



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 542**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03710927 .9**

86 Fecha de presentación : **06.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1471890**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica para administración por la mucosa.**

30 Prioridad: **07.02.2002 US 355703 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

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

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

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 271 542 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica para administración por la mucosa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para administración intraoral para proporcionar la administración de un fármaco por la mucosa oral.

10 **Antecedentes de la invención**

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para poner en la boca de un sujeto, por ejemplo en los espacios sublingual o bucal de la boca, para permitir la absorción de un fármaco en el torrente circulatorio de un sujeto mediante la mucosa oral, son bien conocidas. Véase, por ejemplo Rathbone, ed. (1996) *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker; en particular los artículos que contiene de Kellaway & Warren, "Mucoadhesive hidrogels for buccal delivery", pág. 221-239, y de Rathbone *et al.*, "Systemic oral mucosa drug and delivery systems", pág. 241-284.

A menudo se desea que dichas formas de dosificación intraorales, particularmente aquellas destinadas para administración sublingual, liberen el fármaco rápidamente para proporcionar el comienzo del beneficio terapéutico tan pronto como sea posible después de la administración. Por esta razón las formas de dosificación para administración intraoral se formulan convenientemente como comprimidos "blandos", es decir, comprimidos sometidos sólo a un bajo grado de compactación durante la fabricación y/o que tienen una cantidad relativamente baja de agente aglutinante, para permitir una disgregación rápida en la cavidad oral y descripción esta manera una liberación rápida del fármaco. Típicamente dichos comprimidos no están recubiertos, puesto que las películas de recubrimientos usadas habitualmente pueden retrasar la disgregación de un comprimido y dar como resultado una liberación más lenta del fármaco de lo que sería deseable.

La baja compactación de los comprimidos intraorales, particularmente sublinguales, típicos y la ausencia de un recubrimiento protector sobre los mismos tiende a dar como resultado que dichos comprimidos sean desmenuzables y, por lo tanto, que estén sujetos a rotura y desgaste durante el envasado, transporte y dispensación.

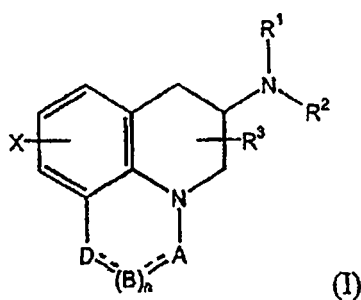
La Patente de Estados Unidos N° 6.326.028 de Nivaggioli *et al.*, describe un comprimido recubrimiento que comprende goma de gelano. Se dice que dicho recubrimiento es útil para comprimidos que deben tomarse por vía oral, y para conferirles beneficios de apariencia, identificación, sensación en la boca, formación de polvo reducida, estabilidad, color y/o facilidad de tragado.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/40226 describe compuestos útiles en el tratamiento de la disfunción sexual en hombres y mujeres, siendo estos compuestos de fórmula (I)

40

45

50



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y son H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con fenilo), alquenoilo o alquinilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₁₀, o donde R³ es como en el caso anterior R¹ y R² se ciclan con el átomo de N al que están unidos para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁₋₆ o alcoxi, CN, carboxamida, carboxilo o (alquil C₁₋₆)carbonilo;

A es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ o N;

B es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH o NCH₃, y n es 0 o 1; y

D es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH o NCH₃;

con diversas condiciones allí indicadas. El documento WO 00/40226 contempla adicionalmente la prescripción del fármaco (Z)-2-butenodioato de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-ona (1:1) a sujetos

ES 2 271 542 T3

de sexo masculino y femenino a una dosis de 1-3 mg, que debe tomarse 0,5-1 h antes de iniciar la actividad sexual, e indica que a dicha dosis y ritmo de administración el fármaco es terapéuticamente eficaz. No se proporciona información sobre la vía de administración o la naturaleza de la forma de dosificación.

5 La clase de compuestos propuesta para el tratamiento de la disfunción sexual en el documento WO 00/40226 fue descrita anteriormente en la Patente de Estados Unidos N° 5.273.975 de Moon *et al.* como que tenía una actividad terapéuticamente útil para el sistema nervioso central. Ciertos compuestos de la clase anterior son el sujeto de un documento de Heier *et al.* (1997), "Synthesis and biological activities of (R)-5,6-dihidro-N,N-dimetil-4H-imidazo
10 [4,5,1-*ij*]quinolin-5-amine and its metabolites", *J. Med. Chem.* 40, 639-646, Publicación de Patente Internacional N° WO 99/16442, describe una formulación de comprimido de liberación sostenida de (Z)-2-butenodioato de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-ona (1:1) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 La Solicitud de Patente Europea N° 0 992 240, describe compuesto inhibidores de GMPc-PDE que se dice que son útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y propone administración transmucomembranosa, por ejemplo en forma de preparaciones sublinguales, de dichos compuestos.

20 Heaton (1996), "Buccal apomorfina", *Journal of Urology* 155, 49, informa sobre la eficacia de una formulación sublingual de apomorfina en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina no orgánica.

25 La Patente de Estados Unidos N° 5.985.889 de El-Rashidy *et al.*, propone la administración sublingual de apomorfina para el tratamiento de disfunción eréctil masculina psicogénica. En ella se describen diversas formulaciones de comprimido sublingual de clorhidrato de apomorfina.

30 La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/35457, propone el uso de apomorfina para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina orgánica, por ejemplo, vasculogénica, y ejemplifica el uso de una formulación de comprimido sublingual de clorhidrato de apomorfina. El documento WO 00/35457 sugiere adicionalmente que las náuseas, un efecto secundario habitual de la apomorfina, pueden controlarse por inclusión de un agente anti-emético tal como nicotina en la formulación.

35 La Patente de Estados Unidos N° 6.121.276 de El-Rashidy & Ronsen, describe comprimidos sublinguales aromatizados que contienen clorhidrato de apomorfina y nicotina.

40 La Patente de Estados Unidos N° 5.994.363 de El-Rashidy & Ronsen, describe un régimen de tratamiento con apomorfina que se dice que reduce los efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, bostezos y efectos cardiovasculares.

45 Las Patentes de Estados Unidos N° 5.624.677 y 5.888.534, ambas de El-Rashidy *et al.*, describen una formulación sublingual de apomorfina de liberación prolongada.

50 La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/49292, describe comprimidos sublinguales de apomorfina que proporcionan la liberación prolongada del fármaco, que se dice que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

55 La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/42992, describe una unidad de dosificación que comprende un hidrocóloide soluble en agua y citrato de sildenafil en una película mucoadhesiva que se dice que es adecuada para aplicación a la mucosa oral. Los datos farmacocinéticas presentados en el documento WO00/42992 indican que no hay una absorción más rápida en el torrente circulatorio con la aplicación sublingual de dicha película que con una formulación de comprimido comercial de citrato de sildenafil (Viagra[®]) a la misma dosificación.

