Ayerts Co.). El Zolpidem y el Zaleplon son agentes sedantes sin benzodiazepina que actúan selectivamente sobre los receptores de benzodiazepina (BZ_1). En virtud de su corta vida media, se cree que estos agentes deben evitarle a los pacientes experimentar los efectos del receptor de benzodiazepina₂ que involucran la función de memoria, cognición y sicomotora. En la literatura, ni el Zolpidem ni el Zaleplon se reportan por afectar la arquitectura del sueño, como si lo hacen las benzodiazepinas.

El Zolpidem es una imidazopiridina que se liga selectivamente y potencialmente al sector BZ_1 . Esto no produce efectos relajantes de los músculos o anti-convulsionantes en las dosis empleadas para el sueño. Se ha demostrado reducir la latencia del sueño, incrementar la duración del sueño, y reducir las despertadas durante la noche. La vida media del Zolpidem es de

aproximadamente 2,5 horas. El metabolismo disminuye con la edad dando como resultado el uso de dosis 50% inferiores en mayores. El Zolpidem tiene la ventaja de que preserva la etapa 3 y 4 del sueño y afecta menos el sueño REM (Movimiento Rápido del Ojo). El Zolpidem es pobremente soluble en medios acuosos.

Existe un efecto alimenticio conocido sobre los farmacocinéticos de tartrato de Zolpidem. Un estudio del efecto alimentario en 30 voluntarios hombres saludables comparo las farmacocinéticas del tartrato del Zolpidem 10 mg cuando se administra mientras no se ha comido o 20 minutos después de una comida. Los resultados demostraron que con la comida, el AUC medio y el C_{max} disminuyeron en un 15% y 25% respectivamente, mientras que la T_{max} media se prolongó en 60% (desde 1,4 a 2,2 horas). La vida media permaneció sin cambio. Estos resultados sugieren que, para una irrupción más rápida del sueño, el tartrato del Zolpidem se debe administrar con o inmediatamente después de una comida (PDR, 54 Edición 20005).

En un estudio de ocho sujetos de edad (> 70 años), las medias para el C_{max} , $T_{1/2}$, y AUC se incrementaron significativamente en 50% (255 vs. 284 ng/ml), 32% (2,2

vs. 2,9 horas), y 64% (955 vs. 1,562 ng/hr/ml), respectivamente, comparada con adultos más jóvenes (20 a 40 años) luego de una dosis oral simple de Zolpidem de 20 mg. El tartrato de Zolpidem no se acumuló en los sujetos más viejos luego de una dosificación oral nocturna o 10 mg durante una semana (PDR, 1999).

El Zaleplon es un derivado de pirazolopirimidina que es selectiva para el receptor BZ₁ pero esta más débilmente ligado al receptor que el Zolpidem. La arremetida del efecto se reporta por ser ligeramente más rápida que para el Zolpidem. La vida media es de aproximadamente 1 hora y no se afecta con la edad. El Zaleplon no se recomienda para mantener el sueño. El Zaleplon es pobremente soluble en medios acuosos.

Así, la diferencia entre el Zolpidem y el Zaleplon, que se comercializa habitualmente como Ambien® y Sonata® respectivamente, es que mientras el Sonata® trae el sueño más rápido que el Ambien®, el Sonata® actúa durante un más corto periodo de tiempo. El Ambien®, de otra parte es más útil en personas que tiene problemas para permanecer dormidas toda la noche. De acuerdo con esto, parece que sería ventajoso dado que el Zolpidem tiene más pocos o no

tiene ningún episodio de despertarse durante la noche comparado con el Zaleplon, desarrollar una forma de dosis de Zolpidem por medio de la cual el Zolpidem sea absorbido en el torrente sanguíneo más rápido que el habitualmente posible con Ambien®. Tal forma de dosis de Zolpidem traería el sueño mucho más rápidamente que el Ambien®, pero actuaría exactamente tanto como el Ambien® y reduciría o eliminaría el número de despertadas durante la noche que habitualmente se ven con el Sonata®.

La administración oral de las drogas es la ruta más popular debido a la fácil ingestión, evitamiento del dolor, versatilidad (para acomodar varios tipos de candidatos de drogas), y de manera más importante, condescendencia del paciente. También, los sistemas de suministros sólidos orales no requieren condiciones estériles y son, por lo tanto, menos costosos de elaborar. Varias tecnologías novedosas para el suministro oral se han hecho disponibles recientemente para dirigir las características físico químicas y farmacocinéticas de las drogas, aunque mejorando la aceptación del paciente.

La tecnología novedosa de formas de dosis de dispersión rápida es conocida como tableta de disolución

rápida, disolución veloz, fundición veloz y pronta desintegración. Sin embargo, la función y el concepto de todas estas formas de dosis son similares. Por definición, una forma de dosis sólida que se disuelve se desintegra prontamente en la cavidad oral, dando como resultado una solución o suspensión sin necesidad de la administración es conocida como forma de dosis de dispersión oral rápida: varios métodos están disponibles para la preparación de formas de dosis de dispersión oral rápida. Estos incluyen, sistemas de tableteo modificado, formación ligera o ShearformTM mediante la aplicación de fuerzas centrífugas y temperatura controlada, y secado por congelamiento. La inclusión de sacáridos para ser la base de la mayoría de estas tecnologías. La escogencia de el o los materiales dependen de su rápida disolución en el agua, sabor dulce, baja viscosidad para suministrar "sensación de fundición suave" y compresibilidad.

Los fabricantes habituales de formas de dosis de dispersión oral rápida incluye, además del cesionario de la solicitud objeto, Cima Labs, Prographarm/Ethypharm, R. P. Scherer, y Yamanouchi-Shaklee. Todos estos fabricantes comercializan diferentes tipos de formas de dosis oral sólida de rápida disolución.

Cima Labs comercializa ORASOLV™, que es una tableta de compresión directa efervescente que tiene significativamente un tiempo de disolución de 5 a 30 segundos, y DURASOL™, que es una tableta de compresión directa que tiene un agente activo con sabor enmascarado y un tiempo de disolución oral significativo de 15 a 45 segundos. La patente estadounidense de Cima No. 5,607,697 describe una forma de dosis sólida que consiste de micropartículas recubiertas que se desintegran en la boca. ORASOL® es una tecnología de compresión directa, que utiliza material efervescente en ingredientes activos con sabor enmascarado, y requieren solamente equipo de elaboración convencional. La inclusión de la efervescencia origina la forma de dosis para desintegrarse rápidamente luego del contacto con el agua o la saliva. Por definición, los materiales efervescentes son una reacción química entre un ácido orgánico (ácido cítrico, ácido fumárico o ácido maléico) y una base (bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio), dando como resultado de esta manera la generación de dióxido de carbono. El concepto de efervescencia es una técnica de formulación bien conocida utilizada en varias formas de dosis. Sin

embargo, la tecnología de Cima utiliza este concepto en una forma combinada para lograr formas de dosificación que se desintegran rápidamente.

Las micropartículas se preparan mediante una técnica novedosa que involucra la dispersión del ingrediente activo en una dispersión de polímero adecuada junto con otros excipientes tales como manitol y óxido de magnesio. El núcleo de micropartícula tiene un agente farmacéutico y uno o mas compuestos con sabor dulce que tienen un calor negativo de solución seleccionado de manitol, sorbitol, una mezcla de un endulzante artificial y mentol, una mezcla de azúcar y mentol, y metil salicilato. La micropartícula es recubierta, al menos parcialmente, con materiales que retardan la disolución en la boca y enmascaran el sabor del agente farmacéutico. Las micropartículas se comprimen para formar una tableta. Otros excipientes también se pueden agregar a la formación de tableta. La WO 98/46215, cedida a Cima Labs, esta dirigida a una formulación de fundición rápida, dura, comprimida, que tiene un ingrediente activo y una matriz de al menos un llenador de compresión no directa y un lubricante. El llenador de compresión no directa es típicamente de flujo no libre en contraste con el

llenador de compresión directa (grado DC), y usualmente requiere procesamiento adicional para formar los gránulos de flujo libre. Cima Labs también tiene patentes estadounidenses dirigidas a formas de dosis efervescentes (patente estadounidense Nos. 5,503,846, 5,223,264 y 5,178,878) y ayuda para tableteo para formas de dosis de rápida disolución (Patentes estadounidenses Nos. 5,401,513 y 5,219,574), y una solicitud de patente internacional dirigida a formas de dosis de rápida disolución para drogas solubles en agua (WO 98/14179).

Ethypharm comercializa FLASHTB®, como una tableta de fundición rápida que tiene un agente desintegrante tal como carboximetil celulosa, un agente de hinchamiento como almidón modificado, y un agente activo enmascarador de sabor. Las tabletas tienen un tiempo de desintegración oral significativo de menos de un minuto (patente estadounidense No. 5,464,632).

ZYDIS® se comercializa por R. P. Scherer Corp. ZYDIS® es una tableta de secado por congelamiento que tiene un tiempo de disolución oral de 2 a 5 segundos. Las tabletas liofilizadas son constantemente elaboradas y difíciles de empacar por la sensibilidad de las tabletas a la humedad

y a la temperatura. La patente estadounidense No. 4,642,903 (R. P. Scherer Corp.) se refiere a una formulación de dosis de fundición rápida preparada para dispersar un gas a través de una solución o suspensión para ser secada por congelamiento. La patente estadounidense No. 5,188,825 (R. P. Scherer Corp.) se refiere a formas de dosis secadas por congelamiento preparadas mediante la unión o el complejamiento de un agente activo soluble en agua o con una resina de intercambio de ion para formar un complejo sustancialmente insoluble en agua, el cual es luego mezclado con un portador apropiado y secado por congelamiento. La patente estadounidense No. 5,613,023 (R. P. Scherer Corp.) se refiere a formas de dosis de drogas secadas por congelamiento hechas al agregar gomas xantum a una suspensión de gelatina y agente activo. La patente estadounidense No. 5,827,541 (R. P. Scherer Corp.) describe un proceso para preparar formas de dosis farmacéuticas sólidas de sustancias hidrófobas. El proceso involucra secado por congelamiento una dispersión que contiene un ingrediente activo hidrófobo y un tensoactivo en una fase no acuosa; y un material portador en una fase acuosa.

El WOWTAB®, por Yamanouchi Pharma Technologies, caracteriza una tableta de dureza suficiente para mantener las características físicas de la forma de dosis durante la producción y distribución, hasta que esta entra en contacto con la humedad, tal como la saliva en la boca. El WOWTAB® es una tableta que tiene una combinación de un sacárido de baja moldabilidad y alta moldabilidad. Las patentes estadounidenses que cubren esta tecnología incluyen la patente estadounidense No. 5,572,014 y la patente estadounidense 5,446,464.

Otras compañías son propietarias de formas de dosis orales de dispersión rápida incluidas Janssen Pharmaceutica (QUICKSOLV®). Las patentes estadounidenses traspasadas a Janssen Pharmaceutica describen tabletas rápidamente disolubles que tienen dos componentes de polipéptido (o gelatina) y un agente de masa, en donde los dos componentes tienen una carga neta del mismo signo, el primer componente es más soluble en solución acuosa que el segundo componente. Ver la patente estadounidense 5,807,576, 5,635,210, 5,595,761, 5,587,180 y 5,776,491.

L.A.B. Pharmaceutical Research es propietarias de las patentes estadounidenses dirigidas a formulaciones de rápida disolución basadas en efervescentes que tiene una pareja efervescente de un ácido efervescente y una base efervescente (Patentes estadounidenses Nos. 5,807,578 y 5,807,577).

Schering Corporation tiene tecnología relacionada con tabletas bucales que tiene un agente activo un excipiente (que puede ser un tensoactivo) o al menos una de sucrosa, lactosa, o sorbitol y estearato de magnesio o dodecil sulfato de sodio (patentes estadounidenses No. 5,112,616, y 5,073,374).

Laboratoire L. Lafon es dueña de tecnología dirigida a formas de dosis convencional hechas mediante liofilización de una emulsión de aceite en agua en la cual al menos una de las dos fases contiene un tensoactivo (patente estadounidense No. 4,616,047). Para este tipo de formulación, el ingrediente activo es mantenido en un estado de suspensión congelado y es tableteado sin micronización o compresión, en razón a que tal proceso podría dañar el agente activo.

Takeda Chemicals Inc., Ltd. Es dueña de tecnología dirigida aun método para elaborar una tableta de disolución rápida en la cual un agente activo y un carbohidrato humedecido, soluble son moldeados por compresión formando una tableta, luego de el secado de las tabletas.

La Biovail Corporation comercializa FLASDOSE®, una tableta de compresión directa que contiene un excipiente procesado denominado SHEARFORM®. SHEARFORM® es una sustancia tipo ligero de polisacáridos mezclados convertidos a fibras amorfas. Las patentes estadounidenses que escriben esta tecnología incluyen la patente estadounidense Nos. 5,871,781, 5,869,098, 5,866,163, 5,851,553, 5,622,719, 5,567,439 y 5,587,172.

Una forma de suministrar formulaciones fluibles autoligantes es formular utilizando matrices o ligeros SHEARFORM®. Estas matrices resultan cuando se utilizan cierta técnicas de procesamiento, tales como aquella descritas en la patente estadounidense 5,587,172, que se incorporan aquí como referencia. La patente discute el uso de técnicas de calor por destello para producir

ligeros shearform que contienen sucrosa, que son entonces procesados para producir tabletas de rápida disolución.

El uso de matrices shearform para formar unidades comestibles se describe en la patente estadounidense No. 5,895,664. Este documento describe una tableta de rápida disolución que es formada por : (1) usar tecnología de flujo de destello para suministrar una matriz shearform; (2) combinar la matriz shearform parcialmente recristalizada con un aditivo para formar unas mezclas de partículas compatibles fluibles; y (3) compactar las mezclas a presiones relativamente bajas para producir formas de dosis tales como tabletas.

Adicionalmente, la patente estadounidense No. 5,851,553 describe un proceso y aparato para elaborar formas de rápida disolución mediante procesamiento de flujo instantáneo. La patente describe una matriz shearform forma mediante un proceso de flujo instantáneo, la matriz shearform se combina con un aditivo y la matriz se molda para hacer una forma e dosis unitaria.

La patente estadounidense No. 5,840,331 y 6,048,541 describe formulaciones de tabletas derivadas de potadores

basados en sacáridos en los cuales el uso de una combinación única de ingredientes de material de alimentación produce matrices auto unibles fluibles y composiciones de tableta. Esta combinación, que utiliza una mezcla de alcoholes de azúcar, es decir, sorbitol y xilitol es superior a la glicerina para suministrar propiedades de cohesión y fluibilidad.

Las composiciones conformables, preferiblemente tableteables derivas de matrices parcialmente higroscópicas que contiene los alcoholes de azúcar son útiles en la presencia de ayudas de tableteo y promotores de cristalización tanto en procesos de tableteo de alta como de baja presión. Las tabletas y otras formas de dosis, por ejemplo, trociscos, hechos de estos disuelven rápidamente cuando se ubican e la boca, generalmente en menos de 30 segundos.

La producción de micropartículas que contiene agente o agentes activos se descrien en la patente estadounidense No. 5,683,720, la cual se incorpora aquí como referencia. La patente trata con el uso de procesamiento LIQUIFLASH® para esferonizar composiciones que contienen uno o mas agentes activos.

La patente estadounidense No. 6,165,512 de propiedad del solicitante, suministra composiciones y formas de dosis oral conformadas hechas de estos que tiene propiedades mejoradas. Entre aquellas propiedades esta la procesabilidad mejorada antes de la conformación y la disolución mejorada y las propiedades de enmascaramiento de sabor cuando se utilizan las formas de dosis. Las composiciones de la patente 512 están basadas en matrices, o en ligeros, que comprenden al menos un alcohol de azúcar cuyas matrices son generalmente consideradas sistema de "ligeros simples" o "uniligeros". Estos sistemas se ejemplifican mediante matrices shearform que contienen xilitol, o ligeros, que contienen un portador y dos o mas alcoholes de azúcar.

Varios ingredientes, tales como micropartículas recubierta que contienen los agentes activos se agregan en cantidades adecuadas agregada a las composiciones de la presente invención después de que las matrices son recolectada y cortada en pedazos, pero antes de que ellas conformadas, por ejemplo, mediante tableteo.

Las formas de dosis altamente útiles resultan cuando se hacen micropartículas hechas de composiciones que contienen agentes activos, solubilizadores y ayudantes de esferulización son recubiertas con agentes de enmascaramiento de sabor, luego combinadas con ligeros e ingredientes farmacéuticos convencionales. Las tabletas resultantes disfrutan el procesamiento fácil asociado con el uso de ligeros libres de glicerina y el sabor y las propiedades deliberación asociada con micropartículas recubiertas.

Dado que el Zolpidem muestra muy pocos o ningún episodio de despertamiento, sería ventajoso lograr un efecto mucho más rápido de sueño que el habitualmente disponible con Ambien®. Una forma ventajosa de lograr un efecto más rápido de sueño con la administración de Zolpidem sería desarrollar una forma de dosis oral de rápida dispersión de absorción mejorada de la droga. Las tecnologías descritas anteriormente son más adecuadas para agente o agentes activos solubles en agua. El Zolpidem, sin embargo, es una droga pobremente soluble en agua. El reto por lo tanto permanece para desarrollar una forma de dosis oral de rápida dispersión de absorción mejorada de Zolpidem.

