

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 469**

51 Int. Cl.:

A61P 25/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2005 PCT/GB2005/004147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2006 WO06046041**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2005 E 05798488 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 1807156**

54 Título: **Nuevas formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento del insomnio**

30 Prioridad:

27.10.2004 GB 0423800

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

27.04.2017

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)
BOX 303
751 05 UPPSALA, SE**

72 Inventor/es:

**PETTERSSON, ANDERS;
NYSTRÖM, CHRISTER y
BREDENBERG, SUSANNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 610 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevas formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento del insomnio

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas de rápida actuación que comprenden agentes hipnóticos de corta actuación que son útiles en el tratamiento a corto plazo del insomnio, tal como el insomnio transitorio.

El insomnio es un trastorno común caracterizado por la dificultad en la iniciación y/o el mantenimiento del sueño. El insomnio afecta periódicamente al 30 % de los adultos. Adicionalmente, más del 90 % de la población total tiene problemas con el sueño en algún punto durante sus vidas.

El sueño inadecuado perjudica la calidad de vida y la capacidad de funcionar de forma normal en un sentido general. Normalmente resulta en consecuencias adversas personales, médicas o psiquiátricas, además de aumentar el riesgo de accidentes.

El trastorno puede ser transitorio o crónico. Aunque los incidentes aislados de insomnio a corto plazo pueden provocarse, por ejemplo, por dolor, estrés o exposición a corto plazo a sustancias que se sabe que dificultan el sueño, muchos pacientes quienes padecen insomnio transitorio pueden experimentar el trastorno regular y/o periódicamente en una base a corto plazo.

En el tratamiento del insomnio a corto plazo, necesitan darse consideraciones a los efectos secundarios posibles del medicamento empleado, incluyendo cualquier dependencia a fármacos asociada. El médico también debe ser consciente del potencial de la absorción indeseable del fármaco que tiene lugar varias horas después de la administración, que puede dar lugar a una alerta disminuida y una función psicomotora dificultada durante la actividad normal el día siguiente. Con respecto a esto, donde sea posible, es importante exponer a los pacientes solamente al uso a corto plazo, o "bajo demanda", de la dosis eficaz más baja de cualquier fármaco particular.

El zolpidem (*N,N*-dimetil-2-(6-metil-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*α*]piridin-3-il)acetamida) es un sedante de corta actuación que se usa en el tratamiento a corto plazo del insomnio. El fármaco posee una corta vida media y no produce metabolitos activos. Parece actuar uniéndose al componente del receptor de benzodiazepina del complejo receptor de GABA y en consecuencia posee propiedades similares a las benzodiazepinas. Sin embargo, el zolpidem tiene la ventaja general de propiedades ansiolíticas, miorelajantes y convulsionantes mínimas.

Las formulaciones de zolpidem actualmente disponibles comprenden dosis de entre 5 y 10 mg del fármaco en forma de su sal de hemitartrato (véase, por ejemplo, British National Formulary, Volumen 48, páginas 174 y 175). Estas composiciones se administran oralmente, de forma típica antes de acostarse, y se desintegran rápidamente en el tracto gastrointestinal para proporcionar la absorción sistémica del fármaco.

Aunque el zolpidem se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, se informa que su biodisponibilidad es el 70 % siguiendo la administración oral. Las concentraciones pico en plasma se alcanzan típicamente de esta manera entre 1 y 5 horas de la administración oral usando las formulaciones actuales.

En vista de esto, la aparición de la acción puede retrasarse en muchos pacientes, dando lugar a una carencia frustrante de sueño "bajo demanda", además, en muchos casos, a efectos residuales indeseables (tales como aquellos mencionados anteriormente en el presente documento) el día siguiente. Igualmente importante, en vista del metabolismo de primer paso y/o pre-sistémico que se conecta típicamente con la administración oral, el uso de formulaciones de zolpidem actualmente comercializadas se caracteriza por una variabilidad inter- e intra-individual en términos tanto de aparición de la acción como de efectos residuales (véase, por ejemplo, Holm y col., *Drugs* (2000) 59, 865; Darcourt y col., *J. Pharmacol.*, (1999) 13, 81; Terzano y col., *Drug Safety* (2003) 26, 261; Salvà y Costa, *Clin. Pharmacokinet.* (1995) 29, 142; Drover y col., *Clin. Ther.* (2000) 22, 1443; y "Guidance for Industry; Labelling Guidance for Zolpidem Tablets", US Department of Health and Human Service (1997)).

De esta manera, hay una clara necesidad clínica insatisfecha de una formulación mejorada que comprende un agente hipnótico de corta actuación, tal como zolpidem, que muestra, de forma constante, una aparición de la acción más rápida y preferentemente casi instantánea (por ejemplo en minutos en lugar de en horas), así como menores efectos residuales el día después.

Se ha descrito recientemente una forma de dosificación oral bifásica que comprende zolpidem entre otras en la patente de EE.UU. n.º 6.514.531 B1. Este sistema proporciona una fase de liberación inmediata para inducir el sueño tan rápido como sea posible con las formulaciones comerciales existentes. Esto se sigue por una fase de liberación controlada con el objeto de mantener el sueño tras la inducción. Otros comprimidos bifásicos que comprenden zolpidem se describen en la solicitud de patente europea EP 1 260 216 A1.

La patente de EE.UU. n.º 6.638.535 B2 y el documento WO 00/33835 también desvela gránulos de liberación sostenida que comprenden agentes hipnóticos de corta actuación, tales como zolpidem, zopiclona y zaleplona que proporcionan una liberación *in vitro* de menos del 60 % del ingrediente activo en los 5 primeros minutos del ensayo *in vitro*.

La solicitud de patente internacional WO 00/16750 desvela un sistema de transporte de fármacos para el tratamiento de trastornos agudos por administración mucosa, en el que el ingrediente activo está en forma microparticulada y se adhiere a la superficie de partículas de vehículo más grandes en presencia de un agente que promueve la bioadhesión y/o la mucoadhesión.

- 5 La solicitud de patente internacional WO 03/059349 desvela formas de dosificación oral que comprenden entre otros zolpidem, además de un potenciador de la solubilidad (por ejemplo un tensioactivo) y un agente de esferonización (por ejemplo un monoglicérido destilado).

El experto en la materia esperaría que la administración transmucosa de un ingrediente activo a través de la mucosa pulmonar, nasal u oral (por ejemplo administración sublingual) daría lugar a una velocidad de absorción potenciada de ese principio en plasma (en comparación con una formulación oral), y de esta manera daría como resultado una biodisponibilidad vastamente aumentada a una etapa temprana siguiendo a la administración. En el tratamiento del insomnio con un agente hipnótico de corta actuación tal como zolpidem, tal como una velocidad de absorción potenciada se esperaría que diera lugar a problemas de seguridad posibles en pacientes que son sensibles al fármaco, dando lugar posiblemente a efectos farmacológicos indeseables, tales como una aparición más rápida del sueño que es conveniente (por ejemplo, preparándose para dormir; véase, por ejemplo col. 2, líneas 9 a 18 del documento US 6.638.532 B2). Además, el experto en la materia también esperaría que una absorción rápida tal comprometa la duración de la acción del fármaco relevante, y de esta manera la capacidad de mantener el sueño durante la noche, especialmente dado que se sabe que los compuestos de corta actuación se eliminan rápidamente del plasma (véase, por ejemplo, col. 2, líneas 19 a 31 del documento US 6.638.535 B2).

