

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 269**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2016 PCT/IN2016/050211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013678**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2016 E 16827382 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 3324971**

54 Título: **Composición de zolpidem y proceso de preparación de la misma**

30 Prioridad:

23.07.2015 IN 2793MU2015

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

22.10.2024

73 Titular/es:

**ATHENA PHARMACEUTIQUES SAS (100.0%)
Espace Arnold de Ville, 12 Rue Georges Blandon
78430 Louveciennes, FR**

72 Inventor/es:

**CHAUDHARI, MAHENDRA B.;
WADHWANI, JAGDISH S.;
CHAUDHARI, AMOL Y. y
KATE, SUJATA S.**

74 Agente/Representante:

MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

ES 2 983 269 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

Composición de zolpidem y proceso de preparación de la misma

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de zolpidem y al proceso de preparación de las mismas.

10 Antecedentes de la invención

10 Zolpidem es un sedante que es utilizado en el tratamiento del insomnio. Se ha demostrado que reduce la latencia del sueño, aumenta la duración del sueño y reduce los despertares nocturnos. Los comprimidos y los medicamentos de zolpidem han estado disponibles desde hace mucho tiempo; sin embargo, la desintegración de los comprimidos convencionales es mucho más lenta, lo que reduce la eficacia del medicamento. Además, debido
15 al sabor amargo de los comprimidos convencionales, los pacientes pueden tener problemas, particularmente los ancianos, los pacientes con una función de deglución alterada o los pacientes con una producción reducida de saliva. Por consiguiente, la ingesta oral de comprimidos convencionales es un proceso engorroso.

20 Además, se encuentran disponibles comprimidos de desintegración oral (ODT). Los ODT se diferencian de los comprimidos convencionales en que están diseñados para disolverse o desintegrarse en la cavidad bucal en lugar de tragarse enteros. Por consiguiente, se han desarrollado ODT de manera que el mismo medicamento pueda administrarse por vía oral de una manera sencilla y eficaz a niños, adultos y personas con problemas de deglución y afecciones similares. Incluso a un paciente que no sufre ninguna limitación para tragar le resultará mucho más fácil tomar un ODT en comparación con un comprimido convencional. Una razón adicional para usar un comprimido
25 de desintegración oral es la conveniencia de un comprimido que se puede tomar sin agua.

30 En vista de la facilidad de administración, los ODT tienen una tasa de desintegración rápida en comparación con los comprimidos convencionales. Sin embargo, las propiedades de desintegración rápida y la alta dureza de los comprimidos son generalmente propiedades contradictorias y, por lo tanto, los ODT causan astillas y grietas en los comprimidos cuando se dividen debido a una dureza insuficiente de los comprimidos y una alta friabilidad. Debido a la alta desintegración y la baja dureza, incluso se enfrentan problemas de agrietamiento o desintegración durante el curso de la producción y/o distribución.

35 Sin embargo, los ODT de zolpidem existentes utilizan tecnología efervescente para enmascarar el sabor. Además, también utilizan el procedimiento de granulación húmeda utilizando resinas de intercambio iónico para enmascarar el sabor. Como se usan en la presente memoria descriptiva, las resinas de intercambio iónico se usan para enmascarar el sabor de diversos fármacos mediante el uso de una técnica de granulación húmeda, en la que las resinas y los fármacos forman complejos en presencia de agua/disolvente.

40 Además, la preparación de las composiciones de zolpidem con sabor enmascarado convencionales requiere varios pasos y requiere el uso de uno o más agentes mucoadhesivos. Debido a estos problemas, el proceso para la fabricación de composiciones de zolpidem con sabor enmascarado se vuelve complejo y requiere de mucho tiempo.

45 Por consiguiente, lo que se requiere son composiciones de zolpidem que tengan excelentes propiedades de desintegración y disolución. Además, lo que se requiere es una composición de zolpidem con sabor enmascarado que pueda prepararse y administrarse fácilmente. Además, lo que se requiere es un proceso de preparación para composiciones de zolpidem que sea simple, que tenga confiabilidad en cuanto a uniformidad y que ahorre tiempo.

50 El documento de patente US 2005/0226925 A1 divulga composiciones para la administración de agentes hipnóticos a través de la mucosa oral y procedimientos de uso de las mismas. El documento de patente US 2007/0098788 A1 divulga composiciones hipnóticas distintas a las benzodiazepinas. El documento de patente US 2013/0143912 A1 divulga formulaciones de zolpidem sublinguales.

55 Sumario de la invención

El objeto de la invención es el establecido en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición de zolpidem, que comprende:

60 tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8, en el que la composición de zolpidem se puede obtener mediante mezcla en seco de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición de zolpidem, que comprende:

mezclar en seco tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8 para formar una mezcla seca con sabor enmascarado;
 5 mezclar pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante y un saborizante para formar una mezcla de sabores;
 mezclar la mezcla seca con sabor enmascarado y la mezcla de sabores para formar una mezcla intermedia;
 mezclar una mezcla intermedia con estearato de magnesio para formar gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem.

10 Las realizaciones preferentes se exponen en las reivindicaciones dependientes.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición de zolpidem, que comprende tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8 (no de acuerdo con la invención a menos que esté abarcado por las reivindicaciones). La composición de zolpidem puede comprender además pharmaburst B2,
 15 lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante, un saborizante y estearato de magnesio.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición de zolpidem. El proceso comprende: mezclar tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8 para formar una mezcla seca con sabor enmascarado; mezclar pharmaburst B2, lactosa monohidratada,
 20 dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante y un saborizante para formar una mezcla de sabores; mezclar la mezcla seca con sabor enmascarado y la mezcla de sabores para formar una mezcla intermedia; mezclar una mezcla intermedia con estearato de magnesio para formar gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem; y comprimir los gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem para formar un comprimido de desintegración oral sublingual (no de acuerdo con la invención a menos que esté abarcado por las
 25 reivindicaciones).

Breve descripción de los dibujos

30 Las ventajas y características de la presente invención se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones tomadas en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 ilustra un flujo de proceso para la preparación de una composición de zolpidem, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención; y
 35 La Figura 2 ilustra detalles de la preparación de la mezcla seca con sabor enmascarado del proceso de la Figura 1;
 La Figura 3 ilustra detalles de la preparación de la mezcla de sabores del proceso de la Figura 1;
 La Figura 4 ilustra detalles de la preparación de la mezcla intermedia del proceso de la Figura 1;
 La Figura 5 ilustra detalles de la preparación de gránulos del proceso de la Figura 1;
 40 La Figura 6 ilustra detalles de compresión de gránulos del proceso de la Figura 1 para formar un comprimido de desintegración oral sublingual; y
 La Figura 7 ilustra detalles del embalaje de un comprimido de desintegración oral sublingual.

Descripción detallada de la invención

45 Las realizaciones ejemplares que se describen en detalle en la presente memoria descriptiva con fines ilustrativos están sujetas a muchas variaciones en cuanto a estructura y diseño. Además, debe entenderse que la fraseología y terminología utilizadas en la presente memoria descriptiva tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitantes.

50 El uso de los términos "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y sus variaciones en la presente memoria descriptiva pretende abarcar los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales. Además, los términos "un/uno" y "una" en la presente memoria descriptiva no indican una limitación de cantidad, sino que más bien indican la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia.

55 La presente invención proporciona una composición de zolpidem y un proceso para la preparación de la misma. La composición de zolpidem de la presente invención tiene un enmascaramiento del sabor que se consigue únicamente mezclando físicamente el fármaco con una resina de intercambio iónico. Como se ilustra en la presente memoria descriptiva y se describe a continuación, la preparación de la composición de zolpidem con sabor enmascarado requiere menos etapas en comparación con las composiciones de zolpidem con sabor enmascarado convencionales. Además, el proceso de preparación de la presente invención emplea excipientes comprimibles directos sin el uso de ningún agente mucoadhesivo.

60 La composición de zolpidem se comprime aún más utilizando técnicas de compresión directa y está disponible como un comprimido de desintegración oral (ODT) sublingual. Dichas composiciones y ODT formados son formulaciones de dosis bajas (5 miligramos, 10 miligramos). Los ODT sublinguales tienen excelentes propiedades de disolución y desintegración y, por lo tanto, se dispersan muy rápidamente en la boca sin necesidad de agua.
 65

Estos ODT son muy útiles para pacientes geriátricos, pacientes con discapacidades mentales y pacientes con problemas de deglución.

5 La presente invención proporciona una composición de zolpidem que comprende: tartrato de zolpidem (fármaco) y polacrilina potásica (resina de intercambio iónico) en una relación en peso de 1:8.

La composición de zolpidem además comprende Pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante, un saborizante y estearato de magnesio.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el tartrato de zolpidem se utiliza ampliamente para el tratamiento de los problemas del sueño. El tartrato de zolpidem es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que es escasamente soluble en agua, alcohol y propilenglicol. Tal como se utiliza en la presente invención, el tartrato de zolpidem es obtenido de Aarti Drugs Ltd.

15 La polacrilina potásica es la resina de intercambio iónico empleada en la presente invención. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la polacrilina potásica es una resina de intercambio iónico utilizada en formulaciones farmacéuticas orales como desintegrante de comprimidos. Es una resina de intercambio catiónico débilmente ácida. Químicamente, es una sal potásica parcial de un copolímero de ácido metacrílico con divinilbenceno. Tal como se utiliza en la presente invención, la polacrilina potásica es obtenida de Corel Pharma Chem con el nombre comercial de Kyron T-134.

25 El Pharmaburst B2 es empleado en la presente invención como excipiente (diluyente) de coprocesamiento para la técnica de compresión directa. Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, la industria nutricional y farmacéutica utiliza el pharmaburst B2 en la producción de comprimidos de "disolución rápida". Pharmaburst B2 está compuesto de 85 por ciento de manitol, 10 por ciento de poliplasdon, 5 por ciento de sorbitol (un edulcorante) y menos del uno por ciento de siloide. Tal como se utiliza en la presente invención, el pharmaburst B2 es obtenido de SPI Pharma.

30 Además, como se usa en la presente memoria descriptiva, se usa lactosa monohidratada como segundo diluyente. La lactosa monohidratada es el azúcar de la leche (Químicamente $C_{12}H_{22}O_{11}$). Es un disacárido compuesto por una molécula de galactosa y una molécula de glucosa. Se utiliza para ayudar a formar comprimidos ya que tiene excelentes propiedades de compresibilidad. Tal como se utiliza en la presente invención, la lactosa monohidratada se puede obtener de DMV, Fonterra Excipients y DFE Pharma. Por ejemplo, la lactosa monohidratada se obtiene de DFE Pharma con el nombre comercial de Supertab® 30 GR.