DEFINICIONES

La frase "forma de dosis oral de rápida dispersión" como se utiliza aquí es intercambiable con formas de disolución rápida, de disolución veloz, de fundición rápida, de dosis rápidamente desintegrantes, de dispersión rápida y tabletas oralmente desintegrantes, y similares. Todas las tales formas de dosis están típicamente en la forma de tabletas y están adaptadas para disolver, dispersar o desintegrarse rápidamente en la cavidad oral, dando como resultado una solución o suspensión sin necesidad de la administración de agua. Ninguna de tales formas e dosis es consistente con los objetos de la invención. Se prefiere que la forma de dosis de la invención se disuelva, desintegre o disperse en 50 segundos o menos, preferiblemente en 30 segundos o menos y más preferiblemente en 20 segundos o menos. En el contexto e la presente invención, la disolución se relaciona con ingredientes solamente solubles en agua.

Como se utiliza aquí "absorción mejorada" significa un T_{50} inferior con C_{max} , cuando se compara con el producto de Zolpidem con agente sedante sin benzodiazepina

habitualmente comercializado Ambien®, pero que tiene un área bajo la curva de tiempo de concentración de plasma (AUC) que es equivalente al Ambien®. El C_{max} es la concentración de plasma máxima observada y que se puede medir después de una dosis simple o estado firme del agente sedante sin benzodiazepina para cada dosis dada. La desconvolución Wagner-Nelson define T_{50} como el tiempo tomado por el 50% de la droga en ser absorbido dentro del sistema. La referencia a la desconvolución Wagner-Nelson se puede encontrar en: Gibaldi M., Terrier D. Pharmacokinetics. New York: Marcel Dekker, Inc., 1982. La AUC, o el área bajo la curva del perfil farmacocinético significa la proporción de absorción de una droga.

El agente sedativo sin benzodiazepina Zolpidem como se utiliza aquí incluye el tartrato (también denominado en la técnica como hemitartrato) de Zolpidem o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de Zolpidem consiste con los objetos de la invención.

Una cantidad efectiva del agente sedativo sin benzodiazepina, preferiblemente Zolpidem es específicamente contemplado. Por el término "cantidad efectiva" se entiende que "una cantidad farmacéuticamente efectiva" se contempla. Una "cantidad farmacéuticamente

efectiva" es la cantidad del agente sedante sin benzodiazepina, preferiblemente Zolpidem, que es suficiente para elicitir una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente.

La forma de dosis de la invención se administra en la noche en estado alimentado o e ayuno. Cuando se administra en estado alimentado, la forma de dosis de la invención se amistar dentro de los 30 minutos de la última comida del día. Cuando se amistar en estado de ayuno, la forma de dosis de la invención se administra al menos después de 4 horas después de la última comida del día.

RESUMEN DE LA INVENCION

Subsiste una necesidad no cumplida para el desarrollo de una forma de dosis oral de rápida dispersión de absorción mejorada para el tratamiento del insomnio. De acuerdo con esto, esta invención se relaciona con una forma de dosis oral de rápida dispersión y e absorción mejorada que comprende al menos un agente sedante sin benzodiazepina. El agente sedante sin benzodiazepina es preferiblemente Zolpidem.

En un aspecto De la invención, se suministra una composición farmacéutica de absorción mejorada que comprende una pluralidad de micropartículas cada micropartícula comprende al menos un agente sedante sin benzodiazepina, al menos una ayuda de esferonización y al menos un mejorador de solubilidad.

El agente sedante sin benzodiazepina es aproximadamente 1% a aproximadamente 55% en peso de micropartícula, preferiblemente aproximadamente 12,5% a aproximadamente un 17,5% en peso de micropartícula y más preferiblemente aproximadamente 15% en peso de micropartícula. La ayuda de esferonización es aproximadamente 5% a aproximadamente 85% en peso de micropartícula, preferiblemente aproximadamente 45% a aproximadamente 55% en peso de la micropartícula y mas preferiblemente aproximadamente 50% en peso en micropartícula. El o los mejoradores de solubilidad comprenden las micropartículas que están en el rango desde más del 0% a aproximadamente 90%, preferiblemente desde aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso y más preferiblemente aproximadamente 35% en peso de la micropartícula. El agente sedante sin benzodiazepina preferido es Zolpidem, la ayuda de esferonización

preferida es monoglicéridos destilados y el mejorador de solubilidad preferido es un éster de ácido graso macrogol con Gelucire 50/13® siendo el éster de ácido graso macrogol preferido.

Las micropartículas de la invención se pueden incorporar en tabletas o cápsulas como micropartículas no recubierta y micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarante el sabor. Cuando se incorporan en las tabletas, se prefiere que las micropartículas sean recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarante del sabor.

En una modalidad preferida, la tableta que incorpora las micropartículas de la invención en una tableta oral de dispersión rápida adaptada para disolverse rápidamente en la boca del paciente.

En otro aspecto de la invención se suministra una forma de dosis oral de dispersión rápida que comprende: (a) micropartículas que comprenden al menos un agente sedante sin benzodiazepina, al menos una ayuda esferulización y al menos un mejorador de solubilidad, dichas micropartículas recubiertas con al menos un

recubrimiento enmascarante del sabor y adaptadas para mejorar la absorción del agente sedante sin benzodiazepina; y (b) una matriz que tiene características de unión automejoradas, en donde dichas micropartículas recubiertas son dispersadas dentro de dicha matriz y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente. Se prefiere que el agente sedante sin benzodiazepina sea Zolpidem, la ayuda de esferonización son monoglicéridos destilados y el mejorador de solubilidad es un éster de ácido graso macrogol. Se prefiere que el éster de ácido graso macrogol sea Gelucire 50/13®. El Zolpidem esta presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, los monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis, y el éster de ácido graso de macrogol esta presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis. Se prefiere que la matriz sea una matriz shearform que consiste esencialmente de al menos un portador de sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz ha sido tratada con al menos un modificador de

cristalización. El modificador e cristalización es preferiblemente Tween 80.

Se prefiere que la forma de dosis oral de dispersión rápida cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 10% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 0,5 horas al menos 25% del Zolpidem se absorbe; después de aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente el 35% del Zolpidem se absorbe; después de aproximadamente una hora al menos aproximadamente el 40% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 1,5 horas al menos aproximadamente 50% del Zolpidem se absorbe, en aproximadamente 1,75 horas al menos 55% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 60% de Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 4 horas al menos 75% del Zolpidem se absorbe y después de aproximadamente 6 horas mas de aproximadamente el 90% del Zolpidem se absorbe en el torrente sanguíneo del paciente en estado alimentado.

En estado de ayunas sin embargo, se prefiere que la forma de dosis oral de dispersión rápida cuando se administra aun paciente necesitado de tal administración en la noche exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 5% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 0,5 horas al menos aproximadamente 55% del Zolpidem se absorbe; después de aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente el 75% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente una hora al menos aproximadamente 80% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 1,5 horas al menos aproximadamente 85% del Zolpidem se absorbe, en aproximadamente 1,75 horas al menos 55% del Zolpidem se absorbe, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 90% de Zolpidem se absorbe y después de aproximadamente 4 horas al menos 95% del Zolpidem se absorbe en el torrente sanguíneo del paciente.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis suministra T_{max} para el agente sedante sin benzodiazepina Zolpidem que varía desde aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas y un C_{max} que varía desde aproximadamente 42 ng/ml a aproximadamente 141

ng/ml de Zolpidem en la sangre después de la administración de la forma de dosis en un humano en estado alimentado con un T_{max} medio de aproximadamente 2,8 horas y un C_{max} medio de aproximadamente 82,4 ng/ml de Zolpidem en la sangre después de administración de la forma de dosis.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis cuando se administra oralmente en la noche a un paciente en ayunas suministra un T_{max} para el agente sedante sin benzodiazepina Zolpidem que varía desde aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas y un C_{max} que varía desde aproximadamente 48 ng/ml a aproximadamente 189 ng/ml de Zolpidem en la sangre después de administración de la forma de dosis en un humano con un T_{max} medio de aproximadamente 1,6 horas y un C_{max} medio de aproximadamente 112,7 ng/ml de Zolpidem en la sangre después de administración de la forma de dosis a un humano.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis, cuando se administra oralmente a un paciente alimentado, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un $AUC_{(0-t)}$ que varía desde

aproximadamente 216 ng.hr/ml a aproximadamente 1352 ng.hr/ml con un $AUC_{(0-t)}$ medio de aproximadamente 633 ng.hr/ml.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis, cuando se administra oralmente a un paciente alimentado, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un $AUC_{(0-\infty)}$ que varía desde aproximadamente 220 ng.hr/ml a aproximadamente 1408 ng.hr/ml con un $AUC_{(0-\infty)}$ medio de aproximadamente 646 ng.hr/ml.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis, cuando se administra oralmente a un paciente en ayunas, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un $AUC_{(0-t)}$ que varía desde aproximadamente 167 ng.hr/ml a aproximadamente 1764 ng.hr/ml con un $AUC_{(0-t)}$ medio de aproximadamente 688 ng.hr/ml.

En otro aspecto de la presente invención, la forma de dosis, cuando se administra oralmente a un paciente en ayunas, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un $AUC_{(0-\infty)}$ que varía desde aproximadamente 170 ng.hr/ml a aproximadamente 1873

ng.hr/ml con un $AUC_{(0-\infty)}$ medio de aproximadamente 702 ng.hr/ml.

De acuerdo con esto, la ventaja de la forma de dosis oral de dispersión rápida de absorción mejorada de la invención es que esta suministra una absorción $C_{50\%}$ mas corta en tanto pacientes alimentados como en ayunas que la forma oral habitualmente comercializada de Zolpidem (Ambien®), lo cual se puede traducir en una ventaja clínica. Además, las micropartículas con sabor enmascarado pueden suministrar Zolpidem a través de medios oralmente dispersables y convencionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente invención será adicionalmente entendida de la siguiente descripción detallada con referencia a los siguientes dibujos

La figura 1 Es una gráfica que ilustra el perfil de disolución de micropartículas no recubiertas de acuerdo con una modalidad de la invención

La figura 2 Es una gráfica que ilustra el perfil de disolución de micropartículas recubiertas de acuerdo con una modalidad de la invención.

La figura 3 Es una gráfica que ilustra el perfil de disolución de una tableta FlashDose de 10 mg de tartrato de Zolpidem hecha de acuerdo con una modalidad de la invención a través de un rango de valores de pH.

La figura 4 Es una gráfica que ilustra el perfil de disolución de una tableta de Ambien® de 10 mg de la técnica anterior a través de un rango de valores de pH.

La figura 5A Es una gráfica que ilustra las concentraciones medias in vivo en plasma de Zolpidem luego de una dosis simple de una tableta FlashDose de 10 mg de tartrato de Zolpidem hecha de acuerdo a una modalidad de la invención administrada bajo condiciones de alimentación durante un periodo de 24 horas.

La figura 5B Es una gráfica que ilustra las diferencias de la gráfica en la figura 5A con la tableta de Ambien® de 10 mg de la técnica anterior administrada

bajo condiciones de alimentación durante un periodo de 24 horas.

La figura 5C Es una gráfica que ilustra adicionalmente las diferencias en las concentraciones de plasma de Zolpidem medias in vivo de la figura 5B durante las primeras 4 horas.

La figura 5D Es una gráfica que ilustra las diferencias en los perfiles de absorción in vivo medio luego de la dosis simple de la tableta FlashDose de 10 mg de tartrato de Zolpidem hecha de acuerdo con una modalidad de la técnica de la tableta de Ambien® de 10 mg de la técnica anterior hasta la primer hora luego de la administración bajo condiciones de alimentación.

La figura 6a Es una gráfica que ilustra las concentraciones medias en el plasma in vivo de Zolpidem luego de la dosis simple de la tableta FlashDose de 10 mg de tartrato de Zolpidem hecha de acuerdo a una modalidad de la invención administrada bajo condiciones de ayuno durante un periodo de 24 horas.

La figura 6B Es una gráfica que ilustra la comparación en la gráfica en la figura 6A y la tableta de Ambien® de 10 mg de la técnica anterior administrada bajo condiciones de ayuno durante un periodo de 24 horas.

La figura 6C Es una gráfica que ilustra adicionalmente las diferencias en las concentraciones medias de plasma in vivo de Zolpidem de la figura 6B durante las primeras 4 horas.

La figura 6D Es una gráfica que ilustra las diferencias en los perfiles medios de absorción in vivo de la tableta FlashDose de 10 mg de tartrato de Zolpidem hecha de acuerdo a una modalidad y la tableta de Ambien® de 10 mg de la técnica anterior hasta la primer hora luego de la administración bajo condiciones de ayuno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una forma de dosis oral de rápida dispersión de absorción mejorada que comprende al menos un agente sedante sin benzodiazepina. El agente sedante sin benzodiazepina es preferiblemente Zolpidem. La forma de dosis comprende (a) micropartículas

que comprenden al menos un agente sedante sin benzodiazepina, preferiblemente Zolpidem, al menos un mejorador de solubilidad y al menos una ayuda de esferonización y (b) una matriz que tiene características autoligantes mejoradas.

I Micropartículas

Las micropartículas de la invención comprenden una cantidad efectiva de al menos un agente sedante sin benzodiazepina, al menos una ayuda de esferonización y al menos un mejorador de solubilidad. El término "micropartículas" como se utiliza aquí es intercambiable con los términos "microesferas" "partículas esféricas" y "microcápsulas".

El o los agentes sedantes sin benzodiazepina utilizados aquí se pueden seleccionar del grupo de agentes sedantes sin benzodiazepina, que incluyen, pero no están limitados a zolpidem, zaleplon, zoplicone, trazodone, nefazodone, indiplon, esoplicone, hidrato cloral, botaina cloral, mirtazapina, clometiazol, prometazina, CCD-3693, Co-326, IP-100-9, PPRT-211, SC-72393, TAK-375, y eticlorvinol. La invención también contempla cualquier combinación de los agentes

terapéuticos sedantes hipnóticos anteriores y no esta limitada a la lista de agentes sedantes sin benzodiazepina.

Los agentes sedantes sin benzodiazepina particularmente útiles son aquellos que son escasamente solubles y cuya disolución y propiedades de liberación in vivo son mejoradas mediante los agentes de solubilización utilizados aquí. El agente sedativo sin benzodiazepina más preferido es zolpidem. La cantidad del o los agentes sin benzodiazepina, que comprenden las micropartículas en el rango desde aproximadamente 1% a aproximadamente 55%, preferiblemente desde aproximadamente 12,5% a aproximadamente 17,5% y más preferiblemente aproximadamente 15% en peso de las micropartículas.

El o las ayudas de esferonización utilizadas aquí son materiales, que ayuda a la mezcla que contiene droga para formar partículas esféricas durables robustas. Algunos ejemplos de los materiales preferidos útiles como ayuda de esferonización incluyen, pero no están limitados a monoglicéridos destilados, gliceril behenato, gliceril palmitostearato, aceites vegetales hidrogenados, lauril sulfato de sodio, éteres de polioxietileno, cetostearil

alcohol, ceras y materiales similares a ceras. Ciertos polímeros termo plásticos o termo suavizantes también pueden funcionar como ayudas de esferonización. Algunos ejemplos no limitantes de tales polímeros termo plásticos o termo suavizantes incluyen povidona, éteres de celulosa y polivinilalcoholes. Las mezclas de ayuda de esferonización también se pueden utilizar. La ayuda de esferonización más preferida es monoglicéridos destilados, como por ejemplo DMG-03VF. El o las ayudas de esferonización comprenden las micropartículas que están en el rango desde aproximadamente 5% a aproximadamente 85%, preferiblemente desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% y más preferiblemente aproximadamente 50% en peso de la micropartículas.

Los mejoradotes de solubilidad son tensoactivos y otros materiales incluidos en las micropartículas para ayudar en la disolución de una droga, particularmente de drogas pobremente solubles. La capacidad del tensoactivo para reducir la tensión interfacial sólido/líquido le permitirá a los fluidos humedecer el sólido más efectivamente y así ayudar la penetración de los fluidos en la más de droga-tensoactivo para incrementar la disolución y la absorción de la droga. Algunos ejemplos

de los materiales preferidos útiles como mejoradores de solubilidad incluyen ésteres de ácido graso macrogol, polietilenglicol, derivados de polietilenglicol de moléculas lipofílicas tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicol, éteres de alcohol graso de polietilenglicol, materiales tensoactivos poliméricos que contienen uno o más bloques de polioxialquileno, tales como poloxámeros, y otros copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno así como también éteres de sucrosa y ésteres. Las combinaciones de mejoradores de solubilidad pueden ser utilizadas. Los mejoradores de solubilidad preferidos son los ésteres de ácido graso macrogol Gelucire 50/13[®] o Gelucire 44/14[®] con Gelucire 50/13[®] siendo el más preferido. El o los mejoradores de solubilidad que comprenden las micropartículas están en el rango de desde mas de 0% a aproximadamente 90%, preferiblemente desde aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso y más preferiblemente aproximadamente 35% en peso de la micropartículas.

Se prefiere que las micropartículas contengan un agente o agentes sedantes sin benzodiazepina, solubilizador o solubilizadores y ayuda o ayudas de esferonización. Sin embargo, otros excipientes

consistentes con los objetos de la invención pueden también ser utilizados.