- 20 Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la inducción (y el mantenimiento) del sueño segura y confiable "bajo demanda" puede proporcionarse a modo de una formulación como se describe a continuación en el presente documento.

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica adecuada para la administración transmucosa que comprende un fármaco hipnótico de corta actuación, cuya formulación proporciona una concentración de plasma medible de ese fármaco en 10 minutos de administración.

La medición de la concentración del fármaco en plasma puede lograrse mediante técnicas que se conocen bien en la técnica, por ejemplo como se describe a continuación en el presente documento.

Sin embargo, como una guía, los presentes inventores han descubierto que las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa son capaces de proporcionar una concentración en plasma medible de fármaco en 10 minutos de la administración si, cuando se mide en un aparato de disolución (paleta) *in vitro* convencional de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, usando un tampón fosfato a pH 6,8 (USP) como medio de disolución, al menos el 50 % del principio activo se libera en 5 minutos, preferentemente en 4 minutos, por ejemplo en 3, o incluso 2, minutos. Por el término "liberado" se entiende que el principio activo se libera de la formulación y se disuelve en el medio de disolución.

35 Los presentes inventores han descubierto que las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar las primeras concentraciones medibles de fármaco en plasma con un grado sorprendente de consistencia, que se expresa como el coeficiente de variación (CV; una medida estadística de la desviación de una variable de su media) para el momento de la primera concentración en plasma medible. Los valores de CV observados pueden ser menores del 50 %, por ejemplo menores del 40 % para esta variable.

40 De esta manera, ya que las formulaciones de acuerdo con la presente invención proporcionan consistentemente concentraciones en plasma medibles de fármaco en 10 minutos son eficientemente capaces de proporcionar la inducción del sueño consistente "bajo demanda".

Se describe además en el presente documento una formulación transmucosa capaz de proporcionar sueño bajo demanda, cuya formulación comprende un fármaco hipnótico de corta actuación.

45 Por "sueño bajo demanda", los presentes inventores incluyen que la formulación induce de forma consistente el sueño, es decir, en al menos un 90 % de los casos (en una base de intra- y/o inter-pacientes), en 60 minutos, preferentemente en 45 minutos, más preferentemente en 30 minutos y especialmente en 20 (por ejemplo 15) minutos.

50 Los presentes inventores también han descubierto, sorprendentemente, que las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar velocidades de absorción del fármaco siguiendo a la administración que no son sustancialmente diferentes de aquellas que se observan en formulaciones orales actualmente disponibles. En vista de esto, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de reducir o prevenir la aparición inconvenientemente rápida del sueño, u otros efectos farmacológicos indeseables que pueden asociarse a la rápida absorción, por ejemplo, en pacientes que son particularmente sensibles al fármaco relevante, como se analiza anteriormente en el presente documento.

Con respecto a esto, también se proporciona una formulación transmucosa adecuada para proporcionar sueño bajo demanda, cuya formulación comprende un fármaco hipnótico de corta actuación, en la que la formulación proporciona una diferencia de tiempo entre la concentración de plasma:

- 5 (a) la primera medible; y
(b) la máxima medida

de fármaco siguiendo la administración de la formulación, cuya diferencia de tiempo está dentro del intervalo de aproximadamente 50 minutos a aproximadamente 250 minutos, preferentemente de aproximadamente 55 minutos a aproximadamente 230 minutos, más preferentemente de aproximadamente 70 minutos a aproximadamente 180 minutos y particularmente de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 minutos.

10 Igualmente sorprendente, los presentes inventores han descubierto que las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar niveles de fármaco en un tiempo apropiado después de la administración y siguiendo la inducción del sueño que no son sustancialmente diferentes de aquellos que se observan en las formulaciones orales actualmente disponibles. En vista de esto, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de mantener un sueño inducido por fármacos a lo largo de toda la noche.

15 Con respecto a esto, se proporciona también una formulación transmucosa adecuada para proporcionar el sueño bajo demanda, cuya formulación comprende un fármaco hipnótico de corta actuación, en la que la formulación proporciona una concentración en plasma del fármaco que es capaz de mantener el sueño al menos aproximadamente 3 horas después de la administración de la formulación, preferentemente al menos aproximadamente 4 horas, más preferentemente al menos aproximadamente 5 horas y particularmente al menos aproximadamente 6 horas, después de la administración. En pacientes adultos de otra manera sanos por debajo de la edad de 60, las concentraciones en plasma de fármaco que son capaces de mantener el sueño están por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 ng/ml de plasma, por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 ng/ml, tal como de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 ng/ml.

25 Adicionalmente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar niveles de fármaco en un tiempo apropiado después de la administración que no dan lugar a los efectos residuales indeseables mencionados anteriormente en el presente documento el día siguiente.

30 Con respecto a esto, también se proporciona una formulación transmucosa adecuada para proporcionar el sueño bajo demanda, cuya formulación comprende un fármaco hipnótico de corta actuación, en el que la formulación proporciona una concentración en plasma del fármaco que no da como resultado un estado de alerta disminuido y/o una disminución de la función psicomotora en un paciente siguiendo el sueño al menos aproximadamente 8 horas, tal como aproximadamente 7 horas después de la administración. En pacientes adultos de otra manera sanos por debajo de la edad de 60, las concentraciones en plasma de fármaco que no son capaces de producir tales efectos, cuyos efectos pueden ser objetivos /es decir, medibles por algún ensayo o marcador) o subjetivos (es decir el sujeto da una indicación de, o siente, tales efectos), son por, ejemplo, menos de aproximadamente 40 ng/ml de plasma, por ejemplo menos de aproximadamente 30 ng/ml, tales como menos de aproximadamente 25 ng/ml.

35 Se apreciará por el experto en la materia que los intervalos de concentración en plasma anteriormente mencionados de ingrediente activo son ejemplares del caso medio y probablemente varíen con la gravedad del insomnio que ha de tratarse, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular a tratarse. Puede haber, por supuesto, casos individuales donde las concentraciones en plasma que están fuera de los intervalos especificados anteriormente pueden dar lugar a los efectos citados, y tales están dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, para niños o pacientes de edad avanzada, los intervalos de concentración en plasma anteriormente mencionados pueden ser aproximadamente la mitad para producir (o no producir) el efecto relevante.

El transporte de fármaco transmucoso se proporciona sobre la mucosa oral.

