



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-76758

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA
ADMINISTRACION MUCOSAL.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PHARMACIA CORPORATION.

DOMICILIO 700 chesterfield Parkway west, chesterfield,
Missouri 63017-1732, E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C., _____

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 04076738 00000000

Folios: 101

Fecha (AÑO): 2004-08-06 16:57:25

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA CORPORATION

Dirección: 700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield, Missouri 63017-1732, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, E.U.A.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/US03/03836

Fecha Febrero 6, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/066029

Fecha Agosto 14, 2003

4

**Título (54) FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN
MUCOSAL.**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/34

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 7, 2002

(31) Número de Solicitud

60/355,703

5

Comprobante de pago No. 60,563

Fecha Agosto 3, 2004

02

9

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/US03/03836**ALICE C. MARTINO****6232 Far Hills Way, Kalamazoo, MI 49009****Estados Unidos de América.****Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE****STEVEN A. PIERMAN****7608 Harvest Lane, Portage, MI 49002****Estados Unidos de América****Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE****ROBERT M. NOACK****134 Iroquois Drive, S.E., Grand Rapids, MI 49506****Estados Unidos de América.****Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE****NANCY BRITTEN****4750 Norfolk Circle, Portage, MI 49024****Estados Unidos de América****Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE**

04

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04076758 00000000 Folios: 101
Fecha (MM): 2004-08-06 16:57:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,563
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23290408	02/08/2004	4,607,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 04-210

Efectuada el día 17 de mayo de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia Corporation a Carlos R. Olarte, y/o James Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Abogado Autorizado

La firma y cargo de Grover F. Fuller Jr fueron debidamente certificados por el Notario Público Petrina Thompson el 4/30/05, quien estampo su firma y sello notarial al respaldo.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia - Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por Petrina Thompson
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello del Distrito de Columbia.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.024.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Se certificó:

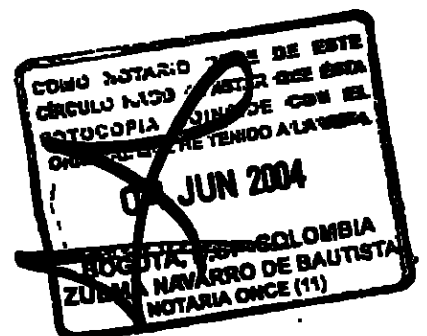
5. En Washington, D.C.
6. El 30 de abril de 2004
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el Número 125758
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman, Secretario Distrito de Columbia

Es traducción fiel y completa efectuada por:



Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 424 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

PETRINA THOMPSON

2. This public document has been signed by ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA~~

3. acting in the capacity of PETRINA THOMPSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.

6. the 30 day of APRIL 2004

7. by Secretary of the District of Columbia

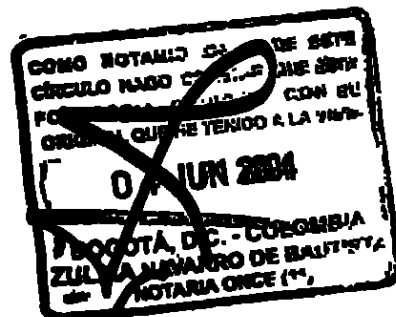
8. No. 125758

9. Seal/Stamp



10. Signature

Sherril H. Newman
SHERRIE H. NEWMAN



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, St. Louis,
MO 63017-1732, Estados Unidos de América.

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, James Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

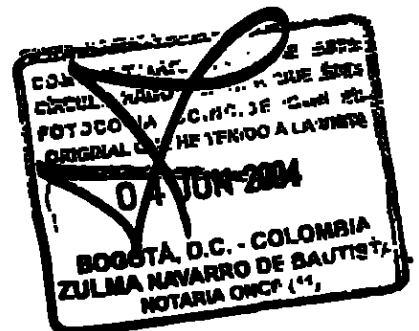
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, James Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales y Certificados de Obtentor de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: James F. Fullard

Date/Fecha: 28 april 2004

City/Country/Ciudad,País: United State of América



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

09

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

150 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Authorized Attorney of Pharmacia Corporation.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That ~~Pharmacia Corporation~~, having its principal place of business located in St. Louis, Missouri, U.S.A.

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

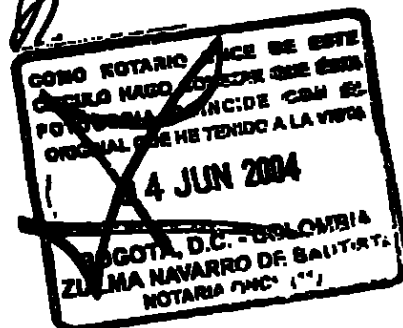
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s) ~~Corporate by laws and Minutes~~ authorizing representation of Mr. Grover Fuller.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): Artículos de constitución y minutos autorizando la representación del Sr. Grover Fuller.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Grover F. Fuller Jr.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

INSTRUCTIONS FOR THE POWER OF ATTORNEY

FILLING OUT THE FORM CORRECTLY

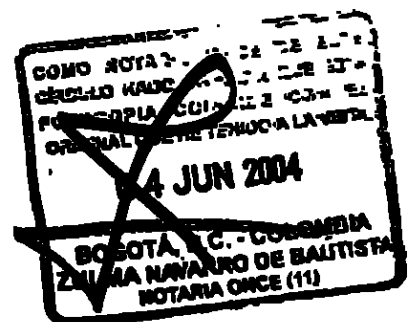
1. The document has TWO (2) pages that must be filled out, the Power of Attorney itself and the Notarial Certification that accompanies it.
2. Please substitute all of the text highlighted in yellow (and only that text) with the appropriate information (or substitute it with a blank space if filled in by hand by the person signing the document).
3. We do NOT need copies of the documents you will list in point 5 of the Notarial Certification.

LEGALIZATION

The signature of the corporate official issuing the Power of Attorney should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature should then be authenticated using one of the following two procedures:

1. the Apostille; or
2. if an Apostille is not available or convenient, follow the normal chain of authentication leading to the legalization of the document by the Colombian Consul (the normal chain is that the Notary's signature is authenticated by the Country Clerk; sometimes the Consul legalizes the signature of the Clerk; other times the clerk's signature will first have to be legalized by the Secretary of the respective State).

Please do not hesitate to contact us by telephone or e-mail (filings@olarteraisbeck.com) should you have any questions.

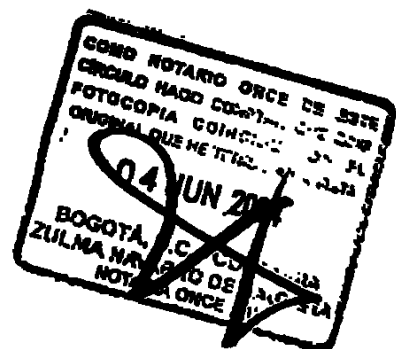


I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
4.30.04

Subscribed & sworn
before me on 4/30/05
Petrina Thompson

PETRINA THOMPSON
Notary Public District of Columbia
Commission Expires September 30, 2005





(10) International Publication Number
WO 03/066029 A2

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(57) Abstract: A pharmaceutical tablet is provided comprising an orally disintegratable core and an excipient coating adherent thereto, wherein the coating comprises gellan gum. The tablet is suitable for intraoral administration, for example for delivery of a drug contained in the core of the tablet to a subject, at least in part by absorption of the drug via oral mucosa of the subject.

WO 03/066029 A2

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR MUCOSAL DELIVERY

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions suitable for intraoral administration to provide delivery of a drug via the oral mucosa.

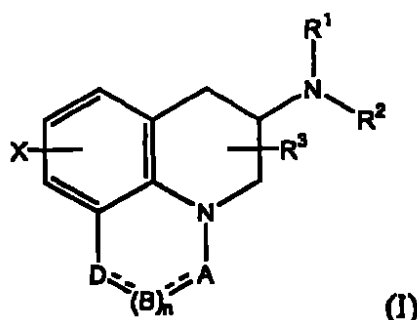
5 BACKGROUND OF THE INVENTION

Pharmaceutical dosage forms suitable for placement in the mouth of a subject, for example in the sublingual or buccal spaces of the mouth, to permit absorption of a drug into the subject's bloodstream via the oral mucosa, are well known. See for example Rathbone, ed. (1996) *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker; in
10 particular the articles therein by Kellaway & Warren, "Mucoadhesive hydrogels for buccal delivery," pp. 221-239, and by Rathbone *et al.*, "Systemic oral mucosal drug delivery and delivery systems," pp. 241-284.

It is often desired that such intraoral dosage forms, particularly those intended for sublingual administration, release the drug rapidly to provide onset of therapeutic
15 benefit as soon as possible after administration. For this reason dosage forms for intraoral administration are conveniently formulated as "soft" tablets, *i.e.*, tablets subjected to only a low degree of compaction during manufacture and/or having a relatively low amount of binding agent, to enable rapid disintegration in the oral cavity and thereby rapid drug release. Typically such tablets are not coated, as commonly
20 used film coatings can delay disintegration of a tablet and result in slower drug release than may be desirable.

The low compaction of typical intraoral, particularly sublingual, tablets and the lack of a protective coating thereon tends to result in such tablets being friable and therefore subject to breakage and attrition during packaging, shipping and dispensing.
25 U.S. Patent No. 6,326,028 to Nivaggioli *et al.*, incorporated herein by reference, discloses a tablet coating comprising gellan gum. Such a coating is said to be useful for tablets to be taken orally, and to confer benefits in appearance, identification, mouth feel, reduced dust, stability, color and/or swallowability.

International Patent Publication No. WO 00/40226 discloses compounds useful
30 in treating sexual dysfunction in men and women, these compounds being of formula (I)



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and are H, C_{1-6} alkyl (optionally phenyl substituted), C_{3-5} alkenyl or alkynyl or C_{3-10} cycloalkyl, or where R^3 is as above and R^1 and R^2 are cyclized with the attached N atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl or imidazolyl groups;

X is H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-6} alkyl or alkoxy, CN, carboxamide, carboxyl or (C_{1-6} alkyl)carbonyl;

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

B is CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH or NCH₃, and n is 0 or 1; and

D is CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH or NCH₃;

with various provisos indicated therein. WO 00/40226 further contemplates prescription of the drug (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-one (Z)-2-butenedioate (1:1) to male and female subjects at a dose of 1-3 mg, to be taken 0.5-1 h before engaging in sexual activity, and indicates that at such a dose and timing of administration the drug is therapeutically effective. No information is provided as to the route of administration or nature of dosage form.

The class of compounds proposed for treatment of sexual dysfunction in WO 00/40226 was earlier disclosed in U.S. Patent No. 5,273,975 to Moon *et al.* to have therapeutically useful central nervous system activity. Above-cited International Patent Publication No. WO 00/40226 and U.S. Patent No. 5,273,975 are incorporated herein by reference. Certain compounds of the above class are the subject of a paper by Heier *et al.* (1997), "Synthesis and biological activities of (R)-5,6-dihydro-N,N-dimethyl-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-5-amine and its metabolites", *J. Med. Chem.* 40, 639-646.

International Patent Publication No. WO 99/16442, incorporated herein by reference, discloses a sustained-release tablet formulation of (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-one (Z)-2-butenedioate (1:1) for treatment of Parkinson's disease.

5 European Patent Application No. 0 992 240, incorporated herein by reference, discloses cGMP-PDE inhibitory compounds said to be useful in treatment of male erectile dysfunction and proposes transmucomembraneous administration, for example in the form of sublingual preparations, of such compounds.

Heaton (1996), "Buccal apomorphine", *Journal of Urology* 155, 49, reports
10 efficacy of a sublingual formulation of apomorphine in treatment of male non-organic erectile dysfunction.

U.S. Patent No. 5,985,889 to El-Rashidy *et al.*, incorporated herein by reference, proposes sublingual administration of apomorphine for treatment of male psychogenic erectile dysfunction. Various sublingual tablet formulations of
15 apomorphine hydrochloride are disclosed therein.

International Patent Publication No. WO 00/35457, incorporated herein by reference, proposes use of apomorphine for treatment of male organic, *e.g.*, vasculogenic, erectile dysfunction, and exemplifies use of a sublingual tablet formulation of apomorphine hydrochloride. WO 00/35457 further suggests that
20 nausea, a common side effect of apomorphine, can be controlled by inclusion of an anti-emetic agent such as nicotine in the formulation.

U.S. Patent No. 6,121,276 to El-Rashidy & Ronsen, incorporated herein by reference, discloses flavored sublingual tablets containing apomorphine hydrochloride and nicotine.

25 U.S. Patent No. 5,994,363 to El-Rashidy & Ronsen, incorporated herein by reference, discloses a treatment regime with apomorphine that is said to reduce side effects such as nausea, vomiting, yawning and cardiovascular effects.

U.S. Patent Nos. 5,624,677 and 5,888,534, both to El-Rashidy *et al.* and incorporated herein by reference, discloses a prolonged release sublingual formulation
30 of apomorphine.

International Patent Publication No. WO 01/49292, incorporated herein by reference, discloses sublingual tablets of apomorphine providing prolonged release of

the drug, said to be useful in treatment of Parkinson's disease.

International Patent Publication No. WO 00/42992, incorporated herein by reference, discloses a dosage unit comprising a water-soluble hydrocolloid and sildenafil citrate in a mucoadhesive film said to be suitable for application to the oral
5 mucosa. Pharmacokinetic data presented in WO 00/42992 indicate no faster absorption into the bloodstream with sublingual application of such a film than with a commercial tablet formulation of sildenafil citrate (Viagra®) at the same dosage.

International Patent Publication No. WO 01/10406, incorporated herein by reference, discloses compositions said to be suitable for a wide range of routes of
10 administration of sildenafil citrate, including buccal and sublingual routes. Preferred compositions disclosed are said to comprise a solution, gel, semisolid, suspension, metered dose device, transdermal patch or film. It is indicated that such compositions can include a gelling system, for example gellan gum 0.5% to 10%.

International Patent Publication No. WO 02/05820, incorporated herein by
15 reference, discloses film dosage forms comprising sildenafil citrate. These dosage forms are prepared by mixing a solid dispersion of sildenafil citrate and a water soluble sugar with a hydrocolloid and optionally other ingredients, and are said, upon placement on a mucosal surface, to form a coating that subsequently disintegrates and dissolves to release sildenafil. Gellan sodium salt is listed among hydrocolloids said to
20 be useful in such film dosage forms.

U.S. Patent No. 6,291,506 to Levin, incorporated herein by reference, discloses that the ophthalmic drug carvedilol can be formulated for ocular administration by suspending it in an agent such as gellan gum that will increase corneal contact time with the drug. Other possible delivery modes for the drug are contemplated therein. A
25 claim is included to a method wherein the drug is delivered by a selection of routes including sublingually.

U.S. Patent No. 6,297,240 to Embleton, incorporated herein by reference, discloses an intraorally deliverable composition comprising an ophthalmic drug, for example a drug useful in lowering intraocular pressure.

30 SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided a pharmaceutical tablet comprising an intraorally disintegratable core and an excipient coating adherent thereto, wherein the coating

comprises gellan gum.

The tablet is suitable for intraoral administration, for example for delivery of a drug contained in the core of the tablet to a subject, for example a human subject, at least in part by absorption of the drug via oral mucosa of the subject. The term
5 "intraoral" herein refers to administration by placement of the tablet in the mouth of the subject, where the tablet disintegrates and/or dissolves. Intraoral administration herein is therefore distinct from conventional oral administration of a tablet, wherein the tablet is swallowed prior to substantial disintegration or dissolution. For intraoral administration, the tablet can be placed in or on any part of the mouth, but placement
10 of the tablet in the sublingual or buccal spaces is preferred.

An "intraorally disintegratable" core herein is a core that, in the absence of a coating, disintegrates readily in the mouth. Where the core comprises a drug, the drug is released and becomes available for mucosal absorption as the core disintegrates. Typically, an intraorally disintegratable core is of low hardness (e.g., less than about
15 4 SCU).

An "excipient coating" herein is a coating consisting, at least at the time of application of the coating to the core, only of excipient materials, i.e., having substantially no drug present therein. It will be understood that during manufacture and storage some migration of a drug substance can potentially occur from the core to
20 the coating of a tablet of the invention, but this is generally minimal and does not remove such a tablet from the scope of the present invention. It is important to note that according to the invention a drug substance, if present in the tablet, is largely confined to the core where it is not commingled with gellan gum.

Therefore a further embodiment of the invention is a pharmaceutical tablet
25 comprising a drug in a therapeutically and/or prophylactically effective amount, the tablet having an intraorally disintegratable core and a coating adherent thereto, wherein the coating comprises gellan gum, and substantially all, for example at least about 90%, of the drug is located in the core and is not commingled with gellan gum.

The present invention provides a solution to a long-standing problem in the art
30 in that a soft tablet suitable for intraoral administration, which normally is very friable, and therefore vulnerable to breakage and attrition during manufacture, packaging, shipping and dispensing, can be made more robust without significant reduction in rate

of disintegration in the mouth. A coating comprising gellan gum as contemplated herein confers such robustness, as measurable by reduced breakage and/or attrition of the tablet prior to administration, yet does not result in appreciable retardation of disintegration upon placement of the tablet in the mouth. Tablet coatings widely used
5 for swallowable tablets, for example film coatings comprising a cellulosic polymer such as hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose, are generally unsuitable for tablets intended for intraoral administration because these coatings tend to inhibit intraoral disintegration of such tablets and/or mucosal absorption of a drug contained in such tablets. Another problem with film coatings comprising a cellulosic polymer is that
10 such coatings tend to become detached from the underlying tablet core as film flakes in the mouth. This can lead to an unpleasant oral sensation and can induce the subject to swallow the tablet rather than retain it in the mouth.

Furthermore, the highly friable tablets that are generally used for intraoral drug delivery are difficult to coat with cellulosic polymers by processes known in the art.
15 By contrast, a coating comprising gellan gum as contemplated herein can be applied to a highly friable core according to a coating process disclosed herein, without unacceptable breakage or attrition of cores during the coating process.

Tablets of the invention can possess one or more additional advantages over intraorally administrable tablets of prior art. For example, a tablet of the invention can
20 have one or more of a glossy and/or color-enhancing appearance, improved organoleptic quality such as flavor and/or mouth feel, and improved mucoadhesion resulting in better retention or "seating" of the tablet at the site of placement and/or enhanced mucosal absorption of a drug contained in the tablet.

Coated tablets as provided herein are generally less expensive and/or more
25 convenient to prepare, package and dispense than other hydrocolloid-containing dosage forms such as films and gels.

Other features, advantages and benefits of the invention will be apparent from the description that follows.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30 A tablet of the invention can be a placebo tablet, *i.e.*, containing no drug or other active agent in the core thereof. Preferably a tablet of the invention contains in the core a therapeutically and/or prophylactically useful amount of a drug, more

preferably a drug that is advantageously delivered by intraoral administration. In principle any drug is deliverable intraorally, but in practice intraoral administration is particularly advantageous for certain classes of drugs and drug products, for example:

- 5 (a) drugs more readily or more rapidly absorbed via the oral mucosa than in the gastrointestinal tract;
- (b) drugs subject to first-pass metabolism in the liver;
- (c) smoking cessation products, for example those containing nicotine;
- (d) antibacterial drugs;
- (e) drugs to treat ophthalmic disorders;
- 10 (f) analgesics, antipyretics and anti-inflammatories, for example NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) including selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drugs;
- (g) drugs to treat sexual dysfunction, for example dopaminergic agonists; *etc.*

“First-pass metabolism” as mentioned above is a problem with gastrointestinal
 15 delivery of some drugs, it being noted that absorption of a drug into the bloodstream from the gastrointestinal tract exposes the drug to metabolism in the liver during its first pass through the circulatory system. By contrast, blood from capillary beds in the oral mucosa drains directly into systemic circulation and avoids first-pass metabolism. See Rathbone *et al.*, *op. cit.*

20 More generally, the drug present in the core of a tablet of the invention can be selected from the following illustrative classes: ACE inhibitors; α -adrenergic agonists; β -adrenergic agonists; α -adrenergic blockers; β -adrenergic blockers (beta blockers); alcohol deterrents; aldose reductase inhibitors; aldosterone antagonists; amino acids; anabolics; analgesics (both narcotic and non-narcotic); anesthetics; anorexics; antacids;
 25 anthelmintics; antiacne agents; antiallergics; antiandrogens; antianginal agents; antianxiety agents; antiarrhythmics; antiasthmatics; antibacterial agents and antibiotics; antialopecia and antibaldness agents; antiamebics; antibodies; anticholinergic drugs; anticoagulants and blood thinners; anticolitis drugs; anticonvulsants; anticystitis drugs; antidepressants; antidiabetic agents; antidiarrheals; antidiuretics; antidotes; antiemetics;
 30 antiestrogens; antiflatulents; antifungal agents; antigens; antiglaucoma agents; antihistaminics; antihyperactives; antihyperlipoproteinemics; antihypertensives; antihyperthyroid agents; antihypotensives; antihypothyroid agents; anti-infectives; anti-

inflammatories (both steroidal and nonsteroidal); antimalarial agents; antimigraine agents; antineoplastics; antiobesity agents; antiparkinsonian agents and antidyskinetics; antipneumonia agents; antiprotozoal agents; antipruritics; antipsoriatics; antipsychotics; antipyretics; antirheumatics; antisecretory agents; anti-shock medications;

5 antispasmodics; antithrombotics; antitumor agents; antitussives; antiulceratives; antiviral agents; anxiolytics; bactericidins; bone densifiers; bronchodilators; calcium channel blockers; carbonic anhydrase inhibitors; cardiotonics and heart stimulants; chemotherapeutics; choleretics; cholinergics; chronic fatigue syndrome medications; CNS stimulants; coagulants; contraceptives; cystic fibrosis medications; decongestants;

10 diuretics; dopamine receptor agonists; dopamine receptor antagonists; enzymes; estrogens; expectorants; gastric hyperactivity medications; glucocorticoids; hemostatics; HMG CoA reductase inhibitors; hormones; hypnotics; immunomodulators; immunosuppressants; laxatives; medicaments for oral and periodontal diseases; miotics; monoamine oxidase inhibitors; mucolytics; multiple

15 sclerosis medications; muscle relaxants; mydriatics; narcotic antagonists; NMDA receptor antagonists; oligonucleotides; ophthalmic drugs; oxytocics; peptides, polypeptides and proteins; polysaccharides; progestogens; prostaglandins; protease inhibitors; respiratory stimulants; sedatives; serotonin uptake inhibitors; sex hormones including androgens; smoking cessation drugs; smooth muscle relaxants; smooth

20 muscle stimulants; thrombolytics; tranquilizers; urinary acidifiers; urinary incontinence medications; vasodilators; vasoprotectants; and combinations thereof.

It will be understood that any reference herein to a particular drug compound includes tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts and prodrugs of that compound and is not specific to any one solid-state form of the drug.

25 In one embodiment a drug contained in the core of the tablet is a smoking cessation drug, for example nicotine, a nicotine metabolite or a non-nicotine aid to smoking cessation such as bupropion or ibogaine.

Illustratively, a smoking cessation drug can be selected from nicotine and metabolites thereof (e.g., cotinine, norcotinine, nornicotine, nicotine N-oxide, cotinine

30 N-oxide, 3-hydroxycotinine and 5-hydroxycotinine), ibogaine, bupropion and metabolites thereof (e.g., the erythro- and threo-amino alcohols of bupropion, the erythro-amino diol of bupropion and hydroxybupropion), lobeline, selegiline,

risperidone and its 9-hydroxy metabolite, desmethylelegiline, substituted pyridine derivatives (e.g., 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-2-imidazolidine, 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-2-imidazothiazole and analogs thereof), methcarnylamine, desipramine, fluoxetine, ropinirole, trimethaphan, trimethaphan camsylate, doxepin, 2-(3-chlorophenyl)-3,5,5-trimethyl-2-morpholinol, anxiolytics (e.g., isovaleramide), γ -vinyl GABA (GVG), epibatidine and derivatives thereof, 7-azabicyclo-[2.2.1]-heptane and -heptene compounds, naltrexone, nalmefene, ketamine, hexamethonium, pentolinium, dihydro- β -erythroidine, erysodine, d-tubocurarine, pempidine, chlorisondamine, amantadine, hetero-oxy alkanamines, benzyldiene- and cinnamylidene-anabasines, azaindole-ethylamine derivatives, N-(pyridinylmethyl)-heterocyclideneamines and NK-1 receptor antagonists (e.g., 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one).

In another embodiment a drug contained in the core of the tablet is an antibacterial drug. Illustratively such a drug can be an antibiotic, for example an aminoglycoside, amphenicol, ansamycin, carbapenem, cephalosporin, cephamycin, monobactam, oxacephem, penicillin, lincosamide, macrolide, polypeptide or tetracycline; or a synthetic antibacterial, for example a 2,4-diaminopyrimidine, nitrofurantoin, oxazolidinone, quinolone or analog thereof, sulfonamide or sulfone. Presently preferred antibacterials include the following illustrative examples: amikacin, azithromycin, cefixime, cefoperazone, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone, chloramphenicol, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, domeclocycline, doxycycline, erythromycin, gentamicin, lincomycin, linezolid, mafenide, methacycline, minocycline, neomycin, norfloxacin, ofloxacin, oxytetracycline, pirlimycin, polymyxin B, pyrimethamine, silver sulfadiazine, sulfacetamide, sulfisoxazole, tetracycline, tobramycin, trimethoprim and combinations thereof. In one embodiment an antibacterial drug present in the core of the tablet is an oxazolidinone, for example selected from (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (eperezolid), (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (linezolid), N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroethyl)-3-oxo-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, (S)-N-[[3-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, and (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl]methyl]acetamide hydrochloride.

In another embodiment a drug contained in the core of the tablet is an antimigraine agent. Illustratively such an agent can be an alkylxanthine, for example caffeine; a dopamine D₂ receptor agonist, for example alpiropide or lisuride; a
5 GABA_A receptor modulator, for example ganaxolone; a 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor agonist, for example almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan or zolmitriptan; ergot or a derivative thereof, for example ergotamine or dihydroergotamine; or a vasomodulator, for example dotarizine, fonazine or lomerizine.

10 In another embodiment a drug contained in the core of the tablet is useful in treating or preventing an ophthalmic disorder.

Illustratively such an ophthalmic drug can be an antibacterial, for example selected from the classes listed above.

Alternatively or in addition, such an ophthalmic drug can illustratively be an
15 antiglaucoma or intraocular pressure lowering agent, such as (a) an α -adrenergic agonist or sympathomimetic, e.g., adrenolone, apraclonidine, brimonidine or dipivefrin; (b) a β -adrenergic blocker, e.g., acebutolol, adaprolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol,
20 oxyprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol or vaninolol; (c) a carbonic anhydrase inhibitor, e.g., acetazolamide or dorzolamide; or (d) a prostaglandin or analog thereof, e.g., PGF_{2 α} analogs such as bimatoprost, latanoprost, travoprost and unoprostone isopropyl.

Alternatively or in addition, such an ophthalmic drug can illustratively be a
25 miotic, e.g., carbachol, physostigmine or pilocarpine.

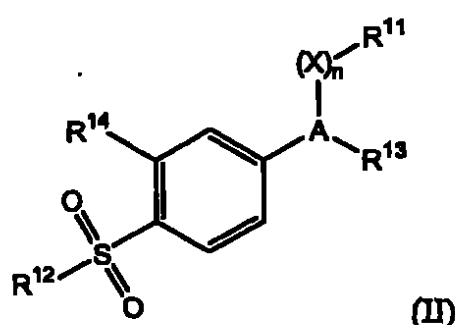
Alternatively or in addition, such an ophthalmic drug can illustratively be an anti-inflammatory agent, for example an NSAID, more preferably a selective COX-2 inhibitory drug, for example selected from those listed below.

In another embodiment a drug contained in the core of the tablet is an
30 analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent, e.g., aceclofenac, acemetacin, *e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid (aspirin), *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alclometasone, alfentanil, algestone,

- allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate),
 amcinonide, amfenac, aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-
 4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate,
 ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antrafenine, apazone,
 5 beclomethasone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine,
 benzylmorphine, bermoprofen, betamethasone, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac,
p-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, bucloxic
 acid, bucolome, budesonide, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin,
 butibufen, butophanol, carbamazepine, carbiphen, carprofen, carsalam, celecoxib,
 10 chlorobutanol, chloroprednisone, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen,
 cinmetacin, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolone, clometacin, clonitazene,
 clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine
 phosphate, codeine sulfate, cortisone, cortivazol, cropropamide, crotethamide,
 deflazacort, desomorphine, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexoxadrol,
 15 dextromoramide, dezocine, diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpiramide,
 diflorasone, diflucortolone, diflunisal, difluprednate, dihydrocodeine, dihydrocodeinone
 enol acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol,
 dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, diprocetyl,
 dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, enoxolone, epirizole,
 20 eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene,
 ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene,
 etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentanyl,
 fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, fluazacort, flucloronide, flufenamic acid,
 flumethasone, flunisolide, flunixin, flunoxaprofen, fluocinolone acetonide, fluocinonide,
 25 fluocortin butyl, fluocortolone, fluoresone, fluorometholone, fluperolone, flupirtine,
 fluprednidene, fluprednisolone, fluproquazone, flurandrenolide, flurbiprofen,
 formocortal, fosfosal, gentisic acid, glafenine, glucametacin, glycol salicylate,
 guaiazulene, halcinonide, halometasone, haloprednone, hydrocodone, hydrocortamate,
 hydrocortisone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam,
 30 imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoladol, isomethadone,
 isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac, *p*-lactophenetide,
 lefetamine, levorphanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysine

acetylsalicylate, mazipredone, meclofenamic acid, medrysone, mefenamic acid, meperidine, meprednisone, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone, methotrimeprazine, methylprednisolone, metiazinic acid, metofoline, metopon, mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceine, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone, olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozin, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paramethasone, paranyline, parecoxib, parsalimide, pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenylpyrazolone, piketopfen, piminodine, pipebuzone, piperylone, pirofen, pirazolac, piritramide, piroxicam, pranoprofen, prednicarbate, prednisolone, prednisone, prednival, prednylidene, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinic acid, proxazole, ramifenazone, remifentanil, rimazolium metilsulfate, rofecoxib, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, simetride, sufentanil, sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid, tiaramide, tilidine, tinoridine, tixocortol, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, triamcinolone, tropesin, valdecoxib, viminol, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen or zomepirac.

In a particular embodiment such a drug is a selective COX-2 inhibitory drug, for example a compound of formula (II):

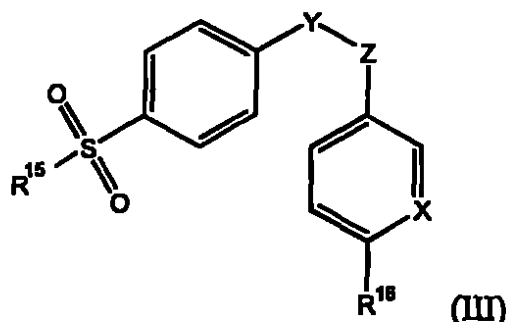


or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings, preferably a heterocyclyl group selected from pyrazolyl, furanonyl, isoxazolyl, pyridinyl, cyclopentenonyl and pyridazinonyl groups;
- 5 X is O, S or CH₂;
n is 0 or 1;
- R¹¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, and is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, 10 alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;
- R¹² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl;
- R¹³ is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, 15 oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkylloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy carbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, 20 alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminominoalkyl, N-aralkylaminominoalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminominoalkyl, N-alkyl-N-arylaminominoalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl and N-alkyl-N-arylaminosulfonyl, R¹³ being optionally 25 substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio; and
- 30

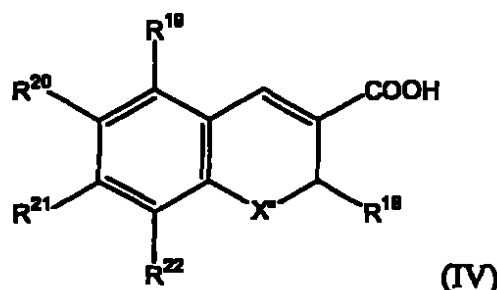
R^{14} is selected from hydrido and halo.

In a preferred composition according to the present embodiment the selective COX-2 inhibitory drug is a compound having the formula (III):



- 5 where R^{15} is a methyl, amino or imide group, R^{16} is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or alkoxy group, X is N or CR^{17} where R^{17} is hydrogen or halogen, and Y and Z are independently carbon or nitrogen atoms defining adjacent atoms of a five- to six-membered ring that is unsubstituted or substituted at one or more positions with oxo, halo, methyl or halomethyl groups. Preferred such five- to six-membered rings are
- 10 cyclopentenone, furanone, methylpyrazole, isoxazole and pyridine rings substituted at no more than one position.

In another preferred composition according to the present embodiment the selective COX-2 inhibitory drug is a compound having the formula (IV):



- 15 or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X' is O, S or N-lower alkyl; R^{18} is lower haloalkyl; R^{19} is hydrogen or halogen; R^{20} is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or haloalkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, or 5- or 6- membered nitrogen-containing
- 20 heterocyclosulfonyl; and R^{21} and R^{22} are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or aryl.

A particularly useful compound of formula (IV) is (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

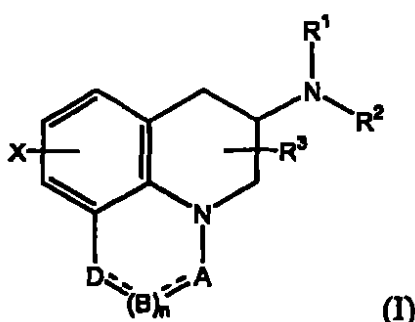
In yet another preferred composition according to the present embodiment the selective COX-2 inhibitory drug is a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid or derivative thereof. Particularly useful compounds of this class are 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 Illustratively, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone and salts thereof are useful in compositions of the present
10 embodiment.

For example, the selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof can be selected from celecoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid and salts thereof.

In another embodiment, a drug contained in the core of the tablet is useful in
15 treatment and/or prevention of sexual dysfunction in male and/or female subjects. Such a drug can illustratively be (a) a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor, e.g., sildenafil, tadalafil or vardenafil, (b) a cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor, (c) a cyclic AMP activator, (d) an α -adrenergic antagonist, e.g., phentolamine or yohimbine, or (e) a dopaminergic agonist, e.g., apomorphine. Such a drug can be a compound of
20 formula (I) below. Alternatively, a drug contained in the core of the tablet can be other than a drug useful in treatment and/or prevention of sexual dysfunction. As another alternative, a drug contained in the core of the tablet can be useful in treatment and/or prevention of sexual dysfunction but is other than a compound of formula (I) below.

25 In illustrative compositions a drug useful in treatment and/or prevention of sexual dysfunction is present in the core of the tablet in an amount of about 0.05 mg to about 10 mg per tablet and is a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R¹, R² and R³ are the same or different and are H, C₁₋₆ alkyl (optionally phenyl substituted), C₃₋₅ alkenyl or alkynyl or C₃₋₁₀ cycloalkyl, or where R³ is as above and R¹ and R² are cyclized with the attached N atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl or imidazolyl groups;

X is H, F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₆ alkyl or alkoxy, CN, carboxamide, carboxyl or (C₁₋₆ alkyl)carbonyl;

10 A is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, C $\dot{S}$ CH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ or N;

B is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH or NCH₃, and n is 0 or 1; and

D is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH or NCH₃.

15 It is preferred that the compound of formula (1) or salt thereof is water-soluble.

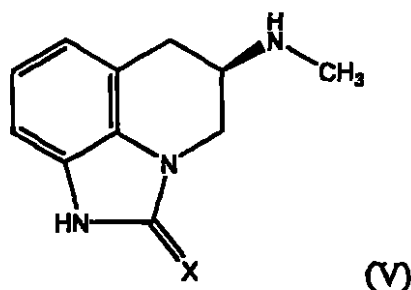
Pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (I) include without restriction salts of the following acids: hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, methanesulfonic, phosphoric, nitric, benzoic, citric, tartaric, fumaric and maleic acids, and mono- and dicarboxylic acids of formula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ and $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is 0 to 4, for example malonic acid.

Particularly preferred salts are the hydrochloride salt and the maleate, *i.e.*, (Z)-2-butenedioate, salt.

Compounds of formula (I) and their salts can be prepared by processes known *per se*, including processes described in patent literature cited herein. However, the present invention is not restricted by the process used to prepare the therapeutic agent.

Preferred compounds of formula (I) are those disclosed generically or specifically in above-cited U.S. Patent No. 5,273,975. Especially preferred compounds

are those of formula (V)



wherein X is O or S, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A "therapeutically effective amount" of a compound of formula (I) herein is an amount sufficient to improve sexual desire, interest or performance in a subject having a sexual dysfunction condition. A "sexual-stimulatorily effective amount" herein is an amount sufficient to improve sexual desire, interest or performance in a subject whether or not the subject has a sexual dysfunction condition. It is preferred that the amount of the compound of formula (I) or salt thereof be lower than an amount causing significant side-effects; in general it will be found that dosage amounts lower than about 5 mg, especially lower than about 3 mg, are relatively free of such side-effects.

Compounds of formula (I), in particular compounds of formula (V) and salts thereof, when formulated as described herein, can be effective at surprisingly low doses. At such low doses, despite the high aqueous solubility of compounds of formula (V) and in particular of their salts, there is generally no pronounced taste associated with the therapeutic agent. Even if a taste is detectable, it is relatively easily masked or balanced by excipients and encapsulation is normally not required.

Tablets of the invention containing a drug of formula (I) are adapted for discreet self-administration. By "discreet self-administration" herein is meant self-administration shortly prior to sexual activity in a way that does not draw attention of a sexual partner to, or emphasize, the existence of a sexual dysfunction, a need for therapy or a need or desire for enhancement of sexual performance. The combination of discreetness and rapid onset that is permitted by the present invention provides a benefit in spontaneity; by contrast, prior art compositions for treating sexual dysfunction can be seriously compromised in their effectiveness if their self-administration requires premeditation and/or cannot be done discreetly, such self-administration being thereby not conducive to spontaneity. In particular, the present

invention does not involve self-injection, and does not require water or other drink as an aid to swallowing.

A tablet of the invention wherein the therapeutic agent is sumanirole, (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-one, preferably contains
5 about 0.05 to about 5 mg, more preferably about 0.1 to about 5 mg, still more preferably about 0.2 to about 5 mg, even more preferably about 0.5 to about 5 mg, of sumanirole free base equivalent, as free base or as salt. In one embodiment the tablet contains about 0.25 to about 3 mg, for example about 1 to about 3 mg, of sumanirole free base equivalent, as free base or as salt. If desired, the sumanirole can be only
10 partially neutralized with acid so that free base coexists with salt in the tablet.

A tablet of the invention wherein the therapeutic agent is (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione preferably contains about 0.05 to about 5 mg, more preferably about 0.1 to about 3 mg, and most preferably about 0.25 to about 2 mg, of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-
15 quinoline-2(1H)-thione free base equivalent, as free base or as salt. In one embodiment the tablet contains about 0.1 to about 3 mg, for example about 0.25 to about 1 mg, of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione free base equivalent, as free base or as salt. If desired, the (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione can be only partially
20 neutralized with acid so that free base coexists with salt in the tablet.

In one embodiment a compound of formula (I) is present in a tablet of the invention in a therapeutically or sexual-stimulatorily effective amount of less than 1 mg, for example about 0.05 mg to about 0.75 mg. Surprisingly a tablet of the invention having such a low amount of the active agent can exhibit a desired degree of
25 efficacy; further, any unpleasant taste resulting from intraoral interaction by the tablet is minimized or absent.

Tablet cores useful according to the invention can be prepared by any suitable process known in the art. Such cores are then coated with a coating composition comprising gellan gum, as more fully described below. The coating is typically present
30 in an amount representing a weight gain of about 0.1% to about 5%, but greater or lesser amounts can be used if desired. Preferably the gellan gum constitutes about 25% to 100%, more preferably about 50% to 100%, by weight of the coating.

Any gellan gum can be used in the coating composition, but it is preferred to use a deacylated gellan gum such as that sold under the trademark Kelcogel™.

Optionally one or more additional gums and/or biopolymers, for example alginates, can be present in the coating composition.

5 The coating composition comprises a sprayable vehicle, preferably water, having dissolved or dispersed therein a gellan gum and optionally one or more additional excipients. Preferably the coating composition has a total solids concentration of about 1% to about 10% by weight, and a gellan gum concentration of about 1% to about 5% by weight.

10 Additional excipients present in the coating composition can include one or more buffering agents, typically at a concentration of about 0.03% to about 3% by weight; one or more plasticizers, typically at a concentration of about 0.03% to about 3% by weight; and/or one or more dispersing and/or emulsifying agents, typically at a concentration of about 0.03% to about 3% by weight. An example of a suitable
15 buffering agent is sodium citrate. An example of a suitable plasticizer is propylene glycol. An example of a suitable dispersing or emulsifying agent is lecithin. Flavoring and coloring agents can also be included in the coating composition if desired.

 The coating composition can be prepared by any suitable process involving dissolving the gellan gum and other, optional, excipients in the vehicle, preferably
20 water. Order of addition is not critical. The water is preferably heated, for example to a temperature of about 55°C to about 85°C. Gellan gum and other excipients, if present, are added with stirring until all ingredients are homogeneously dispersed. The resulting coating liquid is preferably maintained at an elevated temperature during the stirring and subsequent spraying procedure.

25 Tablet cores to be coated are placed in a suitable coating apparatus, for example a coating pan, and are preferably preheated to a bed temperature of about 50°C to about 70°C. The coating liquid is sprayed on to the tablets under conditions that will be readily optimized by one of skill in the art. Spraying is continued until an amount of coating solution equivalent to a weight gain of about 0.1% to about 5% has
30 been applied. The resulting coated tablets are preferably cooled to ambient temperature, or about 20°C to about 35°C, prior to discharge from the coating pan.

 An illustrative sublingual tablet of the invention containing as active agent a

salt, e.g., the maleate salt, of sumanirole or (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione has a core having the following composition:

	active agent	0.1–3% free base equivalent
	mannitol	50–90%
5	powdered sorbitol	10–40%
	hydroxypropylcellulose	0–10%
	xanthan gum	0–5%
	flavoring agent	0–0.5%
	coloring agent	0–0.5%
10	colloidal silicon dioxide	0–1%
	magnesium stearate	0.5–5%

all percentages being by weight.

Another illustrative sublingual tablet of the invention containing as active agent a salt, e.g., the maleate salt, of sumanirole or (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione has a core having the following composition:

	active agent	0.1–3% free base equivalent
	lactose monohydrate	50–85%
	pregelatinized starch	10–45%
	xanthan gum	0–5%
20	flavoring agent	0–0.5%
	coloring agent	0–0.5%
	colloidal silicon dioxide	0–1%
	magnesium stearate	0.5–5%

all percentages being by weight.

Yet another illustrative sublingual tablet of the invention containing as active agent a salt, e.g., the maleate salt, of sumanirole or (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione has a core having the following composition:

	active agent	0.1–3% free base equivalent
30	microcrystalline cellulose	30–70%
	pregelatinized starch	25–65%
	croscarmellose sodium	0–10%

	xanthan gum	0-5%
	flavoring agent	0-0.5%
	coloring agent	0-0.5%
	colloidal silicon dioxide	0-1%
5	magnesium stearate	0.5-5%

all percentages being by weight.

EXAMPLES

The following examples illustrate aspects of the present invention but should not be construed as limitations. In these examples "compound Z" refers to (R)-5,6-
10 dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinoline-2(1H)-thione, maleate salt. All percentages are by weight unless otherwise indicated.

Example 1

A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition:

15	compound Z	1.11%
	Avicel™ PH-101 (microcrystalline cellulose)	46.71%
	Starch 1500 of Colorcon (pregelatinized starch)	44.00%
	croscarmellose sodium NF	5.00%
	colloidal silicon dioxide NF	0.50%
20	cinnamon flavor	0.14%
	mint flavor	0.04%
	color (cherry shade #1632, Crompton & Knowles)	0.50%
	magnesium stearate	2.00%

Pregelatinized starch and color were blended in a high-shear mixer for 2
25 minutes or until homogeneously mixed. The following ingredients were then individually layered over the resulting mixture in the high-shear mixer: compound Z; microcrystalline cellulose; colloidal silicon dioxide; croscarmellose sodium. Mixing in the high-shear mixer was resumed for a further 2 minutes. If the color was not adequately dispersed throughout the resulting mixture, mixing continued in 1 minute
30 increments until good dispersion of color was observed. A small portion of the mixture was then removed and hand-mixed with magnesium stearate to form a

magnesium stearate premix. This premix, together with the flavors, was added to the high-shear mixer and mixed for 1 minute to form a lubricated tablet stock.

The lubricated tablet stock was discharged from the high-shear mixer and stored in desiccated hermetically sealed containers until ready for tableting. Tablets
5 were prepared by compression using 12/32 inch (approximately 9 mm) Plain/Plain tooling with slight curvature to the following specifications:

tablet weight	180 mg
hardness	3–4 SCU
friability	<0.5%

10 Example 2

Sublingual tablets prepared as in Example 1 were coated with a gellan gum coating according to the following procedure.

A coating liquid having the following composition was prepared:

	gellan gum (Kelcogel™)	2.00%
15	sodium citrate	0.13%
	propylene glycol	0.40%
	lecithin	0.20%
	deionized water	97.27%

Deionized water was heated to 70°C. The other ingredients were added with
20 stirring until all ingredients were homogeneously dispersed. The resulting coating liquid having a solids content of 2.73% was maintained at a temperature of 70°C during the stirring and subsequent spraying procedure.

Tablets of Example 1, in an amount of 700 g, were placed in a 12 inch (approximately 300 mm) coating pan and preheated to a bed temperature of 60°C.
25 The coating liquid was sprayed on to the tablets under the following conditions:

	outlet air temperature	50–60°C
	pan speed	16 rpm
	air flow	30–35 cfm (0.84–0.98 m ³ /minute)
	atomizing air pressure	10 psi (69 kPa)
30	peristaltic pump setting	15–20 g/minute

Spraying was continued until an amount of coating solution equivalent to a weight gain of 1.2% had been applied. The resulting coated tablets were cooled to

30°C prior to discharge from the coating pan.

Example 3

A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition:

5	compound Z	1.05%
	mannitol, granular	70.00%
	sorbitol	16.57%
	hydroxypropylcellulose, type LH-11	7.00%
	xanthan gum	2.50%
10	colloidal silicon dioxide NF	0.50%
	cinnamon flavor	0.14%
	mint flavor	0.04%
	color (cherry shade #1632, Crompton & Knowles)	0.20%
	magnesium stearate	2.00%

15 Mannitol and color were blended in a high-shear mixer for 2 minutes or until homogeneously mixed. The following ingredients were then individually layered over the resulting mixture in the high-shear mixer: compound Z; sorbitol; hydroxypropylcellulose; xanthan gum; colloidal silicon dioxide. Mixing in the high-shear mixer was resumed for a further 2 minutes. If the color was not adequately
20 dispersed throughout the resulting mixture, mixing continued in 1 minute increments until good dispersion of color was observed. A small portion of the mixture was then removed and hand-mixed with magnesium stearate to form a magnesium stearate premix. This premix, together with the flavors, was added to the high-shear mixer and mixed for 1 minute to form a lubricated tablet stock.

25 The lubricated tablet stock was discharged from the high-shear mixer and stored in desiccated hermetically sealed containers until ready for tableting. Tablets were prepared by compression using 12/32 inch (approximately 9 mm) Plain/Plain tooling with slight curvature to the following specifications:

	tablet weight	190 mg
30	hardness	3-4 SCU
	friability	<0.5%

Example 4

Sublingual tablets prepared as in Example 3 were coated with a gellan gum coating according to the following procedure.

A coating liquid having the following composition was prepared:

5	gellan gum (Kelcogel™)	2.00%
	sodium citrate	0.13%
	propylene glycol	0.40%
	lecithin (Lipoid™ LS-100)	0.20%
	flavor	0.30%
10	deionized water	96.97%

Deionized water was heated to 70°C. The other ingredients were added with stirring until all ingredients were homogeneously dispersed. The resulting coating liquid having a solids content of 3.03% was maintained at a temperature of 70°C during the stirring and subsequent spraying procedure.

15 Tablets of Example 1, in an amount of 700 g, were placed in a 12 inch (approximately 300 mm) coating pan and preheated to a bed temperature of 60°C. The coating liquid was sprayed on to the tablets under the following conditions:

	outlet air temperature	50–60°C
	pan speed	16 rpm
20	air flow	30–35 cfm (0.84–0.98 m ³ /minute)
	atomizing air pressure	10 psi (69 kPa)
	peristaltic pump setting	15-20 g/minute

Spraying was continued until an amount of coating solution equivalent to a weight gain of 1.36% had been applied. The resulting coated tablets were cooled to 25 30°C prior to discharge from the coating pan.

Example 5

A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition:

	compound Z	0.43%
30	Avicel™ PH-101 (microcrystalline cellulose)	47.39%
	Starch 1500 of Colorcon (pregelatinized starch)	44.00%
	croscarmellose sodium NF	5.00%

	colloidal silicon dioxide NF	0.50%
	cinnamon flavor	0.14%
	mint flavor	0.04%
	color (cherry shade #1632, Crompton & Knowles)	0.50%
5	magnesium stearate	2.00%

Pregelatinized starch and color were blended in a high-shear mixer for 2 minutes or until homogeneously mixed. The following ingredients were then individually layered over the resulting mixture in the high-shear mixer: compound Z; microcrystalline cellulose; colloidal silicon dioxide; croscarmellose sodium. Mixing in
10 the high-shear mixer was resumed for a further 2 minutes. If the color was not adequately dispersed throughout the resulting mixture, mixing continued in 1 minute increments until good dispersion of color was observed. A small portion of the mixture was then removed and hand-mixed with magnesium stearate to form a magnesium stearate premix. This premix, together with the flavors, was hand screened
15 through a #20 mesh pharmaceutical screen, then added to the high-shear mixer and mixed for 1 minute to form a lubricated tablet stock.

The lubricated tablet stock was discharged from the high-shear mixer and stored in desiccated hermetically sealed containers until ready for tableting. Tablets were prepared by compression using 12/32 inch (approximately 9 mm) Plain/Plain
20 tooling with slight curvature to the following specifications:

tablet weight	180 mg
hardness	3.5-4 SCU
friability	<0.8%

Example 6

25 Sublingual tablets prepared as in Example 5 were coated with a gellan gum coating according to the following procedure.

A coating liquid having the following composition was prepared:

	gellan gum (Kelcogel™)	2.00%
	sodium citrate	0.13%
30	propylene glycol	0.40%
	lecithin (Lipoid™ LS-100)	0.20%
	hot cinnamon flavor	0.30%

deionized water

96.97%

Deionized water was heated to 70°C. The other ingredients were added with stirring until all ingredients were homogeneously dispersed. The resulting coating liquid having a solids content of 3.03% was maintained at a temperature of 70°C during the stirring and subsequent spraying procedure.

Tablets of Example 5, in an amount of 7000 g, were placed in a 24 inch (approximately 600 mm) coating pan and preheated to a bed temperature of 60°C. The coating liquid was sprayed on to the tablets under the following conditions:

	outlet air temperature	48–55°C
10	pan speed	10–14 rpm, preferably 14 rpm
	air flow	300–400 cfm (8.5–11.3 m ³ /minute)
	atomizing air pressure	20–35 psi (138–242 kPa), preferably about 20 psi
	peristaltic pump setting	15–40 g/minute/gun (2 gun spray system), preferably 30–40 g/minute/gun
15	tablet bed temp	37–50°C, preferably about 40°C

Spraying was continued until an amount of coating solution equivalent to a weight gain of 2.04% had been applied. The resulting coated tablets were cooled to 30°C prior to discharge from the coating pan.

20

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical tablet comprising an intraorally disintegratable core and an excipient coating adherent thereto, wherein the coating comprises gellan gum.
2. A pharmaceutical tablet comprising a drug in a therapeutically and/or prophylactically effective amount, the tablet having an intraorally disintegratable core and a coating adherent thereto, wherein the coating comprises gellan gum, and wherein substantially all of the drug is located in the core and is not commingled with gellan gum.
3. The tablet of Claim 2 wherein the drug is selected from the group consisting of ACE inhibitors; α -adrenergic agonists; β -adrenergic agonists; α -adrenergic blockers; β -adrenergic blockers; alcohol deterrents; aldose reductase inhibitors; aldosterone antagonists; amino acids; anabolics; analgesics (both narcotic and non-narcotic); anesthetics; anorexics; antacids; anthelmintics; antiacne agents; antiallergics; antiandrogens; antianginal agents; antianxiety agents; antiarrhythmics; antiasthmatics; antibacterial agents and antibiotics; antialopecia and antibaldness agents; antiamebics; antibodies; anticholinergic drugs; anticoagulants and blood thinners; anticolitis drugs; anticonvulsants; anticystitis drugs; antidepressants; antidiabetic agents; antidiarrheals; antidiuretics; antidotes; antiemetics; antiestrogens; antiflatulents; antifungal agents; antigens; antiglaucoma agents; antihistaminics; antihyperactives; antihyperlipoproteinemics; antihypertensives; antihyperthyroid agents; antihypotensives; antihypothyroid agents; anti-infectives; anti-inflammatories (both steroidal and nonsteroidal); antimalarial agents; antimigraine agents; antineoplastics; antiobesity agents; antiparkinsonian agents and antidyskinetics; antipneumonia agents; antiprotozoal agents; antipruritics; antipsoriatics; antipsychotics; antipyretics; antirheumatics; antisecretory agents; anti-shock medications; antispasmodics; antithrombotics; antitumor agents; antitussives; antiulceratives; antiviral agents; anxiolytics; bactericidins; bone densifiers; bronchodilators; calcium channel blockers; carbonic anhydrase inhibitors; cardiotonics and heart stimulants; chemotherapeutics; choleretics; cholinergics; chronic fatigue syndrome medications; CNS stimulants; coagulants;

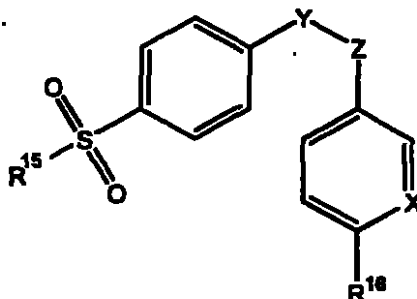
- contraceptives; cystic fibrosis medications; decongestants; diuretics; dopamine receptor agonists; dopamine receptor antagonists; enzymes; estrogens; expectorants; gastric hyperactivity medications; glucocorticoids; hemostatics; HMG CoA reductase inhibitors; hormones; hypnotics; immunomodulators; immunosuppressants; laxatives; medicaments for oral and periodontal diseases; miotics; monoamine oxidase inhibitors; mucolytics; multiple sclerosis medications; muscle relaxants; mydriatics; narcotic antagonists; NMDA receptor antagonists; oligonucleotides; ophthalmic drugs; oxytocics; peptides, polypeptides and proteins; polysaccharides; progestogens; prostaglandins; protease inhibitors; respiratory stimulants; sedatives; serotonin uptake inhibitors; sex hormones including androgens; smoking cessation drugs; smooth muscle relaxants; smooth muscle stimulants; thrombolytics; tranquilizers; urinary acidifiers; urinary incontinence medications; vasodilators; vasoprotectants; and combinations thereof.
- 15 4. The tablet of Claim 2 wherein the drug is a smoking cessation drug.
5. The tablet of Claim 4 wherein the smoking cessation drug is selected from the group consisting of bupropion, ibogaine, nicotine and metabolites thereof.
6. The tablet of Claim 2 wherein the drug is an antibacterial drug.
7. The tablet of Claim 6 wherein the antibacterial drug is an oxazolidinone.
- 20 8. The tablet of Claim 7 wherein the oxazolidinone is selected from the group consisting of eperezolid, linezolid, N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroethyl)-3-oxo-1-piperazinyl]phenyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, (S)-N-[[3-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, and (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide hydrochloride.
- 25 9. The tablet of Claim 2 wherein the drug is an antimigraine agent.
10. The tablet of Claim 9 wherein the antimigraine agent is a 5-HT receptor agonist.
11. The tablet of Claim 10 wherein the 5-HT receptor agonist is selected from the group consisting of almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan or zolmitriptan.

12. The tablet of Claim 2 wherein the drug is useful in treating or preventing an ophthalmic disorder.
13. The tablet of Claim 12 wherein the drug is an antiglaucoma or intraocular pressure lowering agent.
- 5 14. The tablet of Claim 13 wherein the antiglaucoma or intraocular pressure lowering agent is selected from the group consisting of adrenolone, apraclonidine, brimonidine, dipivefrin, acebutolol, adaprolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, 10 nadolol, nifenalol, oxyprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol, vaninolol, acetazolamide, dorzolamide, bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostone isopropyl and combinations thereof.
15. The tablet of Claim 2 wherein the drug is an analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent.
- 15 16. The tablet of Claim 15 wherein the analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of aceclofenac, acemetacin, *e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid, *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alclometasone, alfentanil, 20 algestone, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amcinonide, amfenac, aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guacil, amileridine, antipyrine, antrafenine, apazone, beclomethasone, bendazac, benorylate, 25 benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bermoprofen, betamethasone, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, bucloxic acid, bucolome, budesonide, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin, butibufen, butophanol, carbamazepine, carbiphen, carprofen, carsalam, celecoxib, 30 chlorobutanol, chloroprednisone, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cinmetacin, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolone, clometacin,

clonitazene, clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codeine, codeine methyl
 bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cortisone, cortivazol,
 cropropamide, crotethamide, deflazacort, desomorphine, desonide,
 desoximetasone, dexamethasone, dexoxadrol, dextromoramide, dezocine,
 5 *diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpiramide, diflorasone,*
diflucortolone, diflunisal, difluprednate, dihydrocodeine, dihydrocodeinone enol
acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol,
dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone,
diprocetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, enoxolone,
 10 *epirizole, eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene,*
ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene,
etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen,
fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, fluazacort, flucloronide,
flufenamic acid, flumethasone, flunisolide, flunixin, flunoxaprofen, fluocinolone
 15 *acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluocortolone, fluoresone,*
fluorometholone, fluperolone, flupirtine, fluprednidene, fluprednisolone,
fluproquazone, flurandrenolide, flurbiprofen, formocortol, fosfosal, gentisic acid,
glafenine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, halcinonide,
halometasone, haloprednone, hydrocodone, hydrocortamate, hydrocortisone,
 20 *hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole*
salicylate, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoladol, isomethadone, isonixin,
isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac, p-lactophenetide,
lefetamine, levorphanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysine
acetylsalicylate, mazipredone, meclofenamic acid, medrysone, mefenamic acid,
 25 *meperidine, meprednisone, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone,*
methotrimeprazine, methylprednisolone, metiazinic acid, metofoline, metopon,
mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride,
morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine,
1-naphthyl salicylate, naproxen, narceine, nefopam, nicomorphine, nifenazone,
 30 *niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol,*
normethadone, normorphine, norpipanone, olsalazine, opium, oxaceprol,
oxametacine, oxaprozin, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone,

papaveretum, paramethasone, paranyline, parecoxib, parsalmide, pentazocine,
 perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine
 hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate,
 phenylbutazone, phenyl salicylate, phenyramidol, piketoprofen, piminodine,
 5 pipebuzone, piperylone, pirofen, pirazolac, piritramide, piroxicam, pranoprofen,
 prednicarbate, prednisolone, prednisone, prednival, prednylidene, proglumetacin,
 proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene,
 propyphenazone, proquazone, protizinic acid, proxazole, ramifenazone,
 remifentanyl, rimazolium metilsulfate, rofecoxib, salacetamide, salicin,
 10 salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylic acid, salicylsulfuric acid,
 salsalate, salverine, simetride, sufentanyl, sulfasalazine, sulindac, superoxide
 dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap, tenoxicam, terofenamate,
 tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid, tiaramide, tilidine, tinoridine,
 tixocortol, tolafenamic acid, tolmetin, tramadol, triamcinolone, tropesin,
 15 valdecoxib, viminol, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen and zomepirac.

17. The tablet of Claim 15 wherein the analgesic, antipyretic or anti-inflammatory
 agent is a selective COX-2 inhibitory drug.
 18. The tablet of Claim 17 wherein the selective COX-2 inhibitory drug is a
 compound having the formula



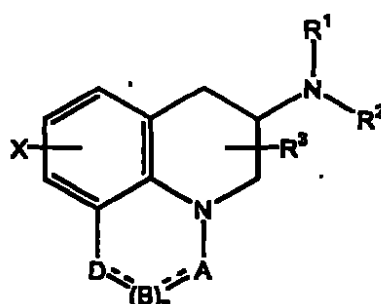
20

where R^{15} is a methyl, amino or imide group, R^{16} is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or
 alkoxy group, X is N or CR^{17} where R^{17} is hydrogen or halogen, and Y and Z are
 independently carbon or nitrogen atoms defining adjacent atoms of a five- to six-
 membered ring that is unsubstituted or substituted at one or more positions with
 25 oxo, halo, methyl or halomethyl groups.

19. The tablet of Claim 17 wherein the selective COX-2 inhibitor is selected from the

group consisting of celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone and salts thereof.

20. The tablet of Claim 2 wherein the drug is an agent useful in treatment and/or prevention of sexual dysfunction.
21. The tablet of Claim 20 wherein the agent is selected from the group consisting of PDE5 inhibitors, cyclic AMP activators, α -adrenergic antagonists and dopaminergic agonists.
22. The tablet of Claim 20 wherein the agent is a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and are H, C_{1-6} alkyl (optionally phenyl substituted), C_{3-5} alkenyl or alkynyl or C_{3-10} cycloalkyl, or where R^3 is as above and R^1 and R^2 are cyclized with the attached N atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl or imidazolyl groups;

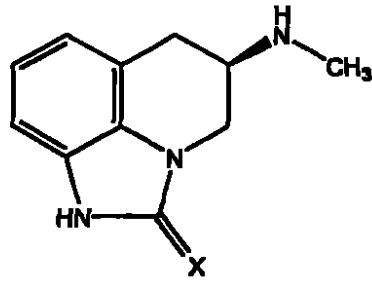
X is H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-6} alkyl or alkoxy, CN, carboxamide, carboxyl or (C_{1-6} alkyl)carbonyl;

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

B is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH or NCH₃, and n is 0 or 1; and

D is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH or NCH₃.

23. The tablet of Claim 20 wherein the agent is a compound of formula



wherein X is O or S, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The tablet of Claim 1 that is suitable for sublingual administration.
25. The tablet of Claim 1 that is suitable for buccal administration.
- 5 26. The tablet of Claim 1 wherein the coating is present in an amount representing a weight gain of about 0.1% to about 5%.
27. The tablet of Claim 1 wherein the gellan gum constitutes about 25% to 100% by weight of the coating.
28. The tablet of Claim 1 wherein the gellan gum constitutes about 50% to 100% by
10 weight of the coating.
29. The tablet of Claim 1 wherein the coating further comprises at least one additional excipient selected from the group consisting of buffering agents, plasticizers and dispersing and emulsifying agents.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 de agosto de 2003 (14.08.2003)

WIPO
OMPI

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/066029 A2

PCT

(81) Clasificación Internacional de Patente : A61K 9/34

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/03636

(22) Fecha de Presentación Internacional: 6 de febrero de 2003
(06.02.2003)

(26) Idioma de presentación: Inglés

(28) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

60/356,703 7 de febrero de 2002 (07.02.2002) US

(71) Solicitante (designado para todos los países excepto Estados Unidos) PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Global Patent Department, 575 Maryville Centre Drive-5th Floor, Mail Zone 1008, St. Louis, MO 63141 (US)

(72) Inventores e;

(75) Inventores/solicitantes (sólo para Estados Unidos): MARTINO, Alica, C. [US/US]; 6232 Far Hills Way, Kalamazoo, MI 49009 (US). PIERMAN, Steven, A. [US/US]; 7608 Harvest Lane, Portage, MI 49002 (US). NOACK, Robert, M. [US/US]; 1134 Iroquois Drive, S.E., Grand Rapids, MI 49506 (US). BRITTEN, Nancy [US/US]; 4750 Norfolk Circle, Portage, MI 49024 (US).

(74) Agentes: FORBES, James C. et al.; Pharmacia Corporation, Global Patent Department, P.O. Box 1027, St. Louis, MO 63008 (US.)

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

(84) Estados Designados (regionales) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática: (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
Sin informe de búsqueda internacional para ser publicada de nuevo tras la recepción de dicho informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, consultar con la Guía de Códigos y Abreviaturas que aparecen al comienzo de cada informe periódico de la Gaceta de PCT.

(84) Título: FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN MUCOSAL

(87) Resumen: Se proporciona un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo disgregable intracoralmente y un recubrimiento excipiente adherido al mismo, en el que el recubrimiento comprende goma gelatin. El comprimido es adecuado para la administración oral, por ejemplo para la administración de un fármaco contenido en el núcleo del comprimido a un sujeto, al menos en parte por la absorción del fármaco vía la mucosa oral del sujeto.

FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN
MUCOSAL

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen bien las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas
10 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 la corriente
sanguínea de un sujeto por la mucosa oral. Véase, por ejemplo Rathbone, ed.
(1996) *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker; en particular los artículos
de Kellaway & Warren, "Mucoadhesive hydrogels for buccal delivery", pág. 221-
15 239, y de Rathbone *et al.*, "Systemic oral mucosal drug delivery and delivery
systems", pág. 241-284.

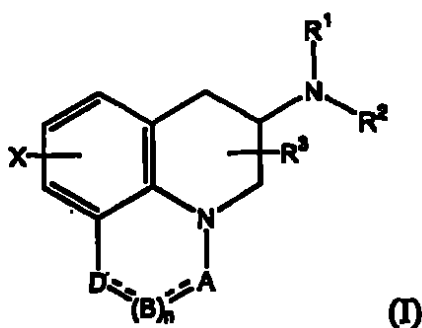
A menudo se desea que dichas formas de dosificación intraorales,
particularmente aquellas pretendidas para administración sublingual, liberen el
fármaco rápidamente para proporcionar el comienzo del beneficio terapéutico
20 tan pronto como sea posible después de la administración. Por esta razón, las
formas de dosificación para la administración intraoral se formulan
convenientemente en forma de 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 un agente aglutinante, para permitir
25 la disgregación rápida en la cavidad oral y, de esta manera, la liberación rápida

del fármaco. Típicamente dichos comprimidos no están recubiertos, ya que las películas de recubrimiento usadas habitualmente pueden retrasar la disgregación de un comprimido y dar como resultado una liberación más lenta del fármaco de lo que sería deseable.

- 5 La baja compactación de los comprimidos intraorales típicos, particularmente sublinguales, y la falta de un recubrimiento protector sobre los mismos tiende a dar como resultado comprimidos quebradizos y, por lo tanto, sujetos a rotura y desgaste durante el envasado, transporte y distribución.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.326.028 de Nivaggioli *et al.*, que se
10 incorpora como referencia a este documento, describe un recubrimiento de comprimido que comprende goma gelan. Se dice que dicho recubrimiento es útil para comprimidos que se toman por vía oral y para conferir beneficios en la apariencia, identificación, sensación en la boca, formación de polvo reducida, estabilidad, color y/o tragabilidad.

- 15 La Publicación de Patente Internacional Nº WO 00/40226 describe compuestos útiles para tratar la disfunción sexual en hombre y mujeres, siendo estos compuestos de fórmula (I)



- 20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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), alquenilo o alquinilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₁₀, o donde R³ es como anteriormente y R¹ y R² se ciclan con el átomo de nitrógeno unido para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

5 X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo o alcoxi C₁₋₈, CN, carboxamida, carboxilo o (alquil C₁₋₈)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;

10 y

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

con diversas condiciones indicadas. El documento WO 00/40226 también contempla la prescripción del fármaco (Z)-2-butendioato de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-ona (1:1) a sujetos macho y
15 hembra a una dosis de 1-3 mg a tomar 0,5-1 hora antes de comenzar la actividad sexual, e indica que dicha dosis y ritmo de administración del fármaco es terapéuticamente eficaz. No se proporciona información sobre la vía de administración o la naturaleza de la forma de dosificación.

La clase de compuestos propuesta para el tratamiento de la disfunción sexual en el documento WO 00/40226 se describió anteriormente en la Patente de Estados Unidos N° 5.273.975 de Moon *et al.*, que tenía actividad terapéutica útil sobre el sistema nervioso central. La Publicación de Patente Internacional citada anteriormente WO 00/40226 y la Patente de Estados Unidos N° 5.273.975 se incorporan como referencia a este documento. Ciertos
20 compuestos de las clases anteriores son el tema de un documento de Heier *et*
25

al., (1997), "Synthesis and biological activities of (*R*)-5,6-dihidro-N,N-dimetil-4H-imidazo[4,5-*ij*]quinolin-5-amine and its metabolites", *J. Med. Chem.* 40, 639-646.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 99/16442, que se
5 incorpora como referencia a este documento, describe una formulación de comprimido de liberación sostenida de (*Z*)-2-butendioato 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.

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

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

La Patente de Estados Unidos N° 5.985.889 de El-Rashidy *et al.*, que se
incorpora como referencia a este documento, propone la administración
sublingual de apomorfina para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina
20 psicogénica. En este documento se describen diversas formulaciones de comprimidos sublinguales de clorhidrato de apomorfina.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/35457, que se
incorpora como referencia a este documento, propone el uso de apomorfina
para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina de origen orgánico, por
25 ejemplo vasculogénico, y ejemplifica el uso de una formulación de un

comprimido sublingual de clorhidrato de apomorfina. El documento WO 00/35457 también sugiere que las náuseas, un efecto secundario habitual de la apomorfina, se pueden controlar incluyendo en la formulación un agente anti-emético como por ejemplo nicotina.

- 5 La Patente de Estados Unidos N° 6.121.276 de El-Rashidy & Ronsen, que se incorpora como referencia a este documento, describe comprimidos sublinguales aromatizados que contienen clorhidrato de apomorfina y nicotina.

 La Patente de Estados Unidos N° 5.994.363 de El-Rashidy & Ronsen, que se incorpora como referencia a este documento, describe un régimen de
10 tratamiento con apomorfina que se dice que reduce los efectos secundarios como por ejemplo náuseas, vómitos, bostezos y efectos cardiovasculares.

 Las Patentes de Estados Unidos N° 5.624.677 y N° 5.888.534 de El-Rashidy *et al.*, y que se incorpora como referencia a este documento, describe una formulación sublingual de liberación prolongada de apomorfina.

- 15 La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/49292, que se incorpora como referencia a este documento, describe comprimidos sublinguales de apomorfina que proporcionan liberación prolongada del fármaco, que se dice que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- 20 La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/42992, que se incorpora como referencia a este documento, describe una unidad de dosificación que comprende un hidrocoloide soluble en agua y citrato de sildenafil en una película mucoadhesiva que se dice que es adecuada para aplicarla a la mucosa oral. Los datos farmacocinéticos presentados en el
25 documento WO 00/42992 no indican una absorción más rápida en la corriente

sanguínea con la aplicación sublingual de dicha película que con una formulación de comprimido comercial de citrato de sildenafil (Viagra®) a la misma dosificación.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/10406, que se
5 incorpora como referencia a este documento, describe composiciones que se dice que son adecuadas para un amplio intervalo de vías 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 transdérmico o película. Se
10 indica que tales composiciones pueden incluir un sistema de gelificación, por ejemplo goma gelan del 0,5% al 10%.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 02/05820, que se incorpora como referencia a este documento, describe formas de dosificación de película que comprenden citrato de sildenafil. Estas formas de dosificación
15 se preparan mezclando una dispersión sólida de citrato de sildenafil y un azúcar soluble en agua con un hidrocoloide y opcionalmente otros ingredientes y se dice que, después de poner en la superficie de la mucosa, forman un recubrimiento que posteriormente se disgrega y se disuelve para liberar el sildenafil. La sal sódica gelan se enumera entre dichos hidrocoloides útiles para
20 dichas formas de dosificación de película.

La Patente de Estados Unidos N° 6.291.506 de Levin, que se incorpora como referencia a este documento, describe que el fármaco oftálmico carvedilol se puede formular para administración ocular suspendiéndolo en un agente como por ejemplo goma gelan que aumentará el tiempo de contacto comeano
25 con el fármaco. En este documento también se contemplan otros modos de

administración posibles para el fármaco. Se incluye una reivindicación para un procedimiento en el que el fármaco se administra mediante una selección de vías incluyendo la vía sublingual.

La Patente de Estados Unidos N° 6.297.240 de Embleton, que se
5 incorpora como referencia a este documento, describe una composición administrable por vía intraoral que comprende un fármaco oftálmico, por ejemplo un fármaco útil para disminuir la presión intraocular.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 Ahora se proporciona un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo que se disgrega por vía intraoral y un recubrimiento de excipiente adherido al mismo, comprendiendo el recubrimiento goma gelan.

El comprimido es adecuado para administración intraoral, por ejemplo para administrar un fármaco contenido en el núcleo del comprimido a un sujeto,
15 por ejemplo un sujeto humano, al menos en parte por absorción del fármaco por la mucosa oral del sujeto. El término "intraoral" en este documento se refiere a la administración por colocación del comprimido en la boca del sujeto, donde el comprimido se disgrega y/o disuelve. La administración intraoral en este documento es, por lo tanto, distinta de la administración oral convencional
20 de un comprimido, donde un comprimido se traga antes de la disgregación o disolución sustancial. Para administración intraoral, el comprimido se puede colocar en o en cualquier parte de la boca, aunque la colocación del comprimido en los espacios sublingual o bucal es la preferida.

Un núcleo "disgregable por vía intraoral" en este documento es un
25 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 en la mucosa según se disgrega el núcleo. Típicamente, un núcleo disgregable por vía intraoral tiene una baja dureza (por ejemplo, menos de aproximadamente 4 SCU).

5 Un "recubrimiento de excipiente" en este documento es un recubrimiento que consta, al menos en el momento de la aplicación del recubrimiento al núcleo, sólo de materiales excipientes, es decir, que prácticamente no tienen fármaco presente en los mismos. Se entenderá que durante la fabricación y almacenamiento potencialmente puede ocurrir alguna migración de una
10 sustancia farmacéutica desde el núcleo hasta el recubrimiento de un comprimido de la invención, aunque esta generalmente es mínima y no aleja a dicho comprimido del alcance de la presente invención. Es importante observar que, de acuerdo con la invención, una sustancia farmacéutica, si está presente en el comprimido, se confina en gran medida en el núcleo donde no está
15 mezclada con la goma gelan.

 Por lo tanto, otra realización de la invención es un comprimido farmacéutico que comprende un fármaco en una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz, teniendo el comprimido un núcleo disgregable por vía intraoral y un recubrimiento adherido al mismo, donde el recubrimiento
20 comprende goma gelan y prácticamente todo, por ejemplo al menos aproximadamente el 90%, del fármaco se localiza en el núcleo y no está mezclado con la goma gelan.

 La presente invención proporciona una solución para un problema de larga duración en la técnica en que un comprimido blando adecuado para
25 administración intraoral, que normalmente es muy quebradizo y por lo tanto

vulnerable a rotura y desgaste durante la fabricación, envasado, transporte y distribución, se puede hacer más robusto sin reducir la velocidad de disgregación en la boca. Un recubrimiento que comprende goma gelan como el contemplado en este documento confiere dicha robustez, que puede medirse

5 por la reducción de rotura y/o desgaste del comprimido antes de la administración, aunque no da como resultado un retraso apreciable de la disgregación una vez colocado el comprimido en la boca. Los recubrimientos de comprimido usados ampliamente para comprimidos tragables, por ejemplo recubrimientos de película que comprenden un polímero celulósico como por

10 ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa, generalmente no son adecuados para los comprimidos pretendidos para administración intraoral debido a que estos recubrimientos tienden a inhibir la disgregación intraoral de dichos comprimidos y/o la absorción en la mucosa de un fármaco contenido en dichos comprimidos. Otro problema con los recubrimientos de película que

15 comprenden un polímero de celulosa es que dichos recubrimientos tienden a separarse del núcleo del comprimido subyacente cuando la película se desprende en la boca. Esto puede llevar a una sensación oral desagradable y puede inducir al sujeto a tragar el comprimido en lugar de retenerlo en la boca.

Además, los comprimidos muy quebradizos que se usan generalmente

20 para administración de fármacos por vía intraoral son difíciles de recubrir con polímeros celulósicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. En contraste, se puede aplicar un recubrimiento que comprende goma gelan, como el contemplado en este documento, a un núcleo muy quebradizo de acuerdo con un procedimiento de recubrimiento descrito en este documento,

25 sin que se produzca una rotura y/o desgaste inaceptable de los núcleos

durante el procedimiento de recubrimiento.

Los comprimidos de la invención pueden poseer una o más ventajas adicionales sobre los comprimidos administrables por vía intraoral de la técnica anterior. Por ejemplo, un comprimido de la invención puede tener uno o más de
5 una apariencia brillante y/o de color potenciado, calidad organoléptica mejorada como por ejemplo aroma y/o sensación en la boca y mucoadhesión mejorada que da como resultado una mejor retención o "asentamiento" del comprimido en el sitio donde se coloca y/o una absorción en la mucosa potenciada de un fármaco contenido en el comprimido.

10 Los comprimidos recubiertos como los proporcionados en este documento generalmente son menos caros y/o más prácticos de preparar, envasar y distribuir que otras formas de dosificación que contienen hidrocolooides como por ejemplo películas y geles.

Otras características, ventajas y beneficios de la invención se harán
15 evidentes a partir de la siguiente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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.
20 Preferiblemente, un comprimido de la invención contiene en el núcleo una cantidad terapéutica y/o profilácticamente útil de un fármaco, más preferiblemente un fármaco que se administra ventajosamente mediante administración intraoral. En principio cualquier fármaco se puede administrar por vía intraoral, aunque en la práctica la administración intraoral es
25 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 sometidos a un metabolismo de primer paso en el hígado;
- (c) productos para dejar de fumar, por ejemplo los que contienen nicotina;
- (d) fármacos antibacterianos;
- (e) fármacos para tratar trastornos oftálmicos;
- (f) analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, por ejemplo NSAID (AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos) incluyendo fármacos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);
- (g) fármacos para tratar la disfunción sexual, por ejemplo agonistas de dopaminérgicos; *etc.*

Un "metabolismo de primer paso" como se ha mencionado anteriormente es un problema con la administración gastrointestinal de algunos fármacos, observándose que la absorción de un fármaco en la corriente sanguínea desde el tracto gastrointestinal expone al fármaco al metabolismo en el hígado durante su primer paso por el sistema circulatorio. En contraste, la sangre de los vasos capilares en la mucosa oral drena directamente a la circulación sistémica y evita el metabolismo de primer paso. Véase Rathbone *et al.*, *op. cit.*

Más generalmente, el fármaco presente en el núcleo es un comprimido de la invención se puede seleccionar entre las siguientes clases ilustrativas: inhibidores de la ECA; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos;

bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos (bloqueadores beta); disolventes de alcohol; inhibidores de aldosa reductasa; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analgésicos (tanto narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anoréxicos; antiácidos; antihelmínticos; agentes
5 antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antianginales; agentes antiansiedad; antiarítmicos; 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
10 antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antidotos; antieméticos; antiestrógenos; antiflatulentos; agentes antifúngicos; antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos; antihiperlipoproteinémicos; antihipertensores; agentes antihipertiroideos; antihipotensores; agentes antihipotiroideos; antiinfecciosos; antiinflamatorios (esteroideos y no
15 esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigraña; antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y antidiscinéticos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios; antiprurícticos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antirreumáticos; agentes antiseoretos; medicaciones anti-shock; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes
20 antitumorales; antitusivos; antiulcerativos; agentes antivíricos; ansiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores; bloqueadores del canal de calcio; inhibidores de la anhidrasa carbónica; cardiotónicos y estimulantes cardiacos; quimioterapéuticos; coleréticos; colinérgicos; medicaciones para el síndrome de fatiga crónica; estimulantes del SNC;
25 coagulantes; anticonceptivos; medicaciones para fibrosis quística;

descongestionantes; diuréticos; agonistas del receptor de dopamina; antagonistas del receptor de dopamina; enzimas; estrógenos; expectorantes; medicaciones para hiperactividad gástrica; glucocorticoides; hemostáticos; inhibidores de HMG CoA reductasa; hormonas; hipnóticos; 5 inmunomoduladores; inmunosupresores; laxantes; medicamentos para enfermedades orales y periodontales; mióticos; inhibidores de monoamina oxidasa; mucolíticos; medicaciones para esclerosis múltiple; relajantes musculares; midriáticos; antagonistas de narcóticos; antagonistas del receptor de NMDA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxitócicos; péptidos, 10 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 15 incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores y combinaciones de los mismos.

Se entenderá que cualquier referencia en este documento a un compuesto farmacéutico particular incluye los tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales y profármacos de dicho compuesto y no es específico de 20 cualquier 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 una ayuda que no es nicotina para dejar de fumar como por ejemplo bupropiona o ibogaina.

25 Ilustrativamente, un fármaco para dejar de fumar se puede seleccionar

entre nicotina y los metabolitos de la misma (por ejemplo, cotinina, norcotinina, nornicotina, N-óxido de nicotina, N-óxido de cotinina, 3-hidroxicotinina y 5-hidroxicotinina), ibogaina, bupropiona y los metabolitos de los mismos (por ejemplo, los eritro- y treo-amino alcoholes de bupropiona, el eritro-amino diol de bupropiona e hidroxibupropiona), lobelina, selegilina, risperidona y sus metabolitos 9-hidroxi, desmetilselegilina, derivados de piridina sustituida (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, trimetafan, camsilato de trimetafan, doxepina, 2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, ansiolíticos (por ejemplo, isovaleramida), γ -vinil GABA (GVD), epibatidina y los derivados de la misma, compuestos de 7-azabicyclo-[2.2.1]-heptano y -hepteno, naltrexona, nalmeveno, cetamina, hexametonio, pentolinio, dihidro- β -eritroidina, erisodina, d-tubocurarina, pempidina, clorisondamina, amantadina, hetero-oxi alcanaminas, benciliden- y cinamiliden-anabasinas, derivados de azaindol-etilamina, N-(piridinilmetil)-heterociclidienaminas y antagonistas del receptor 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. Ilustrativamente, dicho fármaco puede ser un antibiótico, por ejemplo un aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, carbapenem, cefalosporina, cefamicina, monobactam, oxacefem, penicilina, lincosamida, macrólido, polipeptido o tetraciclina; o un antibacteriano sintético, por ejemplo una 2,4-diaminopirimidina, nitrofurano, oxazolidinona, quinolona o un análogo de la misma, sulfonamida o sulfona. Los antibacterianos preferidos en la presente invención incluyen los siguientes ejemplos ilustrativos:

amikacina, azitromicina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cloramfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, domeclociclina, doxiciclina, eritromicina, gentamicina, lincomicina, linezolid, mafenida, metaciclina, minociclina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, pirlimicina, 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 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. Ilustrativamente, dicho agente puede ser una alquilxantina, por ejemplo cafeína; un agonista del receptor D₂ de dopamina, 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 almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan o zolmitriptan; 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.

Ilustrativamente, dicho fármaco oftálmico puede ser un antibacteriano, por ejemplo seleccionado entre las clases enumeradas anteriormente.

Como alternativa o además, dicho fármaco oftálmico puede ser, 5
ilustrativamente, un agente antiglaucoma o agente para disminuir la presión
intraocular, como por ejemplo (a) un agonista α -adrenérgico o
simpaticomimético, por ejemplo adrenolona, apraclonidina, brimonidina o
dipivefrina; (b) un bloqueador β -adrenérgico, por ejemplo acebutolol, adaprolol,
alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol,
10 bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol,
levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxiprenolol, penbutolol,
pindolol, practolol, pronetalol, propanolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol o
vaninolol; (c) un inhibidor de anhidrasa carbónica, por ejemplo acetazolamida o
dorzolamida; o (d) una prostaglandina o un análogo de la misma, por ejemplo
15 análogos de $\text{PGF}_{2\alpha}$ como por ejemplo bimatoprost, latanoprost, travoprost y
unoprostona de isopropilo.

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

Como alternativa o además, dicho fármaco oftálmico puede ser, 20
ilustrativamente, un agente antiinflamatorio, por ejemplo un AINE, más
preferiblemente un fármaco inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo
seleccionado entre los enumerados a continuación.

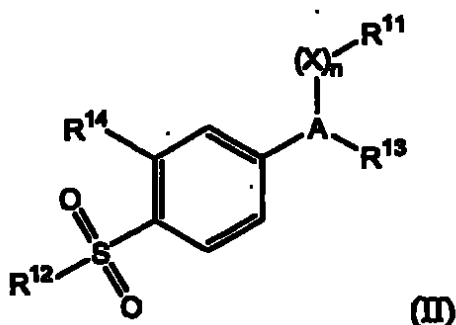
En otra realización, un fármaco contenido en el núcleo del comprimido
es un agente analgésico, antipirético o antiinflamatorio, por ejemplo
25 aceclofenaco, acemetacina, ácido α -acetamidocaproico, paracetamol,

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-
5 hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropion, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, guacilo de amtolmetina, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilon, benzidamina, bencilmorfina, bernoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida,
10 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, clocortolona,
15 clometacina, clonitaceno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, 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,
20 difluocortolona, diflunisal, difluprednate, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialumino, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxaceno,
25 etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitaceno, etoricoxib,

eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixinina, flunoxaprofeno, acetona de flucinolona, fluocinonida, fluocortina de butilo, fluocortolona, fluoresona, 5 fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednidenol, fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednolona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, 10 salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, 15 meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, miorfina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, 20 nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpibanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprocina, oxiconona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, 25 fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo,

feniramidol, picetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofeno, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido
 5 protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, rofecoxib, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido o-acético, salicilamida, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindaco, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandina, tiazolinobutazona,
 10 ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno o zomepirac.

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



15

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

A es un sustituyente seleccionado entre anillos heterocíclicos insaturados
 20 o parcialmente insaturados y anillos carbocíclicos insaturados o parcialmente

insaturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado entre grupos pirazolilo, furanonilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenonilo y piridazinonilo;

X es O, S o CH₂;

n es 0 o 1;

- 5 R¹¹ es al menos un sustituyente seleccionado entre heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, y está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitró, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y
- 10 alquiltio;

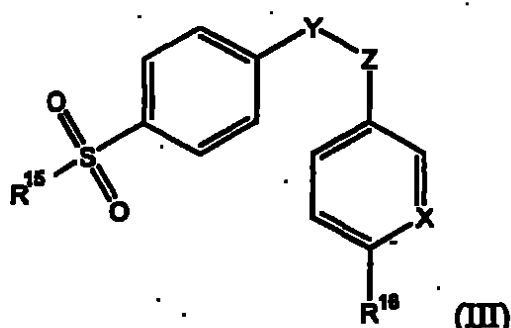
R¹² es metilo, amino o aminocarbonilalquilo;

- R¹³ es uno o más radicales seleccionados entre hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo,
- 15 cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-
- 20 arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-
- 25 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 seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio; y

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

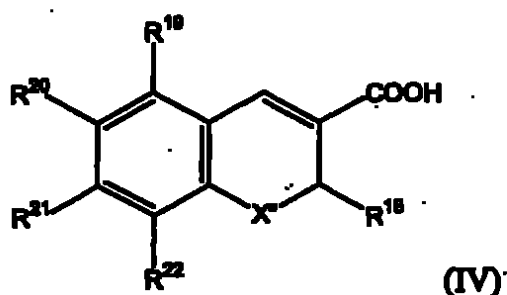
En una composición preferida de acuerdo con la presente realización el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 es un compuesto que tiene la fórmula (III):



- 10 en la que R^{15} es un grupo metilo, amino o imido, R^{16} es hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi C_{1-4} , 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 o seis miembros que está no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.
- 15 Los anillos de cinco o 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 selectivo de COX-2 es un compuesto que tiene la fórmula

20 (IV):



o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde 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, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonilo inferior, o heterociclosulfonilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno; y R^{21} y R^{22} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o arilo.

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

Aún en otra composición preferida de la presente realización el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 es un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético o un derivado del mismo. Son compuestos de esta clase particularmente útiles ácido 15 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

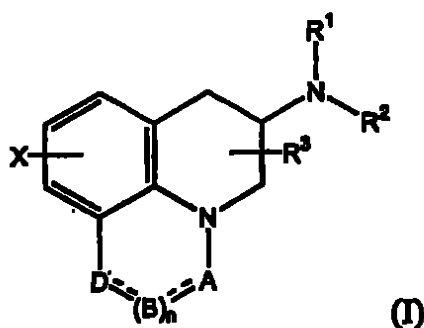
Ilustrativamente, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4- 20 difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona y las sales de los mismos son útiles en las composiciones de la

presente realización.

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

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 macho y/o hembra. Dicho fármaco puede ser, ilustrativamente, (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 AMPc, (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 fórmula (I) a continuación. 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 pero es distinto de un compuesto de fórmula (I) a continuación.

En 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 compuestos de fórmula (I)



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son H, alquilo C_{1-8} , (opcionalmente sustituido con fenilo), alquenilo o alquinilo C_{3-5} o cicloalquilo C_{3-10} , o donde R^3 es como anteriormente y R^1 y R^2 se ciclan con el átomo de nitrógeno unido para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo o alcoxi C_{1-8} , CN, carboxamida, carboxilo o (alquil C_{1-8})carbonilo;

10 A es CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, $CHCH_3$, C=O, C=S, $CSCH_3$, C=NH, CNH_2 , $CNHCH_3$, $CNHCOOCH_3$, $CNHCN$, 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 ;

15 Es preferiblemente que el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo sea soluble en agua.

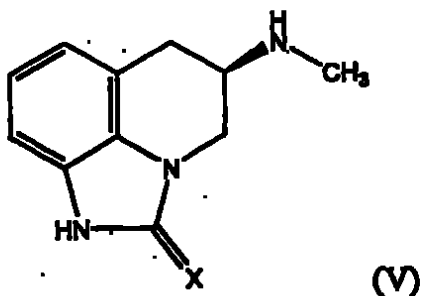
Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen sin restricción sales de los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, fumárico y maleico, y ácidos mono- y dicarboxílicos de fórmula $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ y $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ donde n es de 0 a 4, por ejemplo ácido

malónico.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar mediante procedimientos conocidos *per se*, incluyendo procedimientos descritos en la bibliografía de las patentes citadas en este documento. Sin embargo, la presente invención no está restringida por el procedimiento usado para preparar el agente terapéutico.

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



en la que X es O o S, y las 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 padece una disfunción sexual. Una "cantidad estimulante-sexual eficaz" en este documento es una cantidad suficiente para mejorar el deseo, interés o rendimiento sexual en un sujeto que padezca o no una disfunción sexual. Es preferible que la cantidad de compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo sea menor que una cantidad que

provoca efectos secundarios significativos; en general, se encontrará que las cantidades de dosificación menores de aproximadamente 5 mg, especialmente menores de aproximadamente 3 mg, están relativamente exentas de dichos efectos secundarios.

5 Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (V) y las 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 elevada solubilidad acuosa de los compuestos de fórmula (V) y en particular de sus sales, generalmente no hay un sabor
10 marcado relacionado con el agente terapéutico. Incluso si hubiera un sabor detectable, se enmascara o equilibra fácilmente mediante excipientes y normalmente no se necesita encapsulación.

Los comprimidos de la invención que contienen un fármaco de fórmula (I) se adaptan para auto-administración discreta. Por "auto-administración discreta" en este documento se entiende auto-administración poco antes de la
15 actividad sexual de una manera que no llame la atención de un compañero sexual o enfatice la existencia de una disfunción sexual, una necesidad de terapia o una necesidad o deseo para potenciar el rendimiento sexual. La presente invención permite la combinación de discreción y comienzo rápido y
20 proporciona un beneficio de espontaneidad; en contraste, las composiciones de la técnica anterior para tratar la disfunción sexual se pueden ver comprometidas seriamente en su eficacia si su auto-administración necesita premeditación y/o no se puede realizar discretamente, no conduciendo, por lo tanto, dicha auto-administración a la espontaneidad. En particular, la presente
25 invención no implica auto-inyección y no necesita agua u otra bebida para

tragarlo.

Un comprimido de la invención en el que el agente terapéutico es sumanirol, (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-ona, contiene preferiblemente 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 más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg de equivalente de base libre de 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 mg a aproximadamente 3 mg de equivalente de base libre de sumanirol, como base libre o como sal. Si se desea, el sumanirol pueden estar neutralizado sólo parcialmente con ácido de manera que la base libre coexiste con la sal en el comprimido.

Un comprimido de la invención en el que el agente terapéutico es (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg y más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 mg de equivalente de base libre de (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, contiene, 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 equivalente de base libre de (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, como base libre o como sal. Si se desea, la (*R*)-5,6-dihidro-5-

(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, puede estar neutralizada sólo parcialmente con ácido de manera que coexiste la base libre 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 estimulante-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 una cantidad tan baja de agente activo puede mostrar un grado deseado de eficacia; además, se minimiza o está ausente cualquier sabor desagradable resultante de la interacción intraoral con el comprimido.

Los núcleos de comprimidos útiles de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Después, dichos núcleos se recubren con una composición de recubrimiento que comprende goma gelan, como se describe más ampliamente a continuación. El recubrimiento está presente típicamente en una cantidad que representa una ganancia de peso de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, aunque se pueden usar cantidades mayores o menores, si así se desea. Preferiblemente, la goma gelan constituye aproximadamente del 25% al 100%, más preferiblemente aproximadamente del 50% al 100% en peso del recubrimiento.

Se puede usar cualquier goma gelan en la composición de recubrimiento, aunque es preferible usar una goma gelan desacidada como por ejemplo la vendida con la marca comercial Kelcogel™. Opcionalmente, en la composición de recubrimiento puede haber presentes una o más gomas y/o biopolímeros adicionales, por ejemplo alginatos.

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

Los excipientes adicionales presentes en la composición de recubrimiento pueden incluir uno o más agentes de tamponación, típicamente a
10 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/o uno o más agentes dispersantes y/o emulsionantes, típicamente a una concentración de aproximadamente 0,03% a aproximadamente el 3% en peso. Un ejemplo de un
15 agente de tamponación adecuado es citrato sódico. Un ejemplo de un plastificante adecuado es propilenglicol. Un ejemplo de un agente de dispersión o emulsión adecuado es lecitina. También se pueden incluir agentes aromatizantes y colorantes en la composición de recubrimiento, si se desea.

La composición de recubrimiento se puede preparar mediante cualquier
20 procedimiento adecuado que implica disolver la goma gelan y otros excipientes opcionales en el vehículo, preferiblemente agua. El orden de adición no es un factor crítico. El agua se calienta, preferiblemente, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 85°C. La goma gelan y los otros excipientes, si están presentes, se añaden con agitación hasta
25 que todos los ingredientes se dispersan homogéneamente. El líquido de

recubrimiento resultante se mantiene preferiblemente a una temperatura elevada durante la agitación y el procedimiento de pulverización posterior.

Los núcleos de los comprimidos que se van a recubrir se colocan en una aparato de recubrimiento adecuado, por ejemplo un baño de recubrimiento y, preferiblemente, se precalientan 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 un especialista en la técnica optimizará fácilmente. Se continúa pulverizando hasta que se ha aplicado una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfrían preferiblemente a temperatura ambiente, o a aproximadamente de 20°C a aproximadamente 35°C, antes de descargarlos del baño de recubrimiento.

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)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-tione, tiene un núcleo que tiene la siguiente composición:

	Agente activo	0,1-3% del equivalente de base libre
	Manitol	50-90%
20	Sorbitol en polvo	10-40%
	Hidroxipropilcelulosa	0-10%
	Goma xantana	0-5%
	Agente aromatizante	0-0,5%
	Agente colorante	0-0,5%
25	Dióxido de silicio coloidal	0-1%

Estearato de magnesio 0,5-5%

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-
5 dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, tiene un núcleo que tiene la siguiente composición:

	Agente activo	0,1-3% del equivalente de base libre
	Monohidrato de lactosa	50-85%
	Almidón pregelatinizado	10-45%
10	Goma xantana	0-5%
	Agente aromatizante	0-0,5%
	Agente colorante	0-0,5%
	Dióxido de silicio coloidal	0-1%
	Estearato de magnesio	0,5-5%

15 **estando todos los porcentajes en peso.**

Aún 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)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione, tiene un núcleo que tiene la siguiente composición:

20	Agente activo	0,1-3% del equivalente de base libre
	Celulosa microcristalina	30-70%
	Almidón pregelatinizado	25-65%
	Croscarmelosa sódica	0-10%
	Goma xantana	0-5%
25	Agente aromatizante	0-0,5%

Agente colorante	0-0,5%
Dióxido de silicio coloidal	0-1%
Estearato de magnesio	0,5-5%
estando todos los porcentajes en peso.	

5

EJEMPLOS

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

10

Ejemplo 1

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

15

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%
Aroma de canela	0,14%
Aroma de menta	0,04%
Colorante (tono rojo cereza N° 1832, Crompton & Knowles)	0,50%
Estearato de magnesio	2,00%

20

25

El almidón pregelatinizado y el colorante se mezclaron en una mezclador de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Después se superpusieron individualmente los siguientes ingredientes sobre la mezcla resultante en el mezclador de alta cizalla: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica. La mezcla en el mezclador de alta cizalla continuó durante 2 minutos más. Si el colorante aún se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando a 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. La premezcla, junto con los aromatizantes, se añadió al mezclador de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimido lubricado.

La reserva de comprimido lubricado se descargó del mezclador de alta cizalla y se almacenó en envases desecados sellados herméticamente hasta estar preparados para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plano/Plano de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con una ligera curvatura y con las siguientes especificaciones:

20	Peso del comprimido	180 mg
	Dureza	3 - 4 SCU
	Fragilidad	< 0,5%

Ejemplo 2

25 Los comprimidos sublinguales preparados como en el Ejemplo 1 se

recubrieron con un recubrimiento de goma gelan de acuerdo con el siguiente procedimiento:

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

5	Goma gelan (Kelcogel™)	2,00%
	Citrato 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 tiene un contenido en sólidos del 2,73% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y el posterior procedimiento de pulverización.

15 Los comprimidos del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, se colocaron en una bañó 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:

	Temperatura del aire de salida	50-60°C
20	Velocidad del bañó	16 rpm
	Caudal de aire	30-35 cfm (0,84-0,98 m³/minuto)
	Presión del aire de atomización	10 psi (69 kPa)
	Ajuste de la bomba peristáltica	15-20 g/minuto

25 Se continuó pulverizando hasta que se aplicó una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de 1,2%. Los

comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron preferiblemente a 30°C antes de descargarlos del baño de recubrimiento.

Ejemplo 3

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

	Compuesto Z	1,05%
	Manitol, granular	70,00%
	Sorbitol	16,57%
10	Hidroxipropilcelulosa, tipo LH-11	7,00%
	Goma xantana	2,50%
	Dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
	Aroma de canela	0,14%
	Aroma de menta	0,04%
15	Colorante (tono rojo cereza N° 1632, Crompton & Knowles)	0,20%
	Estearato de magnesio	2,00%

- El manitol y el colorante se mezclaron en un mezclador de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Después se
- 20 superpusieron individualmente los siguientes ingredientes sobre la mezcla resultante en el mezclador de alta cizalla: compuesto Z; sorbitol; hidroxipropilcelulosa; goma xantana; dióxido de silicio coloidal. La mezcla en el mezclador de alta cizalla continuó durante 2 minutos más. Si el colorante aún se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó
- 25 mezclando a 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. La premezcla, junto con los aromatizantes, se añadió al mezclador de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimido lubricado.

La reserva de comprimido lubricado se descargó del mezclador de alta cizalla y se almacenó en envases desecados sellados herméticamente hasta estar preparados para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plano/Plano de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con una ligera curvatura y con las siguientes especificaciones:

Peso del comprimido	190 mg
Dureza	3 - 4 SCU
Fragilidad	< 0,5%

15

Ejemplo 4

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

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

Goma gelan (Kelcogel™)	2,00%
Citrato sódico	0,13%
Propilenglicol	0,40%
Lecitina (Lipoid™ LS-100)	0,20%

25

Aromatizante	0,30%
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
5 homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tiene un contenido en sólidos del 3,03% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y el posterior procedimiento de pulverización.

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

	Temperatura del aire de entrada	50-60°C
	Velocidad del baño	16 rpm
	Caudal de aire	30-35 cfm (0,84-0,98 m ³ /minuto)
15	Presión del aire de atomización	10 psi (69 kPa)
	Ajuste de la bomba peristáltica	15-20 g/minuto

Se continuó pulverizando hasta que se aplicó una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de aproximadamente el 1,36%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron a 30°C antes de
20 descargarlos del baño de recubrimiento.

Ejemplo 5

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

	Compuesto Z	0,43%
	Avicel™ pH-101 (celulosa microcristalina)	47,39%
	Almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44,00%
	Croscarmelosa sódica NF	5,00%
5	Dióxido de silicio coloidal NF	0,50%
	Aroma de canela	0,14%
	Aroma de menta	0,04%
	Colorante (tono rojo cereza N° 1632, Crompton & Knowles)	0,50%
	Estearato de magnesio	2,00%

10

El almidón pregelatinizado y el colorante se mezclaron en un mezclador de alta cizalla durante 2 minutos o hasta que se mezclaron homogéneamente. Después se superpusieron individualmente los siguientes ingredientes sobre la mezcla resultante en el mezclador de alta cizalla: compuesto Z; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica. La mezcla en el mezclador de alta cizalla continuó durante 2 minutos más. Si el colorante aún se había dispersado adecuadamente por toda la mezcla resultante, se continuó mezclando a 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. La premezcla, junto con los aromatizantes, se tamizó a mano a través de un tamiz farmacéutico con malla del N° 20, y después se añadió al mezclador de alta cizalla y se mezcló durante 1 minuto para formar una reserva de comprimido lubricado.

25

La reserva de comprimido lubricado se descargó del mezclador de alta

cizalla y se almacenó en envases desecados sellados herméticamente hasta estar preparados para formar comprimidos. Los comprimidos se prepararon por compresión usando una herramienta Plano/Plano de 12/32 pulgadas (aproximadamente 9 mm) con una ligera curvatura y con las siguientes

5 especificaciones:

Peso del comprimido	180 mg
Dureza	3 - 4 SCU
Fragilidad	< 0,8%

10 Ejemplo 6

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

Se preparó un líquido de recubrimiento que tiene la siguiente

15 composición:

Goma gelan (Kelcogel™)	2,00%
Citrato sódico	0,13%
Propilenglicol	0,40%
Lecitina (Lipoid™ LS-100)	0,20%
20 Aroma de canela caliente	0,30%
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
25 homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante que tiene un

contenido en sólidos del 3,03% se mantuvo a una temperatura de 70°C durante la agitación y el posterior procedimiento de pulverización.

Los comprimidos del Ejemplo 5, en una cantidad de 7000 g, se colocaron en un baño de recubrimiento de 24 pulgadas (aproximadamente 600 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:

	Temperatura del aire de salida	48-55°C
10	Velocidad del baño	10-14 rpm, preferiblemente 14 rpm
	Caudal 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
	Ajuste de la bomba peristáltica	15-40 g/minuto/pistola
15		(sistema de pulverización con 2 pistolas)
		preferiblemente 30-40 g/minuto/pistola
	Temperatura lecho de comprimidos	37-50°C,
		preferiblemente aproximadamente 40°C

Se continuó pulverizando hasta que se aplicó una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de aproximadamente el 2,04%. Los comprimidos recubiertos resultantes se enfriaron preferiblemente a 30°C antes de descargarlos del baño de recubrimiento.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo descrito en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo disgregable por vía intraoral y un recubrimiento excipiente adherido al mismo, comprendiendo el recubrimiento goma gelan.
2. Un comprimido farmacéutico que comprende un fármaco en una
10 cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz, teniendo el comprimido un núcleo disgregable por vía intraoral y un recubrimiento adherido al mismo, comprendiendo el recubrimiento goma gelan, y donde prácticamente todo el fármaco se localiza en el núcleo y no está mezclado con la goma gelan.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco se selecciona del grupo constituido por inhibidores de la ECA; agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos; disolventes de alcohol; inhibidores de la aldosa reductasa; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analgésicos (tanto
20 narcóticos como no narcóticos); anestésicos; anorexígenos; antiácidos; antihelmínticos; agentes antiacné; antialérgicos; antiandrógenos; agentes antiangina; agentes antiansiedad; antiarrítmicos; antiasmáticos; agentes antibacterianos y antibióticos; agentes antialopecia y anticalvicie; antiamébicos; anticuerpos; fármacos anticolinérgicos; anticoagulantes y diluyentes de la
25 sangre; fármacos anticolitis; anticonvulsivos; fármacos anticistitis;

antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antidotos;
antieméticos; antiestrógenos; agentes antiflatulencia; agentes antifúngicos;
antígenos; agentes antiglaucoma; antihistamínicos; antihiperactivos;
antihiperlipoproteinémicos; antihipertensores; agentes antihipertiroides;
5 antihipotensores; agentes antihipotiroides; antiinfecciosos; antiinflamatorios
(esteroideos y no esteroideos); agentes antimalaria; agentes antimigraña;
antineoplásicos; agentes antiobesidad; agentes antiparkinsonianos y
antidiscinéticos; agentes antineumonía; agentes antiprotozoarios;
antiprurícticos; antipsoriáticos; antipsicóticos; antipiréticos; antirreumáticos;
10 agentes antiseoretos; medicaciones anti-shock; antiespasmódicos;
antitrombóticos; agentes antitumorales; antitusivos; antiulcerativos; agentes
antivíricos; ansiolíticos; bactericidas; densificadores óseos; broncodilatadores;
bloqueadores del canal de calcio; inhibidores de la anhidrasa carbónica;
cardiotónicos y estimulantes cardiacos; quimioterapéuticos; coleréticos;
15 colinérgicos; medicaciones para el síndrome de fatiga crónica; estimulantes del
SNC; coagulantes; anticonceptivos; medicaciones para fibrosis quística;
descongestionantes; diuréticos; agonistas del receptor de dopamina;
antagonistas del receptor de dopamina; enzimas; estrógenos; expectorantes;
medicaciones para hiperactividad gástrica; glucocorticoides; hemostáticos;
20 inhibidores de HMG CoA reductasa; hormonas; hipnóticos;
inmunomoduladores; inmunosupresores