Las micropartículas de la invención son elaboradas utilizando tecnología CEFORM™ (Centrifugally Extruded & Formed Microspheres) de propiedad de solicitante, que es el uso simultaneo de calor instantáneo y fuerza centrífuga, utilizando equipo diseñado por el propietario, para convertir sistemas de polvo seco en microesferas de tamaño y forma uniforme. Las microesferas de la invención están preparadas mediante encapsulación fundidas en caliente descritas en detalle en la patente estadounidense No. 5,587,172, 5,616,344 y 5,622,719, cuyos contenidos son completamente incorporados aquí como referencia. El proceso para la elaboración de las micropartículas de la invención no esta limitado a la tecnología CEFORM™, y cualquier otra tecnología resultante en la formación de las micropartículas consistentes con los objetos de la invención también se puede utilizar.

El procesamiento de las micropartículas es llevado a cabo en una forma continua, por medio del cual una premezcla de la droga y excipiente se alimentan dentro de

una "cabeza de microesferas" girante también denominada como "cabeza de esferonización". La cabeza de microesfera que es una unidad de producción multiabertura, gira sobre su eje y es calentada mediante potencia eléctrica. La droga y los excipientes premezclados se alimentan al centro de la cabeza con un alimentador automatizado. El material se mueve por vía de la fuerza centrífuga, hacia el borde exterior donde los calentadores localizados en el borde de la cabeza, calientan el material. Las microesferas conformadas cuando el material fundido sale de la cabeza, el cual es entonces enfriado mediante convección en la medida en que ellos caen al fondo de la cámara de microesfera. El producto es luego recolectado y almacenado en recipientes de producto adecuado. La selección cuidadosa de tipo de niveles del o los excipientes controlan las propiedades de micropartículas tal como la esfericidad, la morfología de superficie, y el índice de disolución. La ventaja de tal proceso es que las microesferas son producidas y recolectadas de un material de alimentación seco sin el uso de ningún solvente orgánico.

Dos aproximaciones fundamentales son utilizadas para producir microesferas: (1) el proceso a encapsulación y

(2) el proceso de co-fundido. La aproximación de encapsulación, el proceso es conducido por debajo del punto de fusión de la droga. Por lo tanto, los excipientes son diseñados para fundir y montarse en las partículas de droga al pasar a través de las aberturas para formar las microesferas. Las microesferas resultantes que contiene la droga, en su estado nativo esencialmente recubiertas por o como una matriz íntima con los excipientes resolidificados. En la aproximación de co-fundido, el proceso es conducido por encima del punto de fusión de la droga. En este caso, la droga y los excipientes se funden o se vuelven fluidos simultáneamente luego de la exposición al calor. La mezcla fundida sale de la cabeza y forma microesferas que se enfrían en la medida de que ellas caen al fondo del depósito de recolección donde ellas son recolectadas.

Las micropartículas de la invención que comprenden el o los agentes sedantes sin benzodiazepina son elaboradas utilizando la aproximación de encapsulación, con al menos un agente de esferonización que actúa también como un portador de droga, y al menos un mejorador de solubilidad. La aproximación de encapsulación es favorecida por que se cree que el o los

solubilizadores hidrofílicos encapsulan el o los agentes sedantes sin benzodiazepina hidrófobos, ayudando así a la solubilidad del agente sedante sin benzodiazepina. En la técnica de encapsulación el o los excipientes que son escogidos deben tener un punto de fusión inferior que la droga con la cual ellos serán combinados (158,4-159 referencia Merck Index, 12^{ava} edición). Por lo tanto el proceso de esferonización se puede desarrollar a temperaturas inferiores, que el punto de fusión de la droga. Esto elimina el riesgo de la interconversión polimérica, que puede ocurrir cuando se utilizan temperaturas de procesamiento cercanas al punto de fusión. Las microesferas también se pueden preparar utilizando otras técnicas tales como lecho fluido o extrusión por fusión, sin embargo, el proceso CEFORMTM es el método preferido de elaboración.

En una modalidad alternativa de la invención, se prefiere que las micropartículas sean recubiertas con al menos un recubrimiento después de el proceso de esferonización para enmascarar el sabor de cualquier sabor poco placentero activo en las micropartículas. Las formulaciones de recubrimiento útiles contienen elementos

poliméricos así como también excipiente o excipientes convencionalmente empleados en tales recubrimientos.

Los recubrimientos enmascarantes del sabor útiles pueden incluir ((meth) acrilato/polímeros celulósicos. Etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y polímeros de polimetacrilato, tales como Eudragit RS, Eudragit RL, E 100 y NE30D o mezclas de estos son útiles.

Los recubrimientos celulósicos son generalmente aplicados a las micropartículas después de la esferonización de una solución o soluciones de solvente orgánico. Los solventes típicos incluyen uno o más de acetona, alquil alcoholes (por ejemplo isopropil alcohol) y similares. Los dispositivos de recubrimiento utilizados para recubrir las micropartículas de la invención incluyen aquellas convencionalmente utilizadas en el procesamiento farmacéutico, con dispositivos de recubrimiento del lecho fluidizado. Siendo los preferidos. Los recubrimientos aplicados a las micropartículas pueden contener ingredientes diferentes de los celulósicos. Así, uno o más colorantes, saborizantes, endulzadores también se puede utilizar en las formulaciones de recubrimiento.

Los colorantes utilizados en los alimentos, droga y colores cosméticos (FD&C), drogas y colores cosméticos (D&C) o drogas externas y colores cosméticos (Ext. D&C). Estos colores son tintes, lacas, y ciertos colorantes naturales y derivados. Las lacas útiles incluyen tintes absorbidos sobre hidróxido de aluminio y otros portadores adecuados.

Los saborizantes pueden ser escogidos de líquidos saborizantes naturales y sintéticos. Una lista ilustrativa de tales agentes incluyen aceites volátiles, aceites de sabor sintético, aromáticos saborizantes, aceites, líquidos, oleoresinas y extracto derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de estos. Una lista representativa no limitante incluyen aceites cítricos tales como el limón., naranja, lima, uva, y fruta de uva, y esencias frutales, que incluyen, manzana, pera, melocotón, uva fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y otras frutas saborizantes.

Otros saborizantes útiles incluyen aldehídos y éteres, tales como benzaldehído (cereza, almendra); citral, es decir alfa-citral (limón, lima); peral, es

decir, beta-citral (limón, lima); deanal benzodiazepina β arnaja, limón); aldehído C-8 (frutas cítricas); aldehído C-9 /frutas cítricas); aldehído C-12(frutas cítricas); tolil aldehído (cereza, almendra); 2.6dimetiloctanal (frutas verdes); 2-dodenal (mandarina cítrica); mezclas de estos y similares.

Los endulzantes se pueden escoger de la siguiente lista no limitante: glucosa (melaza de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa, y mezclas de estos (cuando no se utiliza como un portador); sacarina y sus varias sales, tales como sal de sodio; endulzantes dipéptidos tales como aspartame; compuestos dedihidrochalcona, glicirrizina, Stevia Rebaudiana (Steviosida); derivados de cloro o sucrosa tales como sucralosa; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol, y similares. También se contemplan hidrolisatos de almidón hidrogenado y endulzantes sintéticos tales como 3,6-dihidro-6-metil-1-1-1,2,3-oxatiazin-4-1-2,2-dióxido, particularmente la sal de potasio (acesulfame-K), y sales de sodio y calcio de estos. Los endulzantes se pueden utilizar solos o en cualquier combinación de estos.

El diámetro del rango de micropartículas no recubiertas y recubiertas varía desde aproximadamente 150 μm en diámetro hasta aproximadamente 500 μm en diámetro, preferiblemente desde aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm y más preferiblemente desde aproximadamente 200 μm a aproximadamente 250 μm . Los niveles de recubrimiento de aproximadamente 0% a aproximadamente 100% son efectivas, preferiblemente aproximadamente 15-30% y más preferiblemente aproximadamente 25%.

II Formas de dosis

Debido a la naturaleza esférica de las micropartículas recubiertas y no recubierta de la invención y su robustez, atribuida a la alta cantidad de ayuda o ayudas de esferonización, las micropartículas de la invención se pueden utilizar en un número de diferentes sistemas de suministros que incluyen tabletas FLASHDOSE™, cápsulas de gelatina., tabletas de compresión directa, tabletas bucales y similares,

Se prefiere que las micropartículas con sabor enmascarado recubiertas de la invención sean incorporadas en la tableta FLASHDOSE™, que es una tableta de

compresión directa que contiene un excipiente procesado denominado SHEARFORM™. El SHEARFORM™ es una sustancia tipo ligero de polisacáridos mezclados convertida a fibras amorfas. Los términos "ligeros" y "matriz" son utilizados intercambiabilmente aquí.

La preparación de los ligeros adecuados para el uso con la presente invención se describe en la patente estadounidense No. 5,622,719, 5,851,553, 5,866,163 todos para "Process and Apparatus for Parking Rapidly Dissolving Dosage Units and Product Therefrom" y 5,895,664 para "Process for forming quickly dispersing comestible unit and product therefrom", y los contenidos de los cuales son incorporados aquí como referencia. Preferiblemente, el ligero es una "matriz shearform" producida al someter un material de alimentación que contiene un portador de azúcar a un procesamiento de calor súbito.

En el proceso de calor súbito, el material de alimentación es simultáneamente sometido a fuerza centrífuga y a un gradiente de temperatura, que eleva la temperatura de la masa para crear una condición de flujo interno, que permite que parte de este se mueva con

respecto al resto de la masa. La masa fluyente sale a través de las aberturas suministradas en el perímetro de la cabeza girante. El gradiente de temperatura se suministra utilizando calentadores y otros medios que originan que se eleve la temperatura de la masa. La fuerza centrífuga en la cabeza de giro arroja la masa internamente fluyente hacia fuera de tal forma que esta se reforma como fibras discretas con estructuras cambiadas.

Un aparato, que produce condiciones adecuadas, es una máquina modificadora de ligeros modificada, tal como se describe en la patente estadounidense No. 5,834,033, titulada "Apparatus for Melt Spinning Feedstock Material having a Flow Restricting Ring". El contenido completo de esa solicitud se incorpora aquí como referencia.

Típicamente, el giro se conduce a temperaturas y velocidades de aproximadamente 180 a 250° C y 3000 a 4000 rpm, respectivamente.

Las cabezas del girador adecuadas incluyen aquellas descritas en la patente estadounidense No. 5,458,823, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Otros aparatos y procesos útiles que suministran fuerzas similares y condiciones de gradiente de temperatura se pueden utilizar.

Las partículas de ligero o matriz se pueden cortar utilizando el aparato descrito en la patente estadounidense No 5,637,326 u otro dispositivo que tenga una función similar.

Las matrices utilizadas aquí incluyen un portador, o un material de alimentación, que comprende al menos un material seleccionado de los materiales que son capaces de sufrir los cambios físicos y/o químicos asociados con el procesamiento de calor instantáneo. Los portadores útiles incluyen carbohidratos, que se vuelven partículas de forma libre cuando son procesados con calor instantáneo. Los portadores basados en sacáridos incluyendo sacáridos (es decir azúcares), polisacáridos y mezclas de estos se pueden utilizar.

Los materiales de alimentación utilizados en la invención puede incluir portadores escogidos de varias clases de "azúcar". Lo "azúcares" son aquellas sustancias, que están basadas en estructuras cristalinas

simples de mono-y di-sacárido, es decir, basadas en estructuras de azúcares C_5 y C_6 . Ellos pueden incluir glucosa, sucrosa, fructuosa, lactosa, maltosa, pentosa, arabinosa, xilosa, ribosa, mañosa, galactosa, sorbosa, dextrosa y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalt, sucralosa y similares y mezclas de estos. La sucrosa es el azúcar preferido.

Las mezclas útiles de portadores incluyen los azúcares listados anteriormente junto con mono-di-, tri- y polisacáridos adicionales. Los sacáridos adicionales se pueden utilizar en cantidades de hasta el 50% en peso del azúcar total, preferiblemente hasta el 30%, más preferiblemente hasta el 20%.

Opcionalmente, los polisacáridos se pueden utilizar solo como portadores. Los portadores de polisacárido incluyen polidextrosa y similares. La polidextrosa es un sustituto de carbohidrato sin sucrosa, esencialmente no nutritivo. Este se puede preparar a través de la polimerización de la glucosa en la presencia de catalizadores de ácido policarboxílico y polioles. Generalmente, la polidextrosa es comercialmente

disponible en tres formas: polidextrosa A y polidextrosa K, que son sólidos en polvo; y polidextrosa N suministrada como una solución al 70%. Los contenidos de la patente estadounidense No. 5,501,858, que discute la polidextrosa se incorpora aquí como referencia.

Si se utilizan otros materiales portadores, ellos son empleados en combinación con azúcar y no como reemplazos totales para estos. Por ejemplo, las maltodextrinas se pueden emplear. Las maltodextrinas incluyen mezclas de carbohidratos que resultan de la hidrólisis de un sacárido. Ellos son sólidos que tienen un equivalente de dextrosa (DE) hasta e incluyendo 65.

El portador puede también incluir malto-oligo-sacáridos producidos mediante hidrólisis selectiva de almidón de harina. Una descripción general de los malto-oligo-sacáridos útiles aquí se establece en la patente estadounidense No. 5,347,341 y 5,429,836 ambos son incorporados aquí como referencia.

Los solicitantes utilizan los siguientes tipos de sistemas de matriz, cuyo sistema están exentos de glicerina.

En el primer sistema, el xilitol se agrega a una mezcla de portador basado en sacárido y uno o más alcoholes de azúcar adicionales, siendo el sorbitol el favorecido como un alcohol de azúcar adicional. La mezcla portadora es procesada con calor instantáneo para suministrar ligeros shearform que tiene propiedades autounientes. Los ligeros hechos utilizando sucrosa, sorbitol y xilitol se han encontrado que producen propiedades autounientes particularmente efectivas. Ellos ejemplifican sistemas "de ligeros simples" o "uniligeros".

El segundo sistema hace ligeros ligadores que contienen xilitol separados. Los ligeros ligadores ("porciones ligadoras") son combinado con ligeros base ("porciones bases"), que contiene un alcohol de azúcar diferente y un sacárido. Preferiblemente, el ligero base contiene sorbitol y sucrosa, aunque el ligero ligador contiene xilitol. Estos son denominados sistemas "ligeros dobles".

Los ingredientes que incrementan la cohesividad y dan propiedades de autounión preferiblemente incluyen

alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, maltitol, manitol y mezclas de estos todos los cuales forman ligeros. Otros alcoholes de azúcares, especialmente aquellos higroscópicos son contemplados.

El xilitol y el sorbitol son los alcoholes de azúcar preferidos. Las cantidades efectivas de xilitol en los ligeros están entre aproximadamente 0.5% y 25%, y preferiblemente aproximadamente 10% en peso. El sorbitol se utiliza en los ligeros en cantidades de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso.

Cuando se utiliza sorbitol y xilitol, el índice de sorbitol a xilitol es desde aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:10.

En los sistemas e ligeros dobles, aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80%, preferiblemente aproximadamente 34%, del contenido de ligeros totales es de ligeros que contienen xilitol o ligador. De manera similar, el ligero que contiene sorbitol o base, puede ser aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del ligero total. En algunas modalidades de "ligero doble" los ligeros que contiene xilitol son primero mezclados con el

o los ingredientes activos, luego mezclados con ligeros de sucrosa/sorbitol.

Sin importar el número de ligeros, el contenido de ligero total preferiblemente incluye aproximadamente 50% a aproximadamente 85% de sucrosa, aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de sorbitol y aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de xilitol.

En algunos casos los ligeros son utilizados junto con microesferas bio afectantes, o activas en procesos de tableteo. A menudo, los ligeros que contienen xilitol se agregan a microesferas de uno o mas agentes activos primero, y luego se agregan ligeros que no contiene xilitol. Típicamente, el índice de peso del ligero total a las microesferas es de aproximadamente 1:1. En estos casos, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% de los ligeros es xilitol.

Mientras las matrices shearform de la técnica anterior convencionalmente incluyen un aditivo ligador líquido tal como glicerina, las presentes matrices no. En su lugar, ellas consiguen su cohesividad mejorada, carácter autouniente y fluibilidad directamente de las

matrices o los ingredientes de material de alimentación en el procesamiento utilizado.

La matriz shearform amorfa de la presente invención es preferiblemente hecha de un material de alimentación, que incluye sucrosa, sorbitol y xilitol. Como se estableció en la patente estadounidense No. 5.869.098, titulada "Fast Dissolving Comestible Units Formed under High Speed/High Pressure Conditions", estas condiciones promueven la recristalización y el tableteo de las mezclas que contiene matriz a un nivel suficiente para suministrar fluibilidad de partículas para utilizar en equipos de tableteo de alta velocidad y alta presión.

Las composiciones al ser procesada en las unidades comestibles, o tabletas, pueden contener aditivos convencionales. Las cantidades convencionales de estos aditivos se pueden incorporar en una o más de las matrices o pueden ser mezcladas con estas antes el tableteo. Las cantidades útiles del rango de aditivos convencionales desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 80% en peso, basadas en el peso de las matrices de las formulaciones en las cuales ellas están utilizadas. Las cantidades pueden variar desde estas

cantidades dependiendo de las funciones de los aditivos y las características deseadas en las matrices y/o las composiciones e tableta final.