45 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención están en forma de comprimidos sublinguales. Los comprimidos sublinguales que proporcionan sueño bajo demanda pueden prepararse como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

De acuerdo con la presente invención se proporciona una formulación en comprimido sublingual que es adecuada para proporcionar sueño bajo demanda, cuya formulación comprende:

- 50 (a) micropartículas de un fármaco hipnótico de corta actuación; y
(b) partículas de un agente promotor de la mucoadhesión,

cuyas partículas de componentes (a) y (b) se presenta cada una, al menos en parte, sobre las superficies de partículas de vehículo más grandes, y en las que la dosis de fármaco por comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12 mg.

55

- 5 Estará claro para el experto en la materia que las formulaciones de acuerdo con la presente invención comprenderán una cantidad farmacológicamente eficaz de fármaco hipnótico de corta actuación (es decir, el principio "activo" de la formulación). La frase "cantidad farmacológicamente eficaz" se refiere a una cantidad de principio activo, que es capaz de conferir el efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, bien administrado solo o en combinación con otro principio activo. Un efecto tal puede ser objetivo (es decir medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir el sujeto da una indicación de, o siente, un efecto).
- 10 Los fármacos hipnóticos de corta actuación que pueden emplearse en formulaciones de acuerdo con la presente invención incluyen zopiclona, zaleplona, indeplona o, preferentemente, zolpidem, y sales farmacéuticamente aceptables de todos estos. También se incluyen formas diastereoméricas (por ejemplo enantioméricas), así como metabolitos activos, de estos compuestos/sales.
- 15 Las sales preferidas de zolpidem que pueden emplearse incluyen sales de clorhidrato, sales de metansulfonato, sales de tosilato, sales de fumarato, sales de sulfato y sales de tartrato, tales como el tartrato de hidrógeno o la sal de hemitartrato.
- 20 El ingrediente activo se presenta en forma de micropartículas, preferentemente con un diámetro medio basado en peso de entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , tal como aproximadamente 1 μm y aproximadamente 10 μm . La frase "diámetro medio basado en peso" se entenderá por el experto en la materia que incluye que el tamaño de partícula medio se caracteriza y se define a partir de una distribución de tamaño de partícula en peso, es decir una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en peso, como se obtiene por ejemplo tamizando.
- 25 Las micropartículas de ingredientes activos pueden prepararse por técnicas convencionales, tales como molienda, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, micronización, etc.
- La cantidad de principio activo que puede emplearse en un comprimido sublingual puede determinarse por el médico, o el experto en la materia, en relación a qué será lo más adecuado para un paciente individual. Esto es posible que varíe con la gravedad de la afección que ha de tratarse, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular a tratarse.
- 30 Las cantidades adecuadas de principio activo que pueden emplearse en formulaciones de comprimido pueden estar en el intervalo del 2 al 20 % basándose en el peso total de la formulación. Más preferentemente, las formulaciones pueden contener entre el 4 y el 17 % en peso de principio activo, y especialmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15 %.
- 35 Las formulaciones en comprimidos descritas en el presente documento comprenden uno o más agentes promotores de la mucoadhesión y pueden facilitar de esta manera la adhesión parcial o completa de los principios activos a una superficie biológica, tal como una membrana mucosa.
- En el contexto de la presente invención, los términos "mucoadhesivo" y "mucoadhesión" se refieren a la adhesión o la adherencia de una sustancia a una membrana mucosa dentro del cuerpo. El experto en la materia apreciará que las expresiones "mucoadhesión" y "bioadhesión" normalmente pueden usarse intercambiamente. Con respecto a esto, la presencia de un agente promotor de la mucoadhesión ayuda facilitando la adhesión completa o parcial de comprimidos sublinguales que comprenden el principio activo a la membrana mucosa bajo la lengua.
- 40 Puede usarse una diversidad de sustancias conocidas en la técnica como agentes promotores de la mucoadhesión, por ejemplo sustancias poliméricas, preferentemente con un peso molecular promedio (media en peso) por encima de 5.000. Se prefiere que tales materiales sean capaces de hincharse rápidamente cuando se ponen en contacto con agua y/o, más preferentemente, moco, y/o que sean sustancialmente insolubles en agua a temperatura ambiente y a presión atmosférica.
- 45 Los ejemplos de agentes promotores de mucoadhesión adecuados incluyen derivados de celulosa tales como goma de celulosa modificada y, más particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC); derivados de almidón tales como almidón modificado, glicolato de almidón sódico y, más particularmente, almidón moderadamente reticulado; polímeros acrílicos tales como carbómero y sus derivados (Policarbofilo, Carbopol®, etc.); polivinilpirrolidona; óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales tales como gelatina, alginato sódico, pectina; escleroglucano; goma xantana, goma guar; poli co-(éter metilvinílico/anhidrido maleico); y croscarmelosa (por ejemplo croscarmelosa sódica). Tales polímeros pueden reticularse. También pueden usarse combinaciones de dos o más polímeros bio/mucoadhesivos.
- 50 Las fuentes comerciales para los polímeros bio/mucoadhesivos representativos incluyen: copolímero acrílico Carbopol® (BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, OH, EE.UU.); HPMC (Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.); NEC (Natrosol; Hercules Inc., Wilmington, DE, EE.UU.); HPC (Klucel®; Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.); NaCMC (Hercules Inc. Wilmington, DE, EE.UU.); PEO (Aldrich Chemicals, EE.UU.); alginato sódico (Edward Mandell Co., Inc., Carmel, NY, EE.UU.); pectina (BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, EE.UU.); polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL®, BASF, Alemania, Poliplasdon XL®, Poliplasdon XL-10® and Poliplasdon INF-10®, ISP

Corp., EE.UU.); Ac-Di-Sol® (goma de celulosa modificada con una alta capacidad de hinchamiento; FMC Corp., EE.UU.); Actigum (Mero-Rousselot-Satia, Baupte, Francia); Satiaxana (Sanofi BioIndustries, París, Francia); Gantrez® (ISP, Milán, Italia); quitosano (Sigma, St Louis, MS, EE.UU.); y glicolato de almidón sódico (Primojel®, DMV International BV, Netherlands, Vivastar®, J. Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., Alemania, Explotab®, Roquette America, EE.UU.).

Sin embargo, los agentes promotores de la mucoadhesión preferidos que pueden emplearse en formulaciones en comprimidos sublinguales descritos en el presente documento incluyen carboximetilcelulosa sódica.

Las formas adecuadas de carboximetilcelulosa sódica incluyen carboximetilcelulosa sódica reticulada internamente, tal como croscarmelosa sódica NF (por ejemplo Ac-Di-Sol® (FMC Corp., EE.UU.)).

De forma adecuada, la cantidad de agente promotor de la mucoadhesión que está presente en una formulación en comprimidos puede estar en el intervalo del 0,1 al 25 %, tal como del 0,5 al 15 % y preferentemente del 1 al 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Un intervalo preferido es del 2 al 8 %, tal como de aproximadamente el 3,5 al 6,5 % (por ejemplo aproximadamente el 5 %) en peso.

