



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 248**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/34 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03737712 .4**

(86) Fecha de presentación : **06.02.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1480624**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

(54) Título: **Comprimido farmacéutico.**

(30) Prioridad: **07.02.2002 US 355705 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **Pharmacia Corporation**
100 Route 206 North
Peapack, New Jersey 07977, US

(72) Inventor/es: **Martino, Alice, C.;**
Noack, Robert, M. y
Pierman, Steven, A.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Comprimido farmacéutico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas administrables por vía oral, más especialmente comprimidos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los comprimidos son la forma farmacéutica más común y práctica para la administración oral de medicamentos. Es un atributo funcional importante de un comprimido que sea fácilmente identificable por su apariencia, que incluye el tamaño, forma, textura de la superficie, marcas y color. Esta fácil identificación es importante para minimizar los errores de dispensación y para permitir que los pacientes con múltiples medicaciones distingan entre los fármacos que toman en diferentes momentos o con diferente frecuencia. Hoy en día se formulan como comprimidos una serie enorme de fármacos, muchos de estos fármacos están formulados a concentraciones de dosificación diferentes, y por lo tanto se está haciendo más importante que nunca, incluso más difícil que nunca, asegurar que cualquier comprimido nuevo tiene una apariencia única.

En concreto, el rango de colores distinguibles fácilmente disponibles para el formulador de comprimidos es bastante limitado. Hasta cierto punto este problema se ha aliviado por el uso de comprimidos bigarrados, bicolor o multicolor. Sin embargo, se mantiene una necesidad en la técnica de comprimidos que tengan patrones de color de la superficie únicos.

En el caso de comprimidos recubiertos, el color puede ser un atributo del recubrimiento de la superficie. Por ejemplo, está disponible un rango de pigmentos opacos para la incorporación en composiciones de recubrimientos de comprimidos tales como las basadas en etilcelulosa; estos pigmentos tienden a impartir una apariencia blanca o coloreada sólida a un comprimido recubierto. Alternativamente, el recubrimiento de la superficie puede ser claro y transparente, y el color del comprimido recubierto se controla mediante el color del núcleo del comprimido que está debajo del recubrimiento.

La publicación de patente internacional nº WO 01/26634 describe comprimidos con un recubrimiento de goma gellan. La composición acuosa de goma gellan puede contener opcionalmente un color o colorante adecuado.

La patente de los EE.UU. nº 6.326.028 de Nivaggioli *et al* describe un recubrimiento de comprimidos que comprende goma gellan. Se dice que tal recubrimiento es útil para comprimidos que se toman por vía oral, y para conferir beneficios en la apariencia, identificación, sensación en la boca, polvo reducido, estabilidad, color y/o facilidad de tragado.

La publicación de patente internacional nº WO 01/10406 describe composiciones que se dice que son adecuadas para un amplio rango de vías de administración del citrato de sildenafil, que incluyen las vías bucal y sublingual. Se dice que composiciones preferidas comprenden una disolución, gel, semisólida, suspensión dispositivo de dosificación medida, película o parche transdérmico. Se indica que tales composiciones pueden incluir un sistema de gelificación, por ejemplo de 0,5% a 10% de goma gellan.

La publicación de patente internacional nº WO 02/05820 describe formas farmacéuticas en película que comprenden citrato de sildenafil. Estas formas farmacéuticas se preparan mezclando una dispersión sólida de citrato de sildenafil y un azúcar soluble en agua con un hidrocoloide y opcionalmente con otros ingredientes, y se dice, que tras la colocación sobre una superficie mucosa, forman un recubrimiento que posteriormente se disgrega y disuelve para liberar sildenafil. La sal sódica del gellan se enumera entre los hidrocoloides que se dice que son útiles en tales formas farmacéuticas en película.

La patente de los EE.UU. nº 6.291.506 de Levin describe que el fármaco oftálmico carvedilol se puede formular para administración ocular suspendiéndolo en un agente tal como la goma gellan que aumentará el tiempo de contacto corneal con el fármaco. En dicho documento se contemplan otros posibles modos de administración para el fármaco. Se incluye una reivindicación de un método en el que el fármaco se administra por una selección de rutas que incluyen la sublingual.

60 **Sumario de la invención**

Se proporciona ahora un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo y un recubrimiento adherente a él, en el que (a) el núcleo comprende partículas sólidas de un tinte soluble en agua distribuidas en una matriz, y (b) el recubrimiento comprende goma gellan.

El comprimido es especialmente adecuado para administración peroral o intraoral, por ejemplo para la administración a un individuo de un fármaco contenido en el núcleo de un comprimido, ilustrativamente un individuo humano. El término "peroral" se refiere en la presente memoria a la administración a través de la boca que implica el tragado

del comprimido sin disgregación previa considerable del comprimido dentro de la boca, para que la absorción del fármaco se dé por regla general en el tracto gastrointestinal. El término “intraoral” se refiere en la presente memoria a la administración mediante la colocación del comprimido en la boca del individuo, donde el comprimido se disgrega y/o disuelve, para que la absorción del fármaco se dé por regla general al menos en parte en la mucosa bucal. Para administración intraoral, el comprimido se puede colocar dentro de o sobre cualquier parte de la boca, pero se prefiere la colocación del comprimido en los espacios sublingual o bucal.

Alternativamente el comprimido se puede disolver o dispersar en un vehículo líquido, preferentemente agua, y tragarse como un jarabe.

Los comprimidos de la invención tienen una apariencia moteada inusual. Sin estar limitado por la teoría, se cree que durante el procedimiento de recubrimiento del núcleo con una composición de recubrimiento que comprende goma gellan, partículas del tinte en contacto con la composición de recubrimiento se disuelven parcialmente, causando que el color se “corran” en el recubrimiento en la posición de cada una de tales partículas. El color se hace entonces fijo cuando el recubrimiento se seca. El patrón moteado se acentúa y se vuelve incluso más atractivo o elegante mediante una textura de la superficie muy brillante que aporta la goma gellan. Como se describe más a fondo a continuación en la presente memoria, son posibles y viables muchas variantes del patrón moteado característico de los comprimidos de la invención, añadiendo una opción nueva al formulador que busca preparar un comprimido fácilmente identificable.

Como una ventaja adicional, el patrón moteado de los comprimidos de la invención puede ocultar algunas pequeñas áreas de decoloración que pueden resultar a veces de la variación en las condiciones del procedimiento.

Otras características, ventajas y beneficios de la invención serán evidentes a partir de la descripción siguiente.

Descripción detallada de la invención

Un comprimido de la invención puede ser un comprimido placebo, es decir, que no contiene fármaco u otro agente activo en su núcleo. Preferentemente, un comprimido de la invención contiene en el núcleo una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente útil de un fármaco, más preferentemente un fármaco que se administra ventajosamente por administración peroral o intraoral.

Por ejemplo, un fármaco presente en el núcleo de un comprimido de la invención se puede seleccionar entre las siguientes clases ilustrativas: inhibidores de la ECA; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueantes α -adrenérgicos; bloqueantes β -adrenérgicos (betabloqueantes); disuasores del alcohol; inhibidores de la aldosa reductasa; antagonistas de la aldosterona; aminoácidos; anabolizantes; analgésicos (tanto narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anorexígenos; antiácidos; antihelmínticos; agentes antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antianginosos; agentes tranquilizantes menores; antiarrítmicos; antiasmáticos; agentes antibacterianos y antibióticos; agentes antialopecia y anticalvicie; antiamebianos; anticuerpos; fármacos anticolinérgicos; anticoagulantes y fluidificantes sanguíneos; fármacos anticolitis; anticonvulsivos; fármacos anticistitis; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antídotos; antieméticos; antiestrógenos; antiflatulentos; agentes antifúngicos; antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos; antihiperlipoproteínémicos; antihipertensivos; agentes antihipertiroides; antihipotensivos; agentes antihipotiroides; antiinfecciosos; antiinflamatorios (tanto esteroideos como no esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigrañosos; antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y antidiscinéticos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios; antipruriginosos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antireumáticos; agentes antiseoretos; medicaciones anti-shock; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes antitumorales; antitúxicos; antiulcerosos; agentes antivíricos; ansiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores; bloqueantes del canal del calcio; inhibidores de la anhidrasa carbónica; cardiotónicos y estimulantes cardíacos; quimioterapéuticos; coleréticos; colinérgicos; medicaciones para el síndrome de fatiga crónica; estimulantes del SNC; coagulantes; anticonceptivos; medicaciones para la fibrosis quística; descongestivos; diuréticos; agonistas del receptor de la dopamina; antagonistas del receptor de la dopamina; enzimas; estrógenos; expectorantes; medicaciones para la hiperactividad gástrica; glucocorticoides; hemostáticos; inhibidores de la HMG CoA reductasa; hormonas; hipnóticos; inmunomoduladores; inmunosupresores; laxantes; medicamentos para enfermedades bucales y periodontales; mióticos; inhibidores de la monoaminoxidasa; mucolíticos; medicaciones para la esclerosis múltiple; relajantes musculares; midriáticos; antagonistas de los narcóticos; antagonistas del receptor NM-DA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxióticos; péptidos, polipéptidos y proteínas; polisacáridos; progestágenos; prostaglandinas; inhibidores de la proteasa; estimulantes respiratorios; sedantes; inhibidores de la recaptación de la serotonina; hormonas sexuales que incluyen los andrógenos; fármacos para dejar de fumar; relajantes de la musculatura lisa; estimulantes de la musculatura lisa; trombolíticos; tranquilizantes; acidificantes de la orina; medicaciones para la incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores; y sus combinaciones.

Se debe entender que cualquier referencia en la presente memoria a un compuesto farmacéutico concreto incluye tautómeros, estereoisómeros, sales y profármacos de ese compuesto y no es específico de ninguno de las formas de estado sólido del fármaco.

En una realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un fármaco para dejar de fumar, por ejemplo nicotina, un metabolito de la nicotina o una ayuda distinta de la nicotina para dejar de fumar tal como bupropión o ibogaína.

De forma ilustrativa, un fármaco para dejar de fumar se puede seleccionar entre nicotina y sus metabolitos (por ejemplo, cotinina, norcotinina, normicotina, N-óxido de nicotina, N-óxido de cotinina, 3-hidroxicotinina y 5-hidroxicotinina), ibogaína, bupropión y sus metabolitos (por ejemplo, el eritro- y treo-amino alcoholes de bupropión, el eritro-amino diol de bupropión y el hidroxibupropión), lobelina, selegilina, risperidona y su metabolito 9-hidroxi, desmetil-selegilina, derivados de piridina sustituida (por ejemplo, 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazolidina, 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazotiazol y sus análogos), metcamilamina, desipramina, fluoxetina, ropinirol, trimetafán, camsilato de trimetafán, doxepina, 2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, ansiolíticos (por ejemplo, isovaleramida), γ -vinil GABA (GVG), epibatidina y sus derivados, los compuestos 7-azabicyclo-[2,2,1]-heptano y -hepteno, naltrexona, nalmefeno, ketamina, hexametonio, pentolinio, dihidro- β -eritroidina, erisodina, d-tubocurarina, pempidina, clorison-damina, amantadina, hetero-oxi alcanaminas, benciliden- y cinamiliden-anabasinas, derivados de azaindol-etilamina, N-(piridinilmetil)-heterociclidinaminas y antagonistas del receptor NK-1 (por ejemplo, 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metan-pirid-[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona).

En otra realización, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un fármaco antibacteriano. De forma ilustrativa tal fármaco puede ser un antibiótico, por ejemplo un aminoglucósido, amfenicol, ansamicina, carbapenem, cefalosporina, cefamicina, monobactámico, oxacefem, penicilina, lincosamida, macrólido, polipéptido o tetraciclina; o un antibacteriano sintético, por ejemplo una 2,4-diaminopirimidina, nitrofurano, oxazolidinona, quinolona o sus análogos, sulfonamida o sulfona. Antibacterianos preferidos actualmente incluyen los siguientes ejemplos ilustrativos: amikacina, azitromicina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cloramfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, domeclociclina, doxiciclina, eritromicina, gentamicina, lincomicina, linezolidina, mafenida, metaciclina, minociclina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, pirlimicina, polimixina B, pirimetamina, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfisoxazol, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim y sus combinaciones. En una realización un fármaco antibacteriano presente en el núcleo del comprimido es una oxazolidinona, por ejemplo seleccionada entre (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (eperezolida), (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (linezolidina), N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, (S)-N-[[3-[5-(3-piridil)tiofen-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, e hidrocloreto de (S)-N-[[3-[5-(4-piridil)pirid-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un agente antimigrañoso. De forma ilustrativa tal agente es una alquilxantina, por ejemplo cafeína; un agonista del receptor D_2 de la dopamina, por ejemplo alpioprida o lisurida; un modulador del receptor $GABA_A$, por ejemplo ganaxolona; un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT), por ejemplo almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán o zolmitriptán; ergot o uno de sus derivados, por ejemplo ergotamina o dihidroergotamina; o un vasomodulador, por ejemplo dotarizina, fonazina o lomerizina.

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es útil para tratar o prevenir un trastorno oftálmico.

De forma ilustrativa tal fármaco oftálmico puede ser un antibacteriano, seleccionado por ejemplo entre las clases enumeradas anteriormente.

Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ser de forma ilustrativa un agente antiglaucoma o reductor de la tensión intraocular, tal como (a) un agonista α -adrenérgico o simpaticomimético, por ejemplo, adrenolona, apraclonidina, brimonidina o dipivefrín; (b) un bloqueante β -adrenérgico, por ejemplo, acebutolol, adaprolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxiprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetolol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol o vaninolol; (c) un inhibidor de la anhidrasa carbónica, por ejemplo, acetazolamida o dorzolamida; o (d) una prostaglandina o análogo de la misma, por ejemplo, análogos de $PGF_{2\alpha}$ tales como bimatoprost, latanoprost, travoprost e isopropil unoprostona.

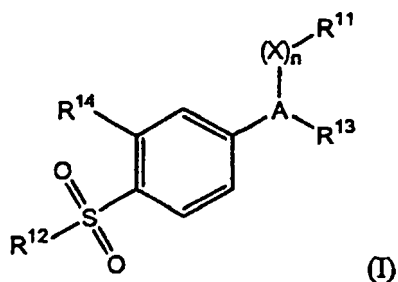
Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ser de forma ilustrativa un miótico, por ejemplo, carbachol, fisostigmina o pilocarpina.

Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ser de forma ilustrativa un agente antiinflamatorio, por ejemplo un AINE, más preferentemente un fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2, seleccionado por ejemplo entre los enumerados a continuación.

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un agente analgésico, antipirético o antiinflamatorio, por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxica, amtolmetina guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, betcitramida, α -bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenín, bucetina, ácido buclórico, buclome, budesonida, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato

de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitaceno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, acetato de enol de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocelilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitaceno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolido, flunixin, flunoxapropeno, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortín butilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednido, fluprednisolona, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosol, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednona, hidrocortisona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno, ketorolaco, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolaco, morazona, morfina, hidrocloreto de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narcéina, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozín, oxiconona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, hidrocloreto de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofenol, pirazolaco, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propiphenazona, procuazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazol, rofecoxib, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetín, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno o zomepirac.

En una realización particular tal fármaco es un fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2, por ejemplo un compuesto de fórmula (I):



o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

A es un sustituyente seleccionado entre heterociclilo parcialmente insaturado o insaturado y anillos parcialmente insaturados o insaturados, preferentemente un grupo heterociclilo seleccionado de los grupos pirazolilo, furanonilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenilo y piridazinonilo;

X es O, S o CH₂;

n es 0 ó 1;

R¹¹ es al menos un sustituyente seleccionado entre heterociclilo, cicloalquilo, cicloalqueno y arilo, y está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcohalquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio;

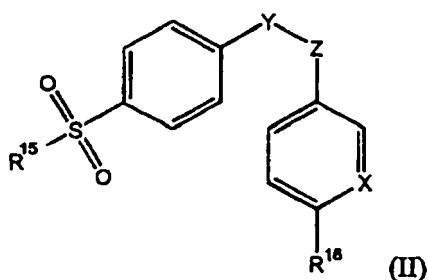
R¹² es metilo, amino o aminocarbonilalquilo;

R¹³ es uno o más radicales seleccionados entre hidrido, halo, alquilo alqueno, alquino, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo,

heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcoxiaralcoxialquilo, alcocarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo y N-alquil-N-arilaminosulfonilo, R^{13} que está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio; y

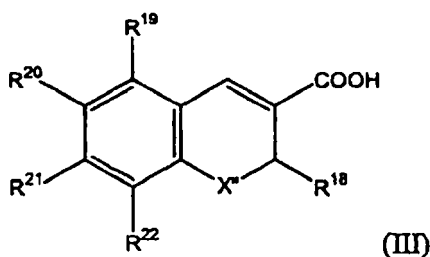
R^{14} se selecciona entre hidrido y halo.

En una composición preferida conforme a la presente realización el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un compuesto que tiene la fórmula (II):



en la que R^{15} es un grupo metilo, amino o imida, R^{16} es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} o alcoxi, X es N o CR^{17} cuando R^{17} es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que está sin sustituir o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Tales anillos de cinco a seis miembros preferidos son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y piridina sustituidos en no más de una posición.

En otra composición preferida conforme a la presente realización el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un compuesto que tiene la fórmula (III):



o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X'' es O, S o N-alquilo inferior; R^{18} es haloalquilo inferior; R^{19} es hidrógeno o halógeno; R^{20} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi o haloalcoxi inferior, aralquil(inferior)carbonilo, dialquil(inferior)aminosulfonilo, alquil(inferior)aminosulfonilo, aralquil(inferior)aminosulfonilo, heteroaralquil(inferior)aminosulfonilo, o heterociclosulfonilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno; y R^{21} y R^{22} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o arilo.

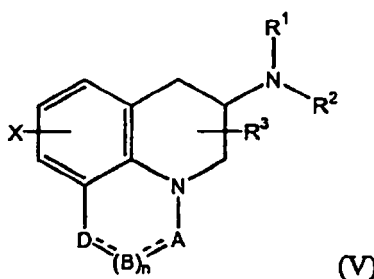
Un compuesto de fórmula (III) especialmente útil es el ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico. En aún otra composición preferida conforme a la presente realización el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético o un derivado del mismo. Compuestos especialmente útiles de esta clase son el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilín)-fenilacético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De forma ilustrativa, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona y sales de los mismos son útiles en composiciones de la invención.

Por ejemplo, fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 o su profármaco se pueden seleccionar entre celecoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico y sales de los mismos.

En otra realización, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual en individuos macho o hembra. Tal fármaco puede ser de forma ilustrativa (a) un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5, por sus siglas en inglés), por ejemplo, sildenafil, tadalafil o vardenafil, (b) un inhibidor de la fosfodiesterasa GMP cíclica, (c) un activador del AMP cíclico, (d) un antagonista α -adrenérgico, por ejemplo, fentolamina o yohimbina, o (e) un agonista dopaminérgico, por ejemplo, apomorfina. Tal fármaco puede ser un compuesto de fórmula (V) a continuación. Alternativamente, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido puede ser distinto de un fármaco útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual. Como otra alternativa, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual pero es distinto de un compuesto de fórmula (V) a continuación.

En composiciones ilustrativas un fármaco útil por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o la disfunción sexual está presente en el núcleo del comprimido y es un compuesto de fórmula (V)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente fenil-sustituido), alquenilo o alquinilo C_{3-5} o cicloalquilo C_{3-10} , o en el que R^3 es como se ha indicado anteriormente y R^1 y R^2 están ciclados con el átomo de N unido para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo o alcoxi C_{1-6} , CN, carboxamida, carboxilo o (alquilo C_{1-6})carbonilo;

A es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, $CHCH_3$, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ o N;

B es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH o NCH₃, y n es 0 ó 1; y

D es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH o NCH₃.

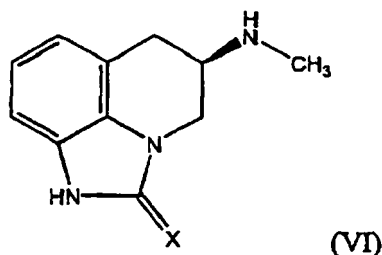
Se prefiere que el compuesto de fórmula (V) o sal del mismo sea soluble en agua.

Salas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (V) incluyen sin restricción las sales de los ácidos siguientes: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, fumárico y maleico, y los ácidos mono- y di-carboxílicos de fórmula $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ y $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ en los que n es de 0 a 4, por ejemplo el ácido malónico.

Salas especialmente preferidas son la sal de hidrocloreuro y la sal de maleato, por ejemplo (Z)-2-butenodioato.

Los compuestos de fórmula (V) y sus sales se pueden preparar por procedimientos conocidos *per se*, que incluyen procedimientos descritos en la bibliografía de patentes citada en la presente memoria. Sin embargo, la presente invención no está restringida por los procedimientos utilizados para preparar el agente terapéutico.

Compuestos preferidos de fórmula (V) son los descritos de forma genérica o específica en la patente de los EE.UU. nº 5.273.975 de Moon *et al.* Compuestos especialmente preferidos son los de fórmula (VI)



en la que X es O o S, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se pueden preparar núcleos de comprimidos útiles conforme a la invención por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Un núcleo conforme a la invención comprende una matriz en la que están distribuidas partículas sólidas de un tinte soluble en agua. Cualquier excipiente o excipientes adecuados pueden formar la matriz. Para comprimidos perorales la matriz comprende por regla general un diluyente o vehículo, por ejemplo lactosa y/o almidón, y puede comprender además excipientes adicionales tales como agregantes, disgregantes, agentes humectantes, etc. Para comprimidos intraorales la matriz comprende por regla general un azúcar soluble en agua, por ejemplo manitol y/o maltosa. Si un fármaco está presente en el núcleo, el fármaco, también, se distribuye en la matriz.

