

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Januar 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/002836 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/20**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/006847

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juni 2005 (24.06.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
1111/04 1. Juli 2004 (01.07.2004) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **LOSAN PHARMA GMBH** [DE/DE]; Otto-Hahn-
Strasse 13, 79395 Neuenburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GRUBER, Peter**
[DE/DE]; Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE).

(74) Anwälte: **HOECHST, Werner** usw.; A. Braun Braun
Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051
Basel (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindenerklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: EFFERVESCENT COMPOSITIONS OF SLEEPING DRUGS

(54) Bezeichnung: BRAUSEZUSAMMENSETZUNGEN VON EINSCHLAFMITTELN

(57) Abstract: The invention relates to a solid, rapidly decomposing effervescent formulation comprising a sleeping drug and an effervescent system. Said formulation is characterised in that it can be easily taken, is rapidly resorbed, and causes an accelerated increase of the blood level, ensuring that the effect of falling asleep takes place rapidly.

(57) Zusammenfassung: Eine feste, schnell zerfallende Brauseformulierung, umfassend ein Einschlafmittel und ein Brausesystem, gestattet eine problemlose Einnahme und bewirkt eine rasche Resorption und einen beschleunigten Blutspiegelanstieg, womit ein rasches Einschlafen gewährleistet wird.

WO 2006/002836 A1

BRAUSEZUSAMMENSETZUNGEN VON EINSCHLAFMITTELN

Die Erfindung betrifft Brauseformulierungen von Einschlafmitteln, d.h. zur Kurzzeitbehandlung der Insomnie geeigneten Schlafmitteln, die vergleichsweise rasch aus dem Körper wieder eliminiert werden.

Schlafmittel mit kurzen Eliminationshalbwertszeiten haben sich insbesondere als Einschlafhilfen weltweit bewährt. Im Gegensatz zu üblichen Schlafmitteln, die die Schlafzeit verlängern, vergleichsweise lange Eliminationshalbwertszeiten haben und am nächsten Tag zu Nachwirkungen (Hang-over) führen können, sollen die genannten Wirkstoffe möglichst rasch und zuverlässig das Einschlafen herbeiführen. Einschlafstörungen haben vielfältige Ursachen. Besonders in ungewohnten Stresssituationen, bei Lärm, in ungewohnter Umgebung, während bzw. bei Langstreckenflügen oder sehr häufig bei alten Menschen bereitet das Einschlafen grosse Probleme. Dem Anwender der Einschlafhilfe ist nicht im voraus bekannt, ob er zum gegebenen Zeitpunkt Einschlafprobleme haben wird oder nicht. Er wird also in der Regel das Einschlafmittel nicht vorab einnehmen, sondern erst dann zur Einschlafhilfe greifen, wenn er bereits beträchtliche Zeit im Bett lag. In solchen Fällen ist es besonders wichtig, dass der Einschlafvorgang rasch und zuverlässig unterstützt wird.

Arzneimittel mit den bekannten Einschlafhilfen sind bisher nur in Form von Filmtabletten oder Kapseln auf dem Markt. Besonders alten Menschen bereitet das Schlucken von Tabletten und Hartgelatine kapseln aber meist Probleme. Häufig bleiben gerade Hartgelatine kapseln in der Speiseröhre hängen,

BESTÄTIGUNGSKOPIE

weil die Patienten die Arzneiform im Liegen im Bett einnehmen und in der Regel zu wenig Wasser zum Abschlucken der Arzneiform verwenden. Dieses Phänomen tritt auch bei Filmtabletten relativ häufig auf, weil diese einen klebrigen Überzug aufweisen.

Normalerweise liegen zwischen der letzten Mahlzeit und dem Zubettgehen mehrere Stunden, so dass der Magen weitgehend leer ist. Unter nüchternen Bedingungen kommt es oft vor, dass die Tablette oder Hartgelatine kapsel im oberen Magenabschnitt stecken bleibt und die zum Schlucken eingesetzte Flüssigkeit sehr rasch den Magenfundus erreicht und über den Pylorus in das Duodenum übertritt. Wenn auch die Tablette oder die Hartgelatine kapsel durch die Feuchtigkeit der Magenschleimhaut allmählich aufgelöst wird, tritt durch diesen Vorgang eine erhebliche Verzögerung der Wirkstoffresorption ein. Ausserdem neigen ältere Menschen dazu, beim Schlafengehen nur noch wenig Flüssigkeit zu sich zu nehmen, da sie infolge ihres leichten Schlafes befürchten, bei Harndrang rasch wieder aufzuwachen, um die Blase zu entleeren. Sie nehmen daher in der Regel zu wenig Flüssigkeit ein, um einen sicheren Transport der Arzneiform in die tieferen Abschnitte des Magens zu gewährleisten und sicherzustellen, dass sich die Filmtablette oder Kapsel rasch und sicher auflösen kann.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die einen raschen und hochreproduzierbaren Transport des Einschlafmittels an den Resorptionsort im oberen Darmabschnitt gewährleistet und als Folge davon eine rasche und zuverlässige Erreichung maximaler Blutspiegel gestattet.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine feste, schnell zerfallende Brauseformulierung zur oralen Verabreichung, umfassend ein Einschlafmittel und ein Brausesystem.

Die Begriffe „Einschlafmittel“ und „Einschlafhilfe“ bezeichnen im Rahmen der vorliegenden Erfindung Schlafmittel, die rasch wieder aus dem Blutkreislauf eliminiert werden, wobei die Eliminationshalbwertszeit zweckmässigerweise höchstens etwa 15 h, vorzugsweise höchstens etwa 8 h und besonders bevorzugt höchstens etwa 5 h betragen sollte. Sie eignen sich aufgrund der kurzen Halbwertszeiten insbesondere zur Kurzzeitbehandlung der Insomnie (short term management of insomnia). Die erfindungsgemässen Formulierungen ergeben zudem sehr rasch, vorzugsweise innerhalb von weniger als 3 h und besonders bevorzugt innerhalb von 2 h nach Verabreichung, maximale Blutspiegel und damit eine rasch einsetzende Wirkung. Es versteht sich, dass die erfindungsgemässen Formulierungen zweckmässigerweise keine signifikanten Mengen an retardierenden Material enthalten sollten, um diesen Vorteil nicht zu schmälern.

