

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53050 B1** (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/437; A61K 9/00;**  
**A61K 9/08; A61K 47/10;**  
(43) Date de publication : **31.03.2023** **A61K 31/437; A61K 47/02;**  
**A61P 25/20**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**53050**
- (22) Date de Dépôt :  
**04.10.2019**
- (30) Données de Priorité :  
**08.10.2018 IN 201821038060**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IN2019/050734 04.10.2019**
- (71) Demandeur(s) :  
**TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED, Commerce House - 1, Satya Marg, Bodakdev Ahmedabad 380054 (IN)**
- (72) Inventeur(s) :  
**PATEL, Ketan R. ; PATEL, Milan R. ; PATEL, Asheel K. ; PATEL, Nisheel K. ; PATEL, Kush M.**
- (74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **SOLUTIONS OROMUQUEUSES DE ZOLPIDEM OU SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES DE CELLES-CI**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations buccales ou sublinguales de zolpidem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celles-ci. Les formulations réduisent au minimum la quantité d'amplificateurs de pénétration tout en assurant une pénétration transmucoale rapide du médicament. Ces formulations permettent non seulement une concentration souhaitée (0,5 % à 10 % p/v) du médicament sous la forme d'une solution claire, mais permettent également d'obtenir des formulations stables pendant toute la durée de conservation qui est d'au moins environ 2 ans. Le pH des solutions non aqueuses stables de la présente invention est compris entre 5 et 9, de préférence entre 6 et 9, et de préférence encore entre 7 et 9.

**العنوان:** محاليل الزوليبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منه عبر الغشاء المخاطي الفموي

**الملخص:** محاليل الزوليبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منه عبر الغشاء المخاطي الفموي

يتعلق الاختراع الحالي بصيغ شذقية أو تحت اللسان من الزوليبيديم أو ملح مقبول صيدلانيًا منه. تقلل الصيغ كمية معززات الاختراق ومع ذلك توفر اختراق سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي. لا توفر هذه الصيغ التركيز المطلوب (0.5% إلى 10% وزن/حجم) من العقار في شكل محلول صافي فحسب، بل تحقق أيضًا صيغ ثابتة طوال العمر التخزيني الذي يبلغ حوالي 2 سنة على الأقل. يكون الرقم الهيدروجيني للمحاليل غير المائية الثابتة الخاصة بالاختراع الحالي في نطاق من 5 إلى 9، يفضل 6 إلى 9 يفضل أكثر من 7 إلى 9.

5

## محاليل الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منه عبر الغشاء المخاطي الفموي

### المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بمحاليل غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو ملح (أملاح) مقبول صيدلانيًا منه. تكون محاليل الاختراع الحالي مناسبة للإعطاء عن طريق مسار الغشاء المخاطي الفموي. بشكل أكثر تحديدًا، يتعلق الاختراع الحالي بمحاليل غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو ملح (أملاح) مقبول صيدلانيًا والذي يوفر بداية سريعة للتأثير عند إعطائه في التجويف الفموي عبر مسار الشدق، تحت اللسان أو غشاء الفم المخاطي، حيث يكون الرقم الهيدروجيني للصيغة في نطاق من 5 إلى 9.

10

### الخلفية التقنية:

يلعب النوم دورًا مهمًا في تنظيم الجهاز العصبي المركزي (CNS)، والوظائف الفسيولوجية للجسم بما في ذلك تنظيم التمثيل الغذائي، التقويض، درجة الحرارة، التعلم، وتقوية الذاكرة. يعد الأرق عبارة عن اضطراب في النوم يتميز بوحدة أو أكثر من السمات التالية: صعوبة النوم (على سبيل المثال، وقت بداية النوم (SOL) لأكثر من 30 دقيقة)، قلة النوم (على سبيل المثال، إجمالي وقت النوم (TST) أقل من 5.5-6 ساعات)، كثرة الاستيقاظ الليلي، الاستيقاظ في الصباح الباكر مع عدم القدرة على استئناف النوم، أو النوم غير المجدد للنشاط. ينتشر الأرق بشكل أكبر بين النساء، كبار السن، عمال النوبات والمرضى المصابين بأمراض طبية ونفسية. تعد صعوبات بدء النوم أكثر شيوعًا عند الشباب بينما تكون مشاكل الحفاظ على النوم أكثر شيوعًا عند البالغين في منتصف العمر وكبار السن. غالبًا ما يتم التقليل من أهمية الأرق، بسبب ارتفاع معدل حدوثه، ولأن أعراضه عادةً ما تكون خفيفة وعابرة. ومع ذلك، باعتباره اضطرابًا مزمنًا يصيب حوالي 10% من السكان، غالبًا ما يكون علاجه صعبًا ويرتبط بعدد كبير من الأعراض المرضية المشتركة (أي، الاكتئاب، القلق). يكون لعلاج الأرق هدفين رئيسيين. تتضمن هذه الأهداف تحسين جودة أو كمية النوم وتحسين الإعاقات أثناء النهار.

25

عادةً ما تتضمن النهج الأولية للعلاج تدخلًا سلوكيًا واحدًا على الأقل، مثل علاج التحكم في المنبهات أو العلاج بالاسترخاء. يتضمن الدواء لعلاج الأرق مركبات بنزوداي أزيبين (BZD)، مركبات غير بنزوداي أزيبين، معضدات الميلاتونين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، مركبات الباربيتورات، إلخ.

يشترك الزولبيديم و BDZs في خاصية الارتباط بالوحدات الفرعية  $\alpha$  ("مستقبل BDZ") لمستقبل GABA<sub>A</sub>/معقد قناة كلوريد. ومع ذلك، هناك اختلاف حاسم في الانتقائية فيما يتعلق بالأنواع الفرعية. على سبيل المثال، تعتبر BDZs غير انتقائية نسبيًا في هذا الصدد مما تسبب في حدوث استقطاب مفرط-مضاد-للاثر في العديد من الأماكن في CNS. تؤدي هذه التأثيرات إلى المزيد من المثبطات العصبية المعقدة وتأثيرات عديدة تتجاوز التخدير وتعزيز النوم، مثل التأثيرات المضادة للقلق، مضادات الاختلاج والاسترخاء.

