

**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**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a soluciones estables, no acuosas, de Zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del insomnio. Las soluciones de la presente invención son adecuadas para la administración por vía oromucosa. Más particularmente, la presente invención se refiere a soluciones estables, no acuosas, de Zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable que proporcionan un inicio de acción rápido cuando se administran en la cavidad oral por vía oromucosa, en donde el pH de la formulación está en el intervalo de 5 a 9.

15

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El sueño tiene una función importante en la regulación del sistema nervioso central (SNC) y de las funciones fisiológicas corporales, incluyendo la regulación del metabolismo, el catabolismo, la temperatura, el aprendizaje y la consolidación de la memoria. El insomnio es un trastorno del sueño caracterizado por uno o más de los siguientes rasgos: dificultad para conciliar el sueño (por ejemplo, latencia de inicio del sueño (LIS) de más de 30 minutos), sueño insuficiente (por ejemplo, tiempo total de sueño (TTS) de menos de 5.5–6 horas), numerosos despertares nocturnos, despertares matutinos precoces con incapacidad para reanudar el sueño o sueño no reparador.

El insomnio es más frecuente en mujeres, adultos mayores, trabajadores por turnos y pacientes con enfermedades médicas y psiquiátricas. Las dificultades para iniciar el sueño son más comunes en adultos jóvenes, mientras que los problemas para mantener el sueño son más comunes en adultos de mediana edad y mayores. Debido a su incidencia alta y a que sus síntomas por lo general son leves y transitorios, la importancia del insomnio con frecuencia se subestima. Sin embargo, como trastorno crónico que afecta aproximadamente al 10 % de la población, su tratamiento con frecuencia es difícil y se asocia a un número considerable de síntomas comórbidos (por ejemplo, depresión, ansiedad).

El tratamiento del insomnio tiene dos objetivos principales. Estos objetivos incluyen la mejoría de la calidad o la cantidad del sueño y la mejoría de las alteraciones diurnas.

Los enfoques iniciales del tratamiento por lo general incluyen al menos una intervención conductual, tal como la terapia de control de estímulos o la terapia de relajación. La medicación para el tratamiento del insomnio incluye benzodiacepinas (BZD), no

benzodiacepinas, agonistas de la melatonina, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, etc.

El zolpidem y las BDZ comparten la propiedad de unirse a las subunidades  $\alpha$  (el “receptor BDZ”) del complejo receptor de GABA<sub>A</sub>/canal de cloruro. Sin embargo, existe una diferencia decisiva en la selectividad con respecto a los subtipos. Por ejemplo, las BDZ son  
 5 relativamente no selectivas en este sentido, provocando hiperpolarizaciones anti-excitadoras en muchos lugares del SNC. Estas acciones conducen a inhibiciones neuronales más generalizadas y a numerosos efectos que superan la sedación y la promoción del sueño, tales como acciones ansiolíticas, anticonvulsivas y relajantes.

El tartrato de zolpidem es, químicamente, L-(+)-tartrato de N, N, 6-trimetil-2-p-  
 10 tolilimidazo[1,2-a] piridina-3-acetamida (2:1) y presenta fuertes acciones hipnóticas y sedantes con propiedades ansiolíticas, relajantes musculares o anticonvulsivas insignificantes. El tartrato de zolpidem se prescribe ampliamente para el tratamiento a corto plazo del insomnio. Se tolera relativamente bien y está casi desprovisto de los efectos secundarios normalmente asociados a las BDZ.

15 Se ha intentado proporcionar Zolpidem o su sal en formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos. Debido a la ausencia de agua, estas formas farmacéuticas son relativamente más estables. Una formulación líquida estable no solo tendrá la forma de una solución transparente, sino que también permanecerá transparente, sin precipitación del fármaco, durante el almacenamiento.

20 El fármaco se administra en forma sólida y, por lo tanto, es posible entregar una mayor cantidad de fármaco a través de estas formas farmacéuticas sólidas. En consecuencia, los comprimidos Ambien® y Ambien® CR (Sanofi Aventis, EE. UU.) proporcionan 10 y 12.5 mg de fármaco por comprimido, respectivamente.