Las ayudas de tableteo convencional se pueden seleccionar de una amplia variedad de materiales tales como lubricantes, deslizantes, agentes antiempastantes y agentes de fluido. Por ejemplo, los lubricantes tales como el ácido adípico, el estearato de magnesio, el estearato de calcio. El estearato de zinc, los aceites vegetales hidrogenados, el cloruro de sodio, esterotes, polioxoetileno, glicerol monoestearato, talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, estearil fumarato de sodio, aceite mineral ligero y similar se puede emplear, siendo el estearil fumarato de sodio el preferido. Los ésteres de ácidos grasos cerosos, tal como behenato de glicerilo, vendido como productos "CompritolTM", puede ser usado. Otros lubricantes comerciales útiles incluyen "Otear-O-WetTM" y "MyvatexTM TL". Las mezclas son operables. Los lubricantes son utilizados en cantidades que varían desde aproximadamente 0% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0 % Típicamente utilizados.

Lubricantes tales como almidón, talco, lactosa, estearatos, fosfato de calcio dibásico. Carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, Cabosil™, Syloid™, y aerogeles de dióxido de silicio se pueden emplear. Los lubricantes están presentes en cantidades que varían desde aproximadamente 0% a aproximadamente 20% con cantidades de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% siendo típicos. La lactosa, que puede ser un lubricante o llenador, e puede agregar al ligero cortado en pedazos a aproximadamente 2% de concentración para inhibir el apelmazamiento.

Las matrices preformadas de acuerdo con esta se pueden hacer más cristalinas mediante uno o mas de las siguientes técnicas de cristalización. La naturaleza del material de la alimentación de la matriz determina si la matriz es recristalizada después de que esta se forma. Sin importar, "cristalización" y "recristalización" son utilizadas intercambiabilmente aquí.

Una técnica para recristalizar involucra el uso de mejoradores en cristalización. Estos son utilizados después de que sean formados los ligeros, pero antes de

que sea tableteada la composición que contiene ligeros. Los mejoradotes de cristalización adecuados incluyen etanol, polivinil-pirolidona, agua (por ejemplo humedad), glicerina, energía radiante (por ejemplo, microondas) y similares, siendo útiles con combinaciones. Cuando ellos son materiales típicos, las cantidades típicas de estos mejoradotes varían desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de la composición de tableta.

Otra técnica se relaciona con el uso de los modificadores de cristalización. Estos modificadores de cristalización son ingredientes ligeros utilizados en niveles de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso de los ligeros.

Los tensoactivos son modificadores de cristalización preferidos. Otros materiales que son materiales orgánicos hidrofílicos no sacáridos también se pueden utilizar. Los modificadores útiles preferiblemente tienen un balance hidrofílico a lípido (HLB) de aproximadamente 6 o más. Tales materiales incluyen, sin limitación, tensoactivos aniónicos, catiónicos, y zwitteriónicos así como también materiales neutros con valores HLB adecuados. Los materiales hidrofílicos que tienen enlaces de óxido de

polietileno son efectivos. Aquellos con pesos moleculares de al menos aproximadamente 200. Preferiblemente al menos 400, son altamente útiles.

Los modificadores de cristalización útiles aquí incluyen: lecitina, polietilenglicol (PEG), propilenglicol (PPG), dextrosa, SPANS® y TWEENS® que son comercialmente disponibles de ICI América, y los agentes de superficie activa conocidos como "Carbowax®". Generalmente, los ésteres de ácido graso de polioxietilenos sorbitán llamados TWEENS®, o combinaciones de tales modificadores son utilizados. Los modificadores de cristalización son usualmente incorporados en las matrices en cantidades de entre aproximadamente 0% y 10%.

Opcionalmente, las matrices se les permiten recrystalizar, con o sin modificadores de cristalización agregados, bien sean antes o después de que ellos se combinen con el o los componentes sin matriz, como por ejemplo, el o los aditivos bio afectantes. Cuando ocurre la recrystalización antes del tableteo, el nivel de recrystalización de la matriz generalmente alcanza al menos aproximadamente el 10%. El uso de tales matrices

parcialmente recristalizadas conduce a las composiciones que son de flujo libre y tableteables utilizando máquinas convencionales. La patente estadounidense No. 5,597,416 describe un proceso de recristalización en la presencia de aditivos.

Los métodos para afectar la recristalización de las matrices incluyen: uso de Tween® 80 u otro modificador o modificadores de cristalización en la premezcla de matriz; envejecedores de matriz durante hasta varias semanas, contactar la matriz con humedad y calor suficiente para inducir la cristalización, y tratar los ligeros ola composición que tiene ligeros con etanol y otro mejorador de cristalización. Las combinaciones e estos se pueden utilizar.

Cuando un tensoactivo, tal como Tween® se utiliza aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% se incluye en la premezcla de ligeros como un modificador de cristalización. Luego de la premezcla las formulaciones son procesadas en ligeros, y luego cortadas en pedazos y utilizadas, con o sin aditivos y para hacer tabletas. Se pueden utilizar mezclas de tensoactivos.

El envejecimiento se puede utilizar para recrystalizar la matriz o ligero. El proceso de envejecimiento involucra un proceso de dos etapas. Primero, la matriz, que típicamente contiene al menos un modificador de cristalización, se forma, partida en pedazos y se le permite permanecer en recipientes cerrados o sellados sin fluidización u otra agitación bajo condiciones ambientales, por ejemplo, a temperatura ambiente y a presión atmosférica, durante hasta varios días, preferiblemente durante aproximadamente 1 a 3 días. Posteriormente, la matriz se mezcla, y opcionalmente se parte en pedazos adicionales, con uno o más de otros ingredientes. La mezcla es luego envejecida al permitírsele permanecer durante un periodo adicional de aproximadamente 1 a 3 días. Generalmente, el proceso de envejecimiento de dos etapas toma un total de aproximadamente una semana con periodos de aproximadamente 4 y aproximadamente 5 días siendo los típicos.

Los ligeros también se pueden recrystalizar al someterlos a calor y humedad incrementados. El proceso es similar al de envejecimiento, pero involucra periodos más cortos de tiempo. Utilizando un aparato de lecho

fluidizado u otro dispositivo adecuado, los ligeros partidos en pedazos se fluidizan aunque calentando a humedad y presión ambientes, a temperatura de aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 50° C. Típicamente, la temperatura se monitorea para minimizar el apelmazamiento de las partículas de ligero durante esta operación. Si ocurre cualquier apelmazamiento, las partículas de ligeros se deben tamizar antes de ser adicionalmente procesadas en tabletas. Los tiempos de calentamiento de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 minutos son típicos.

Cuando se utiliza etanol como un mejorador de cristalización, este se utiliza en cantidades, basadas en el peso e loa matriz de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, con cantidades de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8,0% siendo muy efectivas. La matriz preformada es puesta en contacto con etanol. El exceso de etanol se evapora mediante secado durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 85° F. A aproximadamente 100° F; siendo 95° F altamente útil. La etapa de secado se lleva a cabo utilizando una bandeja de secado, un mezclador enchaquetado u otro método adecuado. Luego del tratamiento con etanol, la matriz se

recristaliza parcialmente al permanecer durante un periodo que varía desde aproximadamente unas pocas horas hasta varias semanas. Cuando el ligero es de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% de recristalizado, este se tabletea después de mezclarse con otros ingredientes. Las composiciones de tableteo fluyen fácilmente y son cohesivas.

La recristalización de la matriz puede tener lugar en la presencia de uno o mas agentes bio afectantes u otros aditivos.

La recristalización de la matriz se puede monitorear al medir la transmitancia de la luz polarizada a su través o mediante el uso de un microscopio electrónico de exploración. Los ligeros amorfos o las matrices shearform no trasmite luz polarizada y aparece negra en el microscopio de luz cuando se ve con luz polarizada. Utilizando microscopia de campo brillante o microscopia electrónica de exploración, la superficie de los ligeros parece muy suave. En esta condición, se recristaliza el 0%. Esto es, los ligeros son 100% amorfos.

La recristalización de la matriz amorfa inicia en la superficie de la masa y se puede modificar como por ejemplo, acelerar mediante la presencia de modificador de cristalización así como también humedad. Cuando los Tween® ayudan a la recristalización, la iniciación de la recristalización se evidencia mediante una birrefringencia observada sobre la superficie de la matriz shearform (ligero) como se ve con luz polarizada. Existen puntos decaimiento de luz prismática a través de la superficie de matriz. Cuando prende la birrefringencia, a comenzado la recristalización. En esta etapa la recristalización esta entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5%.

En la medida en que ocurre la recristalización, la birrefringencia sobre la superficie de la matriz crece continuamente más fuertemente y aparece más brillante. Los puntos de luz crecen entamado, número e intensidad pareciendo casi conectados. Utilizando un campo brillante o un microscopio electrónico de exploración, la superficie de la matriz parece quebradiza. En este punto, aproximadamente 5 a 10% de la recristalización ha ocurrido.



Las gotas de tensoactivo (por ejemplo TWEEN® 80) quedan atrapadas dentro de la matriz. Estas gotas son oscurecidas en la medida en que ocurre la recristalización. En tanto ellas sean visibles, generalmente no se ha recristalizado más de aproximadamente el 10% al 20% del ligero. Cuando ellas ya no son observables la proporción de la recristalización es más de aproximadamente el 50%.

La recristalización de la matriz da como resultado la reducción el volumen total del material. Los ensayos ordenados e las moléculas toman menos espacios que los arreglos desordenados. En razón a que la recristalización inicia en la superficie de los ligeros se forma una costra que mantiene el tamaño y la forma de los ligeros. Este es un incremento en el espacio del volumen libre total dentro e los ligeros en la medida en que la recristalización se acerca a su culminación que se manifiesta así misma como un vacío dentro el ligero. Esto se evidencia por una cavidad central oscurecida en microscopio de luz y un interior hueco en el microscopio electrónico de exploración. En esta etapa, se cree que se ha recristalizado aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75% del ligero.

La intensidad de la luz polarizada transmitida se incrementa en la medida en que el ligero se hace más cristalino. La luz polarizada se puede medir mediante un detector de fotones y le es asignado un valor contra los estándares calculados sobre una escala de grises.

El evento observable final en la recristalización del ligero es la aparición e agujas finas, "similares a bigotes de gato" y hojas delgadas que crecen y se proyectan desde la superficie de los ligeros. Estos cristales, se cree que son sorbitol (bigotes de gato) y xilitol (hojas), literalmente cubren los ligeros como una sabana de pelusa. Estas características pueden ser fácilmente reconocidas tanto con microscopios e luz como electrónicos. Su aparición indica la etapa final de la recristalización. Los ligeros están ahora recristalizados en aproximadamente el 100%, es decir, sustancialmente no amorfos.

Las porciones de matriz de la composición tableteable son típicamente formadas por vía e procesamiento de calor instantáneo en ligeros. Las hebras de ligeros son maceradas y cortadas en pedazos en varillas y adicionalmente procesadas. Las varillas e

ligeros cortadas en pedazos tiene longitudes de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm .

Otros ingredientes, que se pueden incluir son llenadores y otros aditivos de tableta convencional. Las fragancias, tintes, sabores, endulzantes adicionales (tanto artificiales como naturales) también se pueden incluir; si es necesario aunque las microesferas al ser incorporadas dentro de los ligeros ya tengan enmascarado el sabor.

Por ejemplo los llenadores se pueden utilizar para incrementar la masa de la tableta. Algunos de los llenadores comúnmente utilizados son sulfato de calcio, tanto di como tribásico; almidón; carbonato de calcio; celulosa microcristalina; almidones modificados, lactosa, sucrosa, manitol y sorbitol. Los llenadores de compresión directa pueden reemplazar el shearform para la misma fusión.

Si es necesario, los saborizantes, endulzantes, tintes y fragancias adicionales a ser agregados a los ligeros se pueden escoger de la lista no limitante descrita anteriormente.

El o los agentes desintegrantes y efervescentes también se pueden agregar. La sensación organoléptica positiva mediante la acción efervescente en la boca así como también la textura, velocidad y sensación de desintegración, ayudan al enmascaramiento de notas de sabor indeseable.

"Efervescente" se refiere a aquellos agentes, que producen gas. La acción generada de gas o burbujas es a menudo el resultado de la reacción de una fuente ácida soluble y una fuente de carbonato. La reacción de estas dos clases generales de compuesto produce gas de dióxido de carbono luego del contacto con el agua en la saliva. Los ácidos útiles incluyen: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y sales ácidas y anhídridos de estos. Las sales ácidas también pueden incluir fosfato de dihidrógeno de sodio, pirofosfato de dihidrógeno de sodio, sales de citrato ácido y sulfito ácido de sodio. Aunque los ácidos de alimento pueden ser aquellos indicados anteriormente, los anhídridos ácidos de los ácidos anteriormente descritos también se pueden utilizar. Las fuentes de carbonato incluyen carbonatos sólidos secos y sales de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de

potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicina carbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato amorfo de calcio. Las mezclas de varias fuentes de ácidos y carbonatos así como también otras fuentes de efervescencia se pueden utilizar.

El agente efervescente se puede incluir en al menos tres diferentes formas. El primer método incluye incorporar el agente efervescente completo en el material de alimentación, que se utiliza para formar el producto shearform. El segundo involucra agregar el agente a una matriz shearform ya formada. El tercer método incorpora una porción el agente en la matriz shearform y agrega otra porción después de la formación del material de matriz. El experto puede determinar la mejor forma de utilizar el agente para sus propiedades efervescentes. Otros ingredientes incluyen ligadores, que contribuyen a la fácil formación y calidad general en la tableta. Los ligadores incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinil-pirolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxoazolidona y polivinilalcoholes.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Micropartículas no recubiertas

Se preparó la siguiente formulación:

Ingredientes	Cantidad g
Tartrato de Zolpidem	15
Ester de ácido graso Macrogl ^a	35
Monoglicéridos destilados ^b (DMG-03VF)	50
Total	100

a - Gelucire 50/13[®]

b - Myvaplex[®]

Cada uno de los componentes pesado es transferido dentro del mezclador Littleford FM130 en un orden especificado adelante.

1. 1/2 de monoglicérido destilado (DMG-03VF),
2. Tartrato Zolpidem
3. Gelucire[®] 50/31 Molido
4. El resto de monoglicérido destilado (DMG-03VF)

Los materiales son combinados durante 10 minutos en total, 5 minutos con pedazos fuera, 5 minutos con pedazos dentro. La velocidad de arado es 60Hz..

La mezcla exterior se esferonizó utilizando los siguientes parámetros de proceso. El proceso requirió un porcentaje de entrada de potencia de aproximadamente 22% a aproximadamente 25% y la velocidad de cabeza de aproximadamente 45 Hz. La temperatura del proceso de la mezcla de micropartícula a la que se expuso durante la esferonización fue de aproximadamente 92,8° C a aproximadamente 133,6° C.

Las muestras de micropartículas fueron tomadas desde el inicio, mitad, y fin del proceso de esferonización para mostrar uniformidad. Los perfiles de disolución son inmediatos y cumplen el NLT 80% (Q) en el punto de tiempo de 30 minutos. Los valores de ensayo cumplieron las especificaciones que indican que las micropartículas contienen una cantidad uniforme de droga.

En las muestras del proceso fueron también tomadas durante la etapa de tamizado. Todos los valores de ensayo están dentro de los valores objetivo y los resultados de

la disolución son consistentes. Los datos P.S.A. es el valor reportado pero el D_{50} está en el rango deseado de 200 μm - 300 μm . La morfología de micropartículas se examinó bajo microscopio de luz polarizada y se reportó como de forma esférica y uniforme. Las micropartículas fueron consideradas aceptables para recubrimiento y fueron pasadas a la siguiente etapa.

El perfil de disolución de las micropartículas anteriores se determinó bajo las siguientes condiciones de disolución:

Media: 900 ml, pH 5,8 de amortiguador de fosfato.

Método: Aparato USP II a 50 rpm a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Los resultados son presentados adelante como un porcentaje de liberación del zolpidem total en las micropartículas:

Tiempo (min.)	Media (%)	Des. Estand. (%)	Min. (%)	Max. (%)
0	0	0	0	0
5	91	1	90	92
10	98	1	98	99
15	100	1	99	100
30	99	1	99	100
60	99	1	99	100

El perfil de disolución de las partículas no recubiertas preparadas como en el ejemplo 1 se muestra en la FIGURA 1.

EJEMPLO 2

Micropartículas recubiertas

Las micropartículas son producidas de acuerdo con el mismo proceso de elaboración descrito anteriormente. Las micropartículas son entonces recubiertas con un enmascarador de sabor con una solución de recubrimiento que contiene una proporción 60: 30:10 de NE30D: Talco: HPMC (Methocel®).