35 En la presente invención se emplea dióxido de silicio coloidal anhidro como deslizante. Como deslizante, el dióxido de silicio coloidal anhidro sirve como material para mejorar el flujo del polvo, ya que el dióxido de silicio coloidal es inerte y no se disuelve en agua. Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el dióxido de silicio coloidal anhidro se refiere a una sílice pirógena preparada mediante hidrólisis en fase de vapor de un compuesto de silicio, tal como tetracloruro de silicio. El producto en sí suele ser un polvo amorfo submicrónico, esponjoso, ligero, suelto, de color blanco azulado, inodoro e insípido, que está disponible comercialmente en varias fuentes, incluida Cabot Corporation (con el nombre comercial Cab-O-Sil®); Degussa, Inc. (bajo el nombre comercial Aerosil®); Huber Engineered Materials (Huber GL100 y GL200®); Wacker (WackerHDK®); y E.I. DuPont & Co. Tal como se utiliza en la presente invención, el dióxido de silicio coloidal anhidro es obtenido de Evonik. El dióxido de silicio coloidal también se conoce comúnmente como Aerosil, sílice coloidal, sílice pirógena, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico y dióxido de silicio pirógeno, entre otros. En una realización, el dióxido de silicio coloidal utilizado es Aerosil 200. Se produce una variedad de calidades comerciales de dióxido de silicio coloidal al variar la fabricación.

40 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los edulcorantes pueden incluir aspartamo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, stevia, taumatina, acesulfamo K, sucralosa y combinaciones de los anteriores. En una realización, el edulcorante es aspartamo. El aspartamo es un edulcorante artificial sin sacarina que se utiliza como sustituto del azúcar en algunos alimentos y bebidas. El aspartamo es un éster metílico del dipéptido de ácido aspártico/fenilalanina. Tal como se utiliza en la presente invención, el aspartamo se obtiene de los dulces Nutra.

55 Los agentes saborizantes que se pueden utilizar incluyen sabores naturales y artificiales. Estos sabores pueden ser uno o más de aceites saborizantes sintéticos y aromáticos saborizantes, y/o aceites, oleoresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, etc., y combinaciones de los mismos. Los aceites saborizantes representativos incluyen: aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia y aceite de almendras amargas. También son útiles los sabores de frutas artificiales, naturales o sintéticos tales como vainilla, chocolate, café, cacao y aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Estos sabores se pueden utilizar individualmente o en una mezcla. Los sabores comúnmente utilizados también incluyen mentas tales como la menta, vainilla artificial, derivados de canela y varios sabores de frutas, ya sea que se empleen individualmente
60 o en una mezcla. También se pueden usar saborizantes tales como aldehídos y ésteres que incluyen acetato de
65

cinamilo, cinamaldehído, citral, dietilacetil, acetato de dihidrocarvilo, formiato de eugenilo, p-metilanisol, etc. En una realización, el saborizante es sabor a grosella negra. Tal como se utiliza en la presente invención, el sabor a grosella negra es obtenido de Firmenich. El sabor a grosella negra proporciona una buena sensación en boca.

5 En la presente invención se emplea estearato de magnesio como lubricante. Se pueden añadir lubricantes a los gránulos tanto durante la fase de mezcla final antes de la compresión como durante la granulación. Entre los lubricantes sólidos tradicionales, se pueden utilizar sales de calcio, magnesio y zinc del ácido esteárico, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, polietilenglicoles, monoestearato de polioxietileno, talco, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio y óxido de magnesio. En una realización, se usa lubricante en las aplicaciones de mezcla
10 para actividad antiadherente (es decir, evitar que se pegue a las caras del punzón y a las paredes de la matriz), actividad deslizando (es decir, mejorar la fluidez del polvo o gránulos) y actividad lubricante (es decir, reducir fricción, transferir calor y prevenir la corrosión durante el proceso).

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, estearato de magnesio se refiere a una sustancia en polvo blanca que tiene la fórmula química $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$. Es una sal que contiene dos equivalentes de estearato (el anión del ácido esteárico) y un catión de magnesio (Mg^{2+}). En la presente memoria descriptiva se utiliza estearato de magnesio para servir como medio lubricante para la composición. El estearato de magnesio evita que los ingredientes se adhieran al equipo de fabricación durante la compresión de polvos químicos en comprimidos sólidos. El estearato de magnesio tiene ventajas sobre otros lubricantes debido a su alta temperatura de fusión,
20 alta lubricidad a baja concentración, gran potencial de cobertura, aceptación general como seguro, no toxicidad y su excelente perfil de estabilidad. Tal como se utiliza en la presente invención, el estearato de magnesio es obtenido de Ferro Corporation.

25 Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la composición de zolpidem como se describió anteriormente (en lo sucesivo denominado proceso). El proceso emplea una mezcla física, combinación, lubricación, compresión de comprimidos y empaque para obtener el ODT sublingual de zolpidem.

30 El proceso de preparación 100 se describe en la presente memoria descriptiva con referencia a las Figuras 1 a 6; y el embalaje del ODT sublingual de zolpidem se describe en la presente memoria descriptiva con referencia a la Figura 7. En la Figura 1, se ilustran las etapas principales del proceso, mientras que en las Figuras 2, 3, 4, 5 y 6 se ilustran los detalles de las etapas de la Figura 1.

35 Haciendo referencia a la Figura 1, en la etapa 102, el proceso 100 se inicia mezclando tartrato de zolpidem (fármaco) y poliacrilina potásica (resina de intercambio iónico) en una relación en peso de 1:8 para formar una mezcla seca con sabor enmascarado. En la etapa 104, el proceso 100 comprende mezclar pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante y un saborizante para formar una mezcla de sabores. En la etapa 106, el proceso 100 comprende mezclar la mezcla seca con sabor enmascarado y la mezcla de sabores para formar una mezcla intermedia. En la etapa 108, el proceso 100 comprende mezclar una mezcla intermedia con estearato de magnesio para formar gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem.
40 En la etapa 110, los gránulos listos para comprimir se comprimen para formar un ODT sublingual.

45 En una realización, en la etapa 102, el tartrato de zolpidem y la poliacrilina potásica se mezclan físicamente durante aproximadamente 60 minutos usando un mezclador giratorio. Ahora, con referencia a la Figura 2, se ilustran los detalles del proceso de mezclado en seco/mezclado físico de la etapa 102 de la Figura 1 para formar una mezcla seca con sabor enmascarado a través de las representaciones 202, 204, 206 y 208. En la etapa 202, el tartrato de zolpidem se mezcla físicamente con poliacrilina potásica. En 204, la mezcla formada en 202 se tamiza/filtra a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una masa tamizada de tartrato de zolpidem y poliacrilina potásica. Además, en 206, la masa tamizada de tartrato de zolpidem y poliacrilina potásica se carga y se mezcla en una batidora conta (mezclador giratorio) para formar la mezcla seca con sabor enmascarado. En una
50 realización, en 206 la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 60 minutos a la velocidad de batidora de 8 revoluciones por minuto (RPM). A continuación, en 208, la mezcla seca con sabor enmascarado se descarga en un recipiente de HDPE revestido con doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente. Aunque anteriormente se menciona un tamiz de malla de dimensiones particulares, será evidente para un experto en la técnica utilizar tamices de malla de diferentes dimensiones para variaciones obvias. Además, aunque se menciona un volumen particular del mezclador y el tiempo de mezclado,
55 será evidente para un experto en la técnica utilizar un mezclador de diferentes dimensiones y tiempos para variaciones obvias.

60 Ahora, con referencia a la Figura 3, se ilustran los detalles de la etapa 104 de la Figura 1 para formar una mezcla de sabores a través de las representaciones 302, 304, 306 y 308. En la etapa 302, se mezclan entre sí Pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, el edulcorante y el saborizante. En 304, la mezcla formada en 302 se tamiza/filtra a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una mezcla de sabores tamizada. Además, en 306, la mezcla de sabores tamizada se carga y se mezcla en la batidora conta para formar una mezcla de sabores. En una realización, la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 20 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM. A continuación, en 308, se descarga el 50% de la mezcla
65

de sabores en un recipiente de HDPE forrado con una doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente. Aunque anteriormente se menciona un tamiz de malla de dimensiones particulares, será evidente para un experto en la técnica utilizar tamices de malla de diferentes dimensiones para variaciones obvias. Además, aunque se menciona un volumen particular del mezclador y el tiempo de mezclado, será evidente para un experto en la técnica utilizar un mezclador de diferentes dimensiones y tiempos para variaciones obvias.

Ahora, con referencia a la Figura 4, se ilustran los detalles de la etapa 106 de la Figura 1 para formar una mezcla intermedia a través de las representaciones 402 y 404. Específicamente, con referencia a 402 y 404 de la Figura 4, la mezcla intermedia se forma en 402 mezclando una mezcla seca con sabor enmascarado y una mezcla de sabores. Más específicamente, la primera etapa comprende agregar una mezcla seca con sabor enmascarado al 50% de la mezcla de sabores en una bandeja de batidora conta. En una segunda etapa, se agrega el 50% restante de la mezcla de sabores. En una realización, en 404, la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 30 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM. Aunque se menciona un volumen particular de la batidora y el tiempo de mezclado, será evidente para un experto en la técnica usar una batidora de diferentes dimensiones y tiempos para variaciones obvias.

Ahora, con referencia a la Figura 5, se ilustran los detalles de la etapa 108 de la Figura 1 para formar gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem a través de las representaciones 502, 504 y 506. En 502, se añade estearato de magnesio (como lubricante) a la mezcla intermedia. En 504, el tamizado/filtrado se realiza a través de una malla 40 equipada con un tamiz vibratorio para formar un gránulo tamizado listo para comprimir. Además, los gránulos tamizados listos para comprimir se mezclan con una mezcla intermedia como se ilustra en 506 en la batidora conta para formar gránulos listos para comprimir. En 506, la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 5 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM. Aunque anteriormente se menciona un tamiz de malla de dimensiones particulares, será evidente para un experto en la técnica utilizar tamices de malla de diferentes dimensiones para variaciones obvias. Además, aunque se menciona un volumen particular del mezclador y el tiempo de mezclado, será evidente para un experto en la técnica utilizar un mezclador de diferentes dimensiones y tiempos para variaciones obvias.