El problema con las formas farmacéuticas sólidas es que es necesario que se  
 25 disgreguen y se disuelvan antes de que el fármaco en las mismas pueda transportarse al sistema y, por lo tanto, el inicio de la acción para estas formas farmacéuticas sólidas será mucho más lento en comparación con las formas farmacéuticas líquidas, en donde el fármaco está disponible fácilmente en solución para su penetración en la mucosa. Otro inconveniente de estas formulaciones en comprimidos es la somnolencia diurna, que afecta a la calidad de  
 30 vida del paciente.

El documento WO9916417 (WO'417) desvela una composición de pulverización bucal para la administración transmucosa de un compuesto farmacológicamente activo seleccionado de un grupo que incluye inductores del sueño. El documento WO'417 desvela dos tipos de formulaciones. La composición polar bucal comprende la formulación (I): 30-99.89 % de  
 35 disolvente polar acuoso, 0.001-60 % de compuesto activo, conteniendo opcionalmente 0.1-10 % de agente aromatizante. La composición no polar de la invención comprende la

formulación (II): 20-85 % de disolvente no polar, 0.005-50 % de compuesto activo y opcionalmente 0.1-10 % de agente aromatizante y 50-80 % de propulsor. La memoria descriptiva no desvela ninguna formulación específica de Zolpidem o sus sales. Cabe señalar que las formulaciones sin propulsor desveladas en el documento WO'417 contienen una cantidad sustancial de agua. La presencia de agua reduciría sustancialmente el período de caducidad de las formulaciones, por lo que es deseable preparar formulaciones sin agua.

Los documentos WO2005079761 (WO'761) y WO2006128022 (WO'022) desvelan composiciones orales sólidas para la entrega de un agente hipnótico a través de la mucosa oral. Cabe señalar que el documento WO'761 proporciona de aproximadamente el 1.0 a aproximadamente el 5.5 por ciento en peso de zolpidem en una forma farmacéutica sólida que tarda mucho tiempo en ser absorbida. Los documentos WO'761 y WO'022 no consiguen alcanzar la concentración de fármaco del 0.5 % al 10 % p/v en una formulación en solución, en donde el fármaco está listo para su absorción.

El documento WO2006046041 (WO'041) desvela formulaciones en dosis sólidas de acción rápida de Zolpidem en forma de comprimidos mucoadhesivos adecuados para la administración transmucosa. La invención en esta Publicación PCT que está en una forma farmacéutica sólida permanece en contacto constante con la mucosa oral, lo que provoca una molestia considerable al paciente.

El documento WO2005032519 (WO'519) desvela pulverizaciones bucales en aerosol o cápsulas bucales que usan un disolvente polar y no polar, que proporcionan Zolpidem para una rápida absorción a través de la mucosa oral, dando como resultado un inicio de acción rápido. Las composiciones polares bucales de la invención comprenden la formulación disolvente polar acuoso, zolpidem y agente aromatizante opcional; formulación II: disolvente polar acuoso, zolpidem, agente aromatizante opcional y propulsor; formulación III: disolvente no polar, zolpidem y agente aromatizante opcional; formulación IV: disolvente no polar, zolpidem, agente aromatizante opcional y propulsor; formulación V: una mezcla de un disolvente polar y un disolvente no polar, zolpidem y agente aromatizante opcional; formulación VI: una mezcla de un disolvente polar y un disolvente no polar, zolpidem, agente aromatizante opcional y propulsor.

La pulverización bucal "sin propulsor" de Zolpidem del documento WO'519 usa un disolvente polar y/o no polar para entregar rápidamente Zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad entre el 0.01 y el 20 % (p/p) de la formulación total.

A pesar de usar un sistema de disolventes que contiene los disolventes polares en una proporción muy alta (de propilenglicol y etanol al 30 y al 99 %) en la formulación del documento WO'519, no fue posible solubilizar el fármaco totalmente, produciendo de este

modo soluciones turbias. Además, una proporción muy alta de alcohol, que también actúa como potenciador de la penetración, conduce a una sensación desagradable en la cavidad bucal. 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.

El documento WO2007123955 (WO'955) desvela formulaciones hidroalcohólicas estables de un agente farmacéutico activo adecuado para la administración de una pulverización oral. El documento WO'955 usa agua como componente esencial del sistema de disolventes para las formulaciones bucales sin propulsor. El pH de estas formulaciones se mantiene en el intervalo de 7 a 12 para entregar una diversidad de ingredientes farmacéuticos activos en formulaciones acuosas. Sin embargo, se ha descubierto que no es posible preparar una solución transparente de Tartrato de Zolpidem usando el sistema de disolventes desvelado en el documento WO'955 en el intervalo de pH de 7 a 12.