Der Begriff „Brausesystem“ (oder „Brausekörper“ oder „Brausegrundlage“) umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung pharmazeutisch annehmbare Komponenten oder Kombinationen von Komponenten, die bei Kontakt mit Wasser oder einer wässrigen Flüssigkeit ein Gas, vorzugsweise Kohlendioxid, bilden. Unter dem Begriff „Brauseformulierung“ oder „Brausezusammensetzung“ ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung jegliche Formulierung zu verstehen, die ein Einschlafmittel und ein Brausesystem enthält und bei Kontakt mit Wasser oder einer wässrigen Flüssigkeit unter Bildung einer Lösung oder Dispersion ein Gas, vorzugsweise Kohlendioxid, freisetzt. Beispiele

geeigneter Formen sind Brausetabletten, Brausepulver, Brausegranulate, Löstabletten (soluble tabs), Disperstabletten und dergleichen, wobei Brausetabletten, Brausepulver und Brausegranulate im allgemeinen bevorzugt sind.

5 In der Regel ist der Magen beim Zubettgehen im nüchternen Zustand. Die Motilität des Magens wird durch den sogenannten "Interdigestive Migrating Motor Complex", der vier verschiedene Phasen umfasst, gesteuert. In der Phase 1, die im nüchternen Zustand am längsten währt, ist der Magen in
10 vollkommener Ruhe und es werden keine Lösungen noch andere Bestandteile in das Duodenum entleert. Durch das Trinken von Flüssigkeit ab etwa 50 ml geht jedoch der Magen für eine sehr kurze Zeit vom nüchternen in den nichtnüchternen Zustand
15 über, und es erfolgen Kontraktionen der Magenwand, die zu einem hochreproduzierbaren, zuverlässigen und raschen Transport der Wirkstofflösung in das Duodenum sorgen. Noch nicht aufgelöste Kapseln oder Filmtabletten werden hingegen durch den Pylorus im Magen zurückgehalten und somit von der bei der Einnahme getrunkenen Flüssigkeit separiert. Die Brauselösung
20 selbst enthält typischerweise physikalisch gelöstes Kohlendioxid und weist einen von dem physiologischen pH der Magenflüssigkeit abweichenden pH-Wert auf; um wieder die physiologischen sauren Verhältnisse im Magen herzustellen, versucht der Magen die Flüssigkeit rascher auszustossen, und durch das
25 entweichende Kohlendioxid wird ausserdem die Motilität des Magens erhöht. Mittels der erfindungsgemässen Brauseformulierung wird somit - unabhängig davon ob die Wirkstofflösung im Stehen, Sitzen oder Liegen eingenommen wird - der Wirkstoff
30 viel rascher und zuverlässiger an den Resorptionsort gebracht als im Falle von Filmtabletten und Hartgelatine-kapseln. In in-vivo-Versuchen wurde gefunden, dass der Blutspiegel 10 Mi-

nuten nach Applikation der erfindungsgemässen Formulierung etwa 7-mal höher war als nach der Einnahme einer Filmtablette. Der gewünschte rasche Blutspiegelanstieg, der zu einem schnelleren Einschlafen führt, konnte eindeutig belegt werden. Therapeutisch wirksame Blutspiegel können bereits etwa 5-10 Minuten nach Einnahme der erfindungsgemässen Formulierung erreicht werden, womit die Einschlafzeit deutlich verkürzt werden kann.

Bei Einnahme einer Filmtablette oder Kapsel besteht ausserdem die Gefahr, dass der Anwender die Dosis erhöht, d.h. ein weitere Filmtablette oder Kapsel einnimmt, weil der Einschlaf Erfolg nicht rasch genug eintritt. Auch aus diesem Grunde ist der erfindungsgemäss erzielte rasche und zuverlässige Transport des gelösten Wirkstoffes an den Resorptionsort und der damit verbundene Eintritt des Einschlafens von grosser Wichtigkeit.

Die erfindungsgemässen Brauseformulierungen werden üblicherweise vor der Einnahme in Wasser oder einem anderen geeigneten wässrigen Medium (z.B. Frucht- oder Obstsaft) gelöst oder dispergiert, wobei im allgemeinen schon etwa 25-200 ml, vorzugsweise etwa 25-75 ml pro Dosis ausreichen, um die Formulierung rasch aufzulösen und eine problemlose Einnahme zu ermöglichen. Selbst ohne vorherige Auflösung in Wasser bewirkt der Kontakt mit Speichel eine rasche Auflösung der Formulierung. Die erfindungsgemässen Formulierungen zeichnen sich zudem durch eine gute Bioverträglichkeit aus.

Aufgrund des sehr bitteren Geschmacks der Wirkstoffe stellt die Aromatisierung insbesondere dann ein grosses Problem dar, wenn zum Auflösen der Formulierung nur geringe

Flüssigkeitsmengen verwendet werden. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, dass sich der bittere Geschmack durch Aromastoffe und/oder Süsstoffe in Kombination mit dem Brausekörper gut maskieren lässt und beim Auflösen der Formulierung in Wasser, Säften oder sogar Speichel gut schmeckende Wirkstofflösungen entstehen. Die Ionen der gelösten Brausekomponenten geben der Flüssigkeit „Körper“ wodurch sich der bittere Geschmack mit den genannten Hilfsstoffen leichter verbessern lässt. Im Gegensatz zu bekannten Brausetabletten, die typischerweise ein Gewicht von etwa 1500 mg bis 4000 mg haben, gestattet die vorliegende Erfindung auch die Herstellung vergleichsweise kleiner Brausetabletten, die vorzugsweise ein Tablettengewicht von etwa 150 bis 250 mg aufweisen können.

Die vorliegende Erfindung gestattet zudem die Herstellung sicher und reproduzierbar teilbarer Formen, beispielsweise einer Brausetablette mit beidseitiger Teilerkerbe, was insofern ein grosser Vorteil ist, als die zum Einschlafen notwendige Dosierung individuell stark variieren kann.

Erfindungsgemäss sind grundsätzlich alle als Einschlafmittel geeigneten Wirkstoffe verwendbar, wie beispielsweise Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon, Brotizolam, Midazolam, Triazolam, Oxazepam, Temazepam und deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Bevorzugt sind Wirkstoffe, die eine Eliminationshalbwertszeit von höchstens etwa 8 h aufweisen, wie Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon, Brotizolam, Midazolam, Triazolam und deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, die mit einer Halbwertszeit von höchstens etwa 5 h eliminiert werden, insbesondere Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Zolpidem und dessen pharmazeutisch annehmbare Salze, insbesondere das üblicherweise als Zolpidemtartrat bezeichnete Zolpidem-Hemitartrat, das in optisch inaktiver oder in optisch aktiver Form, z.B. als Zolpidem-L-(+)-Hemitartrat vorliegen kann. Vorzugsweise kann Zolpidemtartrat in Form des Zolpidemtartrat-Hemihydrates verwendet werden. Nicht geeignet sind hingegen sedierende Antihistaminika wie Doxylaminsuccinat und Diphenylhydramin, die vergleichsweise lange Eliminationshalbwertszeiten aufweisen und aufgrund ihrer Substanzeigenschaften relativ langsam maximale Blutspiegel aufbauen.