Ahora, con referencia a la Figura 6, se ilustran los detalles de la etapa 110 de la Figura 1 para comprimir los gránulos a través de las representaciones 602, 604 y 606. En 602, 604, 606 la compresión se realiza usando una máquina rotatoria de compresión de comprimidos a una velocidad de aproximadamente 25 revoluciones por minuto para formar comprimidos a granel. Además, los parámetros de compresión para comprimir los gránulos listos para comprimir que tienen diferentes composiciones de zolpidem se describen en los ejemplos siguientes.

El proceso puede comprender además embalar las composiciones de zolpidem. Haciendo referencia a la Figura 7, en las representaciones 704 y 706 se mencionan los detalles del embalaje. El embalaje se realizará en una máquina de embalaje en blíster de aluminio con una velocidad de aproximadamente 20 + 5 carreras por minuto y una temperatura del calentador de sellado de aproximadamente 190 + 20 grados centígrados.

La descripción de las composiciones de zolpidem de la presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que los ejemplos descritos en la presente memoria descriptiva pretenden únicamente ilustrar, no limitar, el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

En el Ejemplo 1, se describe un proceso para la preparación de composiciones de zolpidem de 5 miligramos (mg). El proceso para la preparación de composiciones de zolpidem de la presente invención se inició mezclando físicamente 5 mg de tartrato de zolpidem con 40 mg de polacrilina potásica. La mezcla formada de este modo se tamiza a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una masa tamizada de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica. Además, la masa tamizada de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica se carga y se mezcla en una batidora conta (mezclador giratorio) para formar la mezcla seca con sabor enmascarado. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 60 minutos a la velocidad de batidora de 8 revoluciones por minuto (RPM). Luego, la mezcla seca con sabor enmascarado se descarga en un recipiente de HDPE forrado con una doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente.

A continuación, se prepara la mezcla de sabores mezclando 85,75 mg de Pharmaburst B2, 13 mg de lactosa monohidratada, 1,5 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro, 2,5 mg de edulcorante y 0,75 mg de saborizante entre sí. La mezcla formada de este modo se tamiza/filtra a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una mezcla de sabores tamizada. Además, la mezcla de sabores tamizada se carga y se mezcla en la batidora conta para formar una mezcla de sabores. En una realización, la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 20 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM. A partir de entonces, el 50% de la mezcla de sabores se descarga en un recipiente de HDPE forrado con una doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente.

5 A continuación, se forma la mezcla intermedia mezclando una mezcla seca con sabor enmascarado y una mezcla de sabores. Más específicamente, la primera etapa comprende agregar la mezcla seca al 50% de la mezcla de sabores en una bandeja de la batidora conta. En una segunda etapa, se agrega el 50% restante de la mezcla de sabores. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 30 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM.

10 A continuación, se preparan gránulos listos para comprimir añadiendo 1,5 mg de estearato de magnesio (como lubricante) a la mezcla intermedia. El tamizado/filtrado se realiza a través de una malla 40 provista de un tamiz vibratorio para formar un gránulo tamizado listo para comprimir. Además, los gránulos tamizados listos para comprimir se mezclan con una mezcla intermedia como se ilustra en la batidora conta para formar gránulos listos para comprimir. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 5 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM.

15 Por último, se forman 5 mg de composición de zolpidem comprimiendo los gránulos listos para comprimir. La compresión se realiza utilizando una máquina rotatoria de compresión de comprimidos a una velocidad de aproximadamente 25 revoluciones por minuto. Específicamente, los gránulos listos para comprimir se comprimen desde 3,4 usando una máquina rotatoria de compresión de comprimidos equipada con punzones y matrices biselados planos redondos de 7,0 mm usando los parámetros de compresión de comprimidos descritos en la siguiente Tabla 1. Además, con referencia a la Tabla 1 a continuación, se ilustran a continuación los parámetros. mediante el cual se comprime la composición de precompresión lubricada:

Tabla 1

No. de Serie	PARÁMETROS	ESTÁNDAR	LÍMITES
1	Apariencia	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico.	
2	Descripción del punzón	Punzones redondos, planos y biselados de 7 mm, lisos en ambas superficies con matrices correspondientes	
3	Peso de 20 comprimidos	3,0 g	3,00 g ± 3% (2,91 - 3,09 g)
4	Peso del comprimido individual (n = 20)	150 mg	150 mg ± 5% (143 - 158 mg)
5	Espesor (n = 5)	3,2 mm	3,2 mm ± 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)
6	Diámetro (n = 5)	7,0 mm	7 mm ± 0,3 mm (6,7 - 7,3 mm)
7	Dureza (n = 5)	35 N	20 N - 50 N
8	Tiempo de desintegración	NMT 60 segundos usando agua a 370 °C ± 2 °C sin disco	NMT 60 segundos usando agua a 370 °C ± 2 °C sin disco
9	Friabilidad	NMT 1,0%	NMT 1,0%

Aunque anteriormente se mencionan parámetros de compresión particulares, será evidente para un experto en la técnica modificar los parámetros basándose en variaciones obvias.

25 Además, en la Tabla 2 a continuación, se representan los diferentes ingredientes de la composición de zolpidem junto con detalles sobre la referencia de la farmacopea, el proveedor del que se obtuvo el ingrediente, el porcentaje en peso de cada ingrediente y el peso en mg de cada ingrediente. En las tablas siguientes, "(a)" indica que la cantidad de API deberá ser considerada en función del contenido de humedad y el % de potencia del ensayo y
30 "(b)" indica que la cantidad de API deberá ser ajustada frente a la cantidad de polacrilina potásica (Kyron T-134).

Tabla 2

Ingredientes	Fabricante	Referencial de Calidad	% p/p	mg/ comp
Mezcla seca con sabor enmascarado				
Tartrato de Zolpidem ^(a) (Tamaño de partícula D90 ≤ 50 µm)	Aarti Drugs Ltd.	Ph. Eur.	3,33	5,0

Polacrilina Potásica ^(b) (Kyron T-134)	Corel Pharma Chem	USP	26,66	40,0
Mezcla de Sabores				
Pharmaburst B2	SPI Pharma	Interno	57,17	85,75
Lactosa monohidratada (Supertab 30 GR)	DMV, Fonterra Excipients/ DFE Pharma	Ph. Eur.	8,67	13,0
Aspartamo	Nutrasweets	Ph. Eur.	1,67	2,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil 200)	Evonik	Ph. Eur.	1,0	1,5
Sabor a Grosella Negra (502009 AP0551)	Firmenich	Interno	0,5	0,75
Lubricación				
Estearato de magnesio	Ferro Corporation	Ph. Eur.	1,0	1,5
Total			100,0	150,0

Específicamente, los detalles del proceso y la composición descritos en el Ejemplo 1 y la Tabla 2 se utilizan para preparar composiciones de zolpidem de 5 mg. Se realizaron múltiples experimentos para formar composiciones de zolpidem de 5 mg, es decir, para formar composiciones de zolpidem que comprendían 5 mg de tartrato de zolpidem. Por ejemplo, se realizaron experimentos para los lotes 1, 2 y 3 para formar composiciones de zolpidem de 5 mg. Se encontró que todos los lotes dieron como resultado sustancialmente el mismo contenido, lo que indica consistencia en la uniformidad del contenido que es deseable para composiciones de dosis más bajas de 5 mg. Estas propiedades para los diferentes lotes se ilustran en las tablas siguientes. La Tabla 3 a continuación ilustra la cantidad del lote para 2.000.000 comprimidos en kilogramos (kg). La Tabla 4 a continuación ilustra el resultado analítico de la solución de mezcla seca con sabor enmascarado para diferentes lotes. La Tabla 5 a continuación ilustra el resultado analítico de gránulos no lubricados. En las Tablas 4 y 5, se puede concluir que la prueba de uniformidad de la mezcla de tartrato de zolpidem para los tres lotes muestra que el contenido del fármaco en los diez puntos está dentro de las especificaciones y el valor de % RSD es inferior a 5, lo que demuestra una distribución adecuada del fármaco. La Tabla 6 ilustra el resultado analítico de los gránulos lubricados. En la Tabla 6, se puede concluir que el ensayo y la prueba de uniformidad de la mezcla para el contenido de tartrato de zolpidem estaban dentro de las especificaciones, lo que indica una distribución uniforme del fármaco y también se observó una distribución uniforme del tamaño de las partículas en los tres lotes. La Tabla 7 ilustra el resultado analítico de comprimidos a granel. En la Tabla 7, se puede concluir que los parámetros físicos y los resultados analíticos (contenido de uniformidad, ensayo, disolución, RS y micro) del tartrato de zolpidem se encontraron dentro de las especificaciones para los tres lotes. Por lo tanto, se concluye que el proceso de compresión directa es adecuado y reproducible para la fabricación de comprimidos sublinguales de desintegración oral de tartrato de zolpidem. La Tabla 8 ilustra el resultado analítico de los comprimidos embalados. En la Tabla 8, se puede concluir que los comprimidos estaban embalados en blíster Alu - Alu. Los resultados del análisis de las muestras cumplieron con las especificaciones de las pruebas de límites físicos, químicos y microbianos.