El recubrimiento consiste de un sistema de Eudragit NE30D/Talco/HPMC. El Eudragit NE30D es el componente principal del sistema, que suministra una capa de barrera para enmascarar exitosamente el sabor de la droga y mantener la disolución in Vitro dentro de los rangos especificados. El Eudragit NE30D es un co-polímero neutro de etilacrilato y metilmetacrilato. Este se suministra como una dispersión acuosa al 30%. Este es un polímero permeable de pH independiente. Así, las películas

producidas de este polímero son insolubles en agua, pero permiten la liberación de droga independiente del pH.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un polímero sustituido de carbohidrato celulosa natural. El HPMC es muy soluble en agua y su naturaleza hidrofílica logra un grado de permeabilidad al sistema de recubrimiento necesaria para la liberación de las droga desde el núcleo. El talco es un polvo cristalino blanco fino. Este es un silicato de magnesio purificado, hidratado y actúa como un lubricante en formulaciones en solución de recubrimiento. El talco se agrega a este sistema para ayudar al procesamiento debido a la susceptibilidad de las micropartículas de aglomerarse. La formulación final consiste de una proporción de NE30D: Talco: HPMC de 60:30:10. El contenido de sólido de esta solución fue de 20,29% p/p, que se hizo con agua purificada.

La solución fue preparada al mezclar el talco en el agua utilizando un mezclador adecuado. Una vez que el talco y el agua se mezclaron este se procesó a través de un homogenizador Debee 2000 a una presión de 40000 PSI.

Una vez que la lechada de talco/agua se ha homogenizado, el homogenizado se reemplaza bajo el mezclador y mientras se agita lentamente se agrega el Metocel al homogenizado y se le permite mezclarse hasta que se disuelve el metocel E5. La suspensión resultante es luego enfriada.

La suspensión de Eudragit® NE30D es luego tamizada del recipiente del producto a través de un tamiz de malla 60 en el recipiente final. La suspensión de Talco/metocel también es tamizada a través de un tamiz de malla 60 antes de que le sea agregado la suspensión de Eudragit® NE30D.

El recubrimiento de las micropartículas es llevado a cabo en un Glatt GPCG-60 con wurster de 18" y un tamiz de fondo de malla 60. Los parámetros son ajustados como se indica en la tabla de adelante. Los parámetros son ajustados durante el procedimiento de recubrimiento para asegurar la fluidización adecuada, minimizar la aglomeración y mantener a la temperatura del producto de 24-32° C.

	Unidades de Medición	Configuración Inicial
Volumen de aire Total	cfm	1200-2650
Volumen de aire del Proceso	cfm	600-900
Temperatura de Entrada del Aire	° C	25-45
Temperatura de Entrada del punto de rocío	° C	5-15
Duración de agitación del filtro	Segundos	4-10
Intervalo de agitación del filtro	Segundos	10-30
Presión de Aire de atomización	Bar	2,7-4,0
Presión de purga y atomización	Bar	0,8-1,2

El índice de flujo inicial de la solución es 70 (+/- 30) g/min. El índice de flujo se incrementa en la medida en que el proceso continúa. El proceso de recubrimiento continúa hasta que se logra la ganancia de peso objetivo. En este punto el proceso de rociado se termina y puede comenzar el sacado.

Una vez que se completa el secado las micropartículas son removidas de la cámara Glatt son tamizadas entre tamices 150-425 um.

El perfil de disolución de las micropartículas cubiertas anteriormente se determina bajo las siguientes condiciones de disolución:

Medios: 900 ml, amortiguador de fosfato pH 5,8.

Método: Aparato II USP a 50 rpm a 37° C ± 0,5° C.

Los resultados están presentes adelante como un porcentaje de liberación del zolpidem total en las micropartículas:

Tiempo (min)	Media (%)	Des. Stand (%)	Min (%)	Max (%)
0	0	0	0	0
151	72	1	69	73
10	82	1	81	83
15	89	1	88	89
30	97	1	96	97
60	101	1	100	101

El perfil de disolución de las micropartículas recubiertas preparadas como en el ejemplo 2 se muestran en la figura 2.

EJEMPLO 3

Ligero/Matriz

Se preparó una premezcla de aproximadamente 78,25% de sucrosa, aproximadamente 11% de sorbitol, 10% de xilitol, y 0,75% de TWEEN (Polisorbato) 80.

La premezcla de ligeros se procesó utilizando una cabeza corona de 5 pulgadas descrita en la Patente Estadounidense No. 5,854,344 a una temperatura de 250° C y una velocidad rotacional de 60Hz (3600 rpm). Los ligeros recalentados se partieron en pedazos en un mezclador Littleford FKM600 con 2% de lactosa (2% p/p de los ligeros) durante 2 minutos a 100 rpm con las cuchillas prendidas. Etanol de prueba 200 (0,5% basado en el peso de los ligeros) se roció sobre los ligeros bajados y mezclados. Los ligeros fueron entonces secados a 45° C durante 90 minutos con una mezcla intermitente. Los ligeros secados se tamizaron a través de un tamiz de malla 20.

EJEMPLO 4

Tabletas de dosis Instantánea.

Las micropartículas recubiertas se prepararon en el ejemplo 2 y los ligeros que se prepararon en el ejemplo 3 fueron utilizados en la siguiente composición de tableta:

Componente de Tableta	% P/P de 250 mg de tableta	Peso del Componente (mg)
Tartrato de Zolpidem	4,00	10,00
Monoglicéridos destilados (DMG-03VF) ^a	13,33	33,33
Esteres de Acido Graso de Macrogol ^b	9,33	23,33
Eudragit NE30D	4,00	10,00
Metocel E5	0,67	1,67
Talco	2,00	5,00
Ligeros	61,37	153,43
Dióxido de Silicio ^c	0,50	1,25
Estearil Fumarato de Sodio ^d	1,00	2,5
Ligero Pepermint de Sodio	1,5	3,75
Azul FD&C No.2	0,20	0,50
NutraSweet®	0,30	0,75
Acesulfame K	0,50	1,25
Sabor desarmagado Natural	1,0	2,50
Magnasweet® 100	0,30	0,75
Total	100	250

a-Myvaplex®

b-Gelucire 50/13®

c-Syloid®244FP

d-PRUV®

Cada uno de los componentes pesados se transfiere hacia el mezclador Littleford FM 130 en el orden especificado adelante.

1. 1/2 de ligeros tratados con etanol 1,0%;
2. Todas las micropartículas con enmascaramiento de sabor de Tartrato de Zolpidem
3. Resto de los ligeros tratados con etanol 1, 0%.

Los materiales anteriores son mezclados durante 5 minutos con las cuchillas apagadas. La velocidad del arado es 45Hz. Los siguientes componentes son agregados luego en el siguiente orden:

4. Todo el Nutrasweet®;
5. Todo el potasio Acesulfame;
6. Todo el Magasweet®;
7. Todo el Sabor Desamargado Natural;
8. Todo el Syloid® 244FP;
9. Todo el sabor intenso de pimienta;

Los materiales anteriores son mezclados durante 5 minutos con las cuchillas apagadas. La velocidad del aparato es 45Hz. El siguiente componente luego agregado y

mezclado con las cuchillas apagadas durante dos minutos adicionales. La velocidad era 245 Hz:

10. Todo el PRUV® (-malla 40);

Finalmente, se agregaron los siguientes componentes y se mezclaron durante 6 minutos adicionales, con las cuchillas apagadas. La velocidad del arado es 45 Hz:

11. Todo el color Azul FD&C #2

El tiempo de mezcla de tableta total es por lo tanto 18 minutos. La mezcla es subsecuentemente comprimida en tabletas.

Las tabletas FlashDose™ resultantes formadas tienen un valor de dureza típico de aproximadamente 7N a aproximadamente 13 N y el grosor de la tableta típica es de aproximadamente 4,5 mm.

El perfil de disolución de la tableta FlashDose™ anterior se determina bajo las siguientes condiciones de disolución:

Medio: 900 ml de HCL, 1 N, 900 ml de amortiguador de acetato pH 4,5, 900 ml de amortiguador de fosfato pH 5,8, 900 ml de amortiguador pH 6,8

Método: Aparato II USP a 50 rpm a $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$

La tableta FlashDose™ producida produjo los siguientes perfiles de disolución en varios valores de pH específicos en la tabla de adelante:

Tiempo (min.)	HCL 0,1N	Amortiguador de acetato pH 4,5	Amortiguador de fosfato pH 5,8	Amortiguador de fosfato pH 6,8
0	0	0	0	0
5	96	58	62	40
10	100	91	77	51
15	100	101	82	58
30	100	104	93	71
60	100	103	97	94

Los perfiles de disolución de la tableta de FlashDose™ de Zolpidem 10 mg con varios valores en pH se muestran en la figura 3.

La tableta Ambien® de 10 mg de la técnica anterior produjo los siguientes perfiles de disolución en los varios valores de pH especificados en la tabla de adelante.

Tiempo (min.)	HCL 0,1N	Amortiguador de fosfato pH 5,8	Amortiguador de fosfato pH 6,6	Amortiguador de fosfato pH 7,5
0	0	0	0	0
5	73	96	85	87
15	103	103	104	94
30	103	103	106	103

Los perfiles de disolución de la tableta Ambien® De 10 mg de la técnica anterior en los varios valores de pH se muestran en la figura 4.

Dado que las farmacocinéticas del tartrato de zolpidem exhiben un efecto de alimento, se condujo un estudio comparativo para determinar la biodisponibilidad luego de una dosis simple de tableta FlashDose™ de 10 mg de tartrato de Zolpidem de la invención y los 10 mg de la formulación de Ambien® de la técnica anterior (Lote OC81). Las tabletas fueron dosificadas en la noche tanto para condiciones con alimentación (con o después de comida) y en ayunas. Las tabletas 1 y 2 de adelante resumen las concentraciones medias de Zolpidem en el plasma (ng/ml) durante un periodo de 24 horas bajo condiciones de alimentación y en ayunas respectivamente:

TABLA 1: CONDICIONES DE ALIMENTACION		
Tiempo (Hrs)	Tabletas de Dosis Instantánea de 10 mg Zolpidem (ng/ml)	Tableta de 10 mg de Ambien (ng/ml)
0	0,00±0,00	0,00±0,00
0,25	17,31±15,70	6,02±17,35
0,5	38,08±23,14	19,50±35,41
0,75	51,05±23,23	29,78±35,62
1	57,70±22,94	42,92±41,26
1,25	61,22±22,16	47,45±39,96
1,5	63,55±21,25	52,89±36,95
2	69,50±23,97	61,13±32,81
2,5	72,95±25,04	70,11±32,06
3	73,28±26,62	74,21±28,72
3,5	71,99±28,37	75,92±28,12
4	70,81±30,22	75,84±28,88
6	57,47±29,72	62,18±29,29
8	39,94±27,11	43,12±26,11
10	20,36±16,54	21,41±15,86
12	14,63±13,01	15,31±11,40
16	6,92±7,14	6,77±6,44
20	2,90±3,74	2,97±3,22
24	1,65±2,85	2,28±4,92

TABLA 2: ESTUDIO EN AYUNAS		
Tiempo (Hrs)	Tabletas de Dosis Instantánea de 10 mg Zolpidem	Tableta de 10 mg de Ambien (ng/ml)
0	0,00±0,00	0,00±0,00
0,25	12,02±10,42	0,68±1,28
0,5	76,40±39,01	36,82±41,41
0,75	96,23±43,66	62,91±52,90
1	96,57±38,08	80,60±52,05
1,25	99,43±37,33	91,59±49,59
1,5	97,87±38,21	96,66±52,09
1,75	96,10±37,30	101,89±48,68
2	94,74±36,20	104,21±47,57
3	82,10±34,47	91,37±42,62
4	68,41±30,03	80,49±40,75
6	49,51±26,40	55,51±34,79
8	35,46±26,18	39,66±31,68
10	20,75±15,34	23,56±22,14
12	15,49±12,46	18,60±23,80

120

16	6,88±6,96	8,61±13,88
20	3,31±4,33	4,12±7,15
24	1,69±2,85	2,28±4,92

Una comparación del índice medio de absorción in vivo del tartrato de la tableta FlashDose™ de 10 mg de tartrato de zolpidem de la invención y la formulación Ambien® de 10 mg de la técnica anterior (Lote OC81) se puede determinar de los datos anteriores utilizando un método de desconvolución numérica Wagner-Nelson, un método de estadístico bien conocido en la técnica y reconocido por la administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos. Las tablas 3 y 4 de adelante resumen los datos de absorción por comparación durante la primera hora después de la administración de dos tabletas bajo condiciones de alimentación y ayuno respectivamente:

TABLA 3: ESTUDIO DE ALIMENTACIÓN					
Tableta FlashDose™ de Zolpidem 10 mg			Tableta Ambien® 10 mg		
Tiempo (hr)	Concentración (ng/ml)	% Absorbido	Tiempo (hr)	Concentración (ng/ml)	% Absorbido
0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
0,25	17,31	12,03	0,25	5,93	4,08
0,5	38,08	26,99	0,5	19,5	13,58
0,75	51,05	37,16	0,75	29,78	21,23
1	57,7	43,34	1	42,3	30,73
1,25	61,22	47,54	1,25	47,46	35,55
1,5	63,55	51,03	1,5	52,84	40,66
1,75	69,54	57,12	1,75	61,13	47,95
2	72,95	61,61	2	70,11	55,95
3	73,28	70,75	3	75,1	67,99

4	71,99	78,73	4	75,92	77,58
6	70,81	95,33	6	75,84	95,7
8	57,47	101,9	8	62,17	103,02
10	39,94	101,87	10	43,12	102,81
12	20,36	95,91	12	21,41	95,94
16	14,63	100,55	16	15,31	100,63
20	6,92	100,56	20	6,77	100,17
24	2,66	100	24	3,03	100

TABLA 4: ESTUDIO EN AYUNAS					
Tableta FlashDose™ de Zolpidem 10 mg			Tableta Ambien® 10 mg		
Tiempo (hr)	Concentración (ng/ml)	% Absorbido	Tiempo (hr)	Concentración (ng/ml)	% Absorbido
0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
0,25	12,02	9,38	0,25	0,68	0,53
0,5	74,78	58,77	0,5	36,82	28,78
0,75	95,87	77,89	0,75	62,64	50,16
1	96,03	81,44	1	79,58	65,45
1,25	98,25	86,60	1,25	91,59	77,45
1,5	97,87	89,81	1,5	95,52	83,52
1,75	95,17	91,19	1,75	101,89	91,64
2	94,74	94,25	2	104,21	96,80
3	83,97	98,79	3	92,87	101,89
4	68,41	97,81	4	80,49	103,00
6	49,51	100,23	6	56,93	103,05
8	35,46	101,64	8	39,66	102,53
10	20,75	98,45	10	23,56	98,53
12	16,06	100,13	12	18,60	100,28
16	7,07	99,88	16	8,61	99,79
20	3,11	99,76	20	4,16	99,74
24	1,64	100,00	24	2,28	100,00

La tabla 5 y 6 suministran los parámetros farmacocinéticos medios para el Zolpidem en el plasma y una tableta de FlashDose™ de 10 mg de tartrato de Zolpidem en dosis simple de la invención y una

formulación de 10 mg de Ambien® de la técnica anterior (Lote OC81) bajo condiciones de alimentación y ayuno respectivamente. Las tabletas fueron dosificadas en la noche tanto para condiciones de alimentación (dentro de los 30 minutos de la última comida) y ayuno (al menos 4 horas después de la última comida).

TABLA 5: ESTUDIO DE ALIMENTACIÓN (n=33)										
	Tableta FlashDose™ de Zolpidem 10 mg					Tableta Ambien® 10 mg				
	AUC _(0- t) (ng. hr/ ml)	AUC _(0- inf) (ng. hr/ ml)	C _{max} (ng /ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _(0- t) (ng. hr/ ml)	AUC _(0- inf) (ng. hr/ ml)	C _{max} (ng./ ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Media	632,6	645,9	82,4	2,8	3,0	631,3	644,0	94,1	3,2	3,1
Des. Std.	325,5	337,7	26,6	1,3	1,0	194,0	305,7	32,4	1,7	0,9
CV%	51,5	52,3	32,3	47,0	34,0	46,6	47,5	34,4	51,4	30,3
Min	216,1	219,7	42,0	0,5	1,4	266,8	272,9	47,4	0,5	1,5
Max	1352,1	1407,5	141,2	6,0	4,9	1375,2	1418,3	183,1	6,0	5,3

TABLA 6: ESTUDIO EN AYUNAS (n=28)										
	Tableta FlashDose™ de Zolpidem 10 mg					Tableta Ambien® 10 mg				
	AUC _(0- t) (ng. hr/ ml)	AUC _(0- inf) (ng. hr/ ml)	C _{max} (ng /ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _(0- t) (ng. hr/ ml)	AUC _(0- inf) (ng. hr/ ml)	C _{max} (ng./ ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Media	688,1	702,0	112,7	1,6	3,3	741,8	778,1	121,1	1,8	3,3
Des. Std.	326,2	342,2	38,2	1,0	1,0	481,2	512,6	46,6	1,0	0,9

CV%	47,4	48,7	33,9	62,0	30,6	64,9	65,9	38,4	53,8	27,8
Min.	166,8	169,7	48,0	0,5	1,3	216,3	220,1	51,9	0,5	1,8
Max.	1764,0	1872,7	188,9	4,0	5,9	2653,8	2830,2	238,0	4,0	5,0

Los resultados reportados en las tablas 1-6 y mostrados en las FIGURAS 5A-D y FIGURAS 6A-D muestran que existe un mejoramiento significativo en la absorción de la tableta FlashDose™ preparada de acuerdo con la presente invención comparada con la formulación Ambien® de 10 mg de la técnica anterior in vivo. Los perfiles de absorción generados de análisis de desconvolución indican que existe una diferencia significativa en la absorción in vivo del Zolpidem de la tableta FlashDose™ preparada de acuerdo con la presente invención cuando se compara con la formulación Ambien® de la técnica anterior hasta al menos la primer hora luego de la administración de la tableta tanto en estado de alimentación como en ayunas con una mayor absorción de Zolpidem de la tableta FlashDose™ preparada de acuerdo con la presente invención. ANOVA desarrollado sobre la concentración en cada punto de tiempo también soporta esta observación, con diferencias estadísticamente significativas entre la tableta FlashDose™ preparada de acuerdo con la presente invención y la formulación Ambien® de la técnica anterior a 0,25, 0,5 y 0,75 horas (FIGURA 4D y 5D). Estos

resultados son particularmente sorprendentes dada la observación de que la disolución in Vitro de la tableta FlashDose™ preparada de acuerdo con la presente invención es igual o más lenta a un pH 6,8 que el Ambien® de producto de Zolpidem comercializado otra referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de absorción mejorada que comprende una pluralidad de micropartículas, cada micropartícula comprende una cantidad efectiva de al menos un agente de sedante sin benzodiazepina, al menos una ayuda de esferonización y al menos un mejorador de solubilidad.
2. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 1 en donde dichas micropartículas tienen aproximadamente 150 μm a aproximadamente 500 μm de diámetro.
3. La composición farmacéutica de absorción mejorada en la reivindicación 2 en donde dichas micropartículas tienen aproximadamente 200 μm a aproximadamente 250 μm .
4. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 1, en donde dicho agente sin benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste de zolpidem, zaleplon, zoplicona, trazodona,

nefazodona, indiplon, esoplicone, hidrato cloral, betaina cloral, mirtazapina, clometiazol, prometazina, CCD-3693, Co-32693, IP-9, PPRT-211, SC-72393, TAK-375, eticlorvinol, y cualquier combinación de estos.