Las formulaciones en comprimidos descritas en el presente documento pueden comprender uno o más agentes aglutinantes y/o desintegrantes o "desintegrantes". Un aglutinante puede definirse como cualquier material que se capaz de actuar como un potenciador de la formación de enlaces, facilitando la compresión de la masa en polvo en compactos coherentes.

Un desintegrante puede definirse como cualquier material que es capaz de acelerar en un grado medible la desintegración/dispersión de una formulación en comprimidos, y en particular partículas de vehículo, como se define en el presente documento. Esto puede lograrse, por ejemplo, por el material que es capaz de hincharse y/o expandirse cuando se pone en contacto con agua y/o moco (por ejemplo, la saliva), provocando de esta manera que las formulaciones en comprimidos/partículas de vehículo se desintegren cuando se humedecen de esta manera.

Los desintegrantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón y almidón natural y los aglutinantes adecuados incluyen goma de celulosa y, particularmente, celulosa microcristalina.

Las formas preferidas de celulosa microcristalina incluyen celulosa microcristalina silicificada (una mezcla de celulosa microcristalina y una pequeña cantidad de dióxido de silicio coloidal), tal como ProSolv® (JRS Pharma, Alemania).

Si están presentes, los aglutinantes y/o los agentes desintegrantes se emplean preferentemente en una cantidad entre el 0,5 y el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Un intervalo preferido es del 1 al 8 % (por ejemplo el 5 %), tal como de aproximadamente el 2,0 a aproximadamente el 3,0 % (por ejemplo aproximadamente el 2,25 %) en peso.

Nótese que la carboximetilcelulosa sódica puede funcionar en formulaciones en comprimidos descritas en el presente documento tanto como agente promotor de la mucoadhesión como un agente desintegrante.

Preferentemente, las partículas de vehículo para usar en formulaciones en comprimidos descritas en el presente documento son de un tamaño que está entre aproximadamente 50 y aproximadamente 750 μm y preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600 μm , tal como entre aproximadamente 150 μm y aproximadamente 400 μm (por ejemplo aproximadamente 200 μm). Los materiales de partículas de vehículo adecuados incluyen carbohidratos, por ejemplo azúcar, manitol y lactosa; sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables tales como cloruro sódico, fosfato cálcico, hidrato de fosfato dicálcico, dehidrato de fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, carbonato cálcico y sulfato de bario; polímeros, tales como celulosa microcristalina, celulosa y polivinilpirrolidona reticulada; o mezclas de los mismos. Se prefiere que el material de partícula de vehículo comprenda una sustancia farmacéuticamente aceptable que sea adecuadamente soluble en agua (por ejemplo muestra una solubilidad mayor de 0,01 g/ml a temperatura ambiente y a presión atmosférica). Los materiales preferidos incluyen de esta manera alcoholes de azúcares y/o azúcares, tales como manitol y lactosa, o sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro sódico.

Los materiales de partículas de vehículo preferidos incluyen manitol, tales como manitol granulado (Pearlitol 400 DC; Roquette, Francia) y manitol pulverizado (Parteck M200; Merck, Alemania).

Las partículas de vehículo comprenden preferentemente una cantidad de entre el 50 y el 95 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Un intervalo preferido es del 60 al 90 %, tal como del 65 al 85 % (por ejemplo entre aproximadamente el 70 y aproximadamente el 85 %) en peso.

Se prefiere que los tamaños relativos y las cantidades de las partículas de principio activo y las partículas de vehículo que se emplean sean suficientes para asegurar que las partículas de vehículo puedan cubrirse al menos aproximadamente un 90 % por el principio activo, por ejemplo cubrirse al menos aproximadamente el 100 % y hasta aproximadamente el 200 % (por ejemplo entre aproximadamente el 130 % y aproximadamente el 180 %). El experto en la materia apreciará en este contexto que "100 % de cobertura" de las partículas de vehículo por el principio

- activo significa que los tamaños de partícula relativos y las cantidades de las partículas relevantes que se emplean son suficientes para asegurar que el área superficial entera de cada partícula de vehículo podría cubrirse por las partículas del principio activo a pesar de que otros ingredientes (por ejemplo agente promotor de la mucoadhesión) también pueden estar presentes en una formulación en comprimidos. Obviamente, si se emplean tales otros ingredientes, entonces el grado real de cobertura de las partículas de vehículo puede ser menor que las cantidades especificadas anteriormente. Cobertura del 200 % significa que hay partículas suficientes de principio activo para cubrir las superficies de las partículas de vehículo dos veces por encima, a pesar de la presencia de otros ingredientes.
- Es sorprendente que tales formulaciones en comprimidos con más del 90 % de cobertura teórica sean eficaces. Basándose en el conocimiento actual, el experto en la materia entenderá que, para asegurar la rápida disolución, sería importante asegurar que los tamaños relativos/cantidades de principio activo/partículas de vehículo sean suficientes para asegurar que el 70 % o menos de las superficies de los anteriores podrían cubrirse por los últimos.
- Las formulaciones en comprimidos pueden prepararse mediante técnicas convencionales, usando equipo convencional conocido por el experto en la materia.
- Los principios activos y otros constituyentes esenciales mencionados anteriormente en el presente documento pueden combinarse con aditivos farmacéuticos convencionales y/o excipientes usados en la técnica para tales preparaciones y en lo sucesivo preferentemente comprimirlos/compactarlos directamente en comprimidos (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volumen 1, 2a Edición, Lieberman y col (eds.), Marcel Dekker, Nueva York y Basel (1989) p. 354-356 y los documentos citados en los mismos).
- Los aditivos y/o excipientes adicionales adecuados pueden comprender de esta manera:
- (a) tensioactivos o agentes humectantes, que pueden potenciar la hidratación del principio activo y de las partículas de vehículo, dando como resultado la iniciación más rápida tanto de mucoadhesión como de disolución. Si está presente, el tensioactivo debe proporcionarse en una forma finamente dispersada y mezclarse íntimamente con los principios activos. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato sódico, polisorbatos, sales de ácidos biliares y mezclas de los mismos. Si están presentes, el tensioactivo puede comprender entre el 0,3 y el 5 % en peso basándose en el peso total de la formulación en comprimidos y preferentemente entre el 0,5 y el 3 % en peso;
 - (b) lubricantes (tales como estearil fumarato sódico o, preferentemente, estearato magnésico). Cuando se emplea un lubricante debe usarse en cantidades muy pequeñas (por ejemplo hasta aproximadamente el 3 % y preferentemente hasta el 2 %, en peso basándose en el peso total de la formulación del comprimido);
 - (c) saborizantes (por ejemplo, limón, mentol o preferentemente, polvo de menta), edulcorantes (por ejemplo neohesperidina) y colorantes; y/o
 - (d) otros ingredientes, tales como agentes de transporte, conservantes y agentes deslizantes.
- Los diversos ingredientes pueden secarse mezclados juntos de diferentes formas durante un tiempo suficiente para producir una mezcla. Esto resulta en partículas discretas de fármaco y otros excipientes relevantes, en particular el agente promotor de la mucoadhesión, presentándose en, y/o adheridas a, las superficies de las partículas de vehículo. El equipo de mezcla convencional puede usarse con este respecto. El periodo de tiempo de mezcla probablemente varíe de acuerdo con el equipo usado.
- El equipo de compactación adecuado incluye máquinas de compresión convencionales, tales como la Kilian SP300 o la Korsch EK0.
- Independientemente de lo anterior, la formulación en comprimido debe estar esencialmente libre (por ejemplo, menos del 20 % en peso basándose en el peso total de la formulación) de agua. Será evidente para el experto en la materia que la hidratación "prematura" disminuirá dramáticamente las propiedades promotoras de la mucoadhesión de una formulación en comprimido y puede dar como resultado la disolución prematura del principio activo.
- Los pesos del comprimido sublingual final están en el intervalo de 30 a 400 mg, tales como de 50 a 200 mg, por ejemplo de 60 a 180 mg, más preferentemente entre aproximadamente 70 y aproximadamente 160 mg. Los diámetros de comprimidos finales adecuados están en el intervalo de 4 a 10 mm, por ejemplo de 5 a 9 mm, y más preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 mm. Un peso de comprimido preferido es aproximadamente 80 mg y un diámetro de comprimido preferido es aproximadamente 6 mm.
- Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplea en el presente documento en el contexto de concentraciones (por ejemplo de fármaco en plasma), escalas de tiempo (por ejemplo liberación de fármaco *in vitro* y concentraciones en plasma de fármaco medidas/medibles), dimensiones (por ejemplo tamaños de partícula y de comprimido), cobertura de la superficie (por ejemplo de partículas de vehículo por el principio activo) y cantidades (por ejemplo dosis absolutas de principio activo y cantidades relativas de constituyentes individuales), se apreciará que tales variables sean aproximadas y como tal puedan variar \pm un 10 %, por ejemplo \pm un 5 %, a partir de los números especificados en el presente documento.