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad de Lote para 2.000.000 de comprimidos (kg)		
	1	2	3
Tartrato de Zolpidem ^(a) (Tamaño de partícula D90 ≤ 50 μm)	1,02 ^(a)	1,03 ^(a)	1,00 ^(a)
Polacrilina Potásica ^(b) (Kyron T-134)	7,98 ^(b)	7,97 ^(b)	8,00 ^(b)
Mezcla de Sabores			
Pharmaburst B2	17,15	17,15	17,15
Lactosa monohidratada (Supertab 30 GR)	2,60	2,60	2,60
Aspartamo	0,50	0,50	0,50
Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil 200)	0,30	0,30	0,30
Sabor a Grosella Negra (502009 AP0551)	0,15	0,15	0,15
Lubricación			

ES 2 983 269 T3

Estearato de magnesio	0,30	0,30	0,30
Total	30,00	30,00	30,00

Tabla 4

Rendimiento de la mezcla seca con sabor enmascarado	1	2	3
Rendimiento teórico	8,98 kg	8,98 kg	8,98 kg
Rendimiento práctico en kg	8,96 kg	8,96 kg	8,98 kg
% de Rendimiento práctico	99,77%	99,77%	100,0%

Tabla 5

Pruebas	1	2	3
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico
Uniformidad de la mezcla: 33,67 mg/g 30,30 a 37,04 mg/g (90,0% a 110,0% de L.C) RSD: No más de 5,0%	Mín: 96,0% Máx: 100,8% Prom: 98,8% RSD: 1,5%	Mín: 97,4% Máx: 109,0% Prom: 100,2% RSD: 3,2%	Mín: 97,8% Máx: 101,6% Prom: 99,5% RSD: 1,4%

Tabla 6

Pruebas	1	2	3
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico
Pérdida en el secado: No más de 5%	1,89%	2,19%	2,07%
Ensayo: 33,33 mg/g 31,66 – 35,0 mg/g (95 - 105% de L.C)	33,81 mg/g 101,4%	33,53 mg/g 100,6%	33,15 mg/g 99,4%
Distribución del tamaño de partícula: No menos del 95% de las partículas pasa a través de 500 µm	20 # = 0,12% 35# = 0,40% 40# = 0,60% 50# = 1,85% 60 # = 4,00% 80# = 11,16% 100 # = 31,27% 120 # = 38,71% Debajo de 120# = 99,22%	20 # = 0,12% 35# = 0,44% 40# = 0,72% 50 # = 2,03% 60 # = 4,24% 80# = 11,10% 100 # = 31,18% 120 # = 38,57% Debajo de 120# = 97,09%	20 # = 0,10% 35# = 0,28% 40# = 0,84% 50 # = 2,64% 60 # = 5,02% 80# = 25,25% 100 # = 43,73% 120 # = 56,17% Debajo de 120# = 99,96%
Densidad aparente	0,63 g/ml	0,61 g/ml	0,61 g/ml
Densidad compactada	0,85 g/ml	0,82 g/ml	0,83 g/ml
Uniformidad de la mezcla: 33,33 mg/g 30,00 - 36,66 mg/g	Mín: 98,0% Máx: 101,8%	Mín: 97,4% Máx: 101,2%	Mín: 97,1% Máx: 101,9%

ES 2 983 269 T3

Pruebas	1	2	3
(90,0% - 110,0% de L.C)	Prom: 100,8%	Prom: 99,4%	Prom: 99,0%
RSD: No más de 5,0%	RSD: 1,2%	RSD: 1,2%	RSD: 1,8%
Sustancia relacionada:			
Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%	ND	ND	ND
Cada impureza desconocida- No más de 0,20%	BDL	BDL	BDL
Impurezas totales - No más de 0,50%	BDL	BDL	BDL
Prueba de Límite Microbiano: Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
Peso teórico de los gránulos			
Cantidad de gránulos obtenidos	29,42 kg	29,44 kg	29,36 kg
Rendimiento de los gránulos	99,80%	99,87%	99,73%
Pérdida del Proceso	0,06 kg	0,04 kg	0,08 kg

Tabla 7

Pruebas	1	2	3
Descripción	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico
Identificación: Para cumplir con la prueba para el Ensayo por HPLC El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de ensayo corresponde al del cromatograma de la preparación estándar, que se obtuvo en el ensayo.	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 150 mg \pm 3% (145,5 - 154,5 mg)	150,5 mg	150,3 mg	151,3 mg
Diámetro: 7,0 mm \pm 0,3 mm (6,7 - 7,3 mm)	7,1 mm	7,1 mm	7,1 mm
Espesor: 3,2 mm \pm 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)	3,2 mm	3,2 mm	3,2 mm
Dureza: Objetivo 35 N (20 - 50 N)	33N	35 N	38 N
Friabilidad: NMT 1,0%	0,22%	0,22%	0,66%
Pérdida en el secado : NMT 5,0%	1,93%	1,59%	2,36%
Tiempo de desintegración: No más de 60 segundos usando agua a 37 °C \pm 2 °C sin disco	26 s	27 s	26 s
Uniformidad de la unidad de dosificación: La cantidad de Zolpidem en cada comprimido debe estar entre el 85,0% y el 115,0% de lo indicado en la etiqueta. Valor de aceptación < 15,0	Mín: 99,4% Máx: 105,8% Prom: 102,2% RSD: 1,9% AV: 5,3	Mín: 97,4% Máx: 101,2% Prom: 98,8% RSD: 1,3% AV: 3,1	Mín: 96,2% Máx: 100,4% Prom: 98,6% RSD: 1,3% AV: 3,0
Disolución: (Paleta, 50 RPM, 900 ml de Ácido clorhídrico 0,01N)	Mín: 95,0% Máx: 101,4% Prom: 98,3% RSD: 2,3	Mín: 95,2% Máx: 100,0% Prom: 98,4% RSD: 1,6	Mín: 94,6% Máx: 99,6% Prom: 97,7% RSD: 1,9
Ensayo: 5 mg/comprimidos (4,75 - 5,25 mg/comprimidos) 95,0 - 105,0%	5,04 mg/comp 100,9%	4,98 mg/comp 99,6%	5,04 mg/comp 100,8%
Finura de dispersión: Se debe producir una dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 μ m	Cumple	Cumple	Cumple

ES 2 983 269 T3

Pruebas	1	2	3
Uniformidad de peso: No más de 2 las masas individuales se desvían de la masa promedio en más del 5% y ninguna se desvía en más del 10%	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancia relacionada:			
Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%	ND	ND	ND
Cada impureza desconocida- No más de 0,20%	BDL	BDL	BDL
Impurezas totales - No más de 0,50%	BDL	BDL	BDL
Prueba de Límite Microbiano: Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
Rendimiento real del lote de los comprimidos	98,65%	98,94%	98,51%

Tabla 8

Pruebas	1	2	3
Descripción	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio
Identificación: Para cumplir con la prueba para el Ensayo por HPLC El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de ensayo corresponde al del cromatograma de la preparación estándar, que se obtuvo en el ensayo.	Cumple	Cumple	Cumple

ES 2 983 269 T3

Pruebas	1	2	3
Peso promedio 150 mg \pm 3% (145,5 - 154,5 mg)	150,67 mg	152,02 mg	151,46 mg
Diámetro: 7,0 mm \pm 0,3 mm (6,7 - 7,3 mm)	7,1 mm	7,1 mm	7,1 mm
Espesor: 3,2 mm \pm 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)	3,2 mm	3,2 mm	3,2 mm
Dureza: Objetivo 35 N (20 - 50 N)	41N	42 N	41N
Friabilidad: NMT 1,0%	0,31%	0,39%	0,33%
Finura de dispersión: Se debe producir una dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 μ m.	Cumple	Cumple	Cumple
Pérdida en el secado : NMT 5,0%	1,83%	1,55%	1,90%
Tiempo de desintegración: No más de 60 segundos usando agua a 37 °C \pm 2 °C sin disco	23 s	18 s	23 s
Uniformidad de la unidad de dosificación: La cantidad de Zolpidem en cada comprimido debe estar entre el 85,0% y el 115,0% de lo indicado en la etiqueta. Valor de aceptación < 15,0	Mín: 99,4% Máx: 105,8% Prom: 102,2% RSD: 1,9% AV: 5,3	Mín: 97,4% Máx: 101,2% Prom: 98,8% RSD: 1,3% AV: 3,1	Mín: 96,2% Máx: 100,4% Prom: 98,6% RSD: 1,3% AV: 3,0
Prueba de Fugas: Cumple de conformidad con la SOP No. PR/OP-29 vigente	Cumple	Cumple	Cumple
Disolución: (Paleta, 50 RPM, 900 ml de Ácido clorhídrico 0,01N)	Mín: 99,4% Máx: 101,6% Prom: 100,3% RSD: 0,9	Mín: 98,2% Máx: 101,4% Prom: 99,6% RSD: 1,2	Mín: 99,8% Máx: 102,4% Prom: 100,6% RSD: 1,9
Ensayo: 5 mg/comprimidos (4,75 - 5,25 mg/ comprimidos) 95,0-105,0%	4,97 mg/comp 99,3%	5,01 mg/comp 100,3%	4,98 mg/comp 99,6%
Sustancia relacionada:			
Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%	ND	ND	ND
Cada impureza desconocida- No más de 0,20%	BDL	BDL	BDL
Impurezas totales-No más de 0,50%	BDL	BDL	BDL
Prueba de Límite Microbiano: Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g

Pruebas	1	2	3
Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
% de Rendimiento del embalaje	99,36%	99,0%	99,08%

Ejemplo 2

En el Ejemplo 2, se describe un proceso para la preparación de composiciones de zolpidem de 10 miligramos (mg). El proceso para la preparación de composiciones de zolpidem de la presente invención se inició mezclando físicamente 10 mg de tartrato de zolpidem con 80 mg de polacrilina potásica. La mezcla formada de este modo se tamiza a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una masa tamizada de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica. Además, la masa tamizada de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica se carga y se mezcla en una batidora conta (mezclador giratorio) para formar la mezcla seca con sabor enmascarado. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 60 minutos a la velocidad de batidora de 8 revoluciones por minuto (RPM). Luego, la mezcla seca con sabor enmascarado se descarga en un recipiente de HDPE forrado con una doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente.

A continuación, se prepara la mezcla de sabores mezclando 171,5 mg de Pharmaburst B2, 26 mg de lactosa monohidratada, 3 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro, 5 mg de edulcorante y 1,5 mg de saborizante entre sí. La mezcla formada de este modo se tamiza/filtra a través de una malla 36 equipada con un tamiz vibratorio para formar una mezcla de sabores tamizada. Además, la mezcla de sabores tamizada se carga y se mezcla en la batidora conta para formar una mezcla de sabores. En una realización, la mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 20 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM. A partir de entonces, el 50% de la mezcla de sabores se descarga en un recipiente de HDPE forrado con una doble bolsa de polietileno y se etiqueta adecuadamente desde el interior y el exterior del recipiente.

A continuación, se forma la mezcla intermedia mezclando una mezcla seca con sabor enmascarado y una mezcla de sabores. Más específicamente, la primera etapa comprende agregar una mezcla seca con sabor enmascarado al 50% de la mezcla de sabores en una bandeja de la batidora conta. En una segunda etapa, se agrega el 50% restante de la mezcla de sabores. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 30 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM.

A continuación, se preparan gránulos listos para comprimir añadiendo 3 mg de estearato de magnesio (como lubricante) a la mezcla intermedia. El tamizado/filtrado se realiza a través de una malla 40 provista de tamiz vibratorio para formar un gránulo tamizado listo para comprimir. Además, los gránulos tamizados listos para comprimir se mezclan con una mezcla intermedia como se ilustra en la batidora conta para formar gránulos listos para comprimir. La mezcla se realiza en una batidora conta de 120 litros durante 5 minutos a la velocidad de batidora de 8 RPM.

