

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0005969
	Oficio No.:	10605
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED**, doy respuesta al **Oficio No. 10605**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se modificó el pliego reivindicatorio para agregar el término “oromucosal”, que se encuentra soportada en la descripción en la página 6 líneas 14 a 17 y 33 a 35; página 9 líneas 17 1 9; página 16 líneas 33 a 36 y en los ejemplos.
- Asimismo, se modificó la reivindicación 1 para ahora incluir las limitaciones de las antiguas reivindicaciones 4 y 9, referentes a los potenciadores de penetración y el sistema disolvente no acuoso.
- También se modificó la reivindicación 1 para agregar limitaciones de la cantidad de potenciador de penetración y solvente no acuoso. El soporte para esta modificación se encuentra en la página 5 líneas 33 y 34; página 8, líneas 4 a 8 y líneas 13 a 18; y en los ejemplos.
- Se eliminaron las reivindicaciones 4, 6 y 9.

Asimismo, se modificó el título de la solicitud de patente como sigue:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ZOLPIDEM O SU SAL FARMACÉUTICA ACEPTABLE, UN POTENCIADOR DE PENETRACIÓN Y UN SISTEMA SOLVENTE NO ACUOSO, EN DONDE LA COMPOSICIÓN ES ADECUADA CONTRA EL INSOMNIO”

También se modificó el capítulo descriptivo, limitándolo de acuerdo con las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. TÍTULO

Como se mencionó anteriormente, el título fue modificado de acuerdo con la sugerencia del Examinador. Por lo anterior, se entiende por superada la objeción.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- Para superar las objeciones planteada por el Examinador, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 original incorporando una limitación de “oromucosa” y “para el tratamiento del insomnio” en el preámbulo.
- La reivindicación 1 original se modifica además para incluir un potenciador de penetración específico en una cantidad específica y un sistema solvente no acuoso específico en una cantidad específica del mismo, como lo sugiere el Examinador.
- El solicitante ha eliminado la reivindicación 6 original y la cantidad de potenciador de la penetración según se reivindica en la reivindicación 6 original se ha incluido en la reivindicación independiente 1 modificada.
- Según el Examinador, *“Las reivindicaciones 1 a 10 carecen de claridad ya que en el preámbulo de las reivindicaciones se menciona el término “estable”, lo que podría interpretarse como un resultado a alcanzar y no como una característica técnica esencial”*. Al respecto respetuosamente se aclara que la página 8 (líneas n.º 9 a 12) de la presente especificación se refiere a que la solución es estable durante al menos 2 años *“La combinación sinérgica de los componentes de la presente invención no solo logra soluciones líquidas no acuosas estables de Zolpidem o sus sales farmacéuticamente aceptables, sino que también mantiene el medicamento en un estado solubilizado en un rango de pH de 5 a 9 durante todo el período de validez. -vida de al menos 2 años.”*
- La invención está respaldada además por estudios de estabilidad internos en diferentes períodos durante los últimos años y posteriormente almacenados bajo diferentes parámetros de almacenamiento para estudios de estabilidad a largo plazo (es decir, $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\text{ RH}$) y estudio de estabilidad acelerada (es decir, $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\text{ RH}$), cuyos detalles se proporcionan en el Anexo III.
- En vista de lo anterior, se concluye que en las soluciones líquidas no acuosas de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable según se reivindica en la presente invención, el fármaco (Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable) se mantiene en un estado solubilizado a lo largo de un pH rango de 5 a 9 durante toda la vida útil de al menos 2 años y la solución reivindicada es física y químicamente estable durante toda la vida útil de al menos 2 años.
- Teniendo debidamente en cuenta los argumentos presentados anteriormente, se solicita respetuosamente la reconsideración y la renuncia a las objeciones.

4. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *“Buccal, polar and non-polar spray containing zolpidem”* (D1 - WO2005032519),

"Compositions for delivering hypnotic agents across the oral mucosa and methods of use thereof" (D2 - WO2005079761).

5. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

- 5.1. Según el examinador, D1 divulga tartrato de zolpidem al 2,5%, que el pH de la formulación con tampón cítrico es 6, que la formulación líquida contiene etanol y glicerol, que el porcentaje de dicho potenciador de la penetración está entre 10 (glicerol) y la cantidad suficiente completar 100 ml con etanol y además se muestra polietilenglicol en una cantidad del 15% (ejemplo 13).
- 5.2. Se sostiene respetuosamente que, basándose en la objeción del examinador, el ejemplo 13A es el único ejemplo relevante y más cercano a la presente invención. Mientras que el resto de los Ejemplos 13B a 13F no son relevantes. Por lo tanto, el solicitante proporciona las siguientes características distintivas de la presente invención frente al Ejemplo 13A.

Tabla 1.

Ejemplo de trabajo correspondiente proporcionado en D1		Comentarios del Solicitantes de la presente invención frente al Ejemplo 13A de D1
Ejemplo 13A:		La composición descrita en el Ejemplo 13A es acuosa, mientras que la composición de la presente invención es exclusivamente no acuosa . El ejemplo 13A contiene tampón citrato, el tampón siempre se prepara en agua y, por tanto, la composición del 13A es acuosa . Además, según las reivindicaciones actualmente modificadas de la presente invención, la cantidad de etanol (2 a 30 %), propilenglicol y glicerol (40 a 99,5 %) en 13A está fuera del rango reivindicado .
Componente	Porcentaje (p/p)	
Zolpidem tartrato	2.5	
Propilenglicol	15	
Glicerol	10	
Máscara amarga	0.2	
Cloruro de benzalconio	0.1	
Tampón citrato (1N, pH 6)	8	
Etanol	QS 100 mL	

- 5.3. Además, el Ejemplo 13A de D1 describe el pH únicamente del tampón (tampón de citrato 1 N que tiene un pH de 6,0) y **NO el pH de la formulación**. Por el contrario, el pH de la formulación según la presente invención es de 5 a 9.
- 5.4. Además, cabe señalar que D1 (WO2005032519) se ha reconocido en las páginas 3 a5 de la presente descripción, que se reproduce a continuación:

"El documento WO'519 no desvela el pH de las formulaciones. Cuando los presentes inventores lo midieron, el pH era de ~5. La formulación líquida de Zolpidem (Zolpimist®)

comercializada por Novadel Pharma US (el solicitante del documento WO'519), tiene un pH de 3 a 4 al que el fármaco permanece solubilizado, lo que indica que la invención solo es viable en el intervalo de pH <5."

5.5. Así, las características diferenciadoras asociadas con la composición de Zolpidem reivindicada en la presente solicitud son las siguientes:

- a. Administrado por vía **oromucosal**.
- b. **Sistema disolvente no acuoso** seleccionado **del grupo según lo reivindicado** y en la cantidad reivindicada.
- c. **Uso mínimo de potenciador de penetración** (como etanol) seleccionado del grupo según lo reivindicado
- d. **Con pH en el rango de 5-9**
- e. **Solución estable** observada durante un período de **2 años** (Página 8, líneas 9-12 de la presente descripción)
- f. Inicio de acción rápido ($T_{\max}$ es de 5 minutos, este $T_{\max}$ más bajo se logra la primera vez, página 24, líneas 18-20 de la presente descripción).

5.6. El requisito de pH 5-9 en la solución de zolpidem como se reivindica en la presente solicitud es un factor significativo que diferencia la invención reivindicada de D1 y proporciona los beneficios significativos mencionados anteriormente.

5.7. En vista de los puntos diferenciadores anteriores, está claro que la presente invención según las reivindicaciones actualmente modificadas es novedosa con respecto a la técnica anterior D1.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

6.1. El solicitante de la presente invención ha proporcionado las características distintivas de la técnica anterior citada D1 (es decir, el ejemplo 13A) en la sección de novedad antes mencionada y no se reproduce a continuación en aras de la brevedad.

6.2. Además, **D1 no describe el pH de las formulaciones**. El Ejemplo 13A de D1 describe el **pH de sólo el tampón** (tampón de citrato 1 N que tiene un pH de 6,0) **y NO el pH de la formulación**. Ninguno de los otros ejemplos de composiciones de zolpidem (Ejemplos 13B-13F) indica el pH de la formulación/soluciones. El pH de la formulación de la presente invención es de 5 a 9. Además, D1 no describe datos relacionados con la estabilidad ni la $T_{\max}$ de la composición.