60 La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/10406, describe composiciones que se dice que son adecuadas para una amplia variedad de vía de administración de citrato de sildenafil, incluyendo las vías bucal y sublingual. Las composiciones preferidas descritas se dice que comprenden una solución, gel, semisólido, suspensión, dispositivo de dosis medida, parche o película transdérmico. Se pretende que dichas composiciones puedan incluir un sistema de gelificación, por ejemplo goma de gelano del 0,5% al 10%.

65 La Publicación de Patente Internacional N° WO 02/05820, describe formas de dosificación de película que comprenden citrato de sildenafil. Estas formas de dosificación se preparan mezclando una dispersión sólida de citrato de sildenafil y un azúcar soluble en agua con un hidrocóloide y opcionalmente otros ingredientes, y se dice que, tras la colocación sobre una superficie mucosa, que forman un recubrimiento que posteriormente se disgrega y disuelve para liberar el sildenafil. La sal gelano sódico se enumera entre los hidrocóloides que se dice que son útiles en dichas formas de dosificación.

La Patente de Estados Unidos N° 6.291.506 de Levin, describe que el fármaco oftálmico carvedilol puede formularse para administración ocular suspendiéndolo en un agente tal como goma de gelano que aumentará el tiempo de contacto corneano con el fármaco. Allí se contemplan también otros posibles modos de suministro para el fármaco. Se incluye una reivindicación para un procedimiento en el que el fármaco se suministra mediante una selección de vías incluyendo por vía sublingual.

La Patente de Estados Unidos N° 6.297.240 de Embleton, describe una composición que puede suministrarse por vía intraoral que comprende un fármaco oftálmico, por ejemplo un fármaco útil en disminuir la presión intraocular.

Sumario de la invención

5 Se proporciona ahora un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo que puede disgregarse por vía intraoral y un recubrimiento excipiente que se adhiere al mismo, en el que el recubrimiento comprende goma de gelano.

10 El comprimido es adecuado para administración intraoral, por ejemplo para el suministro de un fármaco contenido en el núcleo del comprimido a un sujeto, por ejemplo un sujeto humano, al menos en parte por absorción del fármaco mediante la mucosa oral del sujeto. El término “intraoral” en este documento se refiere a administración por colocación del comprimido en la boca del sujeto, donde el comprimido se disgrega y/o se disuelve. La administración intraoral en este documento es diferente, por lo tanto, de la administración oral convencional de un comprimido, en la que el comprimido se traga antes de la disgregación o disolución sustancial. Para administración intraoral, el comprimido
15 puede colocarse en o sobre cualquier parte de la boca, aunque se prefiere la colocación del comprimido en los espacios sublingual o bucal.

20 Un núcleo “que puede disgregarse por vía intraoral” en este documento en un núcleo que, en ausencia de un recubrimiento, se disgrega fácilmente en la boca. Cuando el núcleo comprende un fármaco, el fármaco se libera y se hace disponible para la absorción por la mucosa según se disgrega el núcleo. Típicamente, un núcleo que puede disgregarse por vía intraoral es de dureza baja (por ejemplo, menos de aproximadamente 4 SCU).

25 Un “recubrimiento excipiente” en este documento en un recubrimiento que está compuesto, al menos en el momento de la aplicación del recubrimiento al núcleo, únicamente por materiales excipientes, es decir, que no hay sustancialmente fármaco presente en su interior. Se entenderá que durante la fabricación y almacenamiento puede ocurrir potencialmente algo de migración de una sustancia farmacéutica desde el núcleo al recubrimiento de un comprimido de la invención, aunque esto generalmente es mínimo y no saca a dicho comprimido del alcance de la presente invención. Es importante observar que de acuerdo con la invención, si una sustancia farmacéutica está presente en el comprimido, se confina en gran medida en el núcleo donde no está mezclado con goma de gelano.
30

35 Por lo tanto, una realización adicional de la invención es un comprimido farmacéutico que comprende un fármaco en una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz, teniendo el comprimido un núcleo que puede disgregarse por vía intraoral y un recubrimiento adherido al mismo, comprendiendo el recubrimiento goma de gelano, y sustancialmente todo, por ejemplo al menos aproximadamente el 90%, del fármaco se localiza en el núcleo y no está mezclado con goma de gelano.

40 La presente invención proporciona una solución a un problema de larga duración en la técnica en que un comprimido blando adecuado para administración intraoral, que normalmente es muy desmenuzable y, por lo tanto, vulnerable a rotura y desgaste durante la fabricación, envasado, transporte y dispensación, puede hacerse más robusto sin una reducción significativa en la velocidad de disgregación en la boca. Un recubrimiento que comprende goma de gelano como el contemplado en este documento confiere dicha robustez, que puede medirse por una rotura y/o desgaste reducidos del comprimido antes de la administración, y que tampoco da como resultado un retraso apreciable de la disgregación después de la colocación del comprimido en la boca. Los recubrimientos para comprimido usados ampliamente para comprimidos tragables, por ejemplo recubrimientos de película que comprenden un polímero celulósico tal como
45 hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa, generalmente no son adecuado para comprimidos destinados para administración intraoral porque estos recubrimientos tienden a inhibir la disgregación intraoral de dichos comprimidos y/o la absorción por la mucosa de un fármaco contenido en dichos comprimidos. Otro problema con los recubrimientos de película que comprenden un polímero celulósico es que dichos recubrimientos tienden a separarse del núcleo del comprimido subyacente cuando la película se desprende en la boca. Esto puede conducir a una sensación oral desagradable y puede inducir al sujeto a tragar el comprimido en lugar de retenerlo en la boca.
50

55 Además, los comprimidos altamente desmenuzables que se usan generalmente para el suministro intraoral del fármaco son difíciles de recubrir con polímeros celulósicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por el contrario, un recubrimiento que comprende goma de gelano como el contemplado en este documento, puede aplicarse a un núcleo altamente desmenuzable de acuerdo con un procedimiento de recubrimiento descrito en este documento, sin la rotura o desgaste inaceptables de los núcleos durante el procedimiento de recubrimiento.

60 Los comprimidos de la invención pueden poseer una o más ventajas adicionales respecto a los comprimidos administrables por vía intraoral de la técnica antecedente. Por ejemplo, un comprimido de la invención puede tener uno o más de una apariencia brillante y/o potenciadora del color, cualidades organolépticas mejoradas tales como aroma y/o sensación en la boca, y una mucoadhesión mejorada resultante de una mejor retención o “asentamiento” del comprimido en el sitio de colocación y/o una absorción potenciada por la mucosa de un fármaco contenido en el comprimido.