Las formulaciones en comprimidos descritas en el presente documento pueden administrarse sublingualmente a modo de medios de dosificación apropiados conocidos por el experto en la materia. Un comprimido sublingual puede colocarse bajo la lengua y los principios activos adsorberse a través de la membrana mucosa circundante.

5 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento del insomnio y particularmente el insomnio transitorio. De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una formulación de acuerdo con la presente invención para usar en un procedimiento de tratamiento del insomnio que comprende la administración de una formulación tal a una persona que padece, o que es susceptible a, una afección tal.

10 Para evitar la duda, por "tratamiento" los presentes inventores incluyen el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o la diagnosis, de una afección.

15 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención son fáciles y baratas de fabricar y permiten consistentemente la toma rápida del principio activo a través de la mucosa oral. Esto permite el sueño "bajo demanda", que se consigue después de acostarse, siguiendo una interrupción del sueño o en otras situaciones cuando se desea la rápida inducción del sueño. Más útilmente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar este efecto, mientras que al mismo tiempo se reduce o se previene la aparición inconvenientemente rápida del sueño en, por ejemplo, pacientes que son particularmente sensibles al fármaco relevante.

20 Adicionalmente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención son capaces de mantener un sueño inducido por fármacos a lo largo de toda la noche, mientras que al mismo tiempo se prevengan o se reduzcan los efectos residuales posteriores al sueño mencionados anteriormente en el presente documento.

Finalmente, la presente invención permite que se logren estos efectos sorprendentes de manera altamente consistente, en los que las variaciones inter- e intra-individuales se reducen significativamente o se eliminan, proporcionando al médico y al usuario final una forma de dosificación que es capaz de proporcionar un sueño mucho más confiable, tanto en términos de inducción como de duración.

25 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden tener también la ventaja de que puedan prepararse usando los procedimientos de procesamiento farmacéutico establecidos y empleando materiales que se aprueba para usar en alimentos o productos farmacéuticos o de estado regulador similar.

30 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden tener también la ventaja de que puedan ser más eficientes que, ser menos tóxicos que, ser más potentes que, producir menores efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que y/o tener un mejor perfil farmacocinético que y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre, formulaciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para el uso en el tratamiento del insomnio o de otra manera.

35 La presente invención se ilustra a modo de los siguientes ejemplos con referencia a la Figura 1, que muestra una comparación de concentraciones en plasma de zolpidem producidos a modo de dos formulaciones en comprimidos sublinguales de acuerdo con la presente invención frente a la formulación oral disponible en el mercado.

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos sublinguales

Los comprimidos sublinguales que comprenden 5 mg y 10 mg de hemitartrato de zolpidem se prepararon como sigue.

40 El hemitartrato de zolpidem (Boehringer Ingelheim, Alemania) se molió en primer lugar durante 20 minutos en un molino de bolas.

El principio activo se pesó después de forma precisa, junto con los otros excipientes (véase a continuación), en proporciones apropiadas que permitirían la producción de comprimidos con las cantidades absolutas de diversos ingredientes mencionados a continuación.

45 Las cantidades pre-pesadas de hemitartrato de zolpidem y manitol (Parteck M200; Merck, Alemania) se mezclaron después en un mezclador Turbula durante 96 horas. Después, se añadieron las cantidades pre-pesadas de celulosa microcristalina silicificada (ProSolv®; JRS Pharma, Alemania), carboximetilcelulosa sódica (Croscarmelosa sódica NF; Ac-Di-Sol®; FMC Corp., EE.UU.), Neohesperidina DC (Exquim, España) y polvo de menta (Finnenich, Alemania) y la mezcla se continuó durante 30 minutos. Finalmente, una cantidad pre-pesada de estearato magnésico (Peter Greven, Países Bajos) se añadió y se continuó la mezcla durante otros 2 minutos.

La mezcla en polvo se compactó después usando una prensa de troqueles única (Korsch EK0) con punzones planos de borde biselado de 6 mm, para producir comprimidos de un peso total de 80 mg.

Las cantidades absolutas de ingredientes individuales se presentan en la tabla a continuación.

Se emplearon controles del procedimiento (peso del comprimido, resistencia a la trituration, friabilidad y tiempo de desintegración), extrayéndose las muestras de ensayo a lo largo de todo el procedimiento de formación de comprimidos. Los comprimidos se envasaron y se etiquetaron para usar en el Ejemplo 2.

Ingrediente	Comprimido de 5 mg	Comprimido de 10 mg
	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
hemitartrato de zolpidem	5,00	10,00
manitol	65,00	60,00
celulosa microcristalina silicificada	1,80	1,80
carboximetilcelulosa sódica	4,00	4,00
neohesperidina	0,20	0,20
polvo de menta	3,00	3,00
estearato magnésico	1,00	1,00
Peso total del comprimido	80,00	80,00

5 Ejemplo 2

Estudio clínico

Se ideó un estudio de centro único cruzado con tres periodos aleatorizados para evaluar el perfil farmacocinético de comprimidos sublinguales de 5 mg y 10 mg de zolpidem preparados como en el Ejemplo 1 anterior, en comparación con una formulación de zolpidem oral (Stilnoct® 10 mg; Sanofi-Synthelabo, Francia).