Geeignete Dosierungen für diese Wirkstoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Im allgemeinen können die erfindungsgemässen Formulierungen das Einschlafmittel in einer Dosis von etwa 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise etwa 0,125 bis 20 mg enthalten. Für Zolpidem und dessen pharmazeutisch annehmbare Salze kann die Dosis vorzugsweise etwa 2-15 mg, besonders bevorzugt etwa 5-10 mg, und für Zopiclon und dessen pharmazeutisch annehmbare Salzes vorzugsweise etwa 2-10 mg, besonders bevorzugt etwa 3,75-7,5 mg, betragen. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen auch zwei oder mehrere Einschlafmittel enthalten.

Vorzugsweise können mindestens etwa 75% der Wirkstoffteilchen eine Teilchengrösse von weniger als etwa 180 µm, besonders bevorzugt weniger als etwa 100 µm, aufweisen, um eine rasche Wirkstoffauflösung zu gewährleisten.

Das erfindungsgemäss verwendbare Brausesystem umfasst vorzugsweise eine Säurekomponente und eine Kohlendioxid liefernde Komponente, die geeignet ist, in Gegenwart der Säure-

komponente bei Kontakt mit einem wässrigen Medium Kohlendioxid freizusetzen.

Als Kohlendioxid liefernde Komponente eignen sich erfindungsgemäss grundsätzlich alle in Brausesystemen für diesen Zweck üblicherweise verwendbaren, pharmazeutisch annehmbaren Stoffe, beispielsweise Alkalimetallglycincarbonate wie Natriumglycincarbonat und die Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- und Erdalkalimetallen. Bevorzugt verwendbar sind im allgemeinen die Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- und Erdalkalimetallen, insbesondere die Carbonate und Hydrogencarbonate von Na, K, Mg und Ca, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat. Gewünschtenfalls kann die Formulierung zwei oder mehrere Kohlendioxid liefernde Substanzen enthalten. Besonders bevorzugt sind Kohlendioxid liefernde Komponenten, die Natriumhydrogencarbonat und/oder Kaliumhydrogencarbonat, insbesondere Natriumhydrogencarbonat enthalten; gewünschtenfalls können sie neben Natriumhydrogencarbonat und/oder Kaliumhydrogencarbonat weitere Kohlendioxid liefernde Substanzen, insbesondere Natriumcarbonat und/oder Calciumcarbonat enthalten. Der Anteil der Kohlendioxid liefernden Komponente in den erfindungsgemässen Formulierungen ist nicht kritisch und kann beispielsweise etwa 1 bis 50 Gew.-%, typischerweise etwa 5 bis 40 Gew.-% und vorzugsweise etwa 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen.

Als Säurekomponente eignen sich grundsätzlich alle essbaren organischen oder anorganischen Säuren, einschliesslich saurer Salze (z.B. saure Salze mehrbasischer Säuren und Säureadditionssalze), die üblicherweise in Brausesystemen zur

Erzeugung von Kohlendioxid eingesetzt werden können. Vorzugsweise werden Substanzen verwendet, die bei 20°C eine Wasserlöslichkeit von mindestens 1 Gew.-% haben und dabei einen pH-Wert von höchstens 5 ergeben. Beispiele bevorzugt verwendbarer Säuren sind Zitronensäure, saure Alkalimetallcitrate wie Mononatriumcitrat und Dinatriumcitrat, Weinsäure, saure Alkalimetalltartrate wie Mononatriumtartrat, Apfelsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure, Fumarsäure, saure Alkalimetallfumarate wie Mononatriumfumarat, Bernsteinsäure, Phosphorsäure, saure Alkalimetall- oder Erdalkalimetallphosphate oder -pyrophosphate wie Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat und Calciumpyrophosphat, saure Alkalimetallsulfate wie Natriumhydrogensulfat, Säureadditionssalze organischer Basen wie Betain-Hydrochlorid, Glutaminsäure-Hydrochlorid, Asparaginsäure-Hydrochlorid und dergleichen.

Klassische Brausegranulate enthalten üblicherweise sehr gut wasserlösliche Säuren, wie Zitronensäure und Weinsäure; werden diese zusammen mit Natriumhydrogencarbonat und/oder Kaliumhydrogencarbonat verwendet, so sind sie besonders reaktiv und können zu hygroskopischen Formulierungen führen, die in geeigneter Weise verpackt und gelagert werden sollten, beispielsweise als Brausetabletten in mit einem Trockenstopfen versehenen Röhrchen.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemässen Formulierungen aus diesem Grunde als Säurekomponente Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und/oder Dikaliumhydrogenphosphat, die trotz geringerer Reaktivität mit der Kohlendioxid lie-

fernden Komponente einen ausreichend raschen Zerfall der Formulierung ermöglichen und gegenüber Temperatureinflüssen wesentlich stabiler sind. Ein rascher Zerfall wird insbesondere dann erreicht, wenn die Säurekomponente kleine Teilchengrößen aufweist. Vorzugsweise haben daher mindestens 90% der Teilchen der Säurekomponente eine Teilchengröße von höchstens 75 µm, besonders bevorzugt von höchstens 50 µm.

Der Anteil der Säurekomponente in den erfindungsgemäßen Formulierungen ist ebenfalls nicht kritisch und kann beispielsweise etwa 1 bis 70 Gew.-%, typischerweise etwa 10 bis 60 Gew.-% und vorzugsweise etwa 20 bis 55 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen.

Besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als Brausesystem Natriumhydrogencarbonat und Mononatriumcitrat allein oder gewünschtenfalls in Kombination mit weiteren Kohlendioxid liefernden Substanzen und/oder weiteren Säuren enthalten.