65 Los comprimidos recubiertos tal y como se proporcionan en este documento generalmente son menos caros y/o más cómodos de preparar, envasar y dispensar que otras formas de dosificación que contienen hidrocoloide tales como películas y geles.

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

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 el núcleo del mismo. Preferiblemente un comprimido de la invención contiene en el núcleo una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente útil de un fármaco, más preferiblemente un fármaco que se suministra ventajosamente por administración intraoral. En principio, cualquier fármaco puede suministrarse por vía intraoral, pero en la práctica la administración intraoral es particularmente ventajosa para ciertas clases de fármacos y productos farmacéuticos, por ejemplo:

- (a) fármacos que se absorben más fácilmente o más rápidamente por la mucosa oral que en el tracto gastrointestinal;
- (b) fármacos sujetos al primer paso metabólico en el hígado;
- (c) productos para dejar de fumar, por ejemplo aquellos que contienen nicotina;
- (d) fármacos antibacterianos;
- (e) fármacos para tratar trastornos oftálmicos;
- (f) analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios, por ejemplo AINE (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) incluyendo fármacos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);
- (g) fármacos para tratar la disfunción sexual, por ejemplo agonistas dopaminérgicos; etc.

El “primer paso metabólico” como se ha mencionado anteriormente es un problema con el suministro gastrointestinal de algunos fármacos, observándose que la absorción de un fármaco en el torrente circulatorio desde el tracto gastrointestinal expone el fármaco al metabolismo en el hígado durante su primer paso a través del sistema circulatorio. En contraste, la sangre de los lechos capilares en la mucosa oral drena directamente en la circulación sistémica y evita el primer paso metabólico. Véase Rathbone *et al.*, *op. cit.*

De una forma más general, el fármaco presente en el núcleo de un comprimido de la invención puede seleccionarse entre las siguientes clases ilustrativas: inhibidores de ACE; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueadores α -adrenérgicos; bloqueadores β -adrenérgicos (bloqueadores beta); retardadores de alcohol; inhibidores de aldosa reductasa; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analgésicos (tanto narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anoréxicos; antiácidos; antihelmínticos; agentes antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antianginales; agentes anti ansiedad; antiaritmicos; antiasmáticos; agentes antibacterianos y antibióticos; agentes antialopecia y anticalvicie; antiamebícos; anticuerpos; fármacos anticolinérgicos; anticoagulantes y diluyentes de la sangre; fármacos anticolitis; anticonvulsivos; fármacos anticistitis; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antidotos; antieméticos; antiestrógenos; anti flatulentos; agentes antifúngicos; antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos; antihiperlipoproteinémicos; antihipertensivos; agentes antihipertiroideos; antihipotensivos; agentes antihipotiroides; anti-infectivos; anti-inflamatorios (tanto esteroideos como no esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigraña; antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y antidisquinésicos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios; antipruríticos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antireumáticos; agentes antiseoretos; medicaciones anti-choque; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes antitumorales; antitusivos; antiulcerosos; agentes antivirales; ansiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores; bloqueadores del canal de calcio; inhibidores de anhidrasa carbónica; cardiotónicos y estimulantes cardiacos; 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 dopamina; antagonistas del receptor de 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 orales y periodontales; mióticos; inhibidores de monoamina oxidasa; mucolíticos; medicaciones para la esclerosis múltiple; relajantes musculares; midriáticos; antagonistas narcóticos; antagonistas del receptor de NMDA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxióticos; péptidos, polipéptidos y proteínas; polisacáridos; progestógenos; prostaglandinas; inhibidores de proteasa; estimulantes respiratorios; sedantes; inhibidores de la captación de serotonina; hormonas sexuales incluyendo andrógenos; fármacos para dejar de fumar; relajantes del músculo liso; estimulantes del músculo liso; trombolíticos; tranquilizantes; acidificantes urinarios; medicaciones para la incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores; y combinaciones de los mismos.

Se entenderá que cualquier referencia en este documento a un compuesto farmacéutico particular incluye tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales y profármacos de este compuesto y no es específico para ninguna forma en 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 nicotina o un adyuvante sin nicotina para dejar de fumar tal como bupropión o ibogaína.

ES 2 271 542 T3

De manera ilustrativa, un fármaco para dejar de fumar puede seleccionarse entre nicotina y metabolitos de la misma (por ejemplo, cotinina, norcotinina, normicotina, *N*-óxido de nicotina, *N*-óxido de cotinina, 3-hidroxicotinina y 5-hidroxicotinina), ibogaína, bupropión y metabolitos de los mismos (por ejemplo, los eritro- y treo-amino alcoholes de bupropión, el eritro-amino diol de bupropión e hidroxibupropión), lobelina, selegilina, risperidona y su metabolito 9-hidroxi, desmetilselegilina, derivados de piridina sustituidos (por ejemplo, 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazolidina, 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazotiazol y análogos de los mismos), metcamilamina, desipramina, fluoxetina, ropinirol, trimetafán, trimetafancamsilato, doxepina, 2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, ansiolíticos (por ejemplo, isovaleramida), γ -vinil GABA (GVG), epibatidina y derivados de los mismos, compuestos 7-azabicyclo-[2,2,1]-heptano y -hepteno, naltrexona, nalmefeno, cetamina, hexametonio, pentolinio, dihidro-*p*-eritroidina, erisodina, d-tubocurarina, pempidina, clorisondamina, amantadina, hetero-oxialcanaminas, benciliden-y cinamiliden-anabasininas, derivados de azaindol-etilamina, *N*-(piridinilmetil)-heterociclidenoaminas y antagonistas del receptor de NK-1 (por ejemplo, 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-*a*] [1, 5]diazocin-8-ona).

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un fármaco antibacteriano. De manera ilustrativa dicho fármaco puede ser un antibiótico, por ejemplo un aminoglucósido, amfenicol, ansamicina, carba-penem, cefalosporina, cefamicina, monobactam, oxacefem, penicilina, lincosamida, macrólido, polipéptido o tetraciclina; o un antibacteriano sintético, por ejemplo una 2,4-diaminopirimidina, nitrofurano, oxazolidinona, quinolona o análogos de los mismos, sulfonamida o sulfona. Los antibacterianos preferidos actualmente incluyen los siguientes ejemplos ilustrativos: amicacina, azitromicina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cloramfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, domeclociclina, doxiciclina, eritromicina, gentamicina, lincomicina, linezolid, mafenida, metaciclina, minociclina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, pirilimicina, polimixina B, pirimetamina, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfisoxazol, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim y combinaciones de los mismos. En una realización un fármaco antibacteriano presente en el núcleo del comprimido es un oxazolidinona, por ejemplo seleccionada entre (*S*)-*N*-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (eperezolid), (*S*)-*N*-[[3-[3-fluoro-4-[4-(morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (linezolid), *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, y clorhidrato 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 antimigraña. De manera ilustrativa dicho agente puede ser una alquilxantina, por ejemplo caféina; un agonista del receptor de dopamina D2, por ejemplo alpiroprida o lisurida; un modulador del receptor de GABA_A, por ejemplo ganaxolona; un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT), por ejemplo almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano; ergot o un derivado del mismo, 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 en el tratamiento o prevención de un trastorno oftálmico.

De manera ilustrativa dicho fármaco oftálmico puede ser un antibacteriano, seleccionado por ejemplo entre las clases indicadas anteriormente.

Como alternativa o además, dicho fármaco oftálmico puede ser, de manera ilustrativa, un agente antiglaucoma o para disminuir la presión intraocular, tal como (a) un agonista α -adrenérgico o simpaticomimético, por ejemplo, adrenolona, apraclonidina, brimonidina o dipivefrina; (b) un bloqueador β -adrenérgico, por ejemplo, acebutolol, adaprolol, apranolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufiralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropranolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxiprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol o vaninolol; (c) un inhibidor de anhidrasa carbónica, por ejemplo, acetazolamida o dorzolamida; o (d) una prostaglandina o análogo de la misma, por ejemplo, análogos de PGF_{2 α} , tales como bimatoprost, latanoprost, travoprost e isopropilo de unoprostona.

Como alternativa o además, dicho fármaco oftálmico puede ser, de manera ilustrativa, un miótico, por ejemplo, carbacol, fisostigmina o pilocarpina.

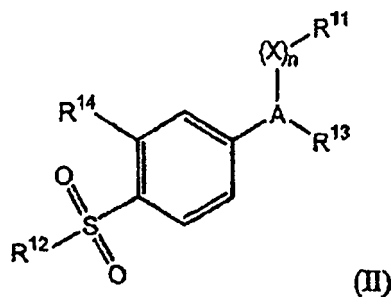
Como alternativa o además, dicho fármaco oftálmico puede ser, de manera ilustrativa, un agente anti-inflamatorio, por ejemplo un AINE, más preferiblemente un fármaco inhibidor de COX-2 selectivo, por ejemplo seleccionado entre los indicados a continuación.

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es un agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio, por ejemplo, aceclofenac, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), *S*-adenosilmetionina, alclofenac, alclometasona, alfentanilo, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenac, aminoclor-tenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilol, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetin guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilol, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizol, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina,

ES 2 271 542 T3

5 cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metil bromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenac, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, di-
 10 fluprednato, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida,
 15 ácido flufenámico, flumetasona, flunisolidina, flunixin, flunoxapropeno, acetónida de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednido, flupredoisolona, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicain, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofantano, lonazolac, lornoxicani, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, 1-naftil salicilato, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetin, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piqueetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofenol, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicartrato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacin, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido proticínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolol, 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, tometina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno o zomepirac.

35 En una realización particular dicho fármaco es un fármaco inhibidor de COX-2 selectivo por ejemplo un compuesto de fórmula (II):



50 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

55 A es un sustituyente seleccionado entre anillos heterocíclicos parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado entre grupos pirazolilo, furanonilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenilo y piridazinonilo;

X es O, S o CH₂;

n es 0 o 1;

60 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, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxicarbonilo, alquilsulfínilo, halo, alcoxi y alquiltio;

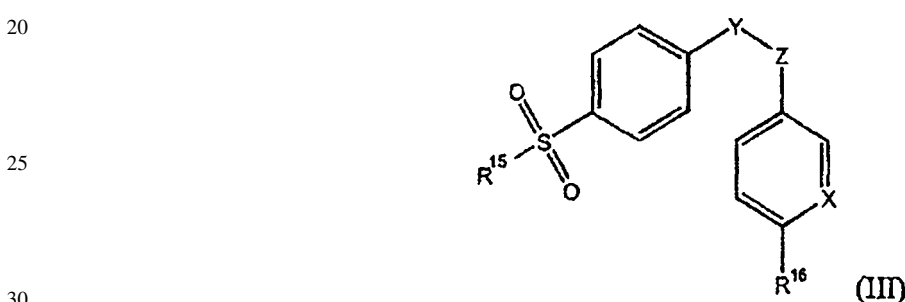
65 R¹² es metilo, amino o aminocarbonilalquilo;

ES 2 271 542 T3

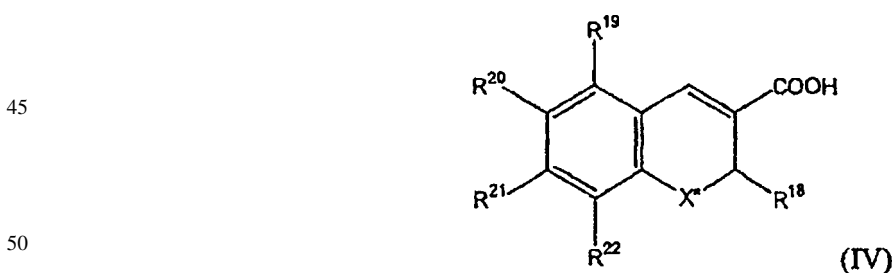
R¹³ es uno o más radicales seleccionas entre hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclioxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalqueno, aralquilo, heterocicilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilo, 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, estando R¹³ opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionas entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio; y

R¹⁴ se selecciona entre hidrido y halo.

En una composición preferida de acuerdo con la presente realización el fármaco inhibidor de COX-2 selectivo es un compuesto que tiene la fórmula (III):



donde R¹⁵ es un grupo metilo, amino o imida, R¹⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o alcoxi, X es N o CR¹⁷ donde R¹⁷ 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 no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Dichos 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 de acuerdo con la presente realización el fármaco inhibidor de COX-2 selectivo es un compuesto que tiene la fórmula (IV):



o un profármaco del mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X' es O, S o alquilo *N*-inferior; R¹⁸ es haloalquilo inferior; R¹⁹ es hidrógeno o halógeno; R²⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonilo inferior, o heterociclosulfonilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno; y R²¹ y R²² son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o arilo.

Un compuesto particularmente útil de fórmula (IV) es ácido (*S*)-6, 8-dicloro-2-(trifluorometil)-2*H*-1-benzopirán-3-carboxílico.

En otra composición preferida más de acuerdo con la presente realización el fármaco inhibidor de COX-2 selectivo es un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético o un derivado del mismo. Los compuestos particularmente útiles de esta clase son ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 271 542 T3

De manera 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-butioxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona y sales de los mismos son útiles en composiciones de la presente realización.

5

Por ejemplo, el fármaco inhibidor de COX-2 selectivo o profármaco del mismo puede seleccionarse entre celecoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico y sales de los mismos.

10

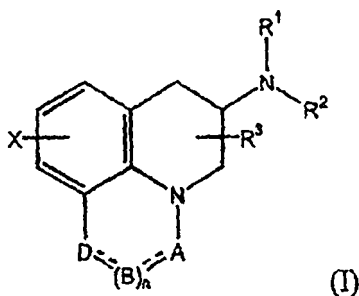
En otra realización, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido es útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual en sujetos masculinos y/o femeninos. Dicho fármaco puede ser, de una manera ilustrativa, (a) un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), por ejemplo, sildenafil, tadalafil o vardenafil, (b) un inhibidor de fosfodiesterasa GMP cíclico, (c) un activador de AMP cíclico, (d) un antagonista α -adrenérgico, por ejemplo, fentolamina o yohimbina, o (e) un agonista dopaminérgico, por ejemplo, apomorfina. Dicho fármaco puede ser un compuesto de la siguiente fórmula (I). Como alternativa, 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 aunque sea distinto de un compuesto de la siguiente fórmula (I).

15

20

En las composiciones ilustrativas un fármaco útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual está presente en el núcleo del comprimido en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg por comprimido y es un compuesto de fórmula (I)

25



30

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40

R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y son H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con fenilo), alqueno o alquino C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₁₀, o donde R³ es como en el caso anterior y R¹ y R² se ciclan con el átomo de N al que están unidos para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁₋₆ o alcoxi, CN, carboxamida, carboxilo o (alquil C₁₋₆)carbonilo;

45

A es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ o N;

B es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH o NCH₃, y n es 0 o 1; y

D es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH o NCH₃.

50

Se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo sean solubles en agua.

55

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen sin restricción sales de los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, fumárico y maleico, y ácidos mono- y dicarboxílicos de fórmula CH₃-(CH₂)_n-COOH y HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es de 0 a 4, por ejemplo ácido malónico.

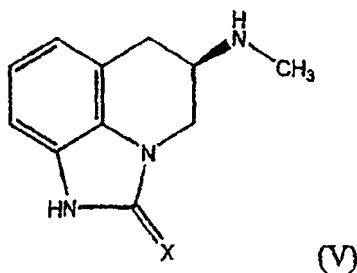
Las sales particularmente preferidas son la sal clorhidrato y maleato, es decir, la sal (Z)-2-butenodioato.

60

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse mediante procedimientos conocidos *per se*, incluyendo los procedimientos descritos en la bibliografía de patentes citada en este documento. Sin embargo, la presente invención no se restringe al procedimiento usado para preparar el agente terapéutico.

65

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos descritos de manera genérica o específica en la Patente de Estados Unidos N° 5.273.975 citada anteriormente. Los compuestos especialmente preferidos son aquellos de fórmula (V)



en la que X es O o S, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de fórmula (I) en este documento es una cantidad suficiente para mejorar el deseo, interés o rendimiento sexual en un sujeto que tiene un estado de disfunción sexual. Una "cantidad estimuladora sexual eficaz" en este documento es una cantidad suficiente para mejorar el deseo, interés o rendimiento sexual en un sujeto tenga el sujeto o no un estado de disfunción sexual. Es preferible que la cantidad del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo sea menor que una cantidad que provoca efectos secundarios significativos; en general se ha descubierto que las cantidades de dosificación menores de aproximadamente 5 mg, especialmente menores de aproximadamente 3 mg, están relativamente libres de dichos efectos secundarios.

Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (V) y sales de los mismos, cuando se formulan como se describe en este documento, pueden ser eficaces a dosis sorprendentemente bajas. A dichas dosis bajas, a pesar de la alta solubilidad acuosa de los compuestos de fórmula (V) y en particular de sus sales, generalmente no hay un sabor fuerte asociado con el agente terapéutico. Aunque un sabor pudiera ser detectable, se enmascara o equilibra de una manera relativamente fácil con excipientes y normalmente no se necesita encapsulación.

Los comprimidos de la invención que contienen un fármaco de fórmula (I) están adaptados para auto-administración discreta. Por "auto-administración discreta" en este documento se entiende auto-administración poco antes de la actividad sexual de una manera que no llame la atención de la pareja sexual respecto a, o que resalte la existencia de una disfunción sexual, o la necesidad de terapia o la necesidad o el deseo de potenciar el rendimiento sexual. La combinación de discreción y acción rápida que permite la presente invención proporciona beneficios de espontaneidad; en contraste, las composiciones de la técnica antecedente para tratar la disfunción sexual pueden verse seriamente comprometidas en su eficacia si su auto-administración requiere premeditación y/o no puede realizarse de una manera discreta, por lo que dicha auto-administración no conduce a espontaneidad. En particular, la presente invención no implica auto-inyección, y no requiere agua u otra bebida como ayuda para tragarlo.

Un comprimido de la invención en el que el agente terapéutico es sumanirol, (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-ona, preferiblemente contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 mg, incluso aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de equivalentes de base libre sumanirol, como base libre o como sal. En una realización el comprimido contiene de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg, de equivalentes de base libre sumanirol, como base libre o como sal. Si se desea, el sumanirol puede estar sólo parcialmente neutralizado con ácido de manera que la base libre coexistes con la sal en el comprimido.

Un comprimido de la invención en el que el agente terapéutico es (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-tione preferiblemente contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg, y más preferiblemente aún de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 mg, de equivalentes de base libre de (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-tione, como base libre o como sal. En una realización el comprimido contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1 mg, de equivalentes de base libre de (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-tione, como base libre o como sal. Si se desea, la (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-tione puede estar sólo parcialmente neutralizada con ácido de manera que la base libre coexistes con la sal en el comprimido.

En una realización un compuesto de fórmula (I) está presente en un comprimido de la invención en una cantidad terapéuticamente o estimuladora sexual eficaz de menos de 1 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,75 mg. Sorprendentemente, un comprimido de la invención que tiene dicha pequeña cantidad del agente activo puede mostrar un grado de eficacia deseado; además, cualquier sabor desagradable resultante de la interacción intraoral con el comprimido se minimiza o desaparece.

Los núcleos de comprimidos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Dichos núcleos se recubren después con una composición de recubrimiento que comprende goma de gelano, como se describirá con más detalle a continuación. El recubrimiento está presente típicamente en una cantidad que representa una ganancia de peso del aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, aunque pueden usarse cantidades mayores o menores si así se desea. Preferiblemente la goma de gelano constituye de aproximadamente el 25% al 100%, más preferiblemente de aproximadamente el 50% al 100%, en peso del recubrimiento.

ES 2 271 542 T3

Puede usarse cualquier goma de gelano en la composición de recubrimiento, aunque es preferible usar una goma de gelano desacilada tal como la comercializada con la marca comercial KelcogelTM. Pueden estar presentes opcionalmente una o más gomas y/o biopolímeros adicionales, por ejemplo alginatos, en la composición de recubrimiento.

5 La composición de recubrimiento comprende un vehículo pulverizable, preferiblemente agua, que tiene disuelta o dispersa en su interior una goma de gelano y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Preferiblemente la composición de recubrimiento tiene una concentración de sólidos totales de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso, y una concentración de goma de gelano de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso.

10 Los excipientes adicionales presentes en la composición de recubrimiento pueden incluir uno o más agentes de tamponación, típicamente a una concentración de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 3% en peso; uno o más plastificantes, típicamente a una concentración de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 3% en peso; y uno o más agentes dispersantes y/o emulgentes, típicamente a una concentración de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 3% en peso. Un ejemplo de un agente de tamponación adecuado es citrato sódico. Un ejemplo de un plastificante adecuado es propilenglicol. Un ejemplo de un agente dispersante y/o emulgente adecuado es lecitina. Pueden incluirse también agentes aromatizantes y colorantes en la composición de recubrimiento si así se desea.

20 La composición de recubrimiento puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado que implique disolver la goma de gelano y otros excipientes opcionales en el vehículo, preferiblemente agua. El orden de adición no es crítico. El agua se calienta preferiblemente, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 85°C. La goma de gelano y otros excipientes, si están presentes, se añaden con agitación hasta que todos los ingredientes se dispersan homogéneamente. El recubrimiento líquido resultante se mantiene preferiblemente a una temperatura elevada durante la agitación y procedimiento de pulverización posterior.

25 Los núcleos de los comprimidos a recubrir se colocan en un aparato de recubrimiento adecuado, por ejemplo un recipiente de recubrimiento, y se precalientan preferiblemente a una temperatura de lecho de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C. El líquido de recubrimiento se pulveriza sobre los comprimidos en condiciones que pueden ser optimizadas fácilmente por un especialista en la técnica. Se continúa pulverizando hasta que se ha aplicado una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso del aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfrían preferiblemente a temperatura ambiente, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C, antes de descargarlos del recipiente de recubrimiento.

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

agente activo	0,1-3% equivalentes de base libre
40 manitol	50-90%
sorbitol en polvo	10-40%
hidroxipropilcelulosa	0-10%
goma de xantano	0-5%
45 agente aromatizante	0-0,5%
agente colorante	0-0,5%
dióxido de silicio coloidal	0-1%
estearato de magnesio	0,5-5%

50 estando todos los porcentajes en peso.

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

agente activo	0,1-3% equivalentes de base libre
55 lactosa monohidrato	50-85%
almidón pregelatinizado	10-45%
60 goma de xantano	0-5%
agente aromatizante	0-0,5%
agente colorante	0-0,5%
dióxido de silicio coloidal	0-1%
65 estearato de magnesio	0,5-5%

estando todos los porcentajes en peso.

ES 2 271 542 T3

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

5	agente activo	0,1-3% equivalentes de base libre
	celulosa microcristalina	30-70%
	almidón pregelatinizado	25-65%
	croscarmelosa sódica	0-10%
10	goma de xantano	0-5%
	agente aromatizante	0-0,5%
	agente colorante	0-0,5%
	dióxido de silicio coloidal	0-1%
15	estearato de magnesio	0,5-5%

estando todos los porcentajes en peso.

Ejemplos

20

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la presente invención aunque no deben entenderse como limitaciones. En estos ejemplos "compuesto Z" se refiere a sal maleato de (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4*H*-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1*H*)-tiona. Todos los porcentajes están en peso a menos que se indique otra cosa.

25 Ejemplo 1

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

30	compuesto Z	1,11%
	Avicel™ PH-101 (celulosa microcristalina)	46,71%
	Almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44,00%
	croscarmelosa sódica NF	5,00%
	dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
35	aroma de canela	0,14%
	aroma de menta	0,04%
	colorante (color cereza N° 1632, Crompton & Knowles)	0,50%
40	estearato de magnesio	2,00%

40

El almidón pregelatinizado y el colorante se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Los siguientes ingredientes se intercalaron individualmente sobre la mezcla resultante en la mezcladora de alta cizalla: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica. La mezcla en la mezcladora de alta cizalla se reanudó durante 2 minutos más. Si el colorante no se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de 1 minuto hasta que se observó una buena dispersión del colorante. Después se retiró una pequeña porción 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 añadió a la mezcladora de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimidos lubricados.

50

La base de comprimidos lubricados se descargó de la mezcladora de alta cizalla y se almacenó en recipientes desecados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plaina-Plain de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con ligera curvatura con las siguientes especificaciones:

55

	peso del comprimido	180 mg
	dureza	3-4 SCU
	friabilidad	< 0,5%

60

Ejemplo 2

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 1 se recubrieron con un recubrimiento de goma de gelano de acuerdo con el siguiente procedimiento.

65

ES 2 271 542 T3

Se preparó un líquido de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

5	goma de gelano (Kelcogel™)	2,00%
	citrate sódico	0,13%
	propilenglicol	0,40%
	lecitina	0,20%
	agua desionizada	97,27%

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

15 Los comprimidos del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, se colocaron en un recipiente de recubrimiento de 12 pulgadas (aproximadamente 300 mm) 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 del aire de salida	50-60°C
	velocidad del recipiente	16 rpm
	flujo de aire	30-35 cfm (0,84-0,98 m ³ /minuto)
	presión del aire de atomización	10 psi (69 kPa)
	ajuste de la bomba peristáltica	15-20 g/minuto

25 La pulverización continuó hasta que se hubo aplicado una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso del 1,2%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de descargarlos del recipiente de recubrimiento.

30 Ejemplo 3

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

35	compuesto Z	1,05%
	manitol, granular	70,00%
	sorbitol	16,57%
	hidroxipropilcelulosa, tipo LH-11	7,00%
	goma de xantano	2,50%
40	dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
	aroma de canela	0,14%
	aroma de menta	0,04%
	color (color cereza N° 1632, Crompton & Knowles)	0,20%
45	estearato de magnesio	2,00%

50 El manitol y el colorante se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Los siguientes ingredientes se intercalaron individualmente sobre la mezcla resultante en la mezcladora de alta cizalla: compuesto Z; sorbitol; hidroxipropilcelulosa; goma de xantano; dióxido de silicio coloidal. La mezcla en la mezcladora de alta cizalla se reanudó durante 2 minutos más. Si el colorante no se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de 1 minuto hasta que se observó una buena dispersión del colorante. Después se retiró una pequeña porción 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 añadió a la mezcladora de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimidos lubricados.

55 La base de comprimidos lubricados se descargó de la mezcladora de alta cizalla y se almacenó en recipientes desecados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plain-Plain de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con ligera curvatura con las siguientes especificaciones:

60	peso del comprimido	190 mg
	dureza	3-4 SCU
	friabilidad	< 0,5%

65 Ejemplo 4

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 3 se recubrieron con un recubrimiento de goma de gelano de acuerdo con el siguiente procedimiento.

ES 2 271 542 T3

Se preparó un líquido de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

5	goma de gelano(Kelcogel™)	2,00%
	citrató sódico	0,13%
	propilenglicol	0,40%
	lecitina (Lipoid™ LS-100)	0,20%
	aroma	0,30%
10	agua desionizada	96,97%

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

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

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

La pulverización continuó hasta que se hubo aplicado una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso del 1,36%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de descargarlos del recipiente de recubrimiento.

30 Ejemplo 5

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

35	compuesto Z	0,43%
	Avicel™ PH-101 (celulosa microcristalina)	47,39%
	Almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44,00%
	croscarmelosa sódica NF	5,00%
40	dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
	aroma de canela	0,14%
	aroma de menta	0,04%
	color (color cereza N° 1632, Crompton & Knowles)	0,50%
45	estearato de magnesio	2,00%

El almidón pregelatinizado y el colorante se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Los siguientes ingredientes se intercalaron individualmente sobre la mezcla resultante en la mezcladora de alta cizalla: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica. La mezcla en la mezcladora de alta cizalla se reanudó durante 2 minutos más. Si el colorante no se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando en incrementos de 1 minuto hasta que se observó una buena dispersión del colorante. Después se retiró una pequeña porción 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 tamizó a mano a través de un tamiz farmacéutico de malla del N° 20, después se añadió a la mezcladora de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimidos lubricados.

60 La base de comprimidos lubricados se descargó de la mezcladora de alta cizalla y se almacenó en recipientes desecados sellados herméticamente hasta que estuvo lista para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plain-Plain de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con ligera curvatura con las siguientes especificaciones:

	peso del comprimido	180 mg
	dureza	3,5-4 SCU
65	friabilidad	< 0,8%

ES 2 271 542 T3

Ejemplo 6

Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 5 se recubrieron con un recubrimiento de goma de gelano de acuerdo con el siguiente procedimiento.

5

Se preparó un líquido de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

goma de gelano (Kelcogel™)	2,00%
citrato sódico	0,13%
propilenglicol	0,40%
lecitina (Lipoid™ LS-100)	0,20%
aroma de canela caliente	0,30%
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 se dispersaron homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tenía un contenido de sólidos del 3,03% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y el procedimiento de pulverización posterior.

20

Los comprimidos del Ejemplo 5, en una cantidad de 7000 g, se pusieron en un recipiente de recubrimiento de 24 pulgadas (aproximadamente 600 mm) y se precalentaron hasta una temperatura del lecho de 60°C.

El líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos en las siguientes condiciones:

25

temperatura del aire de salida	48-55°C
velocidad del recipiente	10-14 rpm, preferiblemente 14 rpm
flujo de aire	300-400 cfm (8,5-11,3 m ³ /minuto)
presión del aire de atomización	20-35 psi (138-242 kPa), preferiblemente aproximadamente 20 psi (138 kPa)
ajuste de la bomba peristáltica	15-40 g/minuto/pistola (sistema de pulverización de 2 pistolas), preferiblemente 30-40 g/minuto/pistola
temperatura del lecho de comprimido	37-50°C, preferiblemente aproximadamente 40°C

35

La pulverización continuó hasta que se hubo aplicado una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso del 2,04%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de descargarlos del recipiente de recubrimiento.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo que puede disgregarse por vía intraoral y un recubrimiento excipiente adherido al mismo, en el que el recubrimiento comprende goma de gelano.
- 10 2. Un comprimido farmacéutico que comprende un fármaco en una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz, teniendo el comprimido un núcleo que puede disgregarse por vía intraoral y un recubrimiento adherido al mismo, en el que el recubrimiento comprende goma de gelano, y en el que sustancialmente todo el fármaco se localiza en el núcleo y no está mezclado con goma de gelano.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco se selecciona entre el grupo constituido por inhibidores de ACE; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueadores α -adrenérgicos; bloqueadores β -adrenérgicos; retardadores de alcohol; inhibidores de aldosa reductasa; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analgésicos (tanto narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anoréxicos; antiácidos; antihelmínticos; agentes antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antianginales; agentes antiansiedad; antiarrítmicos; antiasmáticos; agentes antibacterianos y antibióticos; agentes antialopecia y anticalvicie; antiamebícos; anticuerpos; fármacos anticolinérgicos; anticoagulantes y diluyentes de la sangre; fármacos anticolicitis; fármacos anticistitis; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antídotos; antieméticos; antiestrógenos; antinfluentos; agentes antifúngicos; antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos; antihiperlipoproteínémicos; antihipertensivos; agentes antihipertiroides; antihipotensivos; agentes antihipotiroides; anti-infectivos; anti-inflamatorios (tanto esteroideos como no esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigraña; antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y antidisquinésicos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios; antiprurícticos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antireumáticos; agentes antiseoretos; medicaciones antishock; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes antitumorales; antitusivos; antiulcerosos; agentes antivirales; antiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores; bloqueadores del canal de calcio; inhibidores de anhidrasa carbónica; cardiotónicos y estimulantes cardiacos; quimioterapéuticos; coleréticos; colinérgicos; medicaciones para el síndrome de fatiga crónica; estimulantes del SNC; coagulantes; anticonceptivos; medicaciones para fibrosis quística; descongestivos; diuréticos; agonistas del receptor de dopamina; antagonistas del receptor de 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 orales y periodontales; mióticos; inhibidores de monoamina oxidasa; mucolíticos; medicaciones para la esclerosis múltiple; relajantes musculares; midriáticos; antagonistas narcóticos; antagonistas del receptor de NMDA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxióticos; péptidos, polipéptidos y proteínas; polisacáridos; progestógenos; prostaglandinas; inhibidores de proteasa; estimulantes respiratorios; sedantes; inhibidores de la captación de serotonina; hormonas sexuales incluyendo andrógenos; fármacos para dejar de fumar; relajantes del músculo liso; estimulantes del músculo liso; trombolíticos; tranquilizantes; acidificantes urinarios; medicaciones para la incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores; y combinaciones de los mismos.
- 30 4. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un fármaco para dejar de fumar.
- 35 5. El comprimido de la reivindicación 4 en el que el fármaco para dejar de fumar se selecciona entre el grupo constituido por bupropión, ibogaina, nicotina y metabolitos de los mismos.
- 40 6. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un fármaco antibacteriano.
- 45 7. El comprimido de la reivindicación 6 en el que el fármaco antibacteriano es una oxazolidinona.
- 50 8. El comprimido de la reivindicación 7 en el que la oxazolidinona se selecciona entre el grupo constituido por eperezolid, linezolid, *N*-[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, (*S*)-*N*-[[3-[5-(3-piridil)tiófen-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, y clorhidrato de (*S*)-*N*-[[3-[5-(4-piridil)pirid-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
- 55 9. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un agente antimigraña.
10. El comprimido de la reivindicación 9 en el que el agente antimigraña es un agonista del receptor 5-HT.
- 60 11. El comprimido de la reivindicación 10 en el que el agonista del receptor 5-HT se selecciona entre el grupo constituido por almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano.
- 65 12. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es útil en el tratamiento o prevención de un trastorno oftálmico.
13. El comprimido de la reivindicación 12 en el que el fármaco es un agente antiglaucoma o para disminuir la presión intraocular.
14. El comprimido de la reivindicación 13 en el que el agente antiglaucoma o para disminuir la presión intraocular se selecciona entre el grupo constituido por adrenolona, apraclonidina, brimonidina, dipivefrin, acebutolol, adaprolol,

alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropranolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxiprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol, vaninolol, acetazolamida, dorzolamida, bimatoprost, latanoprost, travoprost, isopropil unoprostona y combinaciones de los mismos.

5

15. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio.

16. El comprimido de la reivindicación 15 en el que el agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por aceclofenac, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, *S*-adenosilmetionina, alclofenac, alclometasona, alfentanilo, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenac, aminoclor-
 10 tenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetin guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac,
 15 benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, flocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac,
 20 cloprednol, clavo, codeína, metil bromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cipropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenac, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclozico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolidina, flunixin, flunoxaprofeno, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednido, flupredoisolona, fluprocua-
 30 zóna, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicain, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofantano, lonazolac, lornoxicani, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, 1-naftil salicilato, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxia-
 35 cetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetin, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piqueetoprofeno, piminodina, pipebuzona, pipirilona, piprofenol, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacin, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proqua-
 40 zóna, ácido proticínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolol, 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 tiaprofenólico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfe-
 45 námico, tometina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno o zomepirac.

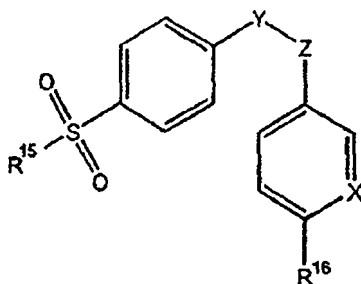
50

17. El comprimido de la reivindicación 15 en el que el agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio es un fármaco inhibidor de COX-2 selectivo.

55

18. El comprimido de la reivindicación 17 en el que el fármaco inhibidor de COX-2 selectivo es un compuesto que tiene la fórmula

60



65

ES 2 271 542 T3

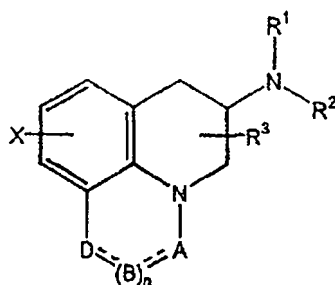
donde R^{15} es un grupo metilo, amino o imida, R^{16} es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} o alcoxi, X es N o CR^{17} donde R^{17} es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que está no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

19. El comprimido de la reivindicación 17 en el que el inhibidor de COX-2 selectivo se selecciona entre el grupo constituido por 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-henzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butioxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona y sales de los mismos.

20. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un agente útil en tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual.

21. El comprimido de la reivindicación 20 en el que el agente se selecciona entre el grupo constituido por inhibidores de PDE5, activadores de AMP cíclico, antagonistas α -adrenérgicos y agonistas dopaminérgicos.

22. El comprimido de la reivindicación 20 en el que el agente es un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con fenilo), alqueno o alquinilo C_{3-5} o cicloalquilo C_{3-10} , o donde R^3 es como en el caso anterior y R^1 y R^2 se ciclan con el átomo de N al que están unidos para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

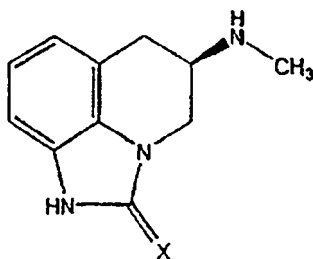
X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C_{1-6} o alcoxi, CN, carboxamida, carboxilo o (alquil C_{1-6}) carbonilo;

A es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, $CHCH_3$, C=O, C=S, $CSCH_3$, C=NH, CNH_2 , $CNHCH_3$, $CNHCOOCH_3$, $CNHHCN$, SO_2 o N;

B es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH o NCH_3 , y n es 0 o 1; y

D es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH o NCH_3 .

23. El comprimido de la reivindicación 20 en el que el agente es un compuesto de fórmula



en la que X es O o S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El comprimido de la reivindicación 1 que es adecuado para administración sublingual.

25. El comprimido de la reivindicación 1 que es adecuado para administración bucal.

ES 2 271 542 T3

26. El comprimido de la reivindicación 1 en el que el recubrimiento está presente en una cantidad que representa una ganancia de peso del 0,1% al 5%.

5 27. El comprimido de la reivindicación 1 en el que la goma de gelano constituye del 25% al 100% en peso del recubrimiento.

28. El comprimido de la reivindicación 1 en el que la goma de gelano constituye del 50% al 100% en peso del recubrimiento.

10 29. El comprimido de la reivindicación 1 en el que el recubrimiento comprende adicionalmente al menos un excipiente adicional seleccionado entre el grupo constituido por agentes de tamponación, plastificantes y agentes dispersantes y emulgentes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65