- 10 La prueba fue un estudio farmacocinético en voluntarios masculinos y femeninos sanos para ensayar la proporcionalidad de la dosis entre las dos formulaciones en comprimidos sublinguales. Los perfiles farmacocinéticos se evaluaron centrándose en la biodisponibilidad y el tiempo y la velocidad de absorción. El estudio también incluyó una evaluación subjetiva de la eficiencia, es decir, el grado de sedación percibido por los sujetos.

En este estudio se usaron 18 sujetos sanos de edad entre 18 y 40.

- 15 Se dio cada una de las tres formulaciones a cada uno de los 18 voluntarios, en un orden aleatorio, en tres visitas al centro de estudio (en lo sucesivo "Visitas 1, 2 y 3"). Las visitas 1 y 2 se siguieron de un periodo de lavado de al menos 2 días.

- 20 En una visita de pre-estudio, los sujetos se sometieron a una examinación clínica completa para evaluar la historia médica, se sometieron a examinación física, con exploraciones rutinarias de hematología, química clínica, fármacos y alcohol. Esta visita de pre-estudio se llevó a cabo no más de 14 días antes de la Visita 1.

- 25 Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de zolpidem en plasma se recolectaron en 14 ocasiones en cada día de estudio. Las muestras se recogieron inmediatamente antes de la administración a intervalos de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 480 y 600 minutos en lo sucesivo. Se siguieron los parámetros de tolerabilidad y seguridad durante el día de estudio. Las puntuaciones de sedación clasificadas por los sujetos por escalas análogas visuales se evaluaron durante cada día de estudio.

Una visita de seguimiento de seguridad, que incluyó una examinación física, con exploraciones rutinarias de hematología y química clínica se realizó no más de 10 días después de la Visita 3.

Cualquiera de los siguientes se consideró un criterio de exclusión del estudio:

- 30 1. el sujeto tenía sobrepeso (es decir con un índice de masa corporal mayor de 30);
 2. el sujeto era fumador;
 3. si el sujeto había bebido alcohol durante las primeras 24 horas;
 4. si el sujeto mostró cualquier evidencia de abuso de drogas;
 5. si el sujeto había usado una medicación por prescripción en los 14 días previos;
 35 6. si, bajo el juicio del investigador, el sujeto mostró anomalías clínicamente significativas en la examinación de la exploración o en los resultados del ensayo de laboratorio; y
 7. si el sujeto era mujer y estaba embarazada, dando el pecho o si estaba en edad fértil y no estaba usando un anticonceptivo adecuado.

- 40 Los sujetos eran libres de discontinuar su participación en el estudio en cualquier momento. Un sujeto podría extraerse del estudio en cualquier momento bajo la discreción del investigador. Los sujetos se discontinuarían del estudio en el caso de, por ejemplo:

1. eventos adversos inaceptables;

2. incumplimiento con el protocolo del estudio; o
3. fallo al atender visitas de estudio.

Sin embargo, todos los sujetos completaron el estudio de acuerdo con el protocolo y ninguno de los sujetos se reemplazó.

- 5 Cada sujeto recibió tres dosis únicas de cada una de las tres formulaciones. La enfermera del estudio se aseguró de que las formulaciones se administraron correctamente, administrándose los comprimidos sublinguales bajo la lengua manteniendo al sujeto en una posición supina durante al menos diez minutos. El comprimido oral se tragó.

- 10 Los sujetos elegibles confirmados se asignaron con un número de sujeto en un orden estrictamente consecutivo. Cada número de sujeto se aleatorizó a una de las seis posibles secuencias de tratamiento (3 x 2 x 1) de acuerdo con una lista de aleatorización generada por ordenador proporcionada por el estadístico del estudio. Tres sujetos se asignaron de esta manera a cada secuencia de tratamiento.

Para permitir el tiempo de 10 horas de muestreo de plasma sanguíneo, la administración de la formulación de fármaco de estudio tomó lugar aproximadamente en 0800 horas en la mañana de cada visita.

- 15 Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante toda la noche antes de cada visita. Tras la llegada a la clínica, los sujetos tuvieron un desayuno convencional, después del que se administró el fármaco de estudio. Las comidas convencionales se sirvieron durante el día de estudio, con la comida a las 1200 horas y la cena a las 1700 horas. Los sujetos tuvieron sus comidas después de tomar las muestras de sangre a 240 minutos y 480 minutos y nunca directamente antes del muestreo de sangre.

- 20 Las muestras de sangre (7 ml) se recogieron en tubos heparinizados Vacutainer®. Las muestras se mantuvieron en hielo y después se centrifugaron durante 10 minutos a 2000 x g. El plasma se transfirió a tubos de plástico marcados y se almacenaron a -20 °C antes del análisis. Las muestras de plasma congeladas se transportaron a Quintiles, Uppsala, Suecia, donde se midió la concentración de zolpidem en las muestras.

- 25 Las variables farmacocinéticas derivaron de la curva de tiempo de concentración en plasma de zolpidem. La variable farmacocinética primaria fue AUC_{0-t} , es decir, el área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma de zolpidem de 0 minutos a 600 minutos después de la administración del fármaco de estudio.

Para evaluar adicionalmente el perfil farmacocinético de las formulaciones de zolpidem sublinguales, las siguientes variables farmacocinéticas secundarias derivaron de la curva de tiempo de concentración en plasma.

- 30 (a) el área bajo la curva de 0 minutos se extrapoló al infinito ($AUC_{0-\infty}$);
 (b) concentración máxima en plasma (C_{max});
 (c) tiempo para la concentración máxima en plasma (t_{max});
 (d) vida media de la sustancia activa ($t_{1/2}$);
 (e) primera concentración en plasma medible ($C_{primera}$); y
 (f) tiempo para la primera concentración en plasma medible ($t_{primera}$).

- 35 La variable de eficiencia primaria se sometió a sedación clasificada por sujeto como se mide en un VAS. El VAS consistió en una escala no graduada de 100 mm entre los extremos “completamente despierto” y “prácticamente dormido”. Los sujetos rellenaron las escalas de sedación inmediatamente antes de la administración del fármaco de estudio a 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 480, 510, 540, 570 y 600 minutos más tarde. Si el sujeto se dormía, la enfermera del estudio anotó esto en la forma del informe del caso.

Las variables de seguridad incluían eventos adversos informados y evaluaciones de laboratorio.

- 40 La grabación de eventos adversos se realizó en cada visita de estudio y en la visita posterior al estudio. Los pacientes también eran libres de informar eventos adversos entre visitas. Los eventos adversos habían de registrarse informando de síntomas espontáneamente mencionados y mediante preguntas abiertas. El investigador y el personal médico/de laboratorio también se instruyeron para grabar cualquier evento adverso que observaran durante la investigación.

- 45 Las concentraciones de zolpidem en plasma se determinaron usando HPLC con detección de fluorescencia. Este procedimiento analítico es capaz de medir concentraciones de zolpidem en el plasma humano dentro del intervalo de 1,0 a 400 ng/ml. El zolpidem y un patrón interno de Trazodona se purificaron a partir de plasma humano con heparina por extracción en fase sólida usando cartuchos Bond Elute C_{18} , se aclararon con agua y se eluyeron con metanol. El eluato se inyectó en una columna de CL de fase inversa C_{18} (150 x 4,6 mm, 5 μ m) con una fase móvil compuesta por acetonitrilo:tampón fosfato potásico 50 mM a pH 6,0 (4:6, v/v) y se determinó por detección fluorescente (excitación a 254 nm y emisión a 400 nm).
- 50

El estudio se realizó de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Para asegurar el uso de terminología convencional y la recogida de datos precisos, coherentes, completos y confiables, el estudio estuvo precedido de una sesión de entrenamiento para el investigador y los enfermeros del

estudio.

El estudio se monitorizó regularmente por monitores externos designado por el patrocinador del estudio. Se realizó una verificación de la fuente de datos completa de todos los parámetros y las formas de informe del caso se recogieron en lo sucesivo del sitio del estudio. Se comprobó la precisión de los datos por lectura profunda, se metieron en una base de datos, se validaron y se analizaron por el patrocinador. Todas las correcciones y las adiciones se firmaron y se fecharon por el investigador.

Se analizaron el log de AUC y la AUC ajustada a dosis log usando el programa estadístico SAS PROC GLM (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.) con sujeto, tratamiento y periodo como variables de clase. Las diferencias entre tratamientos se dieron como intervalos de confianza del 90 %. La equivalencia y la proporcionalidad de dosis, respectivamente, se consideraron demostradas si el intervalo de confianza del 90 % para la diferencia entre tratamientos/dosis no excedía ± 20 % (o la relación estaba entre 0,80 y 1,25).

La calidad de la determinación de la concentración de zolpidem fue satisfactoria y dentro de los criterios de aceptación del control de calidad (QC por sus siglas en inglés) de \pm el 15 %. El límite inferior de cuantificación fue 1,00 ng/ml de zolpidem en el plasma humano. La exactitud media del ensayo como se determinó a partir del análisis de las muestras de QC estaba dentro de \pm el 10,0 %.

Resultados

Los datos farmacocinéticos para todos los sujetos se dan como valores medios en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos no compartimentales (media y DE) de zolpidem siguiendo la administración sublingual y oral (n = 18).			
Parámetro PK	Sublingual 5 mg	Sublingual 10 mg	Stilnoct®
AUC _{0-t} (min·ng/ml)	14913,8 (DE 6714,2)	30855,5 (DE 16682,5)	26879,1 (DE 14605,3)
AUC _{0-∞} (min·ng/ml)	16064,3 (DE 7770,4)	33466,2 (DE 16682,5)	30093,7 (DE 18976,9)
C _{primera} (ng/ml)	5,2 (DE 2,8)	8,7 (DE 5,8)	10,8 (DE 11,5)
t _{primera} (min)	6,4 (DE 2,3)	6,4 (DE 2,3)	47,5 (DE 34,6)
C _{max} (ng/ml)	50,0 (DE 20,8)	98,8 (DE 32,7)	90,6 (DE 35,1)
t _{máx} (min)	92,5 (DE 42,8)	122,5 (DE 58,3)	176,7 (DE 79,6)
t _{1/2} (h)	2,57 (DE 0,79)	2,56 (DE 0,82)	2,58 (DE 1,04)

Estos resultados demuestran una bioequivalencia entre el comprimido sublingual de 10 mg y Stilnoct® (10 mg) para AUC_{0-t}. Se estableció la dosis de proporcionalidad entre los comprimidos sublinguales de zolpidem de 5 mg y 10 mg para AUC_{0-t} ajustada a dosis.

Más sorprendentemente, el tiempo para la primera concentración en plasma medible (t_{primera}) y el tiempo para la concentración máxima en plasma (t_{máx}) son significativamente más cortos para el comprimido sublingual de 10 mg, en comparación con Stilnoct® (p<0,0001 y 0,0165, respectivamente). Véase también la Figura 1 con respecto a esto. La diferencia en la pendiente de las curvas de absorción es decir la velocidad de absorción, no es estadísticamente significativa (p = 0,478). Las velocidades de absorción medias se dan en la Tabla 2.

Tabla 2

Velocidad de absorción (pendiente de la fase de absorción de la curva de concentración-tiempo) por tratamiento, media (DE) (n = 18).		
Sublingual 5 mg	Sublingual 10 mg	Stilnoct® (10 mg)
0,0344 (0,0108)	0,0359 (0,0135)	0,0315 (0,0206)

La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación del zolpidem fue similar para los dos comprimidos sublinguales (2,57 y 2,56 horas, respectivamente), indicando que las cinéticas de eliminación son lineales. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en $t_{1/2}$ entre los dos comprimidos sublinguales y Stilnoct® (2,58 horas). Las velocidades de eliminación se dan en la Tabla 3.

5

Tabla 3

Velocidad de eliminación (pendiente de la fase de eliminación de la curva de concentración-tiempo) por tratamiento, media (DE) (n = 18).		
Sublingual 5 mg	Sublingual 10 mg	Stilnoct® (10 mg)
-0,0050 (0,0014)	-0,0052 (0,0021)	-0,0052 (0,0019)

Las puntuaciones de VAS de la sedación clasificadas por el sujeto se evaluaron y se compararon entre tratamientos. No se encontraron diferencias significativas en la eficiencia entre tratamientos. Sin embargo, después del ajuste para el periodo de los valores de VAS de línea de base (cambio desde la línea de base) había una diferencia significativamente estadística en el cambio del VAS medio a partir de la línea de base entre el comprimido sublingual de 10 mg y Stilnoct® en favor del primero ($p = 0,0062$).

10

El número de sujetos dormidos se observó durante diez horas siguiendo a la administración del fármaco de estudio. Con el comprimido sublingual de 10 mg, se durmieron más sujetos a 90 minutos que para Stilnoct®.

15

Para evaluar adicionalmente y comparar el sueño después de las diferentes administraciones del fármaco de estudio, se calcularon los siguientes valores:

- (a) primer tiempo de sueño (es decir latencia de sueño; media por tratamiento);
- (b) número total de episodios de sueño (es decir, el número total de episodios en 30 minutos de cualquier sujeto que estuviera durmiendo por tratamiento; hubo 377 episodios entre todos);
- (c) tiempo de sueño total (media por tratamiento).