Das Gewichtsverhältnis zwischen der Kohlendioxid liefernden Komponente und der Säurekomponente kann in den erfindungsgemäßen Formulierungen vorzugsweise etwa 1:1 bis 1:4, besonders bevorzugt etwa 1:1,5 bis 1:2,5 betragen. Vorzugsweise sollte zudem das Gewichtsverhältnis so gewählt werden, dass nach Auflösung in der empfohlenen Flüssigkeitsmenge (z.B. 25-200 ml) ein pH-Wert von 3 bis 9, bevorzugt 4-7 erreicht wird.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen neben dem Wirkstoff und dem Brausesystem als Geschmackskorrigenzien einen oder mehrere Aromastoffe und/oder

Süsstoffe. Besonders bevorzugt sind Formulierungen, die mindestens einen Aromastoff und mindestens einen Süsstoff enthalten.

Hierzu eignen sich übliche Aromastoffe, wie insbesondere Limonen-, Grapefruit-, Zitronen-, Orangen-, Apfel-, Sauerkirsch- oder Bitter-Lemon-Aroma, und übliche Süsstoffe, beispielsweise Mono- und Disaccharide, Zuckeralkohole, wie Sorbit und Mannit, und künstliche Süsstoffe, wie Saccharin, Saccharin-Natrium, Cyclamat, Natriumcyclamat, Aspartam und Acesulfam K. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemässen Formulierungen mindestens einen Zuckeralkohol, insbesondere Sorbit und/oder Mannit, und/oder mindestens einen künstlichen Süsstoff, insbesondere Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat und/oder Aspartam. Besonders geeignet ist Aspartam, das aufgrund seines lipophilen Charakters im Mundraum eine länger anhaltende Süsse erzeugt, die den bitteren Geschmack des Wirkstoffes hervorragend überdeckt. Als Aromastoffe haben sich insbesondere Citrusfruchtaromen bewährt. Der Anteil an Aromastoffen kann, falls vorhanden, typischerweise etwa 1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen. Der Anteil an Süsstoffen kann, falls vorhanden, im Falle künstlicher Süsstoffe typischerweise etwa 1 bis 6 Gew.-%, und im Falle natürlicher Süsstoffe, wie Mono- und Disaccharide und Zuckeralkohole, typischerweise etwa 4 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen ebenfalls einen Füllstoff, beispielsweise Lactose, Maltodextrin, Maltit, Natriumsulfat oder Kaliumacetat enthalten. Falls vorhanden, kann der Anteil an, bezogen auf die Gesamtformulierung, beispielsweise etwa 1 bis 40 Gew.-% oder

mehr betragen.

Gewünschtenfalls kann die erfindungsgemässe Formulierung ferner ein Schmiermittel, beispielsweise ein Polyethylenglykol wie PEG 6000, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Adipinsäure oder dergleichen enthalten, wobei der Anteil, falls vorhanden, im allgemeinen relativ gering sein kann und beispielsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, liegen kann.

Im allgemeinen ist es ferner von Vorteil, zusätzlich ein Bindemittel zu verwenden, um die Verpressbarkeit des Granulates zu verbessern. Ein bevorzugt verwendbares Bindemittel ist unvernetztes Polyvinylpyrrolidon. Der Anteil an Bindemittel, falls vorhanden, kann in der Regel ebenfalls relativ niedrig sein und bezogen auf die Gesamtformulierung vorzugsweise im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 3 Gew.-% liegen.

Ist die erfindungsgemässe Formulierung ein Granulat oder Pulver, das gewünschtenfalls direkt auf die Zunge platziert werden soll, kann die Formulierung vorzugsweise ein Hydrokolloid oder Quellmittel wie Natriumcarboxymethylcellulose, beispielsweise in einer Menge von etwa 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung enthalten, um die Viskosität der entstehenden Lösung zu erhöhen.

Im allgemeinen sind Formulierungen bevorzugt, die ein Einschlafmittel, ein Brausesystem, umfassend eine Säurekomponente und eine Kohlendioxid liefernde Komponente, einen Aromastoff, einen Süsstoff, ein Bindemittel, ein Schmiermittel, gewünschtenfalls ein Füllmittel und gewünschtenfalls ein Hydrokolloid enthalten oder auch im wesentlichen aus diesen

Komponenten bestehen können. Vorzugsweise können dabei die einzelnen Komponenten aus den oben als bevorzugt genannten Stoffen ausgewählt sein. Die Verwendung eines Hydrokolloids kann im Falle von Brausegranulaten und Brausepulvern von Vorteil sein, während im Falle von Brausetabletten in der Regel darauf verzichtet werden kann.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen aber weitere übliche Zusätze wie Farbstoffe, Zerfallshilfsstoffe, grenzflächenaktive Stoffe wie Natriumlaurylsulfat, Antioxidantien und dergleichen enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Brauseformulierungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Beispielsweise können der Wirkstoff, die Säurekomponente und die Kohlendioxid liefernde Komponente (oder ein Teil dieser Hilfsstoffe) gegebenenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen wie Bindemitteln, Füllmitteln und Süsstoffen in einem geeigneten Granulator, vorzugsweise einem Vakuumgranulator, mit Wasser oder Alkohol, z.B. Ethanol und/oder Isopropanol, oder einem Alkohol/Wasser-Gemisch granuliert und anschliessend getrocknet werden. Das Granulat kann, gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen, in Sachets, Stick Packs und dergleichen abgefüllt oder zu Brausetabletten verpresst werden.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, den Wirkstoff, die Säurekomponente, die Kohlendioxid liefernde Komponente und allfällige weitere Hilfsstoffe, wie Aromastoffe, Süsstoffe, Schmiermittel etc. zu mischen und direkt zu Tabletten zu verpressen oder in Sachets, Stick Packs etc. abzufüllen.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Er-