يكون طرطرات الزولبيديم عبارة عن، كيميائيًا، N، N، 6-تراي ميثيل-2-توليل إמידازو [1]، [a-2]بيريدين-3-أسيتاميد L-(+)-طرطرات (2:1) ويظهر تأثيرات قوية منومة ومهدئة مع خواص لا تذكر مزيلة للقلق، استرخاء العضلات، أو مضادة للاختلاج. يتم وصف طرطرات الزولبيديم على نطاق واسع لعلاج الأرق على المدى القصير. إنه جيد التحمل نسبيًا وخالي من الآثار الجانبية المرتبطة بصورة نمطية بمركبات BDZ.

تم بذل محاولات لتوفير الزولبيديم أو ملحه في أشكال جرعات فموية صلبة مثل الأقراص. نظرًا لغياب الماء، تكون أشكال الجرعات هذه أكثر ثباتًا نسبيًا. لن تكون الصيغة السائلة المستقرة في شكل محلول صافي فحسب بل ستظل أيضًا صافية، دون ترسيب العقار، عند التخزين.

يتم إعطاء العقار في شكل صلب، وبالتالي من الممكن توصيل كمية أكبر من العقار من خلال أشكال الجرعات الصلبة هذه. وفقًا لذلك توفر أقراص Ambien® CR و Ambien® (USA، Sanofi Aventis) 10 و 12.5 مللي جرام عقار لكل قرص على التوالي.

تكون المشكلة في شكل الجرعات الصلبة هي أنه يحتاج إلى التفكك والذوبان قبل أن يتم نقل العقار الموجود فيه إلى النظام، وبالتالي فإن بداية تأثير أشكال الجرعات الصلبة هذه سيكون أبطأ بكثير مقارنةً بأشكال الجرعات السائلة، حيث يكون العقار متاح بسهولة في محلول لاخترق الغشاء المخاطي. يتمثل عيب آخر لصيغ الأقراص هذه في النعاس أثناء النهار الذي يؤثر على جودة حياة المريض.

تكشف الوثيقة الدولية رقم WO9916417 (WO'417) عن تركيبة رذاذ شذقية للإعطاء عبر الغشاء المخاطي لمركب نشط دوائيًا تم اختياره من مجموعة تتضمن محرضات النوم. تكشف الوثيقة الدولية رقم WO'417 عن نوعين من الصيغ. تشتمل التركيبة القطبية الشذقية على الصيغة (I): مذيب مائي قطبي 30-99.89%، مركب نشط 0.001-60%، يحتوي اختياريًا على عامل نكهة 0.1-10%. تشتمل التركيبة غير القطبية للاختراع على الصيغة (II): مذيب غير قطبي 20-85%، مركب نشط 0.005-50% وعامل نكهة اختياريًا 0.1-10% ومادة دفع 50-80%. لا تكشف المواصفة عن أي صيغة محددة من الزولبيديم أو أملاحه. وتجدر الإشارة إلى أن الصيغ الخالية من مادة الدفع التي تم الكشف عنها في الوثيقة الدولية رقم WO'417

تحتوي على كمية كبيرة من الماء. سيقل وجود الماء إلى حد كبير من العمر الافتراضي للصيغ ومن ثم فمن المرغوب فيه تحضير الصيغ بدون ماء.

تكشف الوثيقة الدولية رقم WO2005079761 (WO'761) والوثيقة الدولية رقم WO2006128022 (WO'022) عن التركيبات الصلبة الفموية لتوصيل عامل منوم عبر الغشاء المخاطي للفم. وتجدر الإشارة إلى أن الوثيقة الدولية رقم WO'761 توفر حوالي 1.0 إلى حوالي 5.5 في المائة بالوزن من الزولبيديم في شكل جرعة صلبة والتي، تستغرق وقتاً طويلاً حتى يتم امتصاصها. تفشل الوثيقة الدولية رقم WO'761 والوثيقة الدولية رقم WO'022، في تحقيق تركيز العقار من 0.5% إلى 10% وزن/حجم في صيغة محلول، حيث يكون العقار جاهزاً للامتصاص.

10 تكشف الوثيقة الدولية رقم WO2006046041 (WO'041) عن صيغ جرعة صلبة سريعة المفعول من الزولبيديم في شكل أقراص لاصقة مخاطية مناسبة للإعطاء عبر الغشاء المخاطي. يظل الاختراع الوارد في نشرة PCT هذه حيث يكون في شكل جرعة صلبة في تلامس دائم مع الغشاء المخاطي للفم مما يسبب إزعاجاً كبيراً للمريض.

15 تكشف الوثيقة الدولية رقم WO2005032519 (WO'519) عن بخاخات أو كبسولات أيروسول شديدة باستخدام مذيب قطبي وغير قطبي، التي توفر الزولبيديم للامتصاص السريع من خلال الغشاء المخاطي للفم، مما يؤدي إلى بدء مفعولها بسرعة. تشمل التركيبات القطبية الشدقية للاختراع على صيغة مذيب مائي قطبي، زولبيديم، وعامل نكهة اختياري؛ الصيغة II: مذيب مائي قطبي، زولبيديم، عامل نكهة اختياريًا، ومادة دفع؛ الصيغة III: مذيب غير قطبي، زولبيديم، وعامل نكهة اختياري؛ الصيغة IV: مذيب غير قطبي، زولبيديم، عامل نكهة اختياري، ومادة دفع؛ الصيغة V: خليط من مذيب قطبي ومذيب غير قطبي، زولبيديم، وعامل نكهة اختياري؛ الصيغة VI: خليط من مذيب قطبي ومذيب غير قطبي، زولبيديم، عامل نكهة اختياري، ومادة دفع.

25 يستخدم رذاذ الزولبيديم الشدقي "الخالي من مادة الدفع" في الوثيقة الدولية رقم WO'519 مذيب قطبي و/أو غير قطبي لتوصيل الزولبيديم بسرعة أو ملح مقبول صيدلانيًا منه بكمية تتراوح بين 0.01 إلى 20% (وزن/وزن) من إجمالي الصيغة.