Finalmente, se forman 10 mg de composiciones de zolpidem comprimiendo los gránulos listos para comprimir. La compresión se realiza utilizando una máquina rotatoria de compresión de comprimidos a una velocidad de aproximadamente 25 revoluciones por minuto. Específicamente, los gránulos listos para comprimir se comprimen desde 3,4 usando una máquina rotatoria de compresión de comprimidos equipada con punzones y matrices biselados planos redondos de 10,0 mm usando los parámetros de compresión de comprimidos descritos en la siguiente tabla con una velocidad de la máquina de compresión de comprimidos de aproximadamente 25 revoluciones por minuto. Además, con referencia a la Tabla 9 a continuación, se ilustran a continuación los parámetros mediante los cuales se comprime la composición de precompresión lubricada:

Tabla 9

No. de Serie	PARÁMETROS	ESTÁNDAR	LÍMITES
1	Apariencia	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos y con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico.	

ES 2 983 269 T3

2	Descripción del punzón	Punzones redondos de borde biselado plano de 10 mm con matrices correspondientes	
3	Peso de 20 comprimidos	6,0 g	6,0 g ± 3% (5,82 g – 6,18 g)
4	Peso del comprimido individual	300 mg	300 mg ± 5% (285 mg - 315 mg)
5	Espesor	3,2 mm	3,2 mm ± 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)
6	Diámetro	10,0 mm	10,00 mm ± 0,3 mm (9,7 - 10,3 mm)
7	Dureza	35 N	20 N - 50 N
8	Tiempo de desintegración	NMT segundos usando agua a 370 °C ± 2 °C sin disco	NMT segundos usando agua a 370 °C ± 2 °C sin disco
9	Friabilidad	NMT 1,0%	NMT 1,0%

Aunque anteriormente se mencionan parámetros de compresión particulares, será evidente para un experto en la técnica modificar los parámetros basándose en variaciones obvias.

- 5 Además, en la Tabla 10 a continuación, se representan los diferentes ingredientes de las composiciones de zolpidem junto con detalles sobre la referencia de farmacopea, el proveedor del que se obtuvo el ingrediente, el porcentaje en peso de cada ingrediente y el peso en mg de cada ingrediente. En las tablas siguientes, "(a)" indica que la cantidad de API deberá ser considerada en función del contenido de humedad y el % de potencia del ensayo y "(b)" indica que la cantidad de API deberá ser ajustada frente a la cantidad de polacrilina potásica (Kyron T-134).

Tabla 10

Ingredientes	Fabricante	Referencial de Calidad	% p/p	mg/ comp
Mezcla seca con sabor enmascarado				
Tartrato de Zolpidem ^(a) (Tamaño de partícula D90 ≤ 50 µm)	Aarti Drugs Ltd.	Ph. Eur.	3,33	10,0
Polacrilina Potásica ^(b) (Kyron T-134)	Corel Pharma Chem	USP	26,66	80,0
Mezcla de Sabores				
Pharmaburst B2	SPI Pharma	Interno	57,17	171,5
Lactosa monohidratada (Supertab 30 GR)	DMV, Fonterra Excipients/ DFE Pharma	Ph. Eur.	8,67	26,0
Aspartamo	Nutrasweets	Ph. Eur.	1,67	5,0
Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil 200)	Evonik	Ph. Eur.	1,0	3,0
Sabor a Grosella Negra (502009 AP0551)	Firmenich	Interno	0,5	1,5
Lubricación				
Estearato de magnesio	Ferro Corporation	Ph. Eur.	1,0	3,0
Total			100,0	300,0

- 10 Específicamente, los detalles del proceso y la composición descritos en el Ejemplo 9 y la Tabla 10 se utilizan para preparar composiciones de 10 mg de zolpidem. Se realizaron múltiples experimentos para formar composiciones de zolpidem de 10 mg, es decir, para formar composiciones de zolpidem que comprendían 10 mg de tartrato de zolpidem. Por ejemplo, se realizaron experimentos para los lotes 4, 5 y 6 para formar composiciones de zolpidem de 10 mg. Se encontró que todos los lotes dieron como resultado sustancialmente el mismo contenido, lo que
 15 indica consistencia en la uniformidad del contenido que es deseable para composiciones de dosificación más bajas de 10 mg. Estas propiedades para los diferentes lotes se ilustran en las tablas siguientes.

- La Tabla 11 a continuación ilustra la cantidad del lote para 1.250.000 comprimidos en kilogramos (kg). La Tabla 12 a continuación ilustra el resultado analítico de la solución de mezcla seca con sabor enmascarado para diferentes lotes. La Tabla 13 a continuación ilustra el resultado analítico de gránulos no lubricados. En las Tablas 12 y 13, se
 20

puede concluir que la prueba de uniformidad de la mezcla de tartrato de zolpidem para los tres lotes muestra que el contenido del fármaco en los diez puntos está dentro de las especificaciones y el valor de % RSD es inferior a 5, lo que demuestra una distribución adecuada del fármaco. La Tabla 14 ilustra el resultado analítico de los gránulos lubricados. En la Tabla 14, se puede concluir que el ensayo y la prueba de uniformidad de la mezcla para el contenido de tartrato de zolpidem estaban dentro de las especificaciones, lo que indica una distribución uniforme del fármaco y también se observó una distribución uniforme del tamaño de las partículas en los tres lotes.

La Tabla 15 ilustra el resultado analítico de comprimidos a granel. En la Tabla 15, se puede concluir que los parámetros físicos y los resultados analíticos (contenido de uniformidad, ensayo, disolución, RS y micro) del tartrato de zolpidem se encontraron dentro de las especificaciones para los tres lotes. Por lo tanto, se concluye que el proceso de compresión directa es adecuado y reproducible para la fabricación de comprimidos sublinguales de desintegración oral de tartrato de zolpidem. La Tabla 16 ilustra el resultado analítico de los comprimidos embalados. En la Tabla 16, se puede concluir que los comprimidos estaban embalados en blíster Alu - Alu. Los resultados del análisis de las muestras cumplieron con las especificaciones de las pruebas de límites físicos, químicos y microbianos.

Tabla 11

Ingredientes	Cantidad de Lote para 1.250.000 comprimidos (kg)		
	4	5	6
Tartrato de Zolpidem ^(a) (Tamaño de partícula D90 ≤ 50 µm)	1,274 ^(a)	1,287 ^(a)	1,250 ^(a)
Polacrilina Potásica ^(b) (Kyron T-134)	9,976 ^(b)	9,963 ^(b)	10,000 ^(b)
Mezcla de Sabores			
Pharmaburst B2	21,44	21,44	21,44
Lactosa monohidratada (Supertab 30 GR)	3,25	3,25	3,25
Aspartamo	0,625	0,625	0,625
Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil 200)	0,375	0,375	0,375
Sabor a Grosella Negra (502009 AP0551)	0,188	0,188	0,188
Lubricación			
Estearato de magnesio	0,375	0,375	0,375
Total	37,50	37,50	37,50

Tabla 12

Rendimiento de la mezcla seca con sabor enmascarado	4	5	6
Rendimiento teórico	11,24 kg	11,24 kg	11,24 kg
Rendimiento práctico en kg	11,22 kg	11,24 kg	11,22 kg
% de Rendimiento práctico	99,82%	100,0%	99,82%

Tabla 13

Pruebas	4	5	6
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico
Uniformidad de la mezcla: 33,67 mg/g 30,30 a 37,04 mg/g (90,0% a 110,0% de L.C)	Mín: 97,8% Máx: 103,3% Prom: 99,9%	Mín: 97,0% Máx: 102,2% Prom: 99,1%	Mín: 95,0% Máx: 101,9% Prom: 97,9%

ES 2 983 269 T3

RSD: No más de 5,0%	RSD: 1,7%	RSD: 1,6%	RSD: 2,1%
---------------------	-----------	-----------	-----------

Tabla 14

Pruebas	4	5	6
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico	Gránulos de color blanco a blanquecino con olor característico
Pérdida en el secado: No más de 5%	2,35%	1,36%	1,67%
Ensayo: 33,33 mg/g 31,66 - 35,0 mg/g (95 - 105% de L.C)	33,71 mg/g 101,2%	33,10 mg/g 99,3%	33,65 mg/g 101,0%
Distribución del Tamaño de partícula: No menos del 95% de las partículas pasan a través de 500 µm	20 # = 0,10% 35# = 0,38% 40# = 0,88% 50 # = 2,59% 60 # = 5,32% 80# = 25,58% 100 # = 44,03% 120 # = 56,41% Debajo de 120# = 99,36%	20 # = 0,12% 35# = 0,94% 40# = 1,55% 50 # = 3,23% 60 # = 5,92% 80# = 26,18% 100 # = 44,68% 120 # = 57,13% Debajo de 120# = 99,97%	20 # = 0,08% 35# = 0,78% 40# = 1,34% 50 # = 2,99% 60 # = 5,61% 80# = 25,85% 100 # = 44,32% 120 # = 56,76% Debajo de 120# = 99,64%
Densidad aparente	0,61 g/ml	0,60 g/ml	0,61 g/ml
Densidad compactada	0,81 g/ml	0,82 g/ml	0,84 g/ml
Uniformidad de la mezcla: 33,33 mg/g 30,00 - 36,66 mg/g	Mín: 97,0% Máx: 102,1% Prom: 99,9%	Mín: 96,8% Máx: 101,2% Prom: 98,7%	Mín: 96,7% Máx: 105,2% Prom: 99,5%
(90,0% - 110,0% de L.C) RSD: No más de 5,0%	RSD: 1,7%	RSD: 1,6%	RSD: 2,4%
Sustancia relacionada:			
Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%	ND	ND	ND
Cada impureza desconocida- No más de 0,20%	BDL	BDL	BDL
Impurezas totales- No más de 0,50%	BDL	BDL	BDL
Prueba de Límite Microbiano: Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g

ES 2 983 269 T3

Pruebas	4	5	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
Peso teórico de los gránulos			
Cantidad de gránulos obtenidos	36,70 kg	36,80 kg	36,84 kg
Rendimiento de los gránulos	99,79%	99,86%	99,81%
Pérdida del Proceso	0,08 kg	0,05 kg	0,07 kg