La apariencia final del comprimido depende en parte de la selección de tintes solubles en agua y del número y tamaño de las partículas sólidas del tinte. Por ejemplo, partículas relativamente grandes tenderán a producir un patrón moteado que tiene bloques de color más grandes que los que producirán partículas más pequeñas; y un número relativamente grande de partículas tenderá a producir un patrón moteado en el que el color cubre una parte mayor de la superficie del comprimido que el que producirán menos partículas. Un tinte más soluble en agua tenderá a producir bloques más grandes y/o menos separados de color que el que producirá un tinte menos soluble en agua.

Opcionalmente pueden estar presentes en el núcleo partículas sólidas de más de un tinte soluble en agua, que contribuyen a apariencias moteadas bicolor o multicolor del comprimido.

El núcleo se recubre con una composición de recubrimiento que comprende goma gellan, como se describe más a fondo a continuación. El recubrimiento está presente por regla general en una cantidad que representa un aumento de peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, pero se pueden usar cantidades mayores o menores si se desea. Preferentemente, la goma gellan constituye aproximadamente de 25% a 100%, más preferentemente aproximadamente de 50% a 100%, en peso del recubrimiento.

El recubrimiento es preferentemente un excipiente de recubrimiento. Un "excipiente de recubrimiento" en la presente memoria es un recubrimiento que consiste, al menos en el momento de la aplicación del recubrimiento sobre el núcleo, sólo en productos excipientes, es decir, que básicamente no tienen fármaco presente en ellos. Se entenderá que durante la fabricación y almacenamiento se puede dar potencialmente alguna migración de una sustancia farmacéutica desde el núcleo hacia el recubrimiento de un comprimido de la invención, pero este es generalmente mínimo. De esta forma, una sustancia farmacéutica, si está presente en el comprimido, está en gran medida confinada en el núcleo en el que no está mezclada con la goma gellan.

Se puede usar cualquier goma gellan en la composición de recubrimiento, pero se prefiere usar una goma gellan desacidada tal como la que se vende con el nombre comercial Kelcogel®. Opcionalmente pueden estar presentes una o más gomas y/o biopolímeros, por ejemplo alginatos, en la composición de recubrimiento.

La composición de recubrimiento comprende un vehículo pulverizable, preferentemente agua, que lleva disuelto o dispersado en él una goma gellan y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. La composición de recubrimiento tiene preferentemente una concentración total de sólidos de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, y una concentración de goma gellan de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso.

Excipientes adicionales presentes en la composición de recubrimiento pueden incluir uno o más agentes de tamponamiento, por regla general a una concentración de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 3% en peso; uno o más plastificantes, por regla general a una concentración de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 3% en peso; y/o agentes de dispersión y/o emulsionantes, por regla general a una concentración de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 3% en peso. Un ejemplo de un agente de tamponamiento adecuado es el citrato de sodio. Un ejemplo de un plastificante adecuado es el propilenglicol. Un ejemplo de un agente de dispersión o emulsionante adecuado es la lecitina. Se pueden incluir también agentes aromatizantes en la composición de recubrimiento si se desea.

La composición de recubrimiento se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado que implica disolverla goma gellan y otros excipientes, opcionales, en el vehículo, preferentemente agua. El orden de adición no es crítico. El agua se calienta preferentemente, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 85°C. La goma gellan y los otros excipientes, si están presentes, se añaden con agitación hasta que todos los ingredientes se han dispersado de forma homogénea. El recubrimiento líquido resultante se mantiene preferentemente a una temperatura elevada durante la agitación y posterior procedimiento de pulverizado.

ES 2 274 248 T3

Los núcleos de los comprimidos a ser recubiertos se colocan en un equipo de recubrimiento adecuado, por ejemplo una cubeta de recubrimiento, y preferentemente se calientan previamente a una temperatura del lecho de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C. El líquido de recubrimiento se pulveriza sobre los comprimidos en condiciones que el experto en la técnica optimizará fácilmente. La pulverización continúa hasta que se ha aplicado una cantidad de disolución de recubrimiento equivalente a un aumento en peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfrían preferentemente a temperatura ambiente, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C, antes de la descarga desde la bandeja de recubrimiento.

Las condiciones de recubrimiento y enfriado pueden afectar también al patrón de color exacto del comprimido terminado. Por ejemplo, si el recubrimiento se hace a temperaturas inferiores y/o si el enfriamiento se da lentamente, para que las partículas sólidas de tinte en el núcleo estén expuestas al agua durante un periodo de tiempo mayor, el resultado será por regla general un patrón moteado con bloques más grandes de color.

Un comprimido sublingual ilustrativo de la invención que contiene como ingrediente activo una sal, por ejemplo, la sal de maleato, de sumanirol o (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione tiene un núcleo que tiene la composición siguiente:

agente activo	0,1-3% equivalente de base libre
Manitol	50-90%
sorbitol pulverizado	10-40%
hidroxipropilcelulosa	0-10%
goma xantana	0-5%
agente aromatizante	0-0,5%
tinte soluble en agua	0-0,5%
dióxido de silicio coloidal	0-1%
estearato de magnesio	0,5-5%

todos los porcentajes son en peso.

Otro comprimido sublingual ilustrativo de la invención que contiene como ingrediente activo una sal, por ejemplo, la sal de maleato, de sumanirol o (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione tiene un núcleo que tiene la composición siguiente:

agente activo	0,1-3% equivalente de base libre
lactosa monohidrato	50-85%
almidón pregelatinizado	10-45%
goma xantana	0-5%
agente aromatizante	0-0,5%
tinte soluble en agua	0-0,5%
dióxido de silicio coloidal	0-1%
estearato de magnesio	0,5-5%

todos los porcentajes son en peso.

Aún otro comprimido sublingual ilustrativo de la invención que contiene como ingrediente activo una sal, por ejemplo, la sal de maleato, de sumanirol o (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione tiene un núcleo que tiene la composición siguiente:

agente activo	0,1-3% equivalente de base libre
celulosa microcristalina	30-70%
almidón pregelatinizado	25-65%
croscarmelosa de sodio	0-10%
goma xantana	0-5%
agente aromatizante	0-0,5%
tinte soluble en agua	0-0,5%
dióxido de silicio coloidal	0-1%
estearato de magnesio	0,5-5%

todos los porcentajes son en peso.

ES 2 274 248 T3

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran aspectos de la presente invención pero no deberían interpretarse como limitaciones. En estos ejemplos el "compuesto Z" se refiere a la sal de maleato de la (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo [4,5-ij]-quinolin-2(1H)-tione. Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1

Se preparó una formulación de comprimido sublingual que tenía la composición siguiente:

compuesto Z	1,11%
Avicel® PH-101 (celulosa microcristalina)	46,71%
almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44,00%
croscarmelosa de sodio NF	5,00%
dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
aroma de canela	0,14%
aroma de menta	0,04%
tinte (tono cereza #1632, Crompton y Knowles)	0,50%
estearato de magnesio	2,00%

El almidón pregelatinizado y el tinte se mezclaron en una mezcladora de cizallamiento elevado durante 2 minutos o hasta que se mezclaron de forma homogénea. Se vertieron entonces por separado los ingredientes siguientes sobre la mezcla resultante en la mezcladora de cizallamiento elevado: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa de sodio. El mezclado en la mezcladora de cizallamiento elevado se continuó durante 2 minutos más. Si el tinte no estaba suficientemente dispersado por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de un minuto hasta que se observó una buena dispersión del tinte. Se retiró entonces una pequeña parte de la mezcla y se mezcló a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de magnesio. Se añadió esta premezcla, junto con los aromas, a la mezcladora de cizallamiento elevado y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva lubricada de comprimidos.

La reserva lubricada de comprimidos se descargó de la mezcladora de cizallamiento elevado y se almacenó en contenedores secados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para la formación de comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando un utillaje plano/plano de aproximadamente 9 mm (12/32 pulgadas) con una ligera curvatura para las especificaciones siguientes:

peso del comprimido	180 mg
dureza	21-28 N (3-4 SCU)
friabilidad	<0,5%

Ejemplo 2

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 1 se recubrieron con un recubrimiento de goma gellan según el procedimiento siguiente:

Se preparó un recubrimiento líquido que tenía la composición siguiente:

goma gellan (Kelcogel®)	2,00%
citrato de sodio	0,13%
propilenglicol	0,40%
lecitina	0,20%
agua desionizada	97,27%

El agua desionizada se calentó a 70°C. Los otros ingredientes se añadieron con agitación hasta que todos los ingredientes estuvieron dispersados homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tenía un contenido de sólidos de 2,73% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y posterior procedimiento de pulverización.

Los comprimidos del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, se colocaron en una bandeja de recubrimiento de aproximadamente 300 mm (12 pulgadas) y se precalentaron a una temperatura del lecho de 60°C. El líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos en las siguientes condiciones:

ES 2 274 248 T3

	temperatura de salida del aire	50-60°C
	velocidad de la bandeja	16 rpm
	caudal de aire	0,84-0,98 m ³ /minuto (30-35 cfm)
5	presión del aire atomizador	69 kPa (10 psi)
	ajuste de la bomba peristáltica	15-20 g/minuto

Se siguió pulverizando hasta que se hubo aplicado una cantidad de disolución de recubrimiento equivalente a un aumento de peso de 1,2%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de la descarga de la bandeja de recubrimiento.

Los comprimidos tenían una apariencia atractiva con mucho brillo con motas rojo cereza.

Ejemplo 3

Se preparó una formulación de comprimido sublingual que tenía la composición siguiente:

	compuesto Z	1,05%
20	manitol, granular	70,00%
	sorbitol	16,57%
	hidroxipropilcelulosa, tipo LH-11	7,00%
	goma xantana	2,50%
25	dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
	aroma de canela	0,14%
	aroma de menta	0,04%
	tinte (tono cereza #1632, Crompton y Knowles)	0,20%
30	estearato de magnesio	2,00%

El manitol y el tinte se mezclaron en una mezcladora de cizallamiento elevado durante 2 minutos o hasta que se mezclaron de forma homogénea. Se vertieron entonces por separado los ingredientes siguientes sobre la mezcla resultante en la mezcladora de cizallamiento elevado: compuesto Z; sorbitol; hidroxipropilcelulosa; goma xantana; dióxido de silicio coloidal. El mezclado en la mezcladora de cizallamiento elevado se continuó durante 2 minutos más. Si el tinte no estaba suficientemente dispersado por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de un minuto hasta que se observó una buena dispersión del tinte. Se retiró entonces una pequeña parte de la mezcla y se mezcló a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de magnesio. Se añadió esta premezcla, junto con los aromas, a la mezcladora de cizallamiento elevado y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva lubricada de comprimidos.