El documento WO2008141264 (WO'264) desvela formulaciones de pulverización oral para la absorción transmucosa de Zolpidem usando una combinación de disolventes polares y no polares. Estas formulaciones pueden usar opcionalmente propulsores. Las formulaciones abarcadas en esta referencia están disponibles en el mercado con el nombre comercial Zolpimist®.

Normalmente, el documento WO'264 desvela formulaciones de pulverización oral que comprenden un 0.05-10 % de Zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un disolvente polar o no polar o una mezcla de los mismos. Estas formulaciones pueden comprender además un 0-1 % de enmascaramiento del sabor y/o agentes aromatizantes; y un 0-1 % de conservante; y un propulsor. Todas las formulaciones ejemplificadas de Zolpidem

contienen agua. Todas las formulaciones ejemplificadas desveladas en el documento WO'264 tienen un pH de 3-4. Los presentes inventores han descubierto que cuando el pH de estas formulaciones se aumenta hasta aproximadamente 5, el fármaco precipita como masa de color blanco cuajada, lo que demuestra que estas formulaciones no son adecuadas para la administración oromucosa. Además, los presentes inventores han descubierto que las penetraciones transmucosas de las formulaciones desveladas en el documento WO'264 tienen un  $T_{\text{máx}}$  de 20 minutos.

La técnica anterior que desvela invenciones para mejorar la penetración transmucosa de Zolpidem proporcionando una forma farmacéutica líquida con o sin propulsores tiene las siguientes limitaciones:

- No proporcionan una concentración de fármaco deseada (del 0.5 % al 10 % p/v) en forma de una solución transparente con el período de caducidad deseado de al menos aproximadamente 2 años. Por lo tanto, la mayoría de las formulaciones disponibles en el mercado están en formas farmacéuticas sólidas.
- Necesitan agua como ingrediente esencial, lo que da como resultado una estabilidad menor del fármaco, en donde el fármaco precipita de la solución en el almacenamiento.
- Usan una proporción muy alta de potenciadores de la penetración, tales como alcohol, en estas formulaciones lo que conduce a una posibilidad de efectos secundarios tales como una sensación desagradable en la cavidad oral.
- No consiguen un inicio de acción más rápido ( $T_{\text{máx}}$  de menos de 20 minutos) proporcionando una penetración transmucosa rápida del fármaco en un intervalo de pH de 5 a 9. Por lo tanto, las formulaciones líquidas disponibles en el mercado se mantienen a un pH inferior a 5.

Para abordar la necesidad, existente desde hace tiempo, de proporcionar formulaciones líquidas no acuosas estables para la administración transmucosa eficaz de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, es necesario abordar simultáneamente las siguientes cuestiones técnicas con respecto a dichas formas farmacéuticas líquidas:

1. Proporcionar una concentración del 0.5 % al 10 % p/v del fármaco en una solución no acuosa transparente;
2. Proporcionar una formulación que es estable durante todo el período de caducidad de al menos dos años en un amplio intervalo de pH de 5 a 9; y
3. Minimizar la cantidad de potenciador o potenciadores de la penetración utilizada en la formulación hasta un 30 % v/v sin comprometer la penetración transmucosa del fármaco.
4. Proporcionar una penetración transmucosa rápida del fármaco en un intervalo de pH de 5 a 9, conduciendo de este modo a un inicio de acción más rápido.

## **OBJETOS DE LA INVENCION**

El objeto principal de la presente invención es proporcionar una solución oromucosal no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio en donde la formulación proporciona una penetración transmucosa rápida del fármaco.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una solución oromucosal no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio en donde la formulación proporciona del 0.5 al 10 % p/v, preferentemente del 2.5 % al 10 % p/v, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el pH de la formulación está en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 9, más preferentemente en el intervalo de 7 a 9.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento del insomnio adecuada para la administración por vía oromucosa, en donde las formulaciones proporcionan un inicio de acción rápido debido a la rápida penetración transmucosa.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio, en donde se consigue una penetración transmucosa rápida del fármaco, minimizando la cantidad de potenciador o potenciadores de la penetración utilizados en la formulación.