findung betrifft Brausetabletten. Grundsätzlich können die erfindungsgemässen Brausetabletten Tablettengewichte bis zu etwa 4 g oder mehr und Durchmesser bis zu etwa 25 mm aufweisen, wie dies für Brausetabletten üblich ist. Für so grosse Tabletten sollten aber im allgemeinen mindestens etwa 150 ml Wasser verwendet werden. Erfindungsgemäss sind jedoch insbesondere auch Brausetabletten mit sehr niedrigen Tablettengewichten, von beispielsweise etwa 50-500 mg, vorzugsweise etwa 120-500 mg, besonders bevorzugt etwa 150-250 mg realisierbar, für deren Auflösung etwa 25-100 ml, beispielsweise etwa 50 ml, Wasser oder anderes wässriges Medium im allgemeinen ausreichend sind.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Brausetablette betrifft eine teilbare Brausetablette mit Teilkerbe. Eine gute Teilbarkeit einer Brausetablette hängt nicht nur von der Tablettenform und der Tiefe der Teilkerbe ab, sondern auch von der Korngrößenverteilung des Granulates bzw. des Wirkstoffes. Insbesondere grobe Partikel können die Gewichtseinheitlichkeit der Teilstücke negativ beeinflussen. Im allgemeinen sollten deshalb mindestens etwa 80 % der Wirkstoffgranulat-Teilchen eine Teilchengrösse unter etwa 1,0 mm, bevorzugt unter etwa 0,8 mm und besonders bevorzugt unter etwa 0,6 mm aufweisen. Die mittlere Korngrösse des Granulates sollte vorzugsweise etwa 0,1 bis 0,4 mm oder weniger, beispielsweise etwa 0,18 bis 0,31 mm, betragen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff „mittlere Korngrösse“ diejenige Korngrösse, die 36,8% Rückstand auf einem Sieb (Auswertung im Rosin-Rammler-Sperling-Netz) aufweist.

Die Teilbarkeit kleiner Tabletten, wie sie durch die vorliegende Erfindung ermöglicht werden, ist nicht einfach.

Zweifellos lassen sich aber oblong geformte Tabletten, die vorzugsweise mit beidseitiger Teilkerbe versehen sein können, besser brechen als runde Tabletten. Vorzugsweise können daher die teilbaren Tabletten oblong geformt sein und beispielsweise eine Länge von 9-13 mm und eine Breite von 4-7 mm aufweisen. Die genannten Abmessungen entsprechen dem bevorzugten Tablettengewicht von etwa 120-500 mg. Selbstverständlich können aber auch grössere oder kleinere Tabletten als teilbare Tablette mit ein- oder beidseitiger Teilkerbe hergestellt werden.

- Besonders bevorzugt sind Brausetabletten, die
- a) ein Einschlafmittel, ausgewählt aus Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Verbindungen (die vorzugsweise in der oben offenbarten Dosis vorliegen können),
 - b) ein Brausesystem, umfassend
 - b1) eine Säurekomponente, die aus Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat, vorzugsweise aus Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Natriumhydrogensulfat ausgewählt ist und in einer Menge von beispielsweise etwa 40-60 Gew.-%, vorzugsweise etwa 45-55 Gew.-% vorliegen kann,
 - b2) eine Kohlendioxid liefernde Komponente, ausgewählt aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und Calciumcarbonat, die beispielsweise in einer Menge von etwa 15-35 Gew.-%, vorzugsweise etwa 20-30 Gew.-% vorliegen kann,
 - c) einen Aromastoff, vorzugsweise ein Citrusfruchtaroma, der beispielsweise in einer Menge von etwa 3-7 Gew.-%, vorzugs-

weise etwa 4-6 Gew.-% vorliegen kann,

d) einen künstlichen Süsstoff, der vorzugsweise aus Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat und Aspartam ausgewählt sein kann und beispielsweise in einer Menge von etwa 1-6 Gew.-%

5 vorliegen kann,

e) ein Schmiermittel, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1-4 Gew.-% vorliegen kann,

f) ein Bindemittel, das vorzugsweise unvernetztes Polyvinylpyrrolidon sein kann und beispielsweise in einer Menge von

10 etwa 1-5 Gew.-% vorliegen kann,

g) gewünschtenfalls einen Zuckeralkohol, ausgewählt aus Mannit und Sorbit, der, falls vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 1-30 Gew.-%, vorzugsweise etwa 2-25 Gew.-% vorliegen kann, und

15 h) gewünschtenfalls einen Füllstoff, vorzugsweise Lactose, der, falls vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 1-7 Gew.-%, vorzugsweise etwa 2-5 Gew.-% vorliegen kann, enthalten.

Eine interessante weitere Anwendungsform sind die sogenannten Stick Packs, wie in Beispiel 5 illustriert. Hierbei handelt es sich um polyethylenkaschierte Alufolien, die zu schlanken Beuteln geformt werden und beispielsweise eine Breite von 15 mm und eine Länge von 60 mm haben können. Stick Packs eignen sich vorzüglich zur Aufnahme je einer Dosis eines erfindungsgemässen Brausegranulates oder Brausepulvers. Sie lassen sich sehr leicht öffnen, und der Inhalt kann innerhalb weniger Sekunden in der geeigneten Menge eines wässrigen Medium aufgelöst oder direkt auf die Zunge geschüttet werden. Wird der Inhalt auf die Zunge platziert, entsteht ein starker Speichelfluss von etwa 3-6 ml, so dass das bereits weitgehend gelöste Granulat oder Pulver sehr leicht ge-

20
25
30

5 schluckt werden kann. Die im Mund verbliebene Säure sorgt für weiteren Speichelfluss, mit dem die Mundhöhle sozusagen gereinigt wird. Das Brausegranulat oder -pulver kann daher überall und zu jeder Zeit problemlos auch ohne Wasser eingenommen werden, was z.B. bei Interkontinentalflügen praktisch ist und ein bequemes und sicheres Einschlafen ermöglicht.

Besonders bevorzugt sind Brausegranulate und Brausepulver, die

- 10 a) ein Einschlafmittel, ausgewählt aus Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Verbindungen (die vorzugsweise in der oben offenbarten Dosis vorliegen können),
- b) ein Brausesystem, umfassend
 - 15 b1) eine Säurekomponente, die aus Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat, vorzugsweise aus Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Natriumhydrogensulfat ausgewählt ist und in einer
20 Menge von beispielsweise etwa 10-30 Gew.-%, vorzugsweise etwa 15-25 Gew.-% vorliegen kann,
 - b2) eine Kohlendioxid liefernde Komponente, ausgewählt aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und Calciumcarbonat, die beispielsweise in einer Menge
25 von etwa 5-20 Gew.-%, vorzugsweise etwa 8-15 Gew.-%, vorliegen kann,
 - c) einen Aromastoff, vorzugsweise ein Citrusfruchtaroma, der beispielsweise in einer Menge von etwa 0,5-5 Gew.-%, vorzugsweise etwa 1-3 Gew.-%, vorliegen kann,
 - 30 d) einen künstlichen Süßstoff, der vorzugsweise aus Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat und Aspartam ausgewählt sein

kann und beispielsweise in einer Menge von etwa 1-4 Gew.-% vorliegen kann,

e) ein Schmiermittel, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1-2 Gew.-% vorliegen kann,