6.3. El requisito de pH 5-9 en la solución oromucosal de Zolpidem como se reivindica en la presente solicitud es un factor importante para lograr una solución oromucosal de Zolpidem estable, que tiene un $T_{\max}$ de 5 minutos. Para dejar esto más claro, al Solicitante le gustaría llamar la atención del examinador de que el tartrato de zolpidem tiene una solubilidad que depende del pH, el tartrato de zolpidem es soluble en pH ácido y su solubilidad disminuye significativamente a medida que el pH cambia hacia el lado alcalino, donde la proporción creciente de tartrato de zolpidem (forma ácida soluble) se convierte en base de zolpidem **(forma no ionizada insoluble)**. Por lo tanto, todas las técnicas anteriores enseñan a mantener el pH de la composición terminada **por debajo de aproximadamente 5**. Además, todas las soluciones comercialmente disponibles de tartrato de zolpidem tienen un pH inferior a 5. Por

ejemplo, el aerosol oral Zolpimist, aprobado por la USFDA y disponible comercialmente, tiene un pH de 3,5, en el que el pH se ajusta al valor ácido mediante el uso de un ácido como el ácido clorhídrico y ácido cítrico (como se menciona en el Ejemplo 3 de la presente descripción en las páginas No. 9-10). En este caso, el pH de la solución se mantuvo intencionalmente en <5, ya que el tartrato de zolpidem es soluble en pH ácido y su solubilidad disminuye significativamente a medida que el pH cambia hacia el lado alcalino.

6.4. Por lo tanto, el desafío técnico es mantener el tartrato de zolpidem en forma solubilizada en un pH > 5. Todos los investigadores anteriores han eludido la solución a este problema. Por lo tanto, la técnica anterior está repleta de ejemplos de formulaciones que tienen un pH <5. Por el contrario, la presente invención ha abordado precisamente esta necesidad técnica no satisfecha al proporcionar soluciones exclusivamente no acuosas que tienen un pH entre 5-9 con un uso mínimo de potenciadores de penetración y una T_{max} alcanzada de 5 minutos (dicha T_{max} más baja se logra la primera vez), lo que todas las investigaciones anteriores no han logrado alcanzar.

6.5. Además, como se analiza en la Tabla 1 anterior, el ejemplo 13A (formulación acuosa) de D1 describe una composición de zolpidem sin propulsor. Por lo tanto, se puede concluir a partir del Ejemplo 13A que **la solubilidad del zolpidem se puede aumentar mediante el uso de una gran cantidad de etanol y la solubilidad del zolpidem es máxima cuando el sistema disolvente contiene tampón** (Ejemplo 13A: los tampones siempre se preparan en agua, de ahí el sistema disolvente es **acuoso**) porque el Ejemplo 13A (con tampón **acuoso** y **etanol al 64%**) revela un 2,5% p/p de tartrato de zolpidem, que es el más alto entre los tres ejemplos mencionados.

6.6. Por el contrario, según las reivindicaciones modificadas, la presente invención es **exclusivamente una formulación no acuosa**, que tiene un pH de **5-9**, con un uso mínimo de potenciadores de la penetración (**etanol-2% a 30% v/v**).

6.7. Además, se presenta respetuosamente que D1 ha sido reconocido en las páginas 3-5 de la presente descripción, en donde se han proporcionado desventajas/inconvenientes asociados con la solución de Zolpidem de D1.

“El documento WO2008141264 (WO’264) desvela formulaciones de pulverización oral para la absorción... El documento WO’519 no desvela el pH de las formulaciones. Cuando los presentes inventores lo midieron, el pH era de ~5. La formulación líquida de Zolpidem (Zolpimist®) comercializada por Novadel Pharma US (el solicitante del documento WO’519), tiene un pH de 3 a 4 al que el fármaco permanece solubilizado, lo que indica que la invención solo es viable en el intervalo de pH <5.”