- 5- La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 4 en donde dicho agente sin benzodiazepina es zolpidem.
6. La composición farmacéutica de absorción mejorada en la reivindicación 5, en donde dicho zolpidem es aproximadamente 1% a aproximadamente 55% en peso de la micropartícula.
7. La composición farmacéutica de absorción mejorada de una reivindicación 6 en donde dicho zolpidem es aproximadamente 12,5% a aproximadamente 17,5% en peso de la micropartícula.
8. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 7 en donde dicho zolpidem es aproximadamente 15% en peso de la micropartícula.

9. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 1 en donde dicha ayuda de esferonización se selecciona del grupo que consiste de monoglicéridos destilados, behenato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, éteres de polioxietileno, alcohol cetostearilo, y cualquier combinación de estos.
10. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 9 en donde dicha ayuda de esferonización es monoglicéridos destilados.
11. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 10 en donde dichos monoglicéridos destilados son aproximadamente 5% a aproximadamente 85% en peso de la micropartícula.
12. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 11 en donde dichos monoglicéridos destilados son aproximadamente 45% en peso de la micropartícula.

13. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 11 en donde dichos monoglicéridos destilados son aproximadamente 50% en peso de la micropartícula.
14. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 1 en donde dicho mejorador de solubilidad se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácido graso de macrogol, poloxamero, polietilenglicol, polivinilpirrolidonas, laurel sulfato de sodio, y cualquier combinación de estos.
15. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 14 en donde dicho mejorador de solubilidad es un Ester de ácido graso macrogol.
16. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 15 en donde dicho éster de ácido graso o macrogol es desde más de 0% a aproximadamente 90% en peso de la micropartícula.

17. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 16 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en de la micropartícula.
18. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 17 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es aproximadamente 35% en peso de la micropartícula.
19. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 18 en donde dicho éster de ácido graso macrogol se selecciona del grupo que consiste de Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 y cualquier combinación de estos.
20. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 19 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es Gelucire 50/13.
21. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 1 en donde dichas micropartículas son recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador el sabor.

22. Una composición farmacéutica de absorción mejorada que comprende una pluralidad de micropartículas, cada micropartícula comprende una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y éster de ácido graso macrogol.
23. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 22 en donde dicho zolpidem es 15% en peso de micropartícula, dichos monoglicéridos destilados son 50% en peso de la micropartícula, y dicho éster de ácido graso macrogol es 35% en peso de la micropartícula.
24. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 23 en donde dicho éster de ácido graso macrogol se selecciona del grupo que consiste de Gelucite 50/13, Gelucire 44/14 y cualquier combinación de estos.
25. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 24 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es Gelucire 50/13.

26. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 23 en donde dichas micropartículas son recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador del sabor.
27. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 26 en donde dichas micropartículas se incorporan en una tableta.
28. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 26 en donde dichas micropartículas se incorporan en una cápsula.
29. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 27 en donde dicha tableta es una tableta de dispersión oral rápida.
30. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 23 en donde dichas micropartículas se incorporan en una tableta.
31. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 23 en donde dichas micropartículas se incorporan en una cápsula.

32. La composición farmacéutica de absorción mejorada de la reivindicación 30 en donde dicha tableta es una tableta de expresión oral rápida.
33. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de insomnio.
34. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo con la reivindicación 23 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del insomnio.
35. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 26 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de insomnio.
36. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 1 para la elaboración de una forma de dosis de dispersión oral rápida.

37. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 23 para la elaboración de una forma de dosis de dispersión oral rápida.

38. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 21 para la elaboración de una forma de dosis de dispersión oral rápida.

39. El uso de la composición farmacéutica de absorción mejorada de acuerdo a la reivindicación 26 para la elaboración de una forma de dosis de dispersión oral rápida.

40. Una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de al menos un agente sedante sin benzodiazepina, al menos una ayuda de esferonización y al menos un mejorador de solubilidad, dichas micropartículas recubiertas con

al menos un recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para absorción mejorada del agente sin benzodiazepina;

(b) una matriz que tiene características de autounientes mejoradas;

En donde dichas micropartículas recubiertas están dispersas dentro de dicha matriz y dicha forma de dosis adaptada para disolverse rápidamente en la boca de un paciente.

41. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicha matriz es una matriz shearform que consiste esencialmente de al menos un portador de sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprende sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización.

42. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 41 en donde dicho modificador de cristalización es Tween 80.

43. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicho agente sin benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste de zolpidem, zaleplon, zoplicone, trazodona, nefazodona, indiplon, esoplicone, hidrato cloral, betaina cloral, mirtazapina, clometiazol, prometazina, CCD-3693, Co-32693 IP-100-9, PPRT-211, SC-72393, TAK-375, etilclorvinol y cualquier combinación de estos.
44. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicho agente sin benzodiazepina es zolpidem.
45. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 44 en donde dicho zolpidem es aproximadamente 2% a aproximadamente 12% en peso de la forma de dosis.
46. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 45 en donde dicho zolpidem es aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis.

47. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicha ayuda de esferonización se selecciona del grupo que consiste de monoglicéridos destilados, de behenato de glicerilo, palmitostearato de de glicérido, aceites vegetales hidrogenados, éteres de polioxietileno, alcohol cetostearilo, y cualquier combinación de estos.
48. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 47 en donde dicha ayuda de esferonización es de monoglicéridos destilados.
49. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 48 en donde dichos monoglicéridos destilados son aproximadamente 13, 33% en peso de la forma de dosis.
50. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicho mejorador de solubilidad se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácido graso macrogol, poloxamero, polietilenglicol, polivinilpirrolidonas, lauril sulfato de sodio y cualquier combinación de estos.

51. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 50 en donde dicho mejorador de solubilidad es un éster de ácido graso macrogol.
52. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 51 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis.
53. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 52 en donde dicho éster de ácido graso macrogol se selecciona del grupo que consiste de Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 y cualquier combinación de estos.
54. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 53 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es Gelucire 50/13.
55. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 40 en donde dicho zolpidem es aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados son

aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis, y dicho éster de ácido graso macrogol es aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis.

56- La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 55 en donde dicho éster de ácido graso macrogol se selecciona del grupo que consiste de Gelucire 50/13, Gelucire 44/14 y cualquier combinación de estos.

57. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 56 en donde dicho éster de ácido graso macrogol es Gelucire 50/13.

58. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 10% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 0,5 horas al menos aproximadamente 25% del zolpidem es absorbido; después de aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente

35% del zolpidem es absorbido; después de aproximadamente 1 hora al menos aproximadamente 40% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,5 horas al menos aproximadamente 50% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,75 horas al menos 55% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 60% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 4 horas al menos aproximadamente 75% del zolpidem es absorbido, y después de aproximadamente 6 horas más de aproximadamente el .90% del zolpidem es absorbido, en el torrente sanguíneo del paciente en estado alimentado.

59. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 5% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 0,5 horas al menos aproximadamente 55% de zolpidem es absorbido, después de

aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente 75% de zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1 hora al menos aproximadamente 80% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,5 horas a menos aproximadamente 85% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 90% del zolpidem es absorbido, y después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 97% de zolpidem es absorbido,, en el torrente sanguíneo del paciente e estado de ayuno.

60. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción medio de zolpidem como se muestra en la figura 5D durante al menos la primer hora después de la administración al paciente en estado alimentado.

61. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente

necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción media de zolpidem como se muestra en la figura 6D durante al menos la primer hora después de la administración al paciente en estado de ayuno.

62. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} desde aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas y un C_{max} de aproximadamente 42 ng/ml a aproximadamente 141 ng/ml de zolpidem en la sangre después de administración de la forma de dosis al paciente en estado alimentado.

63. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche al paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} medio de aproximadamente 2,8 horas y un C_{max} medio de aproximadamente 82,4 ng/ml de zolpidem en la sangre después de la administración de la forma de dosis al paciente en estado alimentado.

64. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de plasma como se muestra en la figura 5a cuando dicha forma de dosis se administra en estado alimentado.
65. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} desde aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas y un T_{max} de aproximadamente 48 ng/ml a aproximadamente 189 ng/ml de zolpidem en la sangre después de la administración de la forma de dosis al paciente en estado de ayuno.
66. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} medio de aproximadamente 1,6 horas y un C_{max} medio

de aproximadamente 112,7 ng/ml en la sangre después de la administración de la forma de dosis al paciente en estado alimentado.

67. La forma de dosis de dispersión oral rápida de la reivindicación 57 en donde dicha dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de plasma como se muestra en la figura 6A cuando dicha forma de dosis se administra en estado alimentado.

68. La forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y un éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis y dicho éster de ácido graso macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis,

dichas micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador de sabor y adaptadas para la absorción mejorada de zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano; y

(b) una matriz shearform que tiene unas características de autounión mejoradas y que consisten esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas recubiertas son dispersadas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 10% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 0,5 horas al menos aproximadamente 25% del zolpidem es absorbido; después de aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente 35% del zolpidem es

absorbido; después de aproximadamente 1 hora al menos aproximadamente 40% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,5 horas al menos aproximadamente 50% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,75 horas al menos 55% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 70% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 4 horas al menos aproximadamente 75% del zolpidem es absorbido, y después reaproximadamente 6 horas más de aproximadamente el 90% del zolpidem es absorbido, en el torrente sanguíneo del paciente en estado alimentado.

69. Una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y un éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de

la forma de dosis y dicho éster de ácido graso macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis, dichas micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para mejorar la absorción del zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano; y

(b) una matriz shearform que tiene características de autounión mejoradas y que consisten esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprende sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas recubiertas son dispersadas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración exhibe un perfil de absorción sanguíneo tal que después de aproximadamente 0,25 horas al menos aproximadamente 5% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 0,5 horas al menos aproximadamente

55% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 0,75 horas al menos aproximadamente 75% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1 hora al menos 80% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 1,5 horas al menos aproximadamente 85% del zolpidem es absorbido, después de aproximadamente 2 horas al menos aproximadamente 90% del zolpidem es absorbido, y después de aproximadamente 4 horas al menos aproximadamente 97% del zolpidem es absorbido, en el torrente sanguíneo del paciente en estado alimentado.

70. Una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) Micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis y dicho éster de ácido graso

macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis, dichas micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para la absorción mejorada del zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano;

(b) una matriz shearform que tiene características de autounión mejoradas y que consiste esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas recubiertas son dispersadas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas, un C_{max} de aproximadamente 42 ng/ml a aproximadamente 141 ng/ml de zolpidem y un $AUC_{(0-t)}$ de aproximadamente 216 ng.hr/ml a aproximadamente 1352 ng.hr/ml en la

sangre después de administración de la forma de dosis al paciente en estado alimentado.

71. Una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y un éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis y dicho éster de ácido graso macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis, dichas micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para absorción mejorada de zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano; y

(b) una matriz shearform que tiene características de autounión mejoradas que consisten esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas están dispersas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} desde aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas, un C_{max} de aproximadamente 48 ng/ml a aproximadamente 189 ng/ml de zolpidem y un $AUC_{(0-t)}$ de aproximadamente 167 ng.hr/ml a aproximadamente 1764 ng.hr/ml en la sangre después de administración de la forma de dosis al paciente en estado de ayuno.

72. una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y un éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de

aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis y dicho éster de ácido graso macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis, dichas micropartículas recubiertas con al menos un recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para absorción mejorada de zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano; y

(b) una matriz shearform que tiene unas características de autounión mejoradas y que consisten esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz ha sido tratada con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas recubiertas están dispersas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} medio desde

aproximadamente 2,8 horas, un C_{max} medio de aproximadamente 82,4 ng/ml de zolpidem y un $AUC_{(0-t)}$ medio de aproximadamente 633 ng.hr/ml en la sangre después de administración en la forma de dosis al paciente en estado alimentado.

73. Una forma de dosis de dispersión oral rápida que comprende:

(a) micropartículas que comprenden una cantidad efectiva de zolpidem, monoglicéridos destilados y un éster de ácido graso macrogol, en donde dicho zolpidem está presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la forma de dosis, dichos monoglicéridos destilados están presentes en una cantidad de aproximadamente 13,33% en peso de la forma de dosis y dicho éster de ácido graso macrogol está presente en una cantidad de aproximadamente 9,33% en peso de la forma de dosis, dichas micropartículas recubiertas con al menos un agente de recubrimiento enmascarador del sabor y adaptadas para absorción mejorada de zolpidem en el torrente sanguíneo de un humano; y

(b) una matriz shearform que tiene características de autounión mejoradas y que consisten esencialmente de al menos un portador sacárido y al menos dos alcoholes de azúcar, que comprenden sorbitol y aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de xilitol cuya matriz se ha tratado con al menos un modificador de cristalización, en donde dichas micropartículas recubiertas son dispersadas dentro de dicha matriz shearform y dicha forma de dosis se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, dicha forma de dosis cuando se administra en la noche a un paciente necesitado de tal administración suministra un T_{max} medio desde aproximadamente 1,6 horas un C_{max} medio de aproximadamente 12,7 ng/ml a aproximadamente 189 ng/ml de zolpidem y un $AUC_{(0-t)}$ medio de aproximadamente 688 ng.hr/ml en la sangre después de administración de la forma de dosis al paciente en estado de ayuno.

74. La forma de dosis oral de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis, cuando se administra oralmente en la noche a un paciente alimentado necesitado de tal administración, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un

AUC(0-infinito) que varía desde aproximadamente 220 ng.hr/ml a aproximadamente 14,08 ng.hr/ml.

75. La forma de dosis oral de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis, cuando se administra oralmente en la noche a un paciente alimentado necesitado de tal administración, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un AUC_(0-infinito) medio de aproximadamente 6-46 ng.hr/ml.

76. La forma de dosis oral de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis, cuando se administra en la noche a un paciente en ayuno necesitado de tal administración, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un AUC_(0-infinito) que varía desde aproximadamente 170 ng.hr/ml a aproximadamente 1873 ng.hr/ml.

77. La forma de dosis oral de la reivindicación 57 en donde dicha forma de dosis, cuando se administra en la noche a un paciente en ayuno necesitado de tal administración, suministra una curva de tiempo de concentración de plasma con un AUC_(0-infinito) medio de aproximadamente 702 ng.hr/ml.