Tabla 15

Pruebas	4	5	6
Descripción	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados lisos en ambas superficies y con un olor característico
Identificación: Para cumplir con la prueba para el Ensayo por HPLC El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de ensayo corresponde al del cromatograma de la preparación estándar, que se obtuvo en el ensayo.	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 150 mg ± 3% (145,5 - 154,5 mg)	301,6 mg	295,6 mg	298,2 mg
Diámetro: 7,0 mm ± 0,3 mm (6,7 - 7,3 mm)	10,1 mm	10,1 mm	10,1 mm
Espesor: 3,2 mm ± 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)	3,2 mm	3,2 mm	3,2 mm
Dureza: Objetivo 35 N (20 - 50 N)	41N	42 N	44 N
Friabilidad: NMT 1,0%	0,44%	0,31%	0,21%
Pérdida en el secado : NMT 5,0%	2,22%	1,84%	2,65%
Tiempo de desintegración: No más de 60 segundos usando agua a 37 °C ± 2 °C sin disco	26 s	26 s	28 s

ES 2 983 269 T3

<p>Uniformidad de la unidad de dosificación:</p> <p>La cantidad de Zolpidem en cada comprimido debe estar entre el 85,0% y el 115,0% de lo indicado en la etiqueta. Valor de aceptación < 15,0</p>	<p>Mín: 100,1% Máx: 103,8% Prom: 101,5% RSD: 1,4% AV: 3,4</p>	<p>Mín: 99,2% Máx: 104,2% Prom: 99,2% RSD: 1,8% AV: 4,5</p>	<p>Mín: 100,1% Máx: 104,1% Prom: 101,6% RSD: 1,4% AV: 3,5</p>
<p>Disolución:</p> <p>(Paleta, 50 RPM, 900 ml de Ácido clorhídrico 0,01N)</p>	<p>Mín: 100,4% Máx: 102,9% Prom: 101,9% RSD: 0,8</p>	<p>Mín: 97,0% Máx: 105,6% Prom: 101,5% RSD: 3,0</p>	<p>Mín: 98,1% Máx: 99,4% Prom: 98,6% RSD: 0,4</p>
<p>Ensayo:</p> <p>5 mg/comprimidos (4,75 - 5,25 mg/comprimidos) 95,0 - 105,0%</p>	<p>10,05 mg/comp 100,5%</p>	<p>9,94 mg/comp 99,4%</p>	<p>9,99 mg/comp 99,9%</p>
<p>Finura de dispersión:</p> <p>Se debe producir una dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 µm</p>	Cumple	Cumple	Cumple
<p>Uniformidad de peso:</p> <p>No más de 2 las masas individuales se desvían de la masa promedio en más del 5% y ninguna se desvía en más del 10%</p>	Cumple	Cumple	Cumple
<p>Sustancia relacionada:</p>			
<p>Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%</p>	ND	ND	ND
<p>Cada impureza desconocida - No más de 0,20%</p>	BDL	BDL	BDL
<p>Impurezas totales - No más de 0,50%</p>	BDL	BDL	BDL
<p>Prueba de Límites Microbianos Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g</p>	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
<p>Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g</p>	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
<p>Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:</p>			
<p><i>Escherichia coli</i></p>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<p>Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g</p>	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
<p>Rendimiento real del lote de los comprimidos</p>	98,48%	98,70%	98,65%

Tabla 16

Pruebas	4	5	6
Descripción	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio	Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, lisos en ambas superficies y con un olor característico, embalados en blíster de Aluminio - Aluminio
Identificación: Para cumplir con la prueba para el Ensayo por HPLC El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de ensayo corresponde al del cromatograma de la preparación estándar, que se obtuvo en el ensayo	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 150 mg ± 3% (145,5 - 154,5 mg)	301,61 mg	301,13 mg	300,52 mg
Diámetro: 7,0 mm ± 0,3 mm (6,7 - 7,3 mm)	10,1 mm	10,1 mm	10,1 mm
Espesor: 3,2 mm ± 0,3 mm (2,9 - 3,5 mm)	3,2 mm	3,2 mm	3,2 mm
Dureza: Objetivo 35 N (20 - 50 N)	41 N	40 N	39 N
Friabilidad: NMT 1,0%	0,26%	0,25%	0,35%
Finura de dispersión: Se debe producir una dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 µm.	Cumple	Cumple	Cumple
Pérdida en el secado : NMT 5,0%	1,34%	0,82%	1,09%
Tiempo de desintegración: No más de 60 segundos usando agua a 37 °C ± 2 °C sin disco	28 s	27 s	30 s
Uniformidad de la unidad de dosificación: La cantidad de Zolpidem en cada comprimido debe estar entre el 85,0% y el 115,0% de lo indicado en la etiqueta. Valor de aceptación < 15,0	Mín: 100,1% Máx: 103,8% Prom: 101,5% RSD: 1,4% AV: 3,4	Mín: 99,2% Máx: 104,2% Prom: 99,2% RSD: 1,8% AV: 4,5	Mín: 100,1% Máx: 104,1% Prom: 101,6% RSD: 1,4% AV: 3,5
Prueba de Fugas: Cumple de conformidad con la SOP No. PR/OP-29 vigente	Cumple	Cumple	Cumple

ES 2 983 269 T3

Pruebas	4	5	6
Disolución: (Paleta, 50 RPM, 900 ml de Ácido clorhídrico 0,01N)	Mín: 98,3% Máx: 100,5% Prom: 99,4% RSD: 0,8	Mín: 98,9% Máx: 101,0% Prom: 99,8% RSD: 0,9	Mín: 98,5% Máx: 101,6% Prom: 99,9% RSD: 1,1
Ensayo: 5 mg/comprimidos (4,75 – 5,25 mg/comprimidos) 95,0 - 105,0%	9,96 mg/comp 99,6%	9,94 mg/comp 99,4%	9,90 mg/comp 99,0%
Sustancia relacionada:	ND	ND	ND
Impureza de Zolpidem A - No más de 0,20%			
Cada impureza desconocida - No más de 0,20%	BDL	BDL	BDL
Impurezas totales-No más de 0,50%	BDL	BDL	BDL
Prueba de Límite Microbiano Unidad microbiana aeróbica total: NMT 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento total de levadura y moho: NMT 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Los siguientes patógenos deberían estar ausentes en 1 g:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g	Ausente en 1 g
Las especies de <i>Salmonella</i> deben estar ausentes en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g	Ausente en 10 g
% de Rendimiento del embalaje	99,09%	99,08%	99,92%

Además, se realizaron múltiples experimentos para formar composiciones de zolpidem de 10 mg para tener el mejor efecto de enmascaramiento del sabor con un efecto de buena sensación en la boca. Por ejemplo, se realizaron experimentos con diferentes lotes para formar composiciones de zolpidem de 10 mg. Se encontró que una relación de 1:8 de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica es apropiada para enmascarar el sabor con un tiempo de mezcla de 60 minutos. Además, también se ha descubierto que el sabor a grosella negra es adecuado para enmascarar el sabor con un efecto de buena sensación en la boca. Estas propiedades para los diferentes lotes se ilustran en las tablas siguientes. La Tabla 17 ilustra el aspecto del efecto de enmascaramiento del sabor basado en la relación entre fármaco y resina de intercambio iónico. La Tabla 18 a continuación ilustra el efecto de enmascaramiento del sabor con saborizante. La Tabla 19 a continuación ilustra el efecto de enmascaramiento del sabor con el tiempo de mezclado.

Tabla 17

No. de lote	Relación de Fármaco + Kyron T-134	Resultado
7	1:8	Sin sabor amargo
8	1:4	Sabor amargo
9	1:2	Sabor muy amargo

Tabla 18

No.	Fármaco + Sabor	Resultado
10	Sin sabor	muy amargo
11	Sabor a fresa	ligeramente amargo
12	Sabor a grosella negra con 1% de concentración	Menos amargo con buen efecto de sensación en la boca
13	Sabor a grosella negra con 0,5% de concentración	Menos amargo con buen efecto de sensación en la boca
14	Sabor a grosella negra con 0,25% de concentración	Amargo sin buen efecto de sensación en la boca

Tabla 19

Relación 1:8 de Fármaco + Kyron T-134	Tiempo para mezclar	Resultado
	60 min	Sin sabor amargo
	30 min	Sabor amargo
	15 min	Sabor muy amargo

5 Las descripciones anteriores de realizaciones específicas de la presente invención han sido presentadas con fines de ilustración y descripción. No pretenden ser exhaustivas ni limitar la presente invención a las formas precisas descritas y, obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las realizaciones se eligieron y describieron para explicar mejor los principios de la presente invención y su aplicación práctica, para permitir así a otros expertos en la técnica utilizar mejor la presente invención y diversas realizaciones con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado. (Se entiende que se contemplan diversas omisiones y sustituciones de equivalentes según las circunstancias lo puedan sugerir o hacer conveniente, pero están destinadas a cubrir la aplicación o implementación sin apartarse del alcance de las reivindicaciones de la presente invención).

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de zolpidem, que comprende:
 tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8, en el que la composición de zolpidem se puede obtener mediante mezcla en seco de tartrato de zolpidem y polacrilina potásica.
- 10 2. La composición de zolpidem de la reivindicación 1, que además comprende pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante, un saborizante y estearato de magnesio.
3. La composición de zolpidem de la reivindicación 2, en la que el edulcorante es aspartamo.
- 15 4. La composición de zolpidem de la reivindicación 2, en la que el saborizante es sabor a grosella negra.
5. La composición de zolpidem de la reivindicación 1, en la que el tartrato de zolpidem y la polacrilina potásica se mezclan en seco durante aproximadamente 60 minutos usando un mezclador giratorio.
- 20 6. La composición de zolpidem de la reivindicación 1, en la que un comprimido de desintegración oral sublingual de la composición de zolpidem comprende 5 miligramos de tartrato de zolpidem y 40 miligramos de polacrilina potásica.
- 25 7. La composición de zolpidem de la reivindicación 1, en la que un comprimido de desintegración oral sublingual de la composición de zolpidem comprende 10 miligramos de tartrato de zolpidem y 80 miligramos de polacrilina potásica.
- 30 8. Un proceso para la preparación de una composición de zolpidem, que comprende:
 mezclar en seco tartrato de zolpidem y polacrilina potásica en una relación en peso de 1:8 para formar una mezcla seca con sabor enmascarado;
 mezclar pharmaburst B2, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal anhidro, un edulcorante y un saborizante para formar una mezcla de sabores;
 mezclar la mezcla seca con sabor enmascarado y la mezcla de sabores para formar una mezcla intermedia;
 35 mezclar una mezcla intermedia con estearato de magnesio para formar gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem.
- 40 9. El proceso de la reivindicación 8, en el que los gránulos listos para comprimir de la composición de zolpidem se comprimen para formar un comprimido de desintegración oral sublingual.
10. El proceso de la reivindicación 9, en el que un comprimido de desintegración oral sublingual de la composición de zolpidem comprende 5 miligramos de tartrato de zolpidem y 40 miligramos de polacrilina potásica.
- 45 11. El proceso de la reivindicación 9, en el que un comprimido de desintegración oral sublingual de la composición de zolpidem comprende 10 miligramos de tartrato de zolpidem y 80 miligramos de polacrilina potásica.

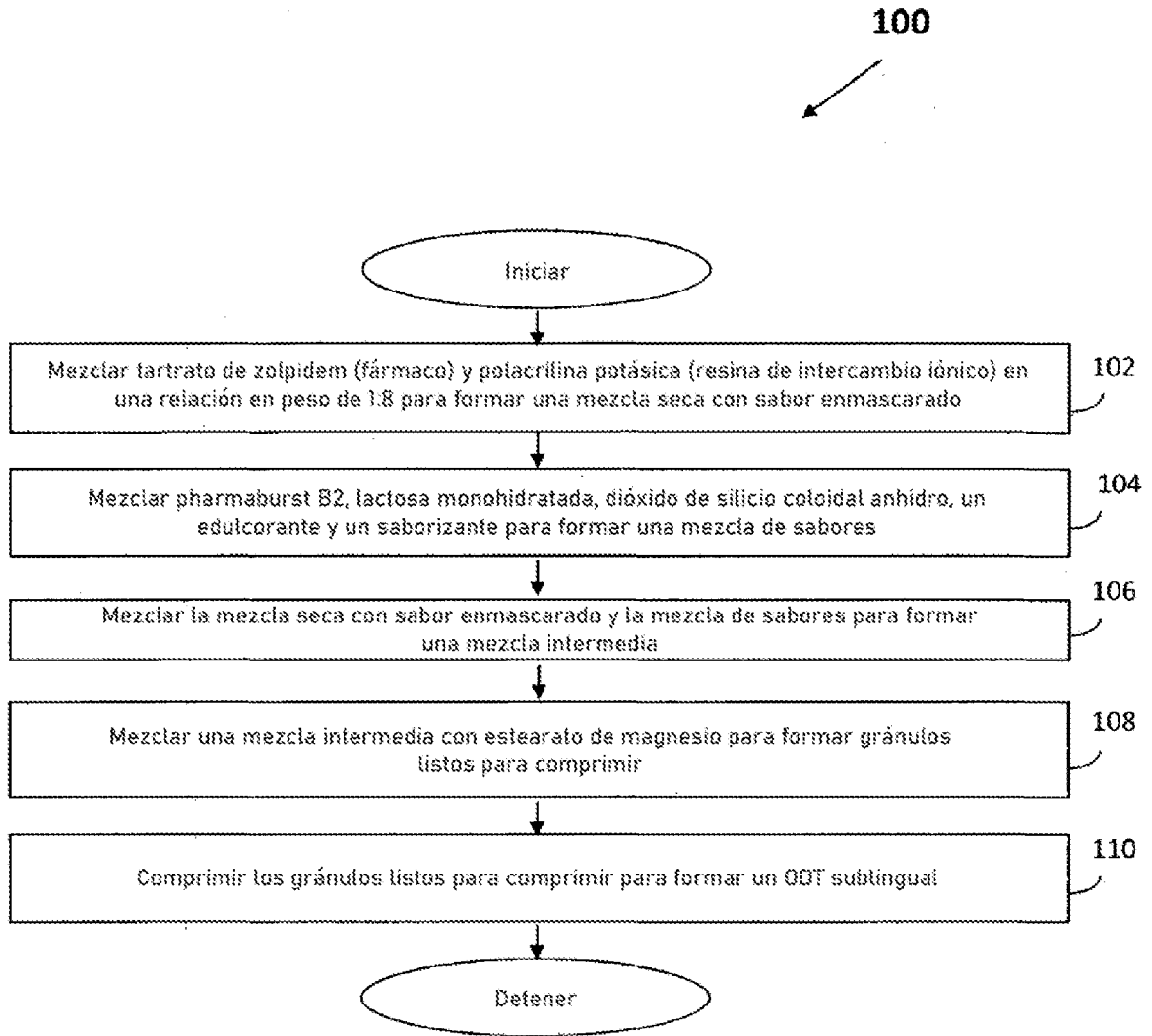


FIG. 1

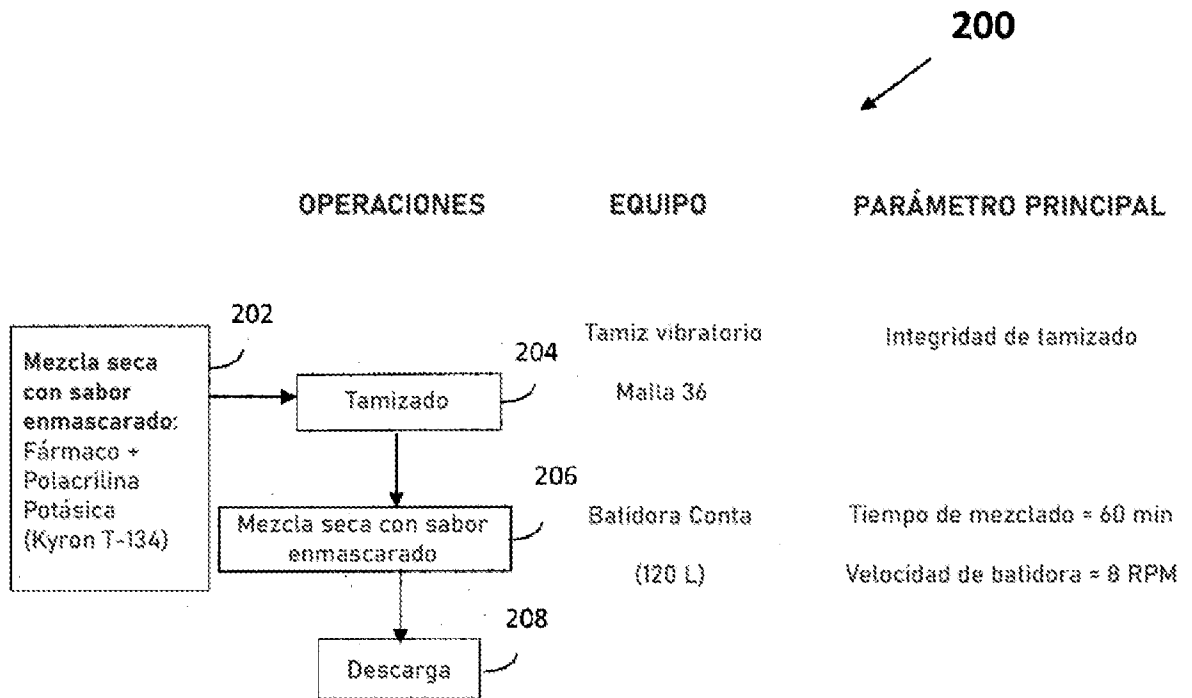


FIG. 2

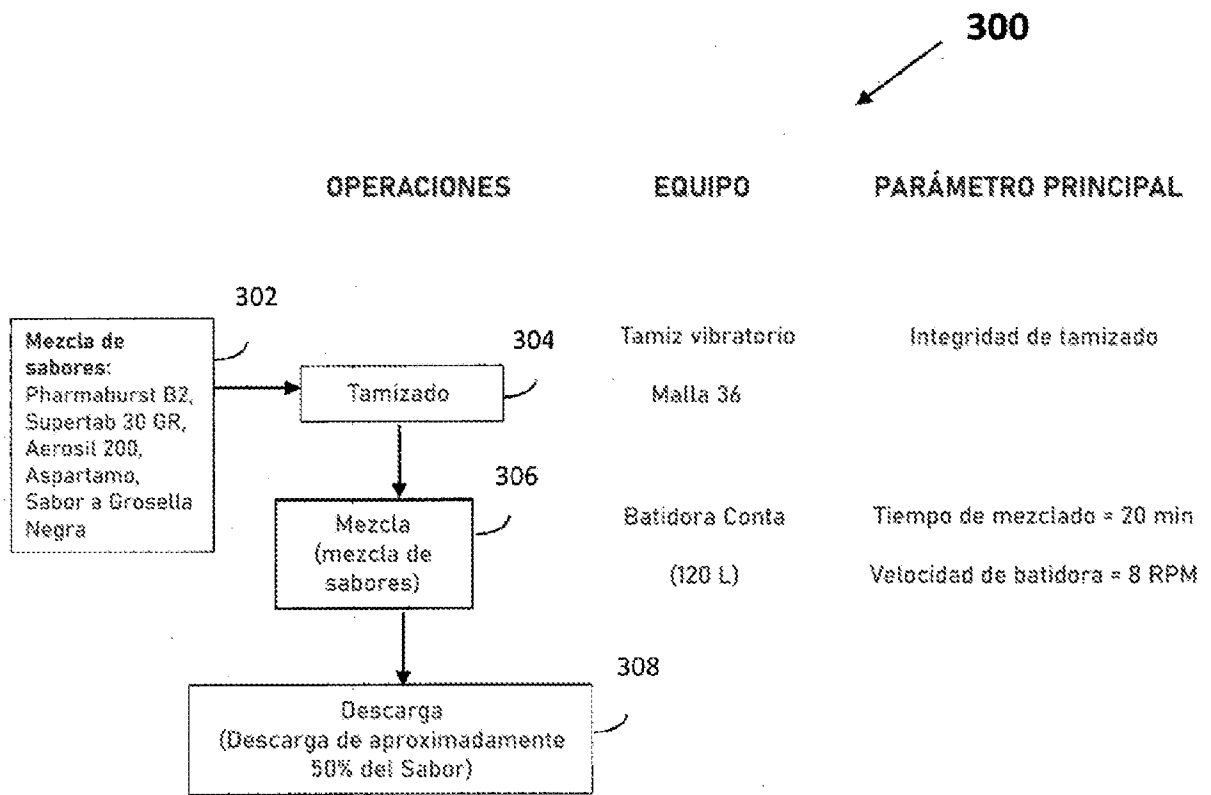


FIG. 3

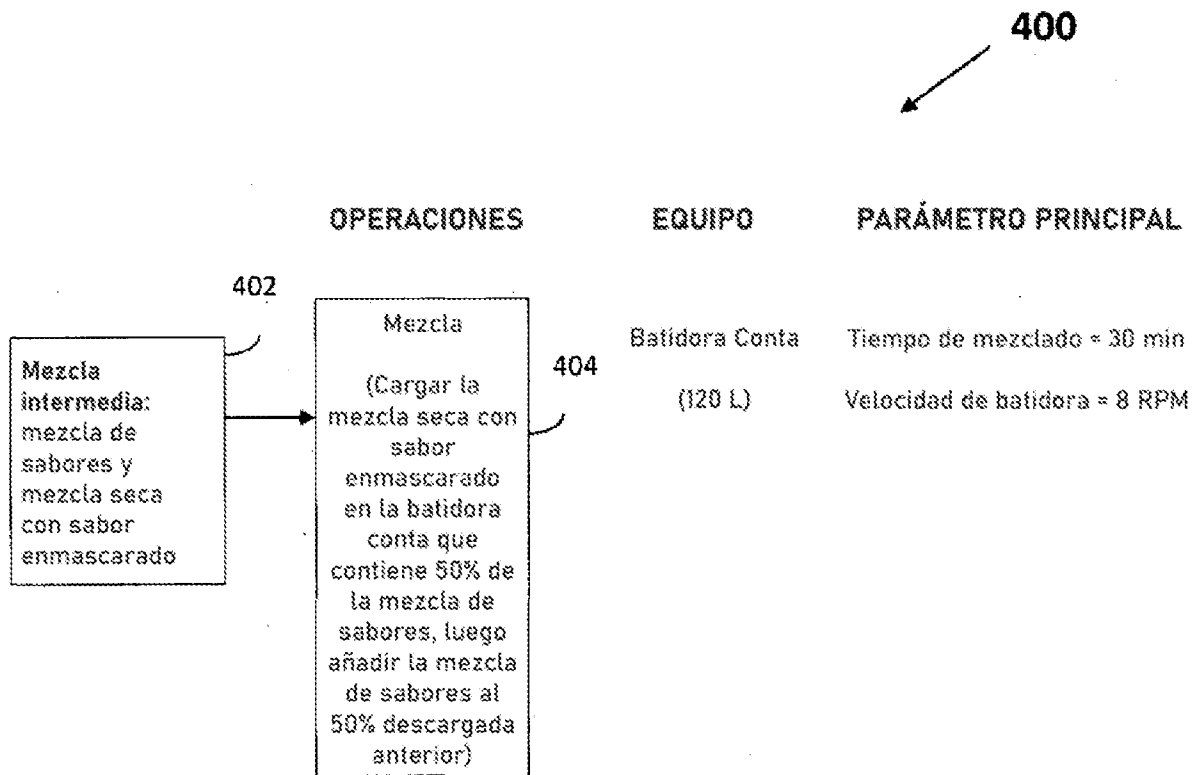