La reserva lubricada de comprimidos se descargó de la mezcladora de cizallamiento elevado y se almacenó en contenedores secados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para la formación de comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando un utillaje plano/plano de aproximadamente 9 mm (12/32 pulgadas) con una ligera curvatura para las especificaciones siguientes:

	peso del comprimido	190 mg
	dureza	21-28 N (3-4 SCU)
50	friabilidad	<0,5%

Ejemplo 4

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 3 se recubrieron con un recubrimiento de goma gellan según el procedimiento siguiente:

Se preparó un recubrimiento líquido que tenía la composición siguiente:

60	goma gellan (Kelcogel®)	2,00%
	citrato de sodio	0,13%
	propilenglicol	0,40%
	lecitina (Lipoid® LS-100)	0,20%
65	aroma	0,30%
	agua desionizada	96,97%

ES 2 274 248 T3

El agua desionizada se calentó a 70°C. Los otros ingredientes se añadieron con agitación hasta que todos los ingredientes estuvieron dispersados homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tenía un contenido de sólidos de 3,03% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y posterior procedimiento de pulverización.

Los comprimidos del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, se colocaron en una bandeja de recubrimiento de aproximadamente 300 mm (12 pulgadas) y se precalentaron a una temperatura del lecho de 60°C. El líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos en las siguientes condiciones:

temperatura de salida del aire	50-60°C
velocidad de la bandeja	16 rpm
caudal de aire	0,84-0,98 m ³ /minuto (30-35 cfm)
presión del aire atomizador	69 kPa (10 psi)
ajuste de la bomba peristáltica	15-20 g/minuto

Se siguió pulverizando hasta que se hubo aplicado una cantidad de disolución de recubrimiento equivalente a un aumento de peso de 1,36%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de la descarga de la bandeja de recubrimiento.

Los comprimidos tenían una apariencia atractiva con mucho brillo con motas rojo cereza.

Ejemplo 5

Se preparó una formulación de comprimido sublingual que tenía la composición siguiente:

compuesto Z	0,43%
Avicel® PH-101 (celulosa microcristalina)	47,39%
almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44,00%
croscarmelosa de sodio NF	5,00%
dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
aroma de canela	0,14%
aroma de menta	0,04%
color (tono cereza #1632, Crompton y Knowles)	0,50%
estearato de magnesio	2,00%

El almidón pregelatinizado y el color se mezclaron en una mezcladora de cizallamiento elevado durante 2 minutos o hasta que se mezclaron de forma homogénea. Se vertieron entonces por separado los ingredientes siguientes sobre la mezcla resultante en la mezcladora de cizallamiento elevado: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa de sodio. El mezclado en la mezcladora de cizallamiento elevado se continuó durante 2 minutos más. Si el color no estaba suficientemente dispersado por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de un minuto hasta que se observó una buena dispersión del color. Se retiró entonces una pequeña parte de la mezcla y se mezcló a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de magnesio. Esta premezcla, junto con los aromas, se cribó a mano a través de un tamiz farmacéutico de #20 mallas, se añadió entonces a la mezcladora de cizallamiento elevado y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva lubricada de comprimidos.

La reserva lubricada de comprimidos se descargó de la mezcladora de cizallamiento elevado y se almacenó en contenedores secados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para la formación de comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando un utillaje plano/plano de aproximadamente 9 mm (12/32 pulgadas) con una ligera curvatura para las especificaciones siguientes:

peso del comprimido	180 mg
dureza	25-28 N (3,5-4 SCU)
friabilidad	<0,8%

Ejemplo 6

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 5 se recubrieron con un recubrimiento de goma gellan según el procedimiento siguiente:

ES 2 274 248 T3

Se preparó un recubrimiento líquido que tenía la composición siguiente:

5	goma gellan (Kelcogel®)	2,00%
	citrate de sodio	0,13%
	propilenglicol	0,40%
	lecitina (Lipoid® LS-100)	0,20%
	aroma de canela picante	0,30%
10	agua desionizada	96,97%

15 El agua desionizada se calentó a 70°C. Los otros ingredientes se añadieron con agitación hasta que todos los ingredientes estuvieron dispersados homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tenía un contenido de sólidos de 3,03% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y posterior procedimiento de pulverización.

Los comprimidos del Ejemplo 5, en una cantidad de 7.000 g, se colocaron en una bandeja de recubrimiento de aproximadamente 600 mm (24 pulgadas) y se precalentaron a una temperatura del lecho de 60°C. El líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos en las siguientes condiciones:

20	temperatura de salida del aire	48-55°C
	velocidad de la bandeja	10-14 rpm, preferentemente 14 rpm
	caudal de aire	8,5-11,3 m³/minuto (300-400 cfm)
25	presión del aire atomizador	138-242 kPa (20-35 psi), preferentemente aproximadamente 138 kPa (20 psi)
	ajuste de la bomba peristáltica	15-40 g/minuto/pistola (sistema pulverizador con 2 pistolas), preferentemente 30-40 g/minuto/pistola
30	temperatura del lecho de los comprimidos	37-50°C, preferentemente aproximadamente 40°C

Se siguió pulverizando hasta que se hubo aplicado una cantidad de disolución de recubrimiento equivalente a un aumento de peso de 2,04%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de la descarga de la bandeja de recubrimiento.