5 g) einen Zuckeralkohol, ausgewählt aus Mannit und Sorbit, der beispielsweise in einer Menge von etwa 30-70 Gew.-%, vorzugsweise 40-60 Gew.-% vorliegen kann,

f) gewünschtenfalls ein Bindemittel, das vorzugsweise unvernetztes Polyvinylpyrrolidon sein kann und, falls vorhanden,
10 beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1-3 Gew.-% vorliegen kann,

h) gewünschtenfalls einen Füllstoff, vorzugsweise Lactose, der, falls vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 1-7 Gew.-%, vorzugsweise etwa 2-5 Gew.-% vorliegen kann, und

15 i) gewünschtenfalls ein Hydrokolloid, vorzugsweise Natriumcarboxymethylcellulose, das, falls vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 1-5 Gew.-% vorliegen kann,

enthalten. Die Brausegranulate oder -pulver können vorzugsweise in Stick Packs oder Sachets, beispielsweise dichten
20 Aluminium/Polyethylen-Stick Packs oder -Sachets, abgefüllt werden und eignen sich vorzugsweise auch zur direkten Applikation auf der Zunge.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Povidone K30 ist ein unvernetztes Polyvinylpyrrolidon und Macrogol 6000 ist ein Polyethylenglykol
25 mit einem Molekulargewicht von etwa 6000.

Beispiel 1: Brausetablette

	(1)	Zolpidem-Tartrat-Hemihydrat	1,00 kg
	(2)	Mononatriumcitrat	5,25 kg
30	(3)	Dinatriumcitrat	5,25 kg

	(4)	Natriumhydrogencarbonat	5,00 kg
	(5)	Saccharin-Natrium	0,55 kg
	(6)	Lactose-Monohydrat	1,00 kg
	(7)	Povidone K30	0,40 kg
5	(8)	Macrogol 6000	0,63 kg
	(9)	Natriumcarbonat	1,50 kg
	(10)	Grapefruit-Aroma	1,00 kg
	(11)	Magnesiumstearat	0,03 kg

Die Komponenten (1) bis (7) werden in einem Vakuumgranulierer gemischt und mit Ethanol befeuchtet, feucht gemischt und unter Vakuum getrocknet bis der Trocknungsverlust $< 0,5\%$ ist.

Das getrocknete Granulat wird in einem Mischer vorgelegt; dann werden die Komponenten (8) bis (11) zugefügt und zusammen mit dem Granulat 15 Minuten gemischt. Aus der Mischung werden auf einer Tablettenpresse 100'000 oblonge Tabletten mit einem Gewicht von 216 mg hergestellt. Die Tabletten haben eine doppelte Teilkerbe und eine Bruchfestigkeit von 60 N. Sie zerfallen in 50 ml Wasser bei 20°C innerhalb von 2,5 Minuten. Der Geschmack ist angenehm frisch und das Grapefruit-Aroma deckt den bitteren Geschmack des Wirkstoffes gut ab.

Die Tabletten werden in Alu/Alu-Blister verpackt. Die Herstellung der Tabletten und deren Verpackung erfolgt unter klimatisierten Bedingungen (15-25°C, 20-30% relative Feuchtigkeit).

Beispiel 2: Brausetablette

Wirkstoffgranulat nach Beispiel 1	18,45 kg
-----------------------------------	----------

Natriumbenzoat	0,55 kg
Aspartam	0,50 kg
Apfelaroma	1,00 kg

Das Wirkstoffgranulat wird mit den angegebenen Komponenten 15 Minuten gemischt und zu 100'000 Brausetabletten mit einem Gewicht von 205 mg verpresst.

Beispiel 3: Brausetablette

(1)	Zopiclon	1,0 kg
(2)	Kaliumdihydrogenphosphat	9,5 kg
10 (3)	Natriumhydrogensulfat	0,5 kg
(4)	Kaliumhydrogencarbonat	4,5 kg
(5)	Calciumcarbonat	1,1 kg
(6)	Mannit	2,0 kg
(7)	Polyvinylpyrrolidon	0,8 kg

15 Die Komponenten (1) bis (7) werden in einem Feuchtmischgerät 10 Minuten gemischt, mit 0,8 kg Wasser befeuchtet, 5 Minuten feucht gemischt und dann sofort in der Wirbelschicht bei 70°C getrocknet, bis der Trocknungsverlust < 0,4% ist.

20 Das getrocknete Wirkstoffgranulat wird durch ein Sieb mit Maschenweite 1,0 mm gesiebt und unter klimatisierten Bedingungen (15-25°C, 20-30% relative Feuchte) zusammen mit den folgenden Komponenten zu 210 mg schweren, runden, biplanen Brausetabletten verpresst:

25 (8)	Macrogol 6000	0,4 kg
(9)	Natriumhydrogencarbonat	0,8 kg
(10)	Aspartam	0,8 kg
(11)	Bitter-Lemon-Aroma	0,5 kg

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 9 mm und eine durchschnittliche Härte von 52 N. Sie zerfallen in 50 ml Wasser bei 20°C innerhalb von 2 Minuten (Ergebnis aus 6 Messungen). Der Geschmack der klaren Lösung ist fruchtig frisch und bestätigt, dass sich Bitter Lemon ebenfalls gut zur Abdeckung der Wirkstoffbitterkeit eignet.

Beispiel 4: Brausetablette

	(1)	Zolpidemtartrat-Hemihydrat	10,00 kg
	(2)	Mononatriumcitrat	64,00 kg
10	(3)	Ascorbinsäure	15,00 kg
	(4)	Sorbit, sprühgetrocknet	22,40 kg
	(5)	Polyvinylpyrrolidon	0,60 kg
	(6)	Mannit	18,00 kg
	(7)	Natriumhydrogencarbonat	27,00 kg
15	(8)	Grapefruit-Aroma	7,50 kg
	(9)	Macrogol 6000	5,50 kg
	(10)	Adipinsäure	2,00 kg
	(11)	Aspartam	2,60 kg

Die Komponenten (1) bis (6) werden 10 Minuten gemischt und auf einem Walzenkompaktor schwach kompaktiert. Das verdichtete Material wird schonend durch Siebe mit Maschenweite 2,0 mm und 0,8 mm gesiebt und danach mit den Komponenten (7) bis (11) 12 Minuten gemischt. Die Endmischung hat einen Trocknungsverlust von 0,2%. Sie wird zu ca. 1 Mio. runden, biplanen Tabletten verpresst. Die Tabletten haben einen Durchmesser von 9,0 mm, ein Gewicht von 180 mg und eine Härte von 25 N bis 50 N. Sie zerfallen in 50 ml Wasser bei 20°C innerhalb von 64-140 Sekunden.