La presente invención aborda las necesidades mencionadas anteriormente y otras, proporcionando una formulación oromucosal no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable mediante la combinación sinérgica de componentes tales como un sistema de disolventes seleccionado con criterio, un potenciador o potenciadores de la penetración y otros ingredientes en un intervalo de pH de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 9, más preferentemente en el intervalo de 7 a 9. La formulación de la presente invención sorprendentemente da como resultado una penetración transmucosa rápida en comparación con las formulaciones conocidas en la técnica.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona una solución no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio con una absorción oromucosa rápida del fármaco.

El reto para los presentes inventores era solubilizar la concentración deseada de

Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable en una formulación oromucosal líquida no acuosa y, al mismo tiempo, mantenerla estable durante todo el período de caducidad de la formulación.

5 La combinación sinérgica de los componentes de la presente invención no solo consigue una solución oromucosal líquida no acuosa estable de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, sino que también mantiene el fármaco en un estado solubilizado en un intervalo de pH de 5 a 9 durante todo el período de caducidad de al menos 2 años.

10 Sorprendentemente, la solución de la presente invención consigue una penetración transmucosa rápida del fármaco en comparación con las formulaciones desveladas en la técnica anterior. Esto conduce a un inicio de acción más rápido cuando se administran por vía sublingual en animales. La presente invención proporciona una solución con  $T_{\text{máx}} < 20$  minutos. Mucho más sorprendentemente, la presente invención consigue las ventajas mencionadas anteriormente con un uso minimizado de potenciadores de la penetración en las  
15 soluciones.

La solución de la presente invención comprende Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, potenciador o potenciadores de la penetración, un sistema disolvente no acuoso, opcionalmente agentes de ajuste del pH y opcionalmente un Polímero, en donde el pH de la solución está en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 9, más  
20 preferentemente en el intervalo de 7 a 9.

La presente invención proporciona una solución oromucosal no acuosa estable, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable en donde la concentración de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable está en el intervalo del 0.5 al 10 % p/v de la solución, preferentemente en el intervalo del 2.5 % al 10 % p/v de la solución.

25 El potenciador o potenciadores de la penetración se seleccionan de alcohol o alcoholes de cadena inferior con una longitud de cadena de carbono de 1 a 5, preferentemente etanol, alcohol isopropílico o mezclas de los mismos. El potenciador o potenciadores de la penetración de la presente formulación también pueden seleccionarse de alcohol o alcoholes de cadena inferior, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, ácido oleico, ácido cáprico, ácido láurico, lecitina, ácido mirístico, ácido palmítico, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, azona, ciclodextrina, lauril sulfato de sodio, polioxietileno-9-lauriléter, polioxietileno-20-cetiléter, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, vitamina E TPGS, polioxilglicéridos de caprilcaproílo, macrogolglicéridos de estearoílo, dicaprilcaprato de propilenglicol,  
30 monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona o mezclas de los mismos.

En una realización, la solución comprende etanol como potenciador o potenciadores de la penetración. La presente invención intenta minimizar la proporción de potenciador o potenciadores de la penetración que han de incorporarse en la solución. La presente invención comprende potenciador o potenciadores de la penetración hasta el 30 % v/v de la solución, preferentemente en el intervalo del 2 al 30 % v/v de la solución, más preferentemente en el intervalo del 10 al 30 % v/v de la solución. En una de las realizaciones, la presente invención comprende menos del 25 % v/v de potenciador o potenciadores de la penetración, preferentemente en el intervalo del 2 al 25 % v/v de la solución.

El sistema disolvente no acuoso de la presente invención se selecciona de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, glicofurol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, sulfóxido de dimetilo, citrato de trietilo, dimetilacetamida, alcohol bencílico, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, acetato de etilo o una combinación de los mismos. Preferentemente, la presente invención comprende el sistema disolvente no acuoso en una proporción de al menos el 40 % v/v, preferentemente al menos el 50 % v/v, más preferentemente al menos el 55 % v/v de la formulación. En una de las realizaciones, el sistema disolvente no acuoso de la presente invención es del 40 % v/v al 99.5 % v/v de la solución.