20

Tabla 4

Variables adicionales del sueño (n = 18)			
Variable del sueño	Sublingual 5 mg	Sublingual 10 mg	Stilnoct® (10 mg)
Primer tiempo de sueño (media de min)	100,6 (39,6)	85,0 (31,3)	95,6 (38,3)
Número total de episodios de sueño (n/377 y %)	81/377 (21,5 %)	101/377 (26,8 %)	101/377 (26,8 %)
Tiempo de sueño total (media de min)	135,0 (70,7)	168,3 (74,3)	168,3 (98,8)

Para el comprimido sublingual de 10 mg y Stilnoct®, el tiempo de sueño total así como el número de episodios de sueño fueron similares, indicando que los sujetos durmieron igualmente en longitud y profundamente después de la administración de los dos fármacos de estudio. El primer tiempo de sueño, sin embargo, se dio más pronto para el comprimido sublingual de 10 mg, indicando que la aparición del efecto hipnótico es anterior para el zolpidem sublingual en comparación con la administración oral (véase la Tabla 4).

25

En términos de seguridad, no hubo eventos adversos inesperados o graves para ninguna de las medicaciones de estudio.

Conclusiones

Este estudio muestra que los comprimidos sublinguales de zolpidem (10 mg) son bioequivalentes a una formulación de zolpidem oral (Stilnoct®, 10 mg), con respecto a AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y $C_{máx}$. El análisis farmacocinético muestra además que el grado de absorción y biodisponibilidad de zolpidem era lineal a lo largo de todo el intervalo de dosis estudiado. Además, la velocidad de absorción inicial de zolpidem sublingual no está afectada por la dosis, que indica que el mismo tiempo de aparición del efecto puede esperarse para ambas dosis.

30

No había diferencias estadísticamente significativas entre dosis para el AUC ajustado a dosis y $C_{máx}$ y se estableció la proporcionalidad de la dosis de zolpidem sublingual de 5 mg y de 10 mg. El aumento lineal del AUC con la dosis aumentada proporciona una evidencia fuerte de un grado similar de absorción de zolpidem después de la administración sublingual de las dosis estudiadas en estos sujetos.

35

5 Se estableció la proporcionalidad de dosis del zolpidem sublingual (comprimidos de 5 mg y 10 mg), siendo $t_{primera}$ y $t_{máx}$ significativamente más cortos para el zolpidem sublingual. Esto demostró que se logra una absorción más temprana en el torrente sanguíneo en comparación con la administración oral. No hay diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de absorción de zolpidem sublingual y Stilnoct® de 10 mg, evaluado a partir de la fase de absorción de las curvas de tiempo-concentración en plasma.

La variabilidad menor inter- e intra-individual en los parámetros farmacocinéticos de zolpidem sublingual frente a zolpidem oral en voluntarios sanos, sugiere que el rendimiento *in vivo* del comprimido sublingual es mejor.

10 Hubo un gran número de sujetos que se durmieron más pronto después de la administración con comprimidos sublinguales de 10 mg, en comparación con los otros tratamientos de estudio. El tiempo de sueño total medio, así como el número de episodios de sueño fue similar después del tratamiento con comprimidos sublinguales de 10 mg y Stilnoct®.

Estos resultados indican que las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden ser capaces de proporcionar, de forma consistente, el sueño bajo demanda en pacientes con insomnio.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en comprimidos sublinguales, que es adecuada para la administración de un fármaco hipnótico de corta actuación a través de la mucosa oral, que comprende:
 - (a) micropartículas del fármaco hipnótico de corta actuación; y
 - (b) partículas de un agente promotor de la mucoadhesión,
- 5 partículas de los componentes (a) y (b) que se presentan cada una, al menos en parte, sobre las superficies de partículas de vehículo más grandes, y en las que la dosis de fármaco por comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mg.
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco es zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal es hemitartrato de zolpidem.
4. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las micropartículas tienen un diámetro medio basado en peso de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 μm .
- 15 5. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de fármaco está en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso.
6. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente promotor de la mucoadhesión es carboximetilcelulosa sódica.
7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la carboximetilcelulosa sódica es carboximetilcelulosa sódica reticulada internamente (croscarmelosa sódica).
- 20 8. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de agente promotor de la mucoadhesión que está presente está en el intervalo de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 6,5 % en peso.
9. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un aglutinante o un agente desintegrante.
- 25 10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el aglutinante es celulosa microcristalina.
11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada.
12. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la cantidad de aglutinante/agente desintegrante está en el intervalo de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 3,0 % en peso.
- 30 13. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el tamaño de las partículas de vehículo está en el intervalo de aproximadamente 150 a aproximadamente 400 μm .
14. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que las partículas de vehículo comprenden manitol.
- 35 15. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el manitol es manitol secado por pulverización.
16. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que las partículas de vehículo están presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 85 % en peso.
17. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que los tamaños relativos y las cantidades de las partículas de principio activo y las partículas de vehículo que se emplean son suficientes para asegurar que las partículas de vehículo pueden estar cubiertas al menos un 90 % por el principio activo.
- 40 18. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la cobertura de las partículas de vehículo por el principio activo está entre aproximadamente el 130 % y aproximadamente el 180 %.
19. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende además un lubricante.
- 45 20. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el lubricante es estearato magnésico.
21. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el peso del comprimido es aproximadamente 80 mg y el diámetro del comprimido es aproximadamente 6 mm.

22. Un procedimiento de preparación de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende mezclar en seco los ingredientes juntos para producir una mezcla, seguido de comprimir o compactar directamente la mezcla resultante en forma de comprimidos.
23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que:
- 5 (i) el fármaco se mezcla en primer lugar con las partículas de vehículo;
 - (ii) el agente promotor de la mucoadhesión y cualquier otro aditivo o ingrediente opcional (tal como un aglutinante o un agente desintegrante) se añaden después a la mezcla con mezcla continuada;
 - (iii) se añade después un lubricante a la mezcla con mezcla continuada; y
 - (iv) la compactación se lleva a cabo después en una prensa de un solo troquel.
- 10 24. Una formulación obtenible por un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23.
25. Uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.
26. Un uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el insomnio es insomnio transitorio.
- 15 27. Un uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para la fabricación de un medicamento para un procedimiento para proporcionar sueño bajo demanda, procedimiento que comprende la administración de una formulación tal a un paciente en necesidad de tal sueño.
- 20 28. Un uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para la fabricación de un medicamento para un procedimiento para reducir el nivel de variabilidad inter- y/o intra-paciente en la inducción del sueño y/o el mantenimiento en uno o más pacientes que reciben un fármaco hipnótico de corta actuación, procedimiento que comprende la administración de una formulación tal a dichos uno o más pacientes.
29. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para su uso en el tratamiento del insomnio.
30. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el insomnio es insomnio transitorio.
- 25 31. Una formulación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para la fabricación de un medicamento para un procedimiento para proporcionar sueño bajo demanda, procedimiento que comprende la administración de una formulación tal a un paciente en necesidad de tal sueño.
- 30 32. Una formulación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24, para la fabricación de un medicamento para un procedimiento para reducir el nivel de variabilidad inter- y/o intra-paciente en la inducción del sueño y/o el mantenimiento en uno o más pacientes que reciben un fármaco hipnótico de corta actuación, cuyo procedimiento comprende la administración de una formulación tal a dicho uno o más pacientes.