FIG. 4

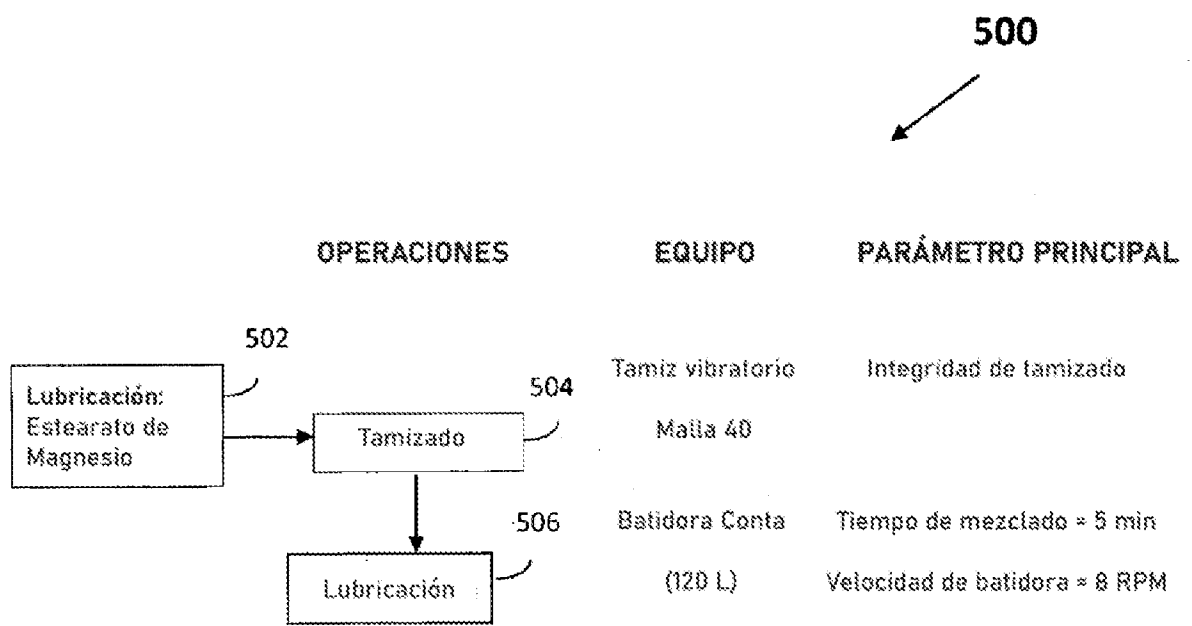


FIG. 5

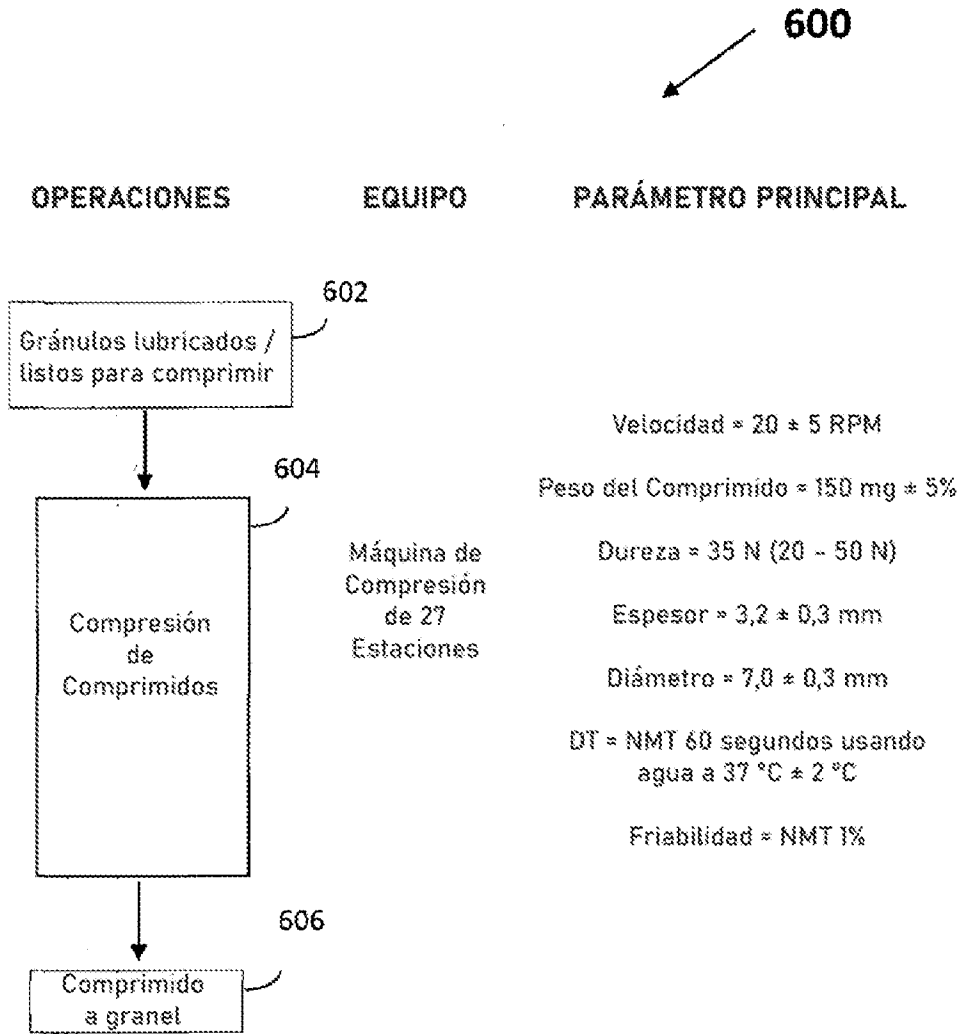


FIG. 6

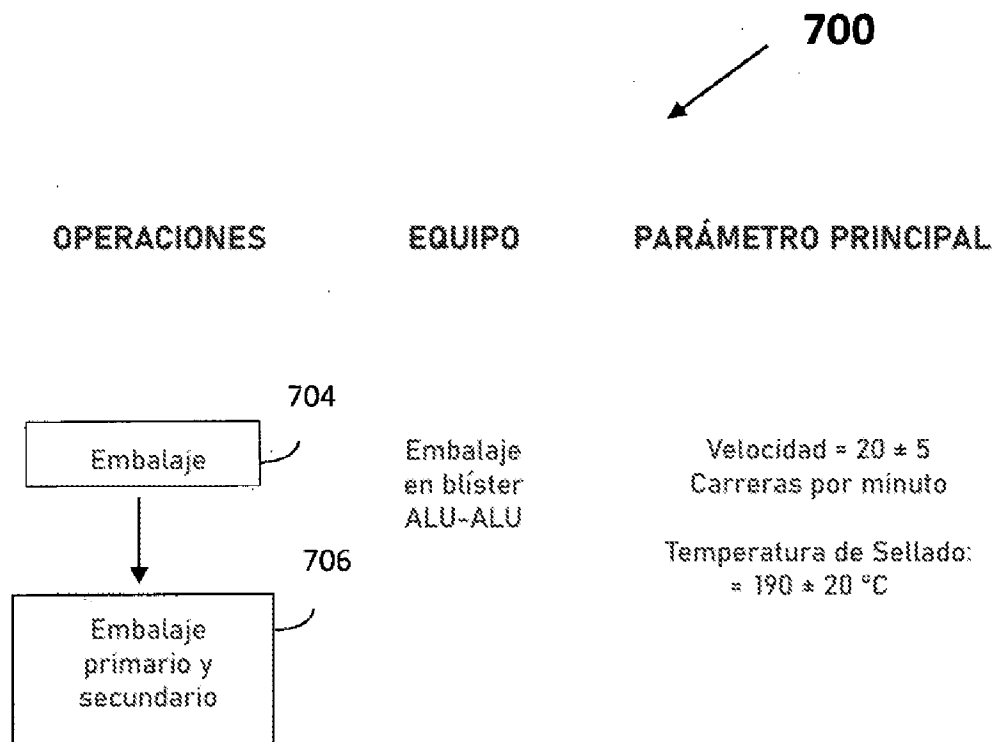


FIG. 7