La presente invención proporciona solución en el intervalo de pH de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 9, más preferentemente en el intervalo de 7 a 9. Para ajustar el pH de la solución en el intervalo deseado, puede incluirse un agente de ajuste del pH conocido en la técnica. Dicho agente puede seleccionarse de los compuestos de ajuste del pH conocidos en la técnica. Los agentes de ajuste del pH se seleccionan preferentemente de meglumina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina, dietanolamina, monoetanolamina, borato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, hidróxido de calcio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, carbonato de potasio, trometamina o una combinación de los mismos. El agente de ajuste del pH de la presente invención se usa en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la formulación en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 9, más preferentemente en el intervalo de 7 a 9.

La presente invención puede comprender además diversos ingredientes auxiliares, tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, etc., conocidos en la técnica. Los agentes aromatizantes de la presente invención se seleccionan de aromas de mentol, aceite de menta, maltol, etil maltol, etil vainillina, vainillina, hierbabuena, fresa, cereza, frambuesa, gaulteria, sandía, uva y similares. Los edulcorantes de la presente invención se seleccionan de neotamo, sacarosa, alitamo, acesulfamo de potasio, aspartamo, trehalosa, xilitol, sucralosa, sorbitol, sacarina de sodio, dihidrochalcona de neohesperidina,

manitol, maltitol, lactitol, fructosa y similares.

En otra realización, la formulación puede comprender además un polímero tal como polivinilpirrolidona, poli(vinil pirrolidona-co-acetato de vinilo), polivinilpolipirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil betadex, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico o una combinación de los mismos. El polímero se incorpora en un intervalo de hasta el 5 % p/v de la solución. El polímero, cuando se usa, se incorpora preferentemente en el intervalo del 0 al 2 % p/v de la solución o más preferentemente en el intervalo del 1 al 2 % p/v de la solución.

La presente invención proporciona una solución estable, no acuosa, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio que consigue una absorción transmucosa rápida del fármaco a través de la mucosa, conduciendo a un inicio de acción rápido.

Además, la presente invención evita el uso de propulsores orgánicos y una proporción alta de potenciador o potenciadores de la penetración que pueden conducir a efectos secundarios perjudiciales o molestias en la boca del paciente.

La presente invención proporciona una solución no acuosa estable adecuada para la administración por vía oromucosa, incluyendo la vía bucal o sublingual.

A continuación se proporcionan ejemplos no limitantes de las formulaciones de la presente invención:

Formulación 1:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Glicerol             | 25 % v/v                   |
| Neohespiridina       | 0.001 % p/p                |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 8                          |

Formulación 2:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |

5

|                |              |
|----------------|--------------|
| Meglumina      | 1.4 % p/v    |
| Etanol         | 10 %v/v      |
| Neotamo        | 0.01 % p/p   |
| Glicerol       | 25 % v/v     |
| Neohespiridina | 0.001 % p/p  |
| Propilenglicol | c.s.p. 100 % |
| pH             | 8.1          |

10

## Formulación comparativa 3: (Zolpimist)

15

20

| Ingredientes                                            | Cantidad en porcentaje (%)       |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Tartrato de zolpidem                                    | 2.5 % p/v                        |
| Propilenglicol                                          | 18.73 % p/p                      |
| Ácido benzoico                                          | 0.0265 % p/v                     |
| Monohidrato de ácido cítrico<br>(Ácido cítrico anhidro) | 5.12 % p/v<br>(4.655 % p/v)      |
| Neotamo                                                 | 0.0005 % p/v                     |
| Ácido clorhídrico                                       | c.s. para ajustar el pH de 3 a 4 |
| Aroma a fruta DC                                        | 0.135 % p/v                      |
| Agua purificada                                         | c.s.p. 100 %                     |

El pH de la formulación una vez preparada según la fórmula fue de 3.5

## Formulación 4:

25

30

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 1 % p/v                    |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| Etanol               | 5 %v/v                     |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.5                        |

## Formulación 5:

35

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 5 %                        |
| Meglumina            | 2.8 % p/v                  |

|                |              |
|----------------|--------------|
| Etanol         | 20 %v/v      |
| Neotamo        | 0.01 % p/p   |
| Propilenglicol | c.s.p. 100 % |
| pH             | 7.9          |

5

## Formulación 6:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| Etanol               | 20 %v/v                    |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.5                        |

10

15

## Formulación 7:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| Etanol               | 30 %v/v                    |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.3                        |

20

25

## Formulación 8:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| Etanol               | 8 % v/v                    |
| Ciclodextrina        | 2 % p/v                    |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Glicerol             | 25 % v/v                   |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |

30

35

|    |     |
|----|-----|
| pH | 7.6 |
|----|-----|

## Formulación 9:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 5  | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
|    | Etanol               | 8 % v/v                    |
|    | Lecitina             | 2 % p/v                    |
| 10 | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Glicerol             | 25 % v/v                   |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 7.8                        |

15

## Formulación 10:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 20 | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1 % p/v                    |
|    | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Etanol               | 10 % v/v                   |
| 25 | Glicerol             | 25 % v/v                   |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 6.2                        |

## Formulación 11:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 30 | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1.24 % p/v                 |
|    | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Etanol               | 10 % v/v                   |
| 35 | Glicerol             | 25 % v/v                   |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 6.9                        |

Formulación 12:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 5  | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1.8 % p/v                  |
|    | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Etanol               | 10 % v/v                   |
| 10 | Glicerol             | 25 % v/v                   |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 8.6                        |

Formulación 13:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 15 | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
|    | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Etanol               | 10 % v/v                   |
| 20 | DMSO                 | 50 %v/v                    |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 9.0                        |

Formulación 14:

|    |                      |                            |
|----|----------------------|----------------------------|
| 25 | Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|    | Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
|    | Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
|    | PVP K30              | 2 % p/v                    |
|    | Etanol               | 10 % v/v                   |
| 30 | PEG 400              | 34 % v/v                   |
|    | Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
|    | Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
|    | pH                   | 8.2                        |

Formulación 15:

5

10

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| Glicofurol           | 38 % v/v                   |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.8                        |

## Formulación 16:

15

20

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| N-metil pirrolidona  | 34 %v/v                    |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.9                        |

## Formulación 17:

25

30

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| Acetato de etilo     | 20 % v/v                   |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.7                        |

## Formulación 18:

35

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |

5

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Meglumina       | 1.4 % p/v    |
| PVP K30         | 2 % p/v      |
| Etanol          | 10 % v/v     |
| Dimetilisorbida | 24 % v/v     |
| Neotamo         | 0.01 % p/p   |
| Propilenglicol  | c.s.p. 100 % |
| pH              | 7.5          |

## Formulación 19:

10

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| Dimetil acetamida    | 30 % v/v                   |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.9                        |

15

20

## Formulación 20:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Meglumina            | 1.4 % p/v                  |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| Alcohol bencílico    | 40 % v/v                   |
| Neotamo              | 0.01 % p/p                 |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 7.6                        |

25

30

## Formulación 21:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 4 % p/v                    |
| Meglumina            | 2.24 % p/v                 |
| PVP K30              | 2 % p/v                    |

35

|                |              |
|----------------|--------------|
| Etanol         | 20 % v/v     |
| Glicerol       | 20 % v/v     |
| Propilenglicol | c.s.p. 100 % |
| pH             | 8.0          |

5

## Formulación 22:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 1.25 % p/v                 |
| Etanol               | 20 % v/v                   |
| Glicerol             | 40 % v/v                   |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 5.6                        |

10

## Formulación 23:

| Ingredientes                  | Cantidad en porcentaje (%) |
|-------------------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem          | 1.25 % p/v                 |
| Lauril sulfato de sodio (SLS) | 2 % p/v                    |
| Glicerol                      | 20 % v/v                   |
| Propilenglicol                | c.s.p. 100 %               |
| pH                            | 5.3                        |

15

20

## Formulación 24:

| Ingredientes         | Cantidad en porcentaje (%) |
|----------------------|----------------------------|
| Tartrato de zolpidem | 2.5 % p/v                  |
| Etanol               | 10 % v/v                   |
| Glicerol             | 25 % v/v                   |
| Propilenglicol       | c.s.p. 100 %               |
| pH                   | 5.2                        |

25

30

En la formulación pueden añadirse ingredientes adyuvantes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, etc.

Todas las soluciones preparadas de acuerdo con la presente invención están en forma de soluciones transparentes y resultaron ser estables durante todo su período de caducidad.

35

Las soluciones estables no acuosas de la presente invención son adecuadas para la administración por vía oromucosa (a través de la mucosa oral).

Sin limitarse a ningún proceso particular o secuencia de adición de ingredientes, la solución de la presente invención se prepara usando los procesos conocidos en la técnica.