35 Los comprimidos tenían una apariencia atractiva con mucho brillo con motas rojo cereza.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo y un recubrimiento adherente a él, en el que (a) el núcleo comprende partículas sólidas de un tinte soluble en agua distribuidas en una matriz; y (b) el recubrimiento comprende goma gellan.
2. El comprimido de la reivindicación 1, que tiene una apariencia moteada de la superficie.
3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende un fármaco en una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz.
4. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la ECA; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueantes α -adrenérgicos; bloqueantes β -adrenérgicos; disuasores del alcohol; inhibidores de aldosa reductasa; antagonistas de la aldosterona; aminoácidos; anabolizantes; analgésicos (tanto narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anorexígenos; antiácidos; antihelmínticos; agentes antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antianginosos; agentes tranquilizantes menores; antiarrítmicos; anti-tiasmáticos; agentes antibacterianos y antibióticos; agentes antialopécia y anticalvicio; antiamebianos; anticuerpos; fármacos anticolinérgicos; anticoagulantes y fluidificantes sanguíneos; fármacos anticolitis; anticonvulsivos; fármacos anticistitis; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antidotos; antieméticos; antiestrógenos; antiflatulentos; agentes antifúngicos; antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos; antihiperlipoproteínémicos; antihipertensivos; agentes antihipertiroideos; antihipotensivos; agentes antihipotiroides; anti-infecciosos; antiinflamatorios (tanto esteroideos como no esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigrañosos; antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y antidiscinéticos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios; antipruriginosos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antireumáticos; agentes antiseoretos; medicaciones anti-shock; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes antitumorales; antitusivos; antiulcerosos; agentes antivíricos; ansiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores; bloqueantes del canal del calcio; inhibidores de la anhidrasa carbónica; cardiotónicos y estimulantes cardíacos; quimioterapéuticos; coleréticos; colinérgicos; medicaciones para el síndrome de fatiga crónica; estimulantes del SNC; coagulantes; anticonceptivos; medicaciones para la fibrosis quística; descongestivos; diuréticos; agonistas del receptor de la dopamina; antagonistas del receptor de la dopamina; enzimas; estrógenos; expectorantes; medicaciones para la hiperactividad gástrica; glucocorticoides; hemostáticos; inhibidores de la HMG CoA reductasa; hormonas; hipnóticos; inmunomoduladores; inmunosupresores; laxantes; medicamentos para enfermedades bucales y periodontales; mióticos; inhibidores de la monoaminoxidasa; mucolíticos; medicaciones para la esclerosis múltiple; relajantes musculares; midriáticos; antagonistas de los narcóticos; antagonistas del receptor NMDA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxióticos; péptidos, polipéptidos y proteínas; polisacáridos; progestágenos; prostaglandinas; inhibidores de la proteasa; estimulantes respiratorios; sedantes; inhibidores de la recaptación de la serotonina; hormonas sexuales; fármacos para dejar de fumar; relajantes de la musculatura lisa; estimulantes de la musculatura lisa; trombolíticos; tranquilizantes; acidificantes de la orina; medicaciones para la incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores; y sus combinaciones.
5. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es un fármaco para dejar de fumar.
6. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es un fármaco antibacteriano.
7. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es un agente antimigrañoso.
8. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es útil en tratar o prevenir un trastorno oftálmico.
9. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es un agente analgésico, antipirético o antiinflamatorio.
10. El comprimido de la reivindicación 9, en el que el agente analgésico, antipirético o antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en aceclofenaco, acetaminofeno, acetaminosolol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenaco, aminoclofenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxica, amtolmetina guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, becitrinamida, α -bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida, acetato del ácido 3-bromosalicílico, bromosaligenín, bucetina, ácido buclórico, bucolome, budesonida, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbi-feno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitaceno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramide, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, acetato de enol de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, eprizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etil-

metiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitaceno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixin, flunoxaprofeno, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortín butilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednidenol, fluprednisolona, fluprocuazona, 5 flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednolona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno, ketorolaco, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofantinil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, 10 medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolaco, morazona, morfina, hidrocortolona, morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozín, 15 oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadroxona, fenazocina, hidrocortolona de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofenol, pirazolaco, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbatol, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propiphenazona, 20 procuazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, rofecoxib, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofenol, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetín, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepirac.

11. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el fármaco es un agente útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual.

30 12. El comprimido de cualquier reivindicación precedente, que es adecuado para administración peroral o intraoral.

13. El comprimido de cualquier reivindicación precedente, en el que el recubrimiento está presente en una cantidad que representa un aumento de peso de 0,1% a 5%.

35 14. El comprimido de cualquier reivindicación precedente, en el que la goma gellan constituye de 25% a 100% en peso del recubrimiento.

40 15. El comprimido de cualquier reivindicación precedente, en el que el recubrimiento comprende además al menos un excipiente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes de tamponamiento, plastificantes y agentes de dispersión y emulsionantes.

16. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento es un recubrimiento por pulverización.

45 17. El comprimido de la reivindicación 2, en el que dicha goma gellan es goma gellan desacidada.

18. El comprimido de la reivindicación 4, en el que dicho fármaco se selecciona del grupo que consiste en antihistamínicos, antitúxicos, descongestivos y combinaciones de los mismos.

50 19. El comprimido de la reivindicación 10, en el que dicho fármaco se selecciona del grupo que consiste en acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, celecoxib e ibuprofeno.

55

60

65