“La invención desvelada en el documento WO’519 enseña que un 8 % de tampón de citrato es crucial para la solubilización del fármaco en una formulación sin propulsor que contiene un 2.5 % en peso de zolpidem y un disolvente polar que comprende un 15 % de propilenglicol y un ~64 % de etanol mantenido a un pH de <5. Cuando el pH de estas soluciones aumenta a 5 o más, se forma una solución turbia. Además, se usa agua en proporciones bastante altas como ingrediente esencial. El documento WO’519 no proporciona formulaciones líquidas que sean estables en el almacenamiento. La invención desvelada en el documento WO’519 también enseña formulaciones “sin propulsor” preparadas usando componentes aceitosos y aceite de limón en donde la concentración de fármaco conseguida es solo del 0.5 %. El pH de esta formulación

también es inferior a 5. Se ha descubierto que dichas formulaciones no son viables para concentraciones de fármaco del 2.5 % p/v. ” (página 4 de la descripción).

6.8. En resumen:

1. D1 **no describe el pH** de las formulaciones, cuando el pH fue medido por el presente inventor; el pH se encontró ~5. Cuando el presente inventor aumentó el pH de la formulación de **D1 por encima de 5, se formó una solución turbia** (es decir, composiciones con un pH superior a 5 y **no son estables**); significa alejarse del pH reivindicado 5-9

2. **D1 enseña** que la composición de Zolpidem con **tampón** proporciona una alta solubilidad de Zolpidem (es decir, **composición acuosa**, mejor solubilidad de Zolpidem); medios que enseñan a evitar el uso de sistemas disolventes no acuosos

3. **D1 enseña** el uso de una **cantidad muy alta de alcohol** (>30 % v/v), lo que enseña a evitar el uso del **2% al 30% v/v** de potenciador de la penetración (etanol) de la presente invención.

4. A pesar de utilizar un sistema disolvente que contiene disolventes polares en una proporción muy alta (de propilenglicol y etanol 30 y 99 %) en la formulación de D1, no fue posible solubilizar completamente el fármaco a un pH superior a 5, lo que **produjo soluciones turbias**.

5. **D1 no revela datos de estabilidad ni T_{max}** de la formulación.

6.9. En vista de lo anterior, está claro que D1 se aleja de las formulaciones no acuosas de la presente invención según las reivindicaciones actualmente modificadas. Si un experto en la técnica adopta las enseñanzas de D1, resultaría en formulaciones con:

- con pH inferior a 5;
- uso esencial de tampón (es decir, sistema de disolvente acuoso)
- utilizando una proporción muy alta de etanol

6.10. En contraste con la enseñanza de D1, según las reivindicaciones actualmente modificadas, la presente invención proporciona **exclusivamente soluciones oromucosales no acuosas** de Zolpidem (0,5 a 10 %) con un **uso mínimo de potenciador de penetración específico (2 % a 30 % v/v)** y sistema solvente no acuoso específico en la cantidad reclamada y tiene un **pH de 5 a 9**, y las soluciones no acuosas según las reivindicaciones actualmente modificadas son **estables durante 2 años y exhiben un rápido inicio de acción (T_{max} de 5 minutos, dicho T_{max} más bajo se logra primero tiempo)**, que es un avance técnico significativo con respecto a D1 y, por lo tanto, la presente invención según las reivindicaciones actualmente modificadas tiene actividad inventiva con respecto a D1.

6.11. En vista de las enseñanzas de D1 consideradas solas o en combinación con cualquier otra referencia citada, las formulaciones líquidas de la presente invención no son obvias y tienen nivel inventivo.

6.12. Por su parte D2 **describe composiciones sólidas orales (es decir, forma de dosificación sólida)**. Las formas de dosificación sólidas son **claramente diferentes de la forma de dosificación líquida de la presente invención** y, por tanto, no son relevantes para la presente invención.

6.13. Se presenta respetuosamente que la **presente invención** según las reivindicaciones actualmente modificadas es una **composición de solución no acuosa específica (es decir, una forma farmacéutica líquida)** para una vía de administración específica que tiene un potenciador de penetración específico y un sistema de disolvente no acuoso en la cantidad reclamada y tiene el pH reclamado.