30 على الرغم من استخدام نظام مذيب يحتوي على المذيبات القطبية بنسبة عالية جدًا (من البروبيلين جلايكول والإيثانول 30 و99%) في الصيغة في الوثيقة الدولية رقم WO'519، لم يكن من الممكن إذابة العقار تمامًا، وبالتالي إنتاج محاليل ضبابية. تؤدي أيضاً نسبة عالية جدًا من الكحول، والتي تعمل أيضاً كمعزز للاختراق، إلى إحساس غير سار في تحويف الفم. لا تكشف الوثيقة الدولية رقم WO'519 عن الرقم الهيدروجيني للصيغ. عند القياس من قبل

المخترعين الحاليين، كان الرقم الهيدروجيني ~ 5. يكون للصيغة السائلة للزولبيديم (Zolpimist®) التي يتم تسويقها بواسطة Novadel Pharma US (مقدم الطلب WO'519)، رقم هيدروجيني من 3 إلى 4 حيث يظل العقار ذاتياً مما يشير إلى أن الاختراع قابل للتطبيق فقط في نطاق رقم هيدروجيني >5.

5 يوضح الاختراع الذي تم الكشف عنه في الوثيقة الدولية رقم WO'519 أن 8% محلول منظم بالاسترات ضروري لإذابة العقار في صيغة خالية من مادة دفع تحتوي على 2.5% وزن/وزن من الزولبيديم ومذيب قطبي يشتمل على 15% بروبيلين جلايكول و~ 64% إيثانول محفوظ عند رقم هيدروجيني >5. عندما يزداد الرقم الهيدروجيني لهذه المحاليل إلى 5 وما فوق، يتم تكوين محلول ضبابي. علاوةً على ذلك، يتم استخدام الماء بنسب عالية إلى حد ما كمكون أساسي.

10 تفشل الوثيقة الدولية رقم WO'519 في توفير صيغ سائلة تكون ثابتة عند التخزين. يوضح الاختراع الذي تم الكشف عنه في الوثيقة الدولية رقم WO'519 أيضاً الصيغ "الخالية من مادة الدفع" المحضرة باستخدام المكونات الزيتية وزيت الليمون حيث يكون تركيز العقار المحقق 0.5% فقط. يكون أيضاً الرقم الهيدروجيني لهذه الصيغة أقل من 5. وقد وجد أن مثل هذه الصيغ غير فعالة لتركيزات العقار 2.5% وزن/حجم.

15 تكشف الوثيقة الدولية رقم WO2007123955 (WO'955) عن صيغ هيدروكحولية ثابتة لعامل صيدلاني نشط مناسب لإعطاء رذاذ عن طريق الفم. تستخدم الوثيقة الدولية رقم WO'955 الماء كمكون أساسي في نظام المذيب للصيغ الشدقية الخالية من مادة الدفع. يتم الحفاظ على الرقم الهيدروجيني لهذه الصيغ في النطاق من 7 إلى 12 لتوصيل مجموعة متنوعة من المكونات الصيدلانية النشطة في صيغ مائية. ومع ذلك، فقد وجد أنه من غير الممكن تحضير محلول صافي من طرطرات الزولبيديم باستخدام نظام المذيب الذي تم الكشف عنه في الوثيقة الدولية رقم WO'955 في نطاق رقم هيدروجيني من 7 إلى 12.

20 تكشف الوثيقة الدولية رقم WO2008141264 (WO'264) عن صيغ بخاخات عن طريق الفم لامتصاص الزولبيديم عبر الغشاء المخاطي باستخدام توليفة من المذيبات القطبية وغير القطبية. قد تستخدم هذه الصيغ بشكل اختياري مواد دفع. تكون الصيغ المشمولة في هذا المرجع متاحة في السوق تحت الاسم التجاري Zolpimist®.

25 بصورة نمطية، تكشف الوثيقة الدولية رقم WO'264 عن صيغ رذاذ عن طريق الفم تشتمل على 0.05-10% زولبيديم أو ملح مقبول صيدلانياً منه؛ مذيب قطبي أو غير قطبي أو خليط منهما. قد تشتمل هذه الصيغ أيضاً على 0-1% قناع طعم و/أو عوامل منكهة؛ و 0-1% مادة حافظة؛ ومادة دفع. تحتوي جميع صيغ الزولبيديم التمثيلية على الماء. يكون لجميع الصيغ التمثيلية التي تم الكشف عنها في الوثيقة الدولية رقم WO'264 رقم هيدروجيني يبلغ 3-4. وجد المخترعون

الحاليون أنه عند زيادة الرقم الهيدروجيني لهذه الصيغ إلى حوالي 5، يترسب العقار ككتلة بيضاء رابطة مما يدل على أن هذه الصيغ غير مناسبة للإعطاء عن طريق الغشاء المخاطي الفموي. علاوةً على ذلك، وجد المخترعون الحاليون أنه يكون للاختراقات عبر الغشاء المخاطي للصيغ التي تم الكشف عنها في الوثيقة الدولية رقم WO'264 T<sub>max</sub> يبلغ 20 دقيقة.

5 يكون للفن السابق الذي يكشف عن اختراعات لتحسين اختراق الغشاء المخاطي للزولبيديم من خلال توفير شكل جرعات سائلة مع أو بدون مادة دفع القيود التالية:

- فشلوا في توفير تركيز العقار المرغوب فيه (0.5% إلى 10% وزن/حجم) في شكل محلول صافي مع مدة العمر التخزيني المرغوب فيها لمدة حوالي 2 سنة على الأقل. ومن ثم، فإن معظم الصيغ المتاحة في السوق تكون في أشكال جرعات صلبة.

- 10 يحتاجون إلى الماء كمكون أساسي مما يؤدي إلى انخفاض ثبات العقار، حيث يترسب العقار من المحلول عند التخزين.

- يستخدمون نسبة عالية جدًا من معززات الاختراق مثل الكحول، في هذه الصيغ التي تؤدي إلى احتمال حدوث آثار جانبية مثل الإحساس المزعج في تجويف الفم.

- فشلوا في تحقيق بداية أسرع للمفعول (T<sub>max</sub> أقل من 20 دقيقة) من خلال توفير اختراق سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي على مدى رقم هيدروجيني من 5 إلى 9. ومن ثم يتم الحفاظ على الصيغ السائلة المتاحة في السوق عند رقم هيدروجيني أقل من 5.

15 لمعالجة الحاجة طويلة الأمد لتوفير صيغ سائلة غير مائية ثابتة للإعطاء الفعال عبر الغشاء المخاطي للزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً، يجب معالجة المشاكل الفنية التالية فيما يتعلق بأشكال الجرعات السائلة هذه بشكل متزامن:

20 1- توفير تركيز من 0.5% إلى 10% وزن/حجم من العقار في محاليل غير مائية صافية؛  
2- توفير صيغ ثابتة طوال العمر التخزيني لمدة سنتين على الأقل على مدى نطاق هيدروجيني واسع من 5 إلى 9؛ و

3- تقليل كمية معزز (معززات) الاختراق المستخدمة في الصيغة حتى 30% حجم/حجم دون التأثير على اختراق العقار للغشاء المخاطي.

25 4- توفير اختراق سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي على مدى رقم هيدروجيني من 5 إلى 9 مما يؤدي إلى بدء التأثير بشكل أسرع.

### الكشف عن الاختراع:

يكون الهدف الرئيسي للاختراع الحالي هو توفير محاليل غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها حيث توفر الصيغ اختراقاً سريعاً للعقار عبر الغشاء المخاطي.

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير محاليل غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منها حيث توفر الصيغ 0.5 إلى 10٪ وزن حجم، ويفضل 2.5٪ إلى 10٪ وزن/حجم، من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منها حيث يكون الرقم الهيدروجيني للصيغة في المدى من 5 إلى 9، ويفضل أن يكون في النطاق من 6 إلى 9، ويفضل أكثر في النطاق من 7 إلى 9.

5

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير صيغ غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منها مناسبة للإعطاء عن طريق الشدق أو تحت اللسان أو مسار الغشاء المخاطي الفموي، حيث توفر الصيغ بداية سريعة للتأثير بسبب الاختراق السريع للغشاء المخاطي.

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير صيغ غير مائية ثابتة من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منها، حيث يتم تحقيق اختراق سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي، عن طريق تقليل كمية معزز (معززات) الاختراق المستخدمة في الصيغة.

10

يعالج الاختراع الحالي الاحتياجات المذكورة أعلاه والاحتياجات الأخرى من خلال توفير صيغة غير مائية ثابتة من الزولبيديم أو ملحها المقبول صيدلانيًا عن طريق توليفة تآزرية للمكونات مثل نظام المذيبات المختار بحكمة، معزز (معززات) الاختراق ومكونات أخرى في نطاق الرقم الهيدروجيني 5 إلى 9، ويفضل في النطاق من 6 إلى 9، ويفضل أكثر في النطاق من 7 إلى 9. تتسبب صيغ الاختراع الحالي بشكل مفاجئ في اختراق الغشاء المخاطي السريع مقارنة بالصيغ المعروفة في الفن.

15

### الوصف التفصيلي للاختراع:

يوفر الاختراع الحالي محاليل غير مائية، ثابتة من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانيًا منها مع امتصاص سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي الفموي.

20

كان التحدي بالنسبة للمخترعين الحاليين هو إذابة التركيز المطلوب من الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا في صيغة سائلة غير مائية وفي نفس الوقت الحفاظ على ثباته طوال العمر التخزيني للصيغة.

لا تحقق التوليفة التآزرية لمكونات الاختراع الحالي محاليل سائلة غير مائية ثابتة من الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا فحسب، ولكنها تحافظ أيضًا على العقار في حالة ذوبان على مدى رقم هيدروجيني من 5 إلى 9 للعمر التخزيني بأكمله على الأقل 2 سنة.

25

بشكل مدهش، تحقق محاليل الاختراع الحالي اختراق سريع للعقار عبر الغشاء المخاطي مقارنة بالصيغ التي تم الكشف عنها في الفن السابق. يؤدي هذا إلى بداية تأثير أسرع عند الإعطاء من

خلال مسار تحت اللسان في الحيوانات. يوفر الاختراع الحالي محلول باستخدام  $T_{max} > 20$

30

دقيقة. الأكثر إثارة للدهشة، أن يحقق الاختراع الحالي المزايا المذكورة أعلاه مع الحد الأدنى من استخدام معززات الاختراق في المحاليل.

تتضمن محاليل الاختراع الحالي على الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، معزز (معززات) الاختراق، نظام مذيب غير مائي، اختياريًا عوامل ضبط الرقم الهيدروجيني واختياريًا بوليمر، حيث يكون الرقم الهيدروجيني للمحلول في النطاق من 5 إلى 9، ويفضل أن يكون في النطاق من 6 إلى 9، ويفضل أكثر أن يكون في النطاق من 7 إلى 9.

يوفر الاختراع الحالي محلول غير مائي، ثابت من الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً حيث يكون تركيز الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً في النطاق من 0.5 إلى 10٪ وزن/حجم من المحاليل، ويفضل أن يكون في النطاق 2.5 ٪ إلى 10٪ وزن/حجم من المحاليل.

10 يتم اختيار معزز (معززات) الاختراق من كحول (كحولات) صغير السلسلة بطول سلسلة كربون من 1 إلى 5، يفضل إيثانول، كحول أيزوبروبيل أو خلائط منها. يمكن أيضًا اختيار معزز (معززات) الاختراق للصيغة الحالية من كحول (كحولات) صغير السلسلة، جلايكوكولات صوديوم، ديوكسيكولات صوديوم، توروكولات صوديوم، جلايكوديوكسيكولات صوديوم، توروديوكسيكولات صوديوم، حمض أوليك، حمض كابرليك، حمض لوريك، ليسيثين، حمض ميريستيك، حمض بالميتيك، ليسوفوسفاتيديل كولين، فوسفاتيديل كولين، آزون، سيكلودكسترين، كبريتات لوريل الصوديوم، بولي أوكسي إيثيلين -9-لوريل إيثر، بولي أوكسي إيثيلين -20- سيتيل إيثر، كلوريد بنزالكونيوم، كلوريد سيتيل بيريدينيوم، فيتامين E TPGS، مركبات كبريلوكبرويل بولي أوكسيل جليسيريد، مركبات ستيارويل مروجولجليسيريد، بروبيلين جلايكول داي كبريلوكبروات، بروبيلين جلايكول مونوكبريلات، بروبيلين جلايكول مونولورات، N-ميثيل-2-بيروليدون أو خلائط منها.

20 في أحد النماذج، يشتمل المحلول على الإيثانول كمعزز (معززات) للاختراق. يحاول الاختراع الحالي تقليل نسبة معزز (معززات) الاختراق التي سيتم استخدامها في المحاليل. يشتمل الاختراع الحالي على معزز (معززات) الاختراق حتى 30٪ حجم/حجم من المحاليل، ويفضل أن يكون في النطاق من 2 إلى 30٪ حجم/حجم من المحاليل، ويفضل أكثر في النطاق من 10 إلى 30٪ حجم/حجم من المحاليل. في أحد النماذج، يشتمل الاختراع الحالي على أقل من 25٪ حجم/حجم من معزز (معززات) الاختراق، ويفضل في النطاق من 2 إلى 25٪ حجم/حجم من المحاليل.

30 يتم اختيار نظام المذيب غير المائي للاختراع الحالي من الجليسرول، بروبيلين جلايكول، بولي إيثيلين جلايكول، كربونات البروبيلين، جلايكوفورول، أيزوبروبيل ميريسينات، أيزوبروبيل بالميتات، داي ميثيل سلفوكسيد، تراي إيثيل سترات، داي ميثيل أسيتاميد، كحول بنزلي، N-

ميثيل-بيروليدون، داي ميثيل أيزوسوربيد، أسيتات الإيثيل أو توليفة منها. على نحو مفضل، يشتمل الاختراع الحالي على نظام المذيب غير المائي بنسبة 40% حجم/حجم على الأقل، ويفضل على الأقل 50% حجم/حجم، ويفضل أكثر على الأقل 55% حجم/حجم من الصيغة. في أحد النماذج يكون نظام المذيب غير المائي الخاص بالاختراع الحالي من 40% حجم/حجم إلى 99.5% حجم/حجم من المحاليل. 5

يوفر الاختراع الحالي محاليل في نطاق الرقم الهيدروجيني من 5 إلى 9، ويفضل أن يكون في النطاق من 6 إلى 9، ويفضل أكثر أن يكون في النطاق من 7 إلى 9. لضبط الرقم الهيدروجيني للمحاليل في النطاق المطلوب، قد يتم تضمين عامل ضبط رقم هيدروجيني معروف في الفن. يمكن اختيار العامل المذكور من مركبات ضبط الرقم الهيدروجيني المعروفة في الفن. 10

يُفضل اختيار عامل ضبط الرقم الهيدروجيني من الميكلومين، بيكربونات الصوديوم، كربونات الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، تراي إيثانول أمين، تروميثامين، داي إيثانول أمين، مونو إيثانول أمين، بورات الصوديوم، صوديوم سترات داي هيدرات، هيدروكسيد الكالسيوم، بيكربونات البوتاسيوم، سترات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم، تروميثامين أو توليفة منها. يتم استخدام عامل ضبط الرقم الهيدروجيني الخاص بالاختراع الحالي بكمية كافية لضبط الرقم الهيدروجيني للصيغة في نطاق من 5 إلى 9، ويفضل في النطاق من 6 إلى 9، ويفضل أكثر في النطاق من 7 إلى 9. 15

قد يشتمل الاختراع الحالي أيضًا على العديد من المكونات الإضافية مثل المحليات، عوامل النكهة، عوامل إخفاء الطعم إلخ المعروفة في الفن. يتم اختيار عوامل النكهة الخاصة بالاختراع الحالي من المنثول، زيت النعناع، المالتول، إيثيل المالتول، إيثيل الفانيلين، الفانيلين، النعناع، الفراولة، الكرز، التوت، فاكهة حمراء حارة مبقعة، البطيخ، نكهات العنب وما شابه ذلك. يتم اختيار المحليات الخاصة بالاختراع الحالي من النيوتام، السكروز، الأليتام، أسيسولفام البوتاسيوم، الأسبارتام، التريهالوز، الإكسيليتول، السكرالوز، السوربيتول، سكارين الصوديوم، النيوهيسبيريدين داي هيدروكالكون، المانيتول، المالتيتول، اللاكتيتول، الفركتوز وما شابه ذلك. 20

في نموذج آخر، يمكن أن تشتمل الصيغة أيضًا على بوليمر مثل بولي فينيل بيروليدون، بولي (فينيل بيروليدون-كو-فينيل أسيتات)، بولي فينيل بولي بيروليدون، مركبات بولي ميثاكريلات، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز أسيتات سكسينات، هيدروكسي إيثيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل بيتاديكس، كحول بولي فينيل، حمض بولي أكريليك أو توليفة منهما. يتم دمج البوليمر في نطاق يصل إلى 5% وزن/حجم من المحلول. يفضل دمج البوليمر، عند استخدامه، في النطاق من 0 إلى 2% وزن/حجم من المحلول أو بشكل مفضل أكثر في النطاق من 1 إلى 2% وزن/حجم من المحلول. 30

يوفر الاختراع الحالي محلول غير مائي، ثابت من الزوليبيديم أو ملح مقبول صيدلانيًا منه يحقق امتصاص سريع عبر الغشاء المخاطي للعقار عبر المخاطية مما يؤدي إلى بداية سريعة للتأثير. علاوةً على ذلك، يتجنب الاختراع الحالي استخدام مواد الدفع العضوية ونسبة عالية من معزز (معززات) الاختراق التي قد تؤدي إلى آثار جانبية ضارة أو عدم راحة في فم المريض. يوفر الاختراع الحالي محاليل غير مائية ثابتة مناسبة للإعطاء من خلال مسار الغشاء المخاطي الفموي بما في ذلك المسار الشدقي أو تحت اللسان. يتم توفير فيما يلي أمثلة غير محدودة لصيغ الاختراع الحالي:

## صيغة 1:

| المكونات           | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|--------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزوليبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين           | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول            | 10% حجم/حجم                    |
| PVP K30            | 2% وزن/حجم                     |
| نيوتام             | 0.01% وزن/وزن                  |
| جليسرول            | 25% حجم/حجم                    |
| نيوهيسبيريدين      | 0.001% وزن/وزن                 |
| بروبيلين جلايكول   | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني  | 8                              |

## صيغة 2:

| المكونات           | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|--------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزوليبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين           | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول            | 10% حجم/حجم                    |
| نيوتام             | 0.01% وزن/وزن                  |
| جليسرول            | 25% حجم/حجم                    |
| نيوهيسبيريدين      | 0.001% وزن/وزن                 |
| بروبيلين جلايكول   | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني  | 8.1                            |

## صيغة مقارنة 3: (زولبيميسيت)

10

| المكونات  | الكمية بالنسبة المئوية (%)                    |
|---|---|
| طرطرات الزولبيديم                               | 2.5% وزن/حجم                                  |
| بروبيلين جلايكول                                | 18.73% وزن/وزن                                |
| حمض بنزويك                                      | 0.0265% وزن/حجم                               |
| مونوهيدرات حمض السيتريك<br>(حمض سيتريك لا مائي) | 5.12% وزن/حجم<br>(4.655% وزن/حجم)             |
| نيوتام  | 0.0005% وزن/حجم                               |
| حمض هيدروكلوريك                                 | الكمية الكافية لضبط الرقم الهيدروجيني 3 إلى 4 |
| فاكهة منكهة DC                                  | 0.135% وزن/حجم                                |
| ماء منقى  | الكمية الكافية للوصول إلى 100%                |

كان الرقم الهيدروجيني للصيغة بمجرد تحضيرها وفقاً للصيغة 3.5  
صيغة 4:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 1% وزن/حجم                     |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 5% حجم/حجم                     |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.5                            |

صيغة 5:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 5%                             |
| ميجلومين          | 2.8% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 20% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.9                            |

صيغة 6:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 20% حجم/حجم                    |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.5                            |

صيغة 7:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 30% حجم/حجم                    |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.3                            |

صيغة 8:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 8% حجم/حجم                     |
| سيكلودكسترين      | 2% وزن/حجم                     |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| جليسرول           | 25% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.6                            |

صيغة 9:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| إيثانول           | 8% حجم/حجم                     |
| ليسيثين           | 2% وزن/حجم                     |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| جليسرول           | 25% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.8                            |

صيغة 10:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1% وزن/حجم                     |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                    |
| جليسرول           | 25% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 6.2                            |

صيغة 11:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.24% وزن/حجم                  |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                    |
| جليسرول           | 25% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |

|     |                   |
|-----|-------------------|
| 6.9 | الرقم الهيدروجيني |
|-----|-------------------|

صيغة 12:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.8% وزن/حجم                   |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                    |
| جليسرول           | 25% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 8.6                            |

صيغة 13:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|-------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم                   |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                    |
| DMSO              | 50% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 9.0                            |

صيغة 14:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%) |
|-------------------|----------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم               |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم               |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                 |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                |
| PEG 400           | 34% حجم/حجم                |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن              |

|                                |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| الكمية الكافية للوصول إلى 100% | بروبيلين جلايكول  |
| 8.2                            | الرقم الهيدروجيني |

صيغة 15:

| الكمية بالنسبة المئوية (%)     | المكونات          |
|--------------------------------|-------------------|
| 2.5% وزن/حجم                   | طرطرات الزولبيديم |
| 1.4% وزن/حجم                   | ميجلومين          |
| 2% وزن/حجم                     | PVP K30           |
| 10% حجم/حجم                    | إيثانول           |
| 38% حجم/حجم                    | جلايكوفورول       |
| 0.01% وزن/وزن                  | نيوتام            |
| الكمية الكافية للوصول إلى 100% | بروبيلين جلايكول  |
| 7.8                            | الرقم الهيدروجيني |

صيغة 16:

| الكمية بالنسبة المئوية (%)     | المكونات          |
|--------------------------------|-------------------|
| 2.5% وزن/حجم                   | طرطرات الزولبيديم |
| 1.4% وزن/حجم                   | ميجلومين          |
| 2% وزن/حجم                     | PVP K30           |
| 10% حجم/حجم                    | إيثانول           |
| 34% حجم/حجم                    | N-ميثيل بيروليدون |
| 0.01% وزن/وزن                  | نيوتام            |
| الكمية الكافية للوصول إلى 100% | بروبيلين جلايكول  |
| 7.9                            | الرقم الهيدروجيني |

صيغة 17:

| الكمية بالنسبة المئوية (%) | المكونات          |
|----------------------------|-------------------|
| 2.5% وزن/حجم               | طرطرات الزولبيديم |
| 1.4% وزن/حجم               | ميجلومين          |
| 2% وزن/حجم                 | PVP K30           |
| 10% حجم/حجم                | إيثانول           |
| 20% حجم/حجم                | أسيتات إيثيل      |

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.7                            |

صيغة 18:

| المكونات             | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|----------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم    | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين             | 1.4% وزن/حجم                   |
| PVP K30              | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول              | 10% حجم/حجم                    |
| داي ميثيل أيزوسوربيد | 24% حجم/حجم                    |
| نيوتام               | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول     | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني    | 7.5                            |

صيغة 19:

| المكونات           | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
|--------------------|--------------------------------|
| طرطرات الزولبيديم  | 2.5% وزن/حجم                   |
| ميجلومين           | 1.4% وزن/حجم                   |
| PVP K30            | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول            | 10% حجم/حجم                    |
| داي ميثيل أسيتاميد | 30% حجم/حجم                    |
| نيوتام             | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول   | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني  | 7.9                            |

صيغة 20:

| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%) |
|-------------------|----------------------------|
| طرطرات الزولبيديم | 2.5% وزن/حجم               |
| ميجلومين          | 1.4% وزن/حجم               |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                 |
| إيثانول           | 10% حجم/حجم                |

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| كحول بنزيل        | 40% حجم/حجم                    |
| نيوتام            | 0.01% وزن/وزن                  |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 7.6                            |

صيغة 21:

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
| طرطرات الزولبيديم | 4% وزن/حجم                     |
| ميجلومين          | 2.24% وزن/حجم                  |
| PVP K30           | 2% وزن/حجم                     |
| إيثانول           | 20% حجم/حجم                    |
| جليسرول           | 20% حجم/حجم                    |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 8.0                            |

صيغة 22:

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| المكونات          | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
| طرطرات الزولبيديم | 1.25% وزن/حجم                  |
| إيثانول           | 20% حجم/حجم                    |
| جليسرول           | 40% حجم/حجم                    |
| بروبيلين جلايكول  | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني | 5.6                            |

صيغة 23:

|                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| المكونات                     | الكمية بالنسبة المئوية (%)     |
| طرطرات الزولبيديم            | 1.25% وزن/حجم                  |
| كبريتات لوريل الصوديوم (SLS) | 2% وزن/حجم                     |
| جليسرول                      | 20% حجم/حجم                    |
| بروبيلين جلايكول             | الكمية الكافية للوصول إلى 100% |
| الرقم الهيدروجيني            | 5.3                            |

صيغة 24:

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| المكونات | الكمية بالنسبة المئوية (%) |
|----------|----------------------------|

|                                |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| 2.5% وزن/حجم                   | طرطرات الزولبيديم |
| 10% حجم/حجم                    | إيثانول           |
| 25% حجم/حجم                    | جليسرول           |
| الكمية الكافية للوصول إلى 100% | بروبيلين جلايكول  |
| 5.2                            | الرقم الهيدروجيني |

يمكن إضافة المكونات الإضافية مثل المُحلي، عامل النكهة، عوامل إخفاء الطعم إلخ في الصيغة.

كانت جميع المحاليل التي تم تحضيرها وفقاً للاختراع الحالي في شكل محاليل صافية ووجد أنها ثابتة طوال فترة عمرها التخزيني. تكون المحاليل غير المائية الثابتة الخاصة بالاختراع الحالي مناسبة للإعطاء بواسطة مسار الغشاء المخاطي الفموي (عبر مخاطية فم).

5 بدون تحديد لأي عملية معينة أو تسلسل إضافة المكونات، يتم تحضير محاليل الاختراع الحالي باستخدام العمليات المعروفة في الفن.

دراسة حركية دوائية مقارنة:

تكون الأمثلة التي تم الكشف عنها أعلاه ممثلة للصيغ التي يغطيها الاختراع الحالي. لا يقتصر مجال الاختراع الحالي على أي من هذه الأمثلة. يتم أيضاً توفير السمات المفيدة التي توفرها هذه الصيغ التمثيلية للاختراع الحالي بواسطة جميع الصيغ التي يغطيها مجال الاختراع الحالي.

تم إجراء دراسة حركية دوائية مقارنة لصيغ الاختراع الحالي (الصيغتان 1 و 2) مع تلك الخاصة بالصيغ المتوفرة في السوق (الصيغة المقارنة 3-زولبيديم) بعد إعطاء جرعة واحدة في ذكور الأرانب البيضاء النيوزيلندية لمقارنة الحركية الدوائية للزولبيديم بعد الإعطاء الشدقي أو تحت

15 اللسان. تم إعطاء جرعة تعادل 10 ملي جرام من الجرعة البشرية (0.52 ملي جرام/ كيلوجرام بالوزن) للأرانب بواسطة المسار الشدقي أو تحت اللسان. تم أخذ العينات في نقاط زمنية مختلفة مثل الجرعة المسبقة، 5 دقائق، 10 دقائق، 20 دقيقة، 30 دقيقة، 45 دقيقة، 1 ساعة، 2

ساعة و 3 ساعات بعد الجرعات في كل فترة دراسة. تم تحليل عينات البلازما لتقدير الزولبيديم باستخدام طريقة LC-MS/MS المتحقق من صحتها. تم إجراء تحليل الحركية الدوائية باستخدام أداة التحليل غير الجزئي لبرنامج Phoenix WinNonlin® الذي تم التحقق من

20 صحته وتم الحصول على قيم  $T_{max}$ ،  $C_{max}$ ،  $AUC_{0-3 hr}$ . تم إجراء التحليل الإحصائي بطريقة ANOVA عند  $p > 0.05$  باستخدام برنامج SAS®.

النتائج: من بين جميع الصيغ المختبرة، وفرت الصيغة 1 أقصر  $T_{max}$  حوالي 5 دقائق. تم العثور على الفرق بين  $T_{max}$  للصيغتين 1 و 2 لتكون غير ذات دلالة إحصائية. نتج عن

الصيغة المقارنة 3  $T_{max}$  20 دقيقة. تم العثور على الفرق بين  $T_{max}$  للصيغة 1 و 2 مع الصيغة المقارنة 3 ليكون ذا دلالة إحصائية. لم يلاحظ أي اختلاف كبير في قيم  $C_{max}$  و  $AUC_{0-3 hr}$  بين الصيغ المختبرة.

فشلت صيغ الفن السابق في توفير تركيز أعلى من العقار في شكل جرعات سائلة غير مائية، ثابتة وفي نفس الوقت تستخدم نسبة أقل من معزز الاختراق ومع ذلك تحقق اختراقاً محسناً للعقار عبر الغشاء المخاطي.

على النقيض من ذلك، توفر الصيغة الحالية شكل جرعة سائلة، ثابتة، من الزوليبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً حيث لا يظل العقار في حالة الذوبان تماماً فحسب، بل يظل ثابتاً طوال العمر التخزيني للمحاليل ويحقق اختراقاً سريعاً للعقار عبر للغشاء المخاطي. لا توفر المحاليل السائلة غير المائية للاختراع الحالي محاليل ثابتة بتركيز عقار مرغوب فيه فحسب بل تؤدي بشكل مفاجئ إلى بداية سريعة بشكل ملحوظ للتأثير بسبب اختراق العقار الأسرع للغشاء المخاطي. بشكل مفاجئ، يوفر الاختراع الحالي الميزة المذكورة أعلاه عن طريق تقليل كمية معزز (معززات) الاختراق في المحاليل.

وجد الاختراع الحالي بشكل مفاجئ أن المحاليل غير المائية، الثابتة من الزوليبيديم تشتمل على 0.5 إلى 10% وزن/حجم من الزوليبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها، معزز الاختراق ومذيب غير مائي في نطاق الرقم الهيدروجيني من 5 إلى 9 يوفر اختراق محسن عبر الغشاء المخاطي مما يؤدي إلى بداية تأثير سريعة. يفضل أن يكون الرقم الهيدروجيني للمحاليل الخاصة بالاختراع الحالي في النطاق من 6 إلى 9، يفضل أكثر أن يكون الرقم الهيدروجيني للمحاليل وفقاً للاختراع الحالي في النطاق من 7 إلى 9.

20

عناصر الحماية (نسخة نظيفة)

- 1 -1 محلول مخاطي فموي غير مائي مستقر من الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً يشتمل على:
- 2 0.5 إلى 10% وزن/حجم من الزولبيديم أو أملاحه المقبولة صيدلانياً،
- 3 يتم اختيار 2% إلى 30% حجم/حجم من محسن اختراق، من مجموعة تشتمل على كحول
- 4 منخفض السلسلة بطول سلسلة كربون يتراوح من 1 إلى 5، جليكوكولات الصوديوم،
- 5 ديوكسي كولات الصوديوم، توروكولات الصوديوم، جلايكو ديوكسي كولات الصوديوم،
- 6 توروديوكسي كولات الصوديوم، حمض الأوليك، حمض الكابريك، حمض اللوريك، ليسيثين،
- 7 حمض الميريستيك، حمض البالميتيك، ليسوفوسفاتيديل كولين، فوسفاتيديل كولين، آزون،
- 8 سيكلوديكترين، كبريتات لوريل الصوديوم، بولي أوكسي إيثيلين -9- لوريل إثير، بولي أوكسي
- 9 إيثيلين -20- سيتيل إثير، بنزالكونيوم كلوريد، سيتيل بيريدينيوم كلوريد، فيتامين هـ TPGS،
- 1 0 كابريلوكابرويل بوليوكسيل جليسيريد، ستيرويل ماكروغول جليسيريد، بروبيلين جليكول داي
- 1 1 كابريلوكابرات أو مخاليط منها، و
- 1 2 يتم اختيار 40% إلى 99.5% حجم/حجم من نظام مذيب غير مائي من جليسرول،
- 1 3 بروبيلين جليكول، بولي إيثيلين جليكول، كربونات البروبيلين، جليكوفورول، أيزوبروبيل
- 1 4 ميريسات، أيزوبروبيل بالميتات، داي ميثيل سلفوكسيد، تراي إيثيل سترات، داي ميثيل
- 1 5 أسيتاميد، كحول بنزيل، N- ميثيل بيروليدون، داي ميثيل إيزوسوربيد، أسيتات إيثيل أو
- 1 6 مخاليط منها،
- 1 7 حيث يتراوح الأس الهيدروجيني للتركيبية من 5 إلى 9.
- 1 8 -2 المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يشتمل المحلول
- 2 على من 2.5% إلى 10% وزن/حجم من الزولبيديم أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه.

- 3- المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعنصري الحماية 1-2، حيث يكون  
1  
الأس الهيدروجيني للتركيب في النطاق من 6 إلى 9. 2
- 4- المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الكحول  
1  
منخفض السلسلة عبارة عن إيثانول أو كحول أيزوبروبيل أو مخاليط منهما. 2
- 5- المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعناصر الحماية 1-4، حيث يكون  
1  
محسن الاختراق في النطاق من 10 إلى 30% حجم/حجم من التركيبة. 2
- 6- المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعناصر الحماية 1-4، حيث يكون  
1  
محسن الاختراق في النطاق من 2 إلى 25% حجم/حجم من التركيبة. 2
- 7- المحلول المخاطي الفموي غير المائي المستقر وفقاً لعناصر الحماية 1-6، حيث يشمل  
1  
المحلول كذلك على ما يصل إلى 5% وزن/حجم من بوليمر تم اختياره من بولي فيني  
2  
بيروليدون، بولي (فينيل بيروليدون- مع-فينيل أسيتات)، بولي فينيل بولي بيروليدون، بولي  
3  
ميثاكريلات، هيدروكسي بروبييل ميثيل السليلوز، هيدروكسي بروبييل ميثيل سليلوز أسيتات  
4  
سكسينات، هيدروكسي إيثيل السليلوز، هيدروكسي بروبييل السليلوز، هيدروكسي بروبييل  
5  
بيتاديكس، كحول بولي فينيل، حمض بولي أكريليك أو مخاليط منها. 6

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR  
LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée  
par la loi 23-13*

| Renseignements relatifs à la demande  |  |
|---|--|
| N° de la demande : 53050  | Date de dépôt : 04/10/2019   |
|   | Date d'entrée en phase nationale : 20/04/2021  |
| Déposant : TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED  | Date de priorité: 08/10/2018   |
| Intitulé de l'invention : SOLUTIONS OROMUQUEUSES DE ZOLPIDEM OU SELS<br>PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES DE CELLES-CI   |  |
| <b>Classement de l'objet de la demande :</b><br>CIB: A61K31/437, A61K9/00, A61K9/08, A61P25/20<br>CPC : A61K31/437; A61K47/02; A61K47/10; A61K9/006   |  |
| Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :   |  |
| Partie 1 : Considérations générales   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport<br><input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité  |  |
| Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité   |  |
| <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté<br><input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée<br><input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention<br><input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité<br><input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle |  |
| Examineur: LAHCHIMI Fatima Zahra  | Date d'établissement du rapport : 10/03/2023   |
| Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14   |  |

**Partie 1 : Considérations générales****Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
  - Revendications  
7
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

**Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité****Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

|                          |   |            |
|--------------------------|---|------------|
| Nouveauté                | Revendications 1-7<br>Revendications aucune | Oui<br>Non |
| Activité inventive       | Revendications 1-7<br>Revendications aucune | Oui<br>Non |
| Application Industrielle | Revendications 1-7<br>Revendications aucune | Oui<br>Non |

Il est fait référence aux documents suivants :

D1 : WO2005032519  
D2 : WO2008141264

**1. Nouveauté**

Aucun des documents de l'art antérieur cité ci-dessus ne décrit l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-7 de la présente invention. Par conséquent, l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive**

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche de l'objet de la présente invention. Il divulgue une composition de pulvérisation buccale sans propulseur pour

l'administration transmucoale du Zolpidem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci comprenant : du Zolpidem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en une quantité comprise entre 0,001 et 60 % en poids de la composition totale ; un activateur de pénétration comme l'éthanol, glycérol...avec un solvant non aqueux dans lequel le pH de la formulation est de 5 à 9. La différence entre l'objet de la présente invention et le document D1 réside en ce que la solution buccale est une solution non aqueuse comprenant du zolpidem ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, une quantité moindre d'activateur de pénétration (2% à 30%) et un système de solvant non aqueux spécifique.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre est considéré comme la fourniture d'une solution de zolpidem oromucosal stable, ayant un pH compris entre 5 et 9, un Tmax améliorée qui est de 5 minute avec une utilisation minimale d'amplificateurs de pénétration.

La solution proposée pour la résolution du problème déjà cité implique une activité inventive étant donné qu'en partant de l'art antérieur le plus proche, il n'aurait pas été évident pour l'homme de métier d'arriver à une solution buccale ayant les avantages techniques déjà cités sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-7 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

### **3. Application industrielle**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.