Beispiel 5: Brausegranulat

	(1)	Wirkstoffgranulat nach Beispiel 1	18,45 kg
	(2)	Sorbit	50,00 kg
	(3)	Mononatriumcitrat	8,00 kg
	(4)	Natriumcarboxymethylcellulose	3,00 kg
5	(5)	Aspartam	1,20 kg
	(6)	Orangen-Aroma	1,30 kg
	(7)	Natriumcarbonat	4,65 kg
	(8)	Magnesiumstearat	0,40 kg

Das Wirkstoffgranulat wird 15 Minuten mit den Kompo-
10 nenten (2) bis (7) gemischt, dann Komponente (8) hinzugefügt
und die Mischung nochmals 5 Minuten gemischt. Die Endmischung
wird zu je 870 mg, entsprechend 10 mg Zolpidemtartrat-Hemihy-
drat, in Alu-Stick Packs (60 x 15 mm) abgefüllt.

Der Inhalt der Stick Packs löst sich in 75 ml Wasser
15 bei 20°C unter Aufschäumen innerhalb von ca. 10 Sekunden. Po-
sitioniert man das Granulat direkt auf die Zungenmitte, ent-
steht sofort ein starker Speichelfluss unter Bildung einer
schwach viskosen Lösung, die angenehm fruchtig schmeckt und
leicht geschluckt werden kann.

20 Beispiel 6: Bioäquivalenzprüfung

In einem Cross-Over-Versuch an 34 Probanden wurden die
Blutspiegel nach Verabreichung einer Lösung der in Beispiel 1
beschriebenen Brausetablette und nach Verabreichung einer im
Handel erhältlichen Zolpidem-Filmdoublette (Stilnox 10 mg; Sa-
25 nofi-Synthélabo, Frankreich; Chargen-Nr. 22748) untersucht.
In beiden Fällen wurde die gleiche Wassermenge (200 ml) ap-
pliziert. Wie Tabelle 1 zeigt, ist die relative Verfügbarkeit
des Wirkstoffes hinsichtlich AUC bei beiden Formen gleich.
Die erfindungsgemäss Formulierung ergibt hingegen einen ex-

trem schnellen Blutspiegelanstieg. 10 Minuten nach der Applikation ist der Blutspiegel etwa 7-mal höher als nach der Einnahme der Filmtablette. Der gewünschte rasche Blutspiegelanstieg, der zu einem schnelleren Einschlafen führt, wird durch
5 die Daten eindeutig belegt.

Tabelle 1: Blutspiegelvergleich (34 Probanden)

	Mittelwert Blutspiegel [$\mu\text{g/l}$]	
	Brausetablette nach Beispiel 1	Filmtablette Stilnox
nach 10 Min. SD*	42,7 36,8	6,1 11,3
nach 20 Min. SD*	111,8 69,4	76,3 72,6
nach 30 Min. SD*	132,6 69,6	120,8 76,9
nach 40 Min. SD*	133,5 54,9	126,5 61,7
nach 60 Min. SD*	130,1 52,0	125,7 50,1
AUC ($\mu\text{g/lxh}$) SD*	533,5 95,5	543,5 79,4

*SD = Standardabweichung

Patentansprüche

1. Feste, schnell zerfallende Brauseformulierung zur oralen Verabreichung, umfassend ein Einschlafmittel und ein Brausesystem.

5 2. Formulierung nach Anspruch 1, worin das Einschlafmittel aus Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon, Brotizolam, Midazolam, Triazolam, Oxazepam, Temazepam und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Verbindungen ausgewählt ist.

10 3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Einschlafmittel eine Eliminationshalbwertszeit von höchstens 8 h aufweist.

15 4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin das Einschlafmittel aus Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Verbindungen ausgewählt ist.

 5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Einschlafmittel Zolpidem oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist und in einer Dosis von 2 bis 15 mg vorliegt.

20 6. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Einschlafmittel Zolpidemtartrat ist.

 7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin das Brausesystem eine Säurekomponente und eine Kohlendioxid liefernde Komponente umfasst.

8. Formulierung nach Anspruch 7, worin die Kohlendioxid liefernde Komponente ein Carbonat oder Hydrogencarbonat eines Alkalimetalls oder Erdalkalimetalls umfasst.

5 9. Formulierung nach Anspruch 7 oder 8, worin die Kohlendioxid liefernde Komponente Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat oder beide umfasst.

10 10. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, worin die Kohlendioxid liefernde Komponenten in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

11. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, worin die Säurekomponente Mononatriumcitrat, Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und/oder Dikaliumhydrogenphosphat umfasst.

12. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, worin die Säurekomponente in einer Menge von 1 bis 70 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

20 13. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 12, worin das Gewichtsverhältnis zwischen der Kohlendioxid liefernden Komponente und der Säurekomponente 1:1 bis 1:4 beträgt.

14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin das Brausesystem Natriumhydrogencarbonat und Mononatriumcitrat umfasst.

25 15. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, um-

fassend einen Aromastoff und einen Süsstoff.

16. Formulierung nach Anspruch 15, worin der Süsstoff ein Zuckeralkohol oder ein künstlicher Süsstoff ist.

17. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, umfassend ein Citrusfruchtaroma und Aspartam.

18. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, umfassend ein Einschlafmittel, ein Brausesystem, das eine Säurekomponente und eine Kohlendioxid liefernde Komponente umfasst, einen Aromastoff, einen Süsstoff, ein Bindemittel, ein Schmiermittel, gewünschtenfalls ein Füllmittel und gewünschtenfalls ein Hydrokolloid.

19. Formulierung nach Anspruch 18, worin das Bindemittel unvernetztes Polyvinylpyrrolidon ist.

20. Formulierung nach Anspruch 18 oder 19, worin das Füllmittel Lactose, Maltodextrin, Maltit, Natriumsulfat oder Kaliumacetat ist.

21. Formulierung nach einem der Ansprüche 18 bis 20, worin das Hydrokolloid Natriumcarboxymethylcellulose ist.

22. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 in Form von Brausetabletten, Brausepulvern, Brausegranulaten, Löstabletten oder Disperstabletten.

23. Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 bis 22, umfassend

- ein Einschlafmittel, ausgewählt aus Zolpidem, Zopiclon,

Zaleplon und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Verbindungen,

- ein Brausesystem, umfassend
eine Säurekomponente, ausgewählt aus Mononatriumcitrat,
5 Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat, und
eine Kohlendioxid liefernde Komponente, ausgewählt aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und Calciumcarbonat,
10 - einen Aromastoff,
- einen künstlichen Süßstoff,
- ein Schmiermittel,
15 - ein Bindemittel,
- gewünschtenfalls einen Zuckeralkohol, ausgewählt aus Mannit und Sorbit, und
- gewünschtenfalls ein Füllmittel.

24. Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 bis 23,
20 worin das Füllmittel Lactose ist.

25. Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 bis 24
mit einem Tablettengewicht von 50-500 mg.

26. Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 bis 25 in
Form einer teilbaren Tablette mit Teilkerbe.

25 27. Brausegranulat oder Brausepulver nach einem der
Ansprüche 1 bis 22 umfassend,
- ein Einschlafmittel, ausgewählt aus Zolpidem, Zopiclon,
Zaleplon und pharmazeutisch annehmbaren Salzen dieser Ver-

bindungen,

- ein Brausesystem, umfassend
eine Säurekomponente, ausgewählt aus Mononatriumcitrat,
Dinatriumcitrat, Mononatriumtartrat, Natriumhydrogensul-
5 fat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat,
und
eine Kohlendioxid liefernde Komponente, ausgewählt aus
Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium-
10 carbonat und Calciumcarbonat,
- einen Aromastoff,
- einen künstlichen Süßstoff,
- ein Schmiermittel,
- einen Zuckeralkohol, ausgewählt aus Mannit und Sorbit,
15 - gewünschtenfalls ein Bindemittel,
- gewünschtenfalls ein Füllmittel und
- gewünschtenfalls ein Hydrokolloid.

28. Brausegranulat oder Brausepulver nach Anspruch 27,
abgefüllt in einem Stick Pack oder Sachet zur direkten Appli-
20 kation auf der Zunge.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 787 715 A (SYNTHELABO) 30 June 2000 (2000-06-30) page 10 - page 11; example 1 -----	1-28
X	US 6 514 531 B1 (ALAUX GERARD ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 14 - column 16; examples 8,9 claims 1,15-18 -----	1-28
X	US 2004/102438 A1 (KESSLER CHRISTOPH ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) page 5; example 8 -----	1-28
A	WO 99/09989 A (MCMILLAN IAN ; SCHERER LTD R P (GB)) 4 March 1999 (1999-03-04) page 17; example 11 -----	1-28



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2005

Date of mailing of the international search report

06/10/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Müller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006847

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
FR 2787715	A	30-06-2000	AU	1663900 A		31-07-2000
			EP	1140011 A1		10-10-2001
			WO	0038649 A1		06-07-2000
US 6514531	B1	04-02-2003	AT	290861 T		15-04-2005
			AU	771902 B2		08-04-2004
			AU	2539900 A		26-06-2000
			BR	9915939 A		11-09-2001
			CA	2391983 A1		15-06-2000
			CN	1334729 A		06-02-2002
			CZ	20011969 A3		12-09-2001
			DE	69924283 D1		21-04-2005
			DK	1135125 T3		11-07-2005
			WO	0033835 A1		15-06-2000
			EP	1005863 A1		07-06-2000
			HK	1037319 A1		26-08-2005
			HU	0201915 A2		28-10-2002
			JP	2002531499 T		24-09-2002
			NO	20012668 A		06-08-2001
			NZ	511750 A		31-10-2003
			PL	348782 A1		17-06-2002
			PT	1135125 T		29-07-2005
			SK	7612001 A3		03-12-2001
			TR	200101588 T2		22-10-2001
			TW	565448 B		11-12-2003
			ZA	200104169 A		22-05-2002
US 2004102438	A1	27-05-2004	BR	0207226 A		09-03-2004
			CA	2439842 A1		10-10-2002
			CN	1501795 A		02-06-2004
			WO	02078680 A1		10-10-2002
			EP	1363605 A1		26-11-2003
			JP	2004519511 T		02-07-2004
			ZA	200305817 A		27-08-2004
WO 9909989	A	04-03-1999	AU	8817498 A		16-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/006847

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 787 715 A (SYNTHELABO) 30. Juni 2000 (2000-06-30) Seite 10 - Seite 11; Beispiel 1	1-28
X	US 6 514 531 B1 (ALAUX GERARD ET AL) 4. Februar 2003 (2003-02-04) Spalte 14 - Spalte 16; Beispiele 8,9 Ansprüche 1,15-18	1-28
X	US 2004/102438 A1 (KESSLER CHRISTOPH ET AL) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Seite 5; Beispiel 8	1-28
A	WO 99/09989 A (MCMILLAN IAN ; SCHERER LTD R P (GB)) 4. März 1999 (1999-03-04) Seite 17; Beispiel 11	1-28

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. September 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Müller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/006847

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2787715	A	30-06-2000	AU 1663900 A	31-07-2000
			EP 1140011 A1	10-10-2001
			WO 0038649 A1	06-07-2000
US 6514531	B1	04-02-2003	AT 290861 T	15-04-2005
			AU 771902 B2	08-04-2004
			AU 2539900 A	26-06-2000
			BR 9915939 A	11-09-2001
			CA 2391983 A1	15-06-2000
			CN 1334729 A	06-02-2002
			CZ 20011969 A3	12-09-2001
			DE 69924283 D1	21-04-2005
			DK 1135125 T3	11-07-2005
			WO 0033835 A1	15-06-2000
			EP 1005863 A1	07-06-2000
			HK 1037319 A1	26-08-2005
			HU 0201915 A2	28-10-2002
			JP 2002531499 T	24-09-2002
			NO 20012668 A	06-08-2001
			NZ 511750 A	31-10-2003
			PL 348782 A1	17-06-2002
			PT 1135125 T	29-07-2005
			SK 7612001 A3	03-12-2001
			TR 200101588 T2	22-10-2001
			TW 565448 B	11-12-2003
			ZA 200104169 A	22-05-2002
US 2004102438	A1	27-05-2004	BR 0207226 A	09-03-2004
			CA 2439842 A1	10-10-2002
			CN 1501795 A	02-06-2004
			WO 02078680 A1	10-10-2002
			EP 1363605 A1	26-11-2003
			JP 2004519511 T	02-07-2004
			ZA 200305817 A	27-08-2004
WO 9909989	A	04-03-1999	AU 8817498 A	16-03-1999