6.14. En vista de las enseñanzas de D2 consideradas solas o en combinación con cualquier otra referencia citada, las formulaciones líquidas de la presente invención no son obvias y tienen nivel inventivo.

6.15. Se afirma que las composiciones según las reivindicaciones actualmente modificadas han **logrado el T_{max} más bajo (es decir, un rápido inicio de acción)** mediante una selección juiciosa de disolventes no acuosos que funcionan en el rango de pH 5-9 y con un uso mínimo de potenciador de penetración.

6.16. Ahora bien, si un experto en la técnica adopta las enseñanzas y sugerencias de D1, entonces se obtendrían formulaciones con solución acuosa de zolpidem con un pH inferior a 5 para lograr un T_{max} de 20 minutos. No hay ninguna enseñanza, sugerencia y/o motivación en D1 para preparar soluciones oromucosales **exclusivamente no acuosas** de Zolpidem de la presente invención que tengan un **pH de 5-9**, estabilidad durante un período de 2 años y el valor de T_{max} **más corto** logrado mediante la selección juiciosa de **solventes no acuosos y uso mínimo de potenciador de penetración (2-30% v/v)**, lo cual es un avance técnico significativo con respecto a D1 y, por lo tanto, la presente invención según las reivindicaciones actualmente modificadas tiene actividad inventiva con respecto a D1.

6.17. D2 enseña composiciones sólidas orales (es decir, forma de dosificación sólida) y, por tanto, no es relevante para la presente invención.

6.18. En vista de lo anterior, el solicitante sostiene respetuosamente que los documentos citados D1 y D2, cuando se consideran individualmente o en cualquier combinación, no conducen ni pueden conducir a un experto en la técnica a la invención reivindicada. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1 a 7 actualmente modificadas es novedoso e inventivo respecto de las técnicas anteriores D1 y D2 citadas.

7. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que la solicitud es clara, novedosa e inventiva, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

8. ANEXOS

- Estudios de estabilidad internos
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones;
- Capítulo descriptivo modificado;
- Recibo de pago por modificación de capítulo reivindicatorio.

9. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.

CMR

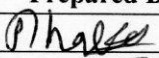
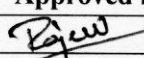
Troikaa Pharmaceuticals limited

Formulation & development

Stability study report

Product Name	Zolpidem Sublingual spray 2.5% w/v								
Batch Number	0886/013								
Manufacturing date	21/12/16								
Charged Date	29/12/16								
Stability condition	40°C ± 2°C /75% ± 5% RH 30°C ± 2°C /75% ± 5% RH								
Formulation details	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ingredients</th><th>Composition (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zolpidem Tartrate</td><td>2.5 % w/v</td></tr> <tr> <td>Absolute alcohol</td><td>15 % v/v</td></tr> <tr> <td>Non aqueous solvent</td><td>q. s.</td></tr> </tbody> </table>	Ingredients	Composition (%)	Zolpidem Tartrate	2.5 % w/v	Absolute alcohol	15 % v/v	Non aqueous solvent	q. s.
Ingredients	Composition (%)								
Zolpidem Tartrate	2.5 % w/v								
Absolute alcohol	15 % v/v								
Non aqueous solvent	q. s.								

Tests	Description	pH	Assay	Related Substance		
				Impurity A	Any Unknown impurity	Total impurity
Specification	Clear colourless to pale yellow solution	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Initial	Comply	7.754	104.0%	0.02	0.16	0.26
40°C/75% RH						
1 Month	Comply	7.754	103.8%	0.03	0.16	0.22
2 Month	Comply	7.628	103.2%	0.03	0.17	0.29
3 Month	Comply	7.708	101.0%	0.07	0.16	0.29
6 Month	Comply	7.839	101.5%	0.06	0.12	0.20
30°C/75% RH						
1 Month	Comply	7.768	103.5%	0.03	0.16	0.23
3 Month	Comply	7.604	100.9%	0.07	0.17	0.27
6 Month	Comply	7.653	102.0%	0.06	0.14	0.20
9 Month	Comply	7.748	101.7%	0.01	0.08	0.09
12 month	Comply	7.184	101.4%	0.03	0.14	0.30
24 month	Comply	7.605	102.1%	ND	0.15	0.39

	Prepared By	Approved by
Sign		
Name	Shyam Thakore	Rajesh Sharma
Date	24/02/21	24/02/21
Designation	Sr. Officer	AVP

Troikaa Pharmaceuticals limited

Formulation & development

Stability study report

Product Name	Zolpidem Sublingual spray 4.0 % w/v		
Batch Number	0886A/075		
Manufacturing date	07/12/19		
Charged Date	07/12/19		
Stability condition	40 ⁰ C ± 2°C /75% ± 5% RH 30 ⁰ C ± 2°C /75% ± 5% RH		
Formulation details			
	Ingredients		Composition (%)
	Zolpidem Tartrate		4.0 % w/v
	Absolute alcohol		20 % v/v
	Non aqueous solvent		q. s.

Tests	Description	pH	Zolpidem tartrate	Related Substance		
				Impurity A	Any Unknown impurity	Total impurity
Specification	Clear colourless to pale yellow solution	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Initial	Comply	8.322	100.14%	BLOQ	0.05	0.05
40°C/75% RH						
1 Month	Comply	8.396	102.59%	0.004	0.064	0.11
2 Month	Comply	8.406	98.34%	0.005	0.065	0.09
3 Month	Comply	8.329	98.74%	0.004	0.065	0.09
6 Month	Comply	8.321	99.22%	0.004	0.065	0.09
30°C/75% RH						
3 Month	Comply	8.286	98.65%	0.004	0.064	0.09
6 Month	Comply	8.298	99.12%	0.004	0.063	0.06
9 Month	Comply	8.329	98.15%	0.004	0.064	0.09

	Prepared By	Approved by
Sign	<i>Shivam Thakur</i>	<i>Rajeev Sharma</i>
Name	Shivam Thakur	Rajeev Sharma
Date	24/02/21	24/02/21
Designation	Sr. Officer	AVP

Troikaa Pharmaceuticals limited

Formulation & development

Stability study report

Product Name	Zolpidem Sublingual spray 5.0 % w/v								
Batch Number	0886B/074								
Manufacturing date	06/12/19								
Charged Date	07/12/19								
Stability condition	40°C ± 2°C /75% ± 5% RH 30°C ± 2°C /75% ± 5% RH								
Formulation details	<table> <tr> <th>Ingredients</th><th>Composition (%)</th></tr> <tr> <td>Zolpidem Tartrate</td><td>5.0 % w/v</td></tr> <tr> <td>Absolute alcohol</td><td>25 % v/v</td></tr> <tr> <td>Non aqueous solvent</td><td>q. s.</td></tr> </table>	Ingredients	Composition (%)	Zolpidem Tartrate	5.0 % w/v	Absolute alcohol	25 % v/v	Non aqueous solvent	q. s.
Ingredients	Composition (%)								
Zolpidem Tartrate	5.0 % w/v								
Absolute alcohol	25 % v/v								
Non aqueous solvent	q. s.								

Tests	Description	pH	Zolpidem tartrate	Related Substance		
				Impurity A	Any Unknown impurity	Total impurity
Specification	Clear colourless to pale yellow solution	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Initial	Comply	8.301	99.38%	BLOQ	0.063	0.09
40°C/75% RH						
1 Month	Comply	8.424	101.96%	0.004	0.064	0.09
2 Month	Comply	8.502	99.04%	0.005	0.066	0.09
3 Month	Comply	8.373	98.92%	0.004	0.065	0.09
6 Month	Comply	8.398	99.16%	0.005	0.084	0.11
30°C/75% RH						
3 Month	Comply	8.346	99.48%	0.004	0.064	0.09
6 Month	Comply	8.421	99.35%	0.006	0.079	0.12
9 Month	Comply	8.331	97.77%	0.005	0.074	0.09

	Prepared By	Approved by
Sign	<i>Shivam Thakore</i>	<i>Rajeev Sharma</i>
Name	Shivam Thakore	Rajeev Sharma
Date	24/02/21	24/02/21
Designation	Sr. Officer	AVP

Troikaa Pharmaceuticals limited

Formulation & development

Stability study report

Product Name	Zolpidem Sublingual spray 3.85 % w/v	
Batch Number	0886C/083	
Manufacturing date	07/10/20	
Charged Date	31/10/20	
Stability condition	40°C ± 2°C /75% ± 5% RH 30°C ± 2°C /75% ± 5% RH	
Formulation details	Ingredients	Composition (%)
	Zolpidem Tartrate	3.85 % w/v
	Absolute alcohol	20% v/v
	Non aqueous solvent	q. s.

Condition	Description	pH	Assay	Related Substance		
			Zolpidem tartrate	Impurity A	Any Unknown impurity	Total impurity
Specification	Clear colourless to pale yellow solution	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Initial	Comply	8.26	98.46%	BLOQ	0.064	0.08
40°C/75% RH						
1 Month	Comply	8.22	99.17%	BLOQ	0.066	0.09
2 Month	Comply	8.17	97.70%	BLOQ	0.064	0.09
3 Month	Comply	8.17	98.68%	BLOQ	0.066	0.09
30°C/75% RH						
3 Month	Comply	8.20	98.99%	BLOQ	0.068	0.09

	Prepared By	Approved by
Sign	<i>Shivam Thakkar</i>	<i>Rajeev Sharma</i>
Name	Shivam Thakkar	Rajeev Sharma
Date	24/02/21	24/02/21
Designation	Sr. Officer	AVP

Troikaa Pharmaceuticals Limited
Formulación & desarrollo Reporte de
Estudio de estabilidad

Nombre de producto	Zolpidem Sublingual spray 2.5% p/v		
Número de lote	0886/013		
Fecha de manufactura	21/12/16		
Fecha de carga	29/12/16		
Condiciones de estabilidad	40°C 2°C /75% 5% RH 30°C 2°C /75% 5% RH		
Detalles de la formulación	Ingredientes		Composición (%)
	Tartrato de Zolpidem		2.5 % p/v
	Alcohol absoluto		15% v/v
	Solvente no acuoso		q. s.

Prueba	Descripción	pH	Ensayo	Sustancia relacionada		
				Impureza A	Cualquier impureza desconocida	Total de impurezas
Descripción	Solución transparente de incoloro a amarillo pálido	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Inicial	Cumple	7.754	104.0%	0.02	0.16	0.26
40°C/75% RH						
1 Mes	Cumple	7.754	103.8%	0.03	0.16	0.22
2 Meses	Cumple	7.628	103.2%	0.03	0.17	0.29
3 Meses	Cumple	7.708	101.0%	0.07	0.16	0.29
6 Meses	Cumple	7.839	101.5%	0.06	0.12	0.20
30°C/75% RH						
1 Mes	Cumple	7.768	103.5%	0.03	0.16	0.23
3 Meses	Cumple	7.604	100.9%	0.07	0.17	0.27
6 Meses	Cumple	7.653	102.0%	0.06	0.14	0.20
9 Meses	Cumple	7.748	101.7%	0.01	0.08	0.09
12 Meses	Cumple	7.184	101.4%	0.03	0.14	0.30
24 Meses	Cumple	7.605	102.1%	ND	0.15	0.39

Preparado por

Aprobado por

Nombre

Fecha

Designación

Troikaa Pharmaceuticals Limited
Formulación & desarrollo Reporte de
Estudio de estabilidad

Nombre de producto	Zolpidem Sublingual spray 5.0% p/v		
Número de lote	0886A/075		
Fecha de manufactura	07/12/19		
Fecha de carga	07/12/19		
Condiciones de estabilidad	40°C 2°C /75% 5% RH 30°C 2°C /75% 5% RH		
Detalles de la formulación	Ingredientes		Composición (%)
	Tartrato de Zolpidem		4.0 % p/v
	Alcohol absoluto		20% v/v
	Solvente no acuoso		q. s.

Prueba	Descripción	pH	Ensayo	Sustancia relacionada		
				Impureza A	Cualquier impureza desconocida	Total de impurezas
Descripción	Solución transparente de incoloro a amarillo pálido	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Inicial	Cumple	8.322	100.14%	BLOQ	0.05	0.05
40°C/75% RH						
1 Mes	Cumple	8.396	102.59%	0.004	0.064	0.11
2 Meses	Cumple	8.406	98.34%	0.005	0.065	0.09
3 Meses	Cumple	8.329	98.74%	0.004	0.065	0.09
6 Meses	Cumple	8.321	99.22%	0.004	0.065	0.09
30°C/75% RH						
3 Meses	Cumple	8.286	98.65%	0.004	0.064	0.09
6 Meses	Cumple	8.298	99.12%	0.004	0.063	0.06
9 Meses	Cumple	8.329	98.15%	0.004	0.064	0.09

Preparado por

Aprobado por

Nombre
Fecha
Designación

Troikaa Pharmaceuticals Limited
Formulación & desarrollo Reporte de
Estudio de estabilidad

Nombre de producto	Zolpidem Sublingual spray 5.0% p/v								
Número de lote	0886B/074								
Fecha de manufactura	06/12/19								
Fecha de carga	07/12/19								
Condiciones de estabilidad	40°C 2°C /75% 5% RH 30°C 2°C /75% 5% RH								
Detalles de la formulación	<table border="1"> <tr> <th>Ingredientes</th><th>Composición (%)</th></tr> <tr> <td>Tartrato de Zolpidem</td><td>5.0 % p/v</td></tr> <tr> <td>Alcohol absoluto</td><td>25% v/v</td></tr> <tr> <td>Solvente no acuoso</td><td>q. s.</td></tr> </table>	Ingredientes	Composición (%)	Tartrato de Zolpidem	5.0 % p/v	Alcohol absoluto	25% v/v	Solvente no acuoso	q. s.
Ingredientes	Composición (%)								
Tartrato de Zolpidem	5.0 % p/v								
Alcohol absoluto	25% v/v								
Solvente no acuoso	q. s.								

Prueba	Descripción	pH	Ensayo	Sustancia relacionada		
				Impureza A	Cualquier impureza desconocida	Total de impurezas
Descripción	Solución transparente de incoloro a amarillo pálido	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Inicial	Cumple	8.301	99.38%	BLOQ	0.063	0.09
40°C/75% RH						
1 Mes	Cumple	8.424	101.96%	0.004	0.064	0.09
2 Meses	Cumple	8.502	99.04%	0.005	0.066	0.09
3 Meses	Cumple	8.373	98.92%	0.004	0.065	0.09
6 Meses	Cumple	8.398	99.16%	0.005	0.084	0.11
30°C/75% RH						
3 Meses	Cumple	8.346	99.48%	0.004	0.064	0.09
6 Meses	Cumple	8.421	99.35%	0.006	0.079	0.12
9 Meses	Cumple	8.331	97.77%	0.005	0.074	0.09

Preparado por

Aprobado por

Nombre
Fecha
Designación

Troikaa Pharmaceuticals Limited
Formulación & desarrollo Reporte de
Estudio de estabilidad

Nombre de producto	Zolpidem Sublingual spray 3.85% p/v		
Número de lote	0886C/083		
Fecha de manufactura	07/10/20		
Fecha de carga	31/10/20		
Condiciones de estabilidad	40°C 2°C /75% 5% RH 30°C 2°C /75% 5% RH		
Detalles de la formulación	Ingredientes		Composición (%)
	Tartrato de Zolpidem		3.85 % p/v
	Alcohol absoluto		20% v/v
	Solvente no acuoso		q. s.

Prueba	Descripción	pH	Ensayo	Sustancia relacionada		
				Impureza A	Cualquier impureza desconocida	Total de impurezas
Descripción	Solución transparente de incoloro a amarillo pálido	7.0-9.0	90-110%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 1.0%
Inicial	Cumple	8.26	98.46%	BLOQ	0.064	0.08
40°C/75% RH						
1 Mes	Cumple	8.22	99.17%	BLOQ	0.066	0.09
2 Meses	Cumple	8.17	97.70%	BLOQ	0.064	0.09
3 Meses	Cumple	8.17	98.68%	BLOQ	0.066	0.09
30°C/75% RH						
3 Meses	Cumple	8.20	98.99%	BLOQ	0.068	0.09

Preparado por

Aprobado por

Nombre
Fecha
Designación