Estudio farmacocinético comparativo:

5 Los ejemplos desvelados anteriormente son representativos de las formulaciones abarcadas en la presente invención. El alcance de la presente invención no se limita a ninguno de estos ejemplos. Todas las formulaciones abarcadas en el alcance de la presente invención también proporcionan las características ventajosas proporcionadas por estas formulaciones representativas de la presente invención.

10 Se realizó un estudio farmacocinético comparativo cruzado de la formulación de la presente invención (Formulación 1 y 2) con las formulaciones disponibles en el mercado (Formulación comparativa 3 - Zolpimist) después de la administración de una dosis única en conejos blancos macho de Nueva Zelanda para comparar la farmacocinética de Zolpidem después de la administración bucal o sublingual. Se administró a los conejos una dosis equivalente a 10 mg de dosis humana (0.52 mg/kg en peso) por vía bucal o sublingual. El  
15 muestreo se realizó en diferentes puntos temporales, tal como antes de la dosis, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h y 3 h después de la dosis en cada período de estudio. Las muestras de plasma se analizaron para la cuantificación de Zolpidem usando un método validado de CL-EM/EM. El análisis farmacocinético se realizó usando la herramienta de análisis no compartimental del software validado Phoenix WinNonlin® y se obtuvieron los  
20 valores de  $T_{\text{máx}}$ ,  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-3 \text{ h}}$ . El análisis estadístico se realizó mediante el método ANOVA a  $p < 0.05$  usando el software SAS®.

Resultados: Entre todas las formulaciones sometidas a ensayo, la Formulación 1 proporcionó el  $T_{\text{máx}}$  más corto, de aproximadamente 5 minutos. Se encontró que la diferencia entre el  $T_{\text{máx}}$  de las Formulaciones 1 y 2 era estadísticamente insignificante. La Formulación  
25 comparativa 3 dio como resultado el  $T_{\text{máx}}$  de 20 minutos. Se encontró que la diferencia entre el  $T_{\text{máx}}$  de la Formulación 1 y 2 con la Formulación comparativa 3 era estadísticamente significativa. No se observó ninguna diferencia significativa en los valores de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-3 \text{ h}}$  entre las formulaciones sometidas a ensayo.

Las formulaciones de la técnica anterior no consiguen proporcionar una concentración  
30 mayor de fármaco en una forma farmacéutica líquida oromucosal estable, no acuosa, y, al mismo tiempo, usar una proporción mínima de potenciador de la penetración y, sin embargo, conseguir una penetración transmucosa potenciada del fármaco.

Por el contrario, la presente formulación proporciona una forma farmacéutica estable, líquida, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el fármaco no solo  
35 permanece en estado totalmente solubilizado, sino que también permanece estable durante todo el período de caducidad de las soluciones y consigue una penetración transmucosa

rápida del fármaco. La solución líquida no acuosa de la presente invención no solo proporciona una solución estable con una concentración deseable del fármaco, sino que sorprendentemente da como resultado un inicio de acción significativamente rápido debido a una penetración transmucosa más rápida del fármaco. Sorprendentemente, la presente invención proporciona la ventaja anterior minimizando la cantidad de potenciador o potenciadores de la penetración en la solución.

La presente invención ha descubierto sorprendentemente que la solución oromucosal estable no acuosa, de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio que comprende del 0.5 al 10 % p/v de Zolpidem o su sal farmacéuticamente aceptable, un potenciador de la penetración y un disolvente no acuoso en el intervalo de pH de 5 a 9 proporciona una penetración transmucosa potenciada que conduce a un inicio de acción rápido. Preferentemente, el pH de la solución de la presente invención está en el intervalo de 6 a 9, más preferentemente el pH de la solución de la presente invención está en el intervalo de 7 a 9.

**RESUMEN**

5           La presente invención se refiere a una formulación oromucosal de Zolpidem o su sal  
farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del insomnio. La formulación minimiza la  
cantidad de potenciadores de la penetración y, sin embargo, proporcionan una penetración  
transmucosa rápida del fármaco. Esta formulación no solo proporciona una concentración  
deseada (del 0.5 % al 10.0 % p/v) del fármaco en forma de solución transparente, sino que  
10 también consigue una formulación estable durante todo el período de caducidad de al menos  
aproximadamente 2 años. El pH de la solución estable no acuosa de la presente invención  
está en el intervalo de 5 a 9, preferentemente de 6 a 9, más preferentemente de 7 a 9.

15

20

25

30

35