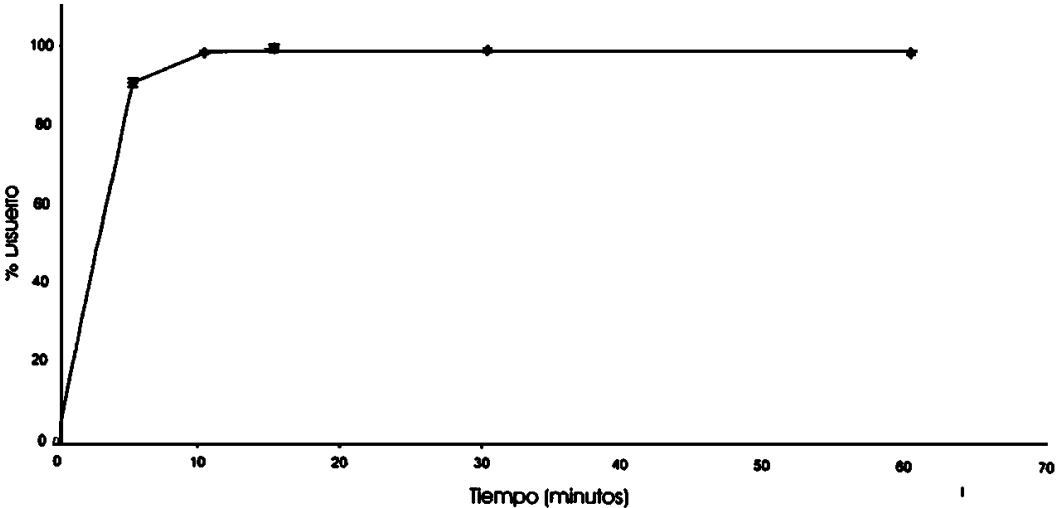


FIGURA 1

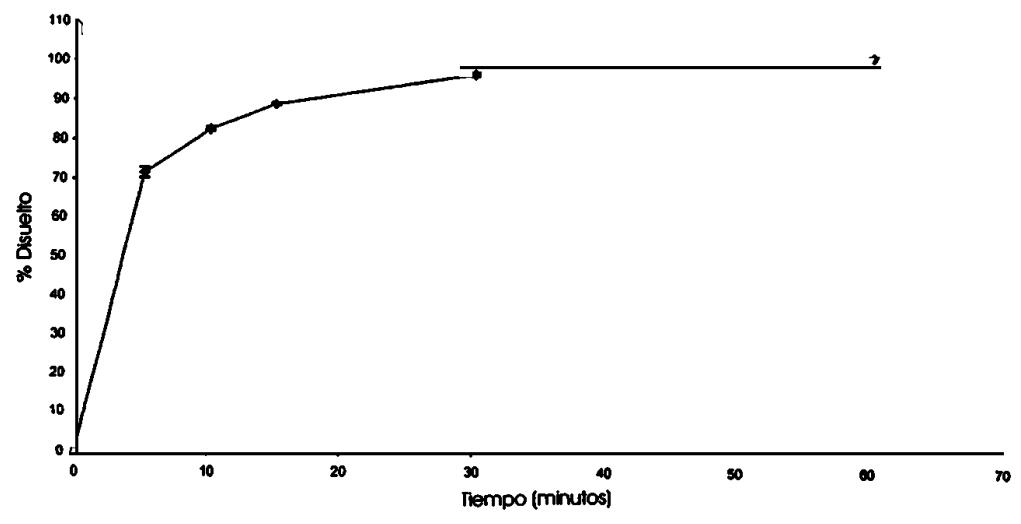


FIGURA 2

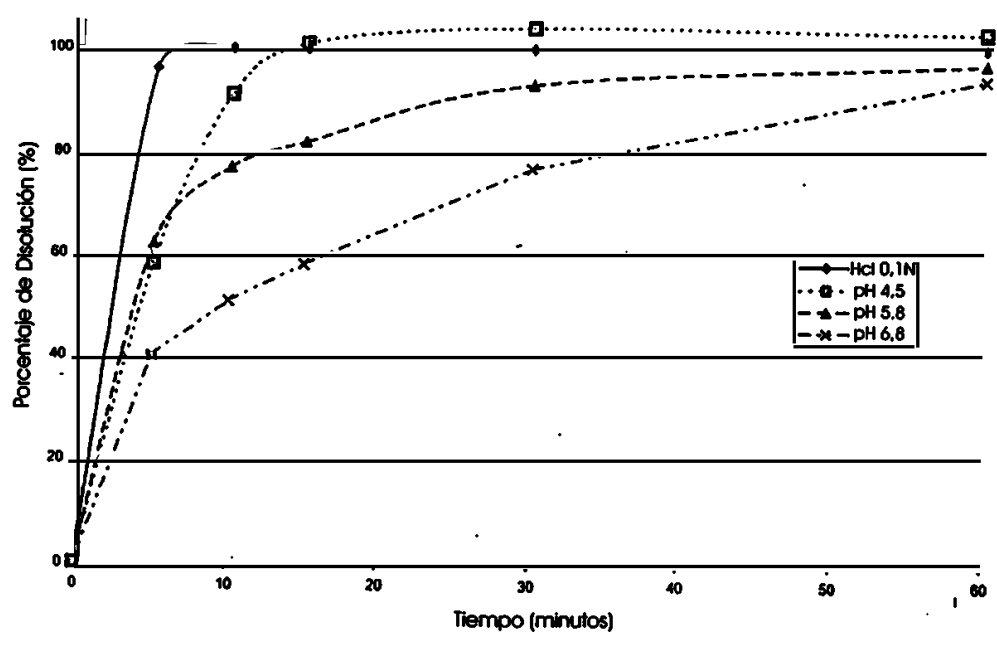


FIGURA 3

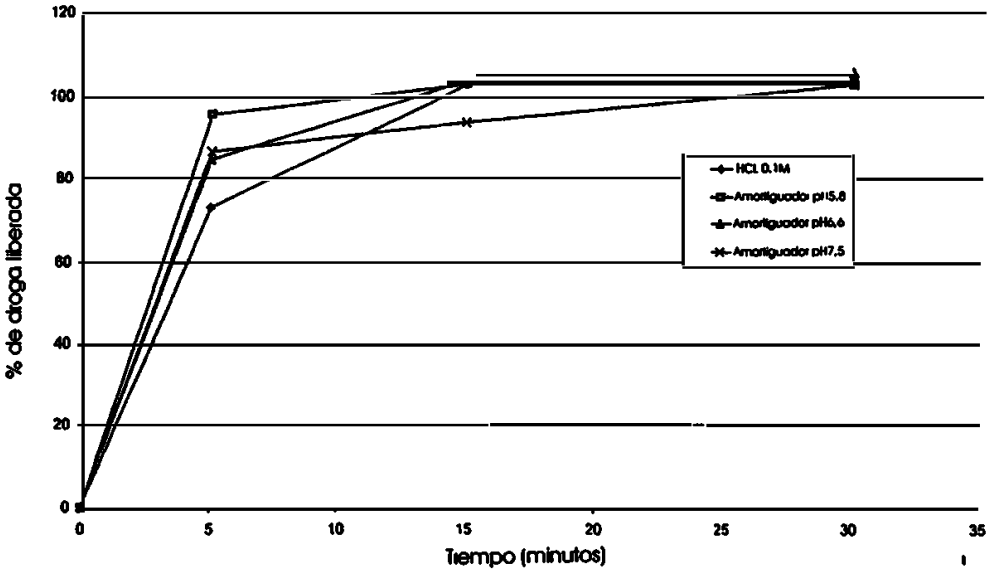


FIGURA 4

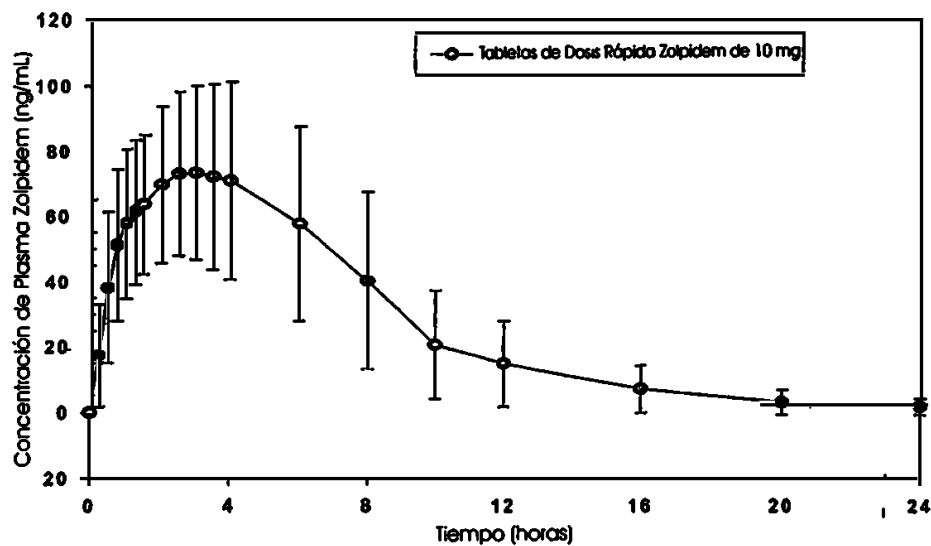


FIGURA 5A

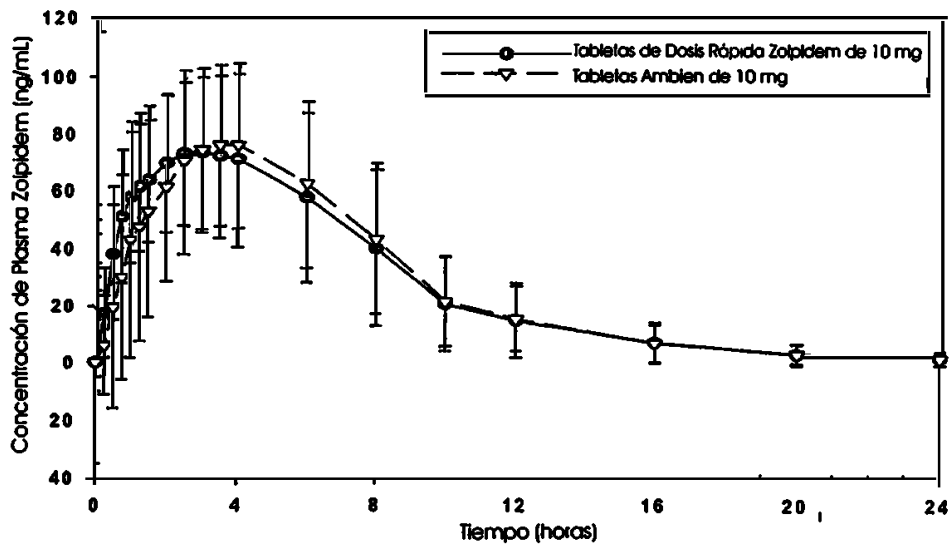


FIGURA 5B

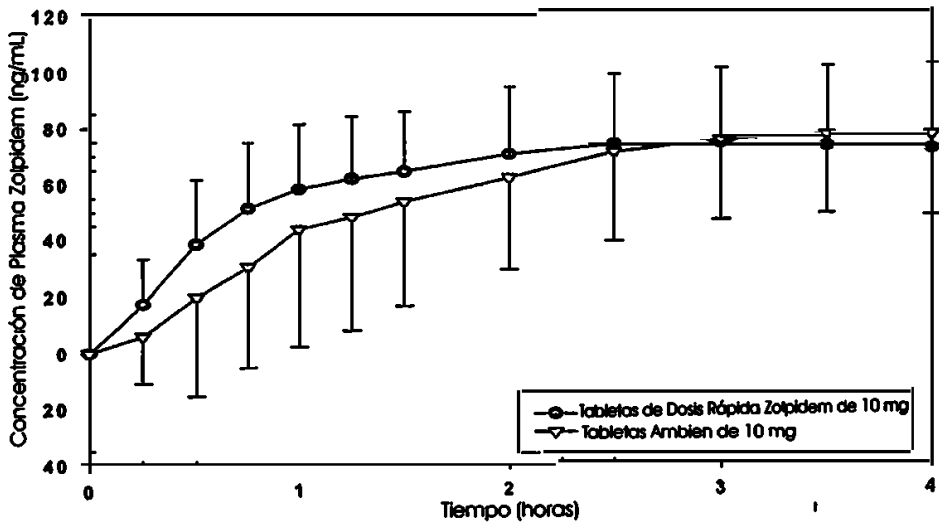


FIGURA 5C

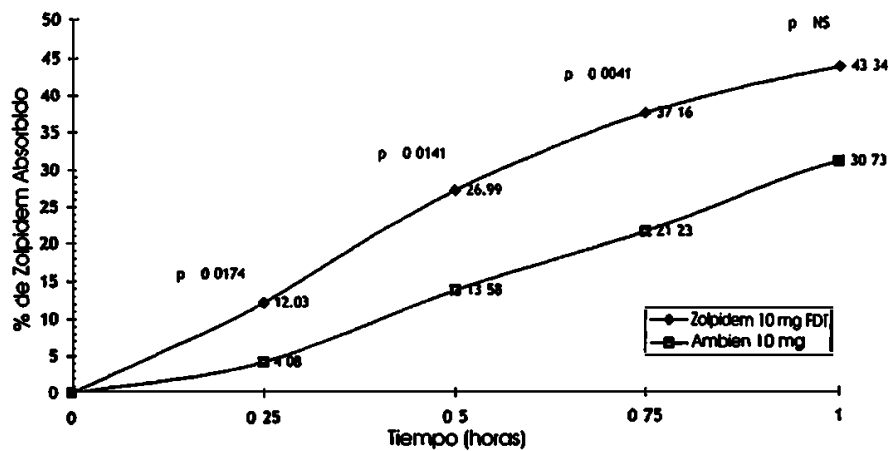


FIGURA 5D

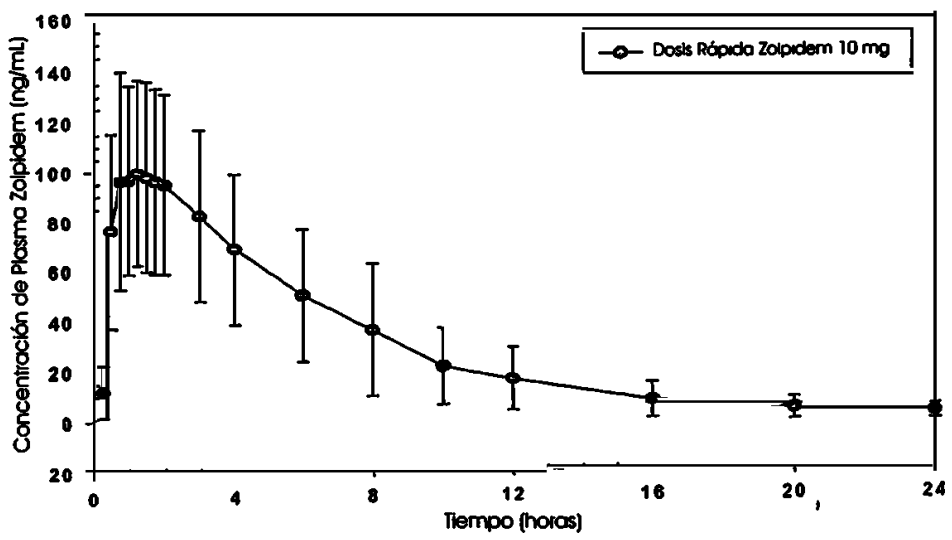


FIGURA 6A

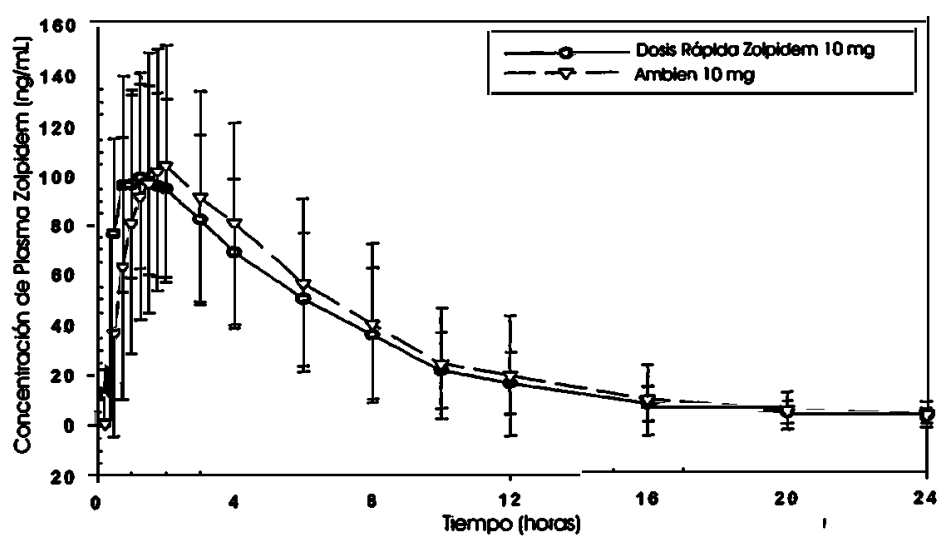


FIGURA 6B

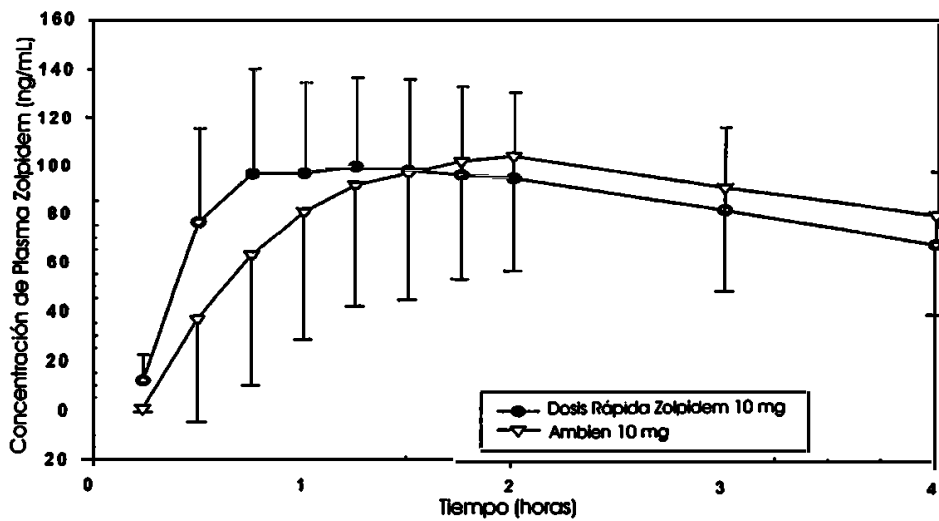


FIGURA 6C

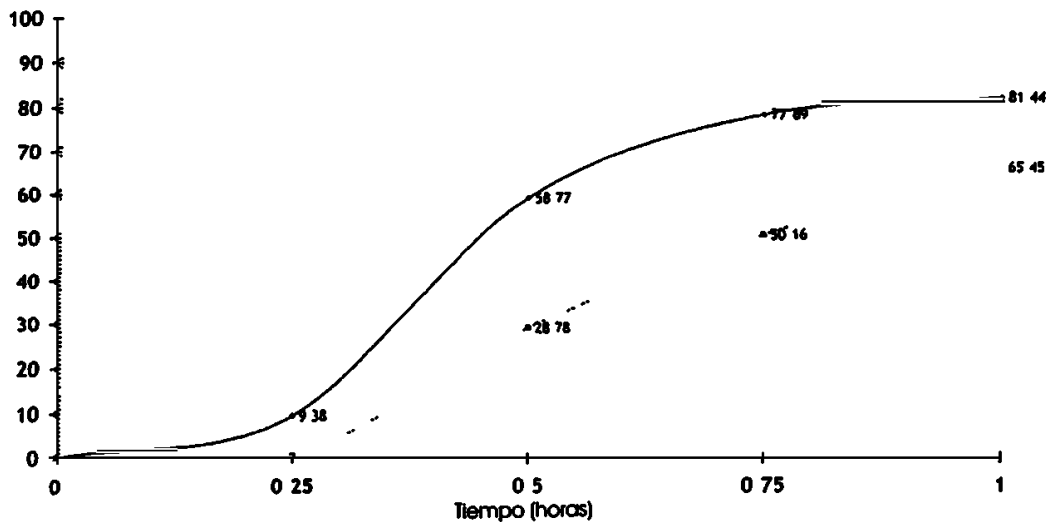


FIGURA 6D

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/437 A61K9/16 A61K47/14 A61K47/44 A61K9/00 A61P25/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 78725 A (SYNTHON) 25 October 2001 (2001-10-25) claims examples	1-77
A	WO 01 00181 A (SANOFI-SYNTHELABO) 4 January 2001 (2001-01-04) claims	1-77
A	US 5 536 507 A (R.ABRAMOWITZ ET AL.) 16 July 1996 (1996-07-16) claims examples column 1, line 35 - line 36	1-77
A,P	WO 02 24160 A (PHASE 2 DISCOVERY) 28 March 2002 (2002-03-28) claims	1-77
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2003		Date of mailing of the international search report 27/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) PN594PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION
SEDATIVE NON-BENZODIAZEPINE FORMULATIONS

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BIOVAIL LABORATORIES INC.
 Chelston Park, Building 1, Ground Floor
 Collymore Rock, St Michael
 Barbados
 West Indies

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

BB

State (that is, country) of residence:

BB

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

O'TOOLE, Edel
 70 Philipsburgh Terrace
 Marino
 Dublin 3
 IE

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IE

State (that is, country) of residence:

IE

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LANE, Cathal Michael; GATES, Marie Christina Esther;
 WALSH, Michael Joseph; SHORTT, Peter Bernard;
 PARKES, Andrew John Aykroyd; CURLEY, Donnacha;
 MOORE, Barry;

TOMKINS & CO., 5 Dartmouth Road, Dublin 6, IE

Telephone No.

+353 1 6605033

Facsimile No.

+353 1 6606920

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FOGARTY, Siobhan 88 Temple Road Blackrock Co. Dublin IE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IE	State (that is, country) of residence: IE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

170

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AL Albania | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AM Armenia | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AT Austria and utility model | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AU Australia | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia and utility model |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic and utility model | ☒ LU Luxembourg | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany and utility model | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark and utility model | ☒ MA Morocco | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | | |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia and utility model | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ FI Finland and utility model | ☒ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ PH Philippines ☒ And any other available state ☐
- ☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 10 January 2002	60/346,613	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(i)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA / EP				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:		
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:		
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:		
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:		
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:		

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

PN594PCT

Applicant

BIOVAIL LABORATORIES INC.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 76.00 **T**

2. SEARCH FEE **S**

International search to be carried out by _____
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where item (b) of Box No. IX applies, enter Sub-total number of sheets } _____
Where item (b) of Box No. IX does not apply, enter Total number of sheets }

b1 first 30 sheets **b1**

b2 _____ x _____ = **b2**
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

b3 additional component (only if sequence listing part of description is filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x _____ = **b3**
fee per sheet

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at **B** **B**

Designation Fees

The international application contains _____ designations.

_____ x _____ = **D**
number of designation fees payable (maximum 5) amount of designation fee

Add amounts entered at **B** and **D** and enter total at **I** **I**

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at **I** is 25% of the sum of the amounts entered at **B** and **D**.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) **P**

5. TOTAL FEES PAYABLE 76.00
Add amounts entered at **T**, **S**, **I** and **P**, and enter total in the TOTAL box **TOTAL**

☒ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☐ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☒ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify): _____

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.
☐ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ IE
Deposit Account No.: _____
Date: _____
Name: _____
Signature: _____

G 7 103 2333

From the INTERNATIONAL BUREAU

174

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

LANE, Cathal, Michael
Tomkins & Co.
5 Dartmouth Road
Dublin 6
IRLANDE



Date of mailing(day/month/year) 24 July 2003 (24.07.03)		
Applicant's or agent's file reference PN594PCT		
IMPORTANT NOTICE		
International application No. PCT/E03/00001	International filing date(day/month/year) 09 January 2003 (09.01.03)	Priority date(day/month/year) 10 January 2002 (10.01.02)
Applicant BIOVAIL LABORATORIES INC.		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

CH, EP, KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 24 July 2003 (24.07.03) under No. 03/059349

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

41 DEC 2003

175

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

LANE, Cathal, Michael
Tomkins & Co.
5 Dartmouth Road
Dublin 6
Ireland

Date of mailing (day/month/year)

12 November 2003 (12.11.03)

Applicant's or agent's file reference

PN594PCT

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/IE03/00001

International filing date (day/month/year)

09 January 2003 (09.01.03)

Priority date (day/month/year)

10 January 2002 (10.01.02)

Applicant

BIOVAIL LABORATORIES INC. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,
SK,TR

National : BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,

EE,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,

MG,MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,

VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

ENTERED ON

09 DEC 2003

INFORMA

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Olivia TEFY

Facsimile No. (41-22) 338.71.40

Telephone No. (41-22) 338 8518

Form PCT/IB/332 (September 1997)

6982403

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante PN594PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA410)
Solicitud internacional No. PCT/IE03/00001	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 09/01/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10/01/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/437		
Solicitante BIOVAIL LABORATORIES INC. Et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este Informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 25/07/2003	Fecha de terminación de este reporte 06/08/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tlx 523858 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4485	Funcionario Autorizado STEVNSBORG N Teléfono No. (+49 89) 2399 2828

I. Base del Informe

La base para este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el artículo 33 (1) del PCT, es decir, parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo, y tener aplicabilidad industrial.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional****No. PCT/IE 03/00001****A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO**

IPC 7	A61K31/437	A61K9/16	A61K47/44
	A61K9/00	A61P25/20	

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional
(IPC) o a ambos, clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación
seguido por símbolos de clasificación)

IPC 7	A61K
-------	------

La documentación mínima buscada no es otra que la
documentación mínima para que el alcance de tales
documentos se incluya en los campos buscados

La base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde la búsqueda practicable de los términos de búsqueda se utiliza)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES

Categoría *	Citación del documento, indicación, donde es apropiado, de los trámites importantes	Importancia de la reivindicación No.
A	WO 01 78725 A (SYNTHON) 25 Octubre 2001 (2001-10-25) Reivindicaciones Ejemplos ---	1-77
A	WO 01 00181 A (SANOFI-SYNTHELABO) 4 Enero 2001 (2001-01-04) Reivindicaciones ---	1-77
A	US 5 536 507 A (R. ABRAMOVITZ ET AL.) 16 de Julio de 1996 (1996-07-16) Reivindicaciones Ejemplos Columna 1, línea 35 - línea 36 ---	1-77
A,P	WO 02 24160 A (PHASE 2 DISCOVERY) 28 Marzo 2002 (2002-03-28) Reivindicaciones ---	1-77

☐ documentos adicionales se listan a continuación de la casilla C.

☒ Los miembros de las familias de patentes se listan en el anexo.

° Categorías especiales de documentos citados:

"A" Documentos que definen el estado general de la técnica que no se considera de particular importancia

"E" Documentos anticipados pero publicados o después de la fecha de presentación internacional

"L" Documentos que pueden arrojar dudas sobre la prioridad de la(s) reivindicación(es) o que se citen para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después que la fecha de prioridad reivindicada

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría resaltada en la invención

"X" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando los documentos se toman solos

"Y" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando el documento se combina con uno u otros más de tales documentos, tales como combinación que son obvias para un experto en la técnica

"&" Documento medio de la misma familia de patentes

Fecha real de terminación de la búsqueda internacional

19 de Mayo 2003

Fecha de correspondencia del reporte de búsqueda internacional

27/05/2003

Nombre y dirección de correspondencia del ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Teléfono. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Oficial autorizado

Scarponi, U

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**07 AGTO 2003****PCT**

**NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN
DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL A LAS OFICINAS DESIGNADAS**

(Regla 47.1(c) PCT, primera sentencia)

A:

**LANE, Cathal, Michael
Tomkins & Co.
5 Dartmouth Road
Dublín 6
IRLANDA
(aparece sello ilegible)**

Fecha de correspondencia (día/mes/año)

24 Julio 2003 (24.07.03)

Archivo de referencia del Agente o Solicitante

PN594PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/E 03/00001

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

09 Enero 2003 (09.01.03)

Fecha de la Prioridad (día/mes/año)

10 Enero 2002 (10.01.02)

Solicitante

BIOVAIL LABORATORIES INC.

1. Por medio de la presente se da aviso de que la Oficina Internacional ha comunicado, como se suministró en el Artículo 20, la solicitud internacional a las siguientes Oficinas designadas en la fecha indicada anteriormente como la fecha de correspondencia de esta notificación:

CH, EP, KP, KR, US

De acuerdo con la Regla 47.1(c), tercera sentencia, aquellas Oficinas aceptarán la presente notificación como evidencia conclusiva de que la comunicación de la solicitud internacional debidamente ha tomado lugar en la fecha de correspondencia indicada anteriormente y no se requiere copia de la solicitud internacional a ser suministrada por el solicitante a la(s) Oficina(s) seleccionada(s).

2. Las siguientes Oficinas designadas han aplazado el requerimiento para tal comunicación en esta fecha.

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, AM, ZW.

La comunicación se hará a aquellas Oficinas solo sobre su solicitud. Adicionalmente, aquellas Oficinas no requieren que el solicitante suministre una copia de la solicitud internacional (Regla 49.1(a-bis)).

3. Con esta notificación se incluye una copia de la solicitud internacional como se publicó por la Oficina Internacional en Julio 24 de 2003 (24.07.03) bajo el No. 03/059349

4. LÍMITES DE TIEMPO para presentar una petición para examen preliminar internacional y para entra en fase nacional

El límite de tiempo aplicable para entrar a la fase nacional, sujeto a lo que se diga en el siguiente párrafo, será de 30 meses a partir de la fecha de la prioridad, no solo con respecto a cualquier Oficina elegida si una petición para examen preliminar internacional se registra antes de la expiración de los 19 meses a partir de la fecha de la prioridad, pero también con respecto a cualquier Oficina designada, en ausencia de la presentación de tal demanda, donde el Artículo 22(1) como se modificó con efecto de Abril 1 de 2002 aplica con respecto de tal Oficina designada. Para detalles adicionales, ver publicaciones Gaceta PCT No. 44/2001 de 1 de Noviembre de 2001, páginas 19926, 19932 y 19934, así como también el Boletín PCT, Octubre y Noviembre 2001 y Febrero 2002.

En la práctica, los límites de tiempo no son diferentes al límite de tiempo de 30 meses, que continuarán para aplicar, por varios periodos de tiempo, con respecto de ciertas Oficinas designadas o elegidas. Para actualizaciones regulares sobre los límites de tiempo aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otro límite de tiempo), Oficina por Oficina, refiere a la Gaceta PCT, el Boletín PCT, y la Guía del Solicitante PCT, volumen II,

Capítulos Nacionales, todos disponibles del sitio de Internet de la WIPO en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Para presentar una petición para examen preliminar internacional, ver la Guía del Solicitante PCT, Volumen I/A, Capítulo IX. Solo un solicitante quien es nacional o residente de Estado Contratante del PCT el cual se une mediante el Capítulo II tiene el derecho a registrar una petición para examen preliminar internacional (actualmente, todos los Estados Contratantes se unen por el Capítulo II).

Es de responsabilidad única del solicitante monitorear todos estos límites de tiempo.

Por medio de la presente se notifica al solicitante que, en el tiempo de establecimiento de esta Notificación, el límite de tiempo de acuerdo con la Regla 46.1 para hacer correcciones de acuerdo con el Artículo 19, aún no ha expirado y ni la Oficina Internacional ha recibido tales correcciones ni una declaración de que el solicitante no desea hacer correcciones.

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. (41-22) 740.14.35

Oficial Autorizado

Judith Zahra

Teléfono No. (41-22) 338.91.11

Del PCT(IB/308 (Abril 2002)).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

01 DIC 2003

PCT**INFORMACIÓN RELACIONADA CON LAS OFICINAS ELEGIDAS****NOTIFICADAS DE SU ELECCIÓN**

(Regla 61.3 PCT)

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

LANE, Cathal, Michael
Tomkins & Co.
5 Dartmouth Road
Dublín 6
IRLANDA

Fecha de correspondencia (día/mes/año)

12 Noviembre 2003 (12.11.03)

Archivo de referencia del Agente o Solicitante

PN594PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/IE 03/00001

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

09 Enero 2003 (09.01.03)

Fecha de la Prioridad (día/mes/año)

10 Enero 2002 (10.01.02)

Solicitante

BIOVAIL LABORATORIES INC. et al

1. Por medio de la presente se informa al solicitante que la Oficina Internacional ha notificado, de acuerdo con el Artículo 31(7), a cada una de las siguientes Oficinas de su elección:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DK, EE, ES, FI, FR, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

Nacional: BG, CA, CN, DE, GB, IL, KP, KR, MN, NO, PL, RO, SK, US.

2. Las siguientes Oficinas han aplazado el requerimiento para la notificación de su elección; la notificación será enviada a ellos por la Oficina Internacional solo a su solicitud:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

190

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

3. Se le recuerda al solicitante que él debe entrar a la "fase nacional" antes de la expiración de 30 meses a partir de la fecha de la prioridad antes de cada una de la Oficinas listadas anteriormente. Esto se debe hacer mediante el pago de las tasas nacionales y de suministro, si prescribe, una traducción de la solicitud internacional (Artículo 39(1)(a)), así como también, donde aplique, mediante el suministro de una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional (Artículo 36(3)(b) y Regla 74.1).

Algunas Oficinas han fijado los límites de expiración después que el límite de tiempo mencionado anteriormente. Para información detallada acerca de los límites de tiempo aplicables y las acciones a ser desarrolladas

sobre la entrada en la fase nacional antes que una Oficina particular, ver Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

La entrada en la fase regional Europea se pospone hasta 31 meses a partir de la fecha de la prioridad para todos los Estados designados para los propósitos de obtener una patente Europea.

(Aparece sello: INGRESADO EN

09 DIC 2003

INPROMA)

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. (41-22) 338.71.40

Oficial autorizado Olivia TEFY

Teléfono No. (41-22) 338 8516

Del PCT/IB/332 (septiembre 1997)

5962403

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT 192

To:

LANE, Cathal Michael
TOMKINS & CO.
5 Dartmouth Road
Dublin 6
IRLANDE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11/08/2003

Applicant's or agent's file reference
PN594PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/ IE 03/ 00001

International filing date (day/month/year)

09/01/2003

Priority date (day/month/year)

10/01/2002

Applicant

BIOVAIL LABORATORIES INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

143

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PN594PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPRA/416)	
International application No. PCT/ IE 03/ 00001	International filing date (day/month/year) 09/01/2003	Priority date (day/month/year) 10/01/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/437		
Applicant BIOVAIL LABORATORIES INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25/07/2003	Date of completion of this report 06/08/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer STEVNSBORG N Tel. (+49-89) 2399 2828



184

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

195-

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490084	02/08/2004	17,010,800.00

***** C O N C E P T *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			422,000.00
		TOTAL :	0 422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 14359-841-001-5

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
Descripción de la invención.		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas			
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA	INCOMPLETA ()	()	()
Firma Responsable			
Fecha			

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BIOVAIL LABORATORIES INC.

Oficio N° 63442

ASUNTO:	Radicación N°	04-77237
	Solicitud Internacional	PCT/IE2003/00001
	Fecha Inicio fase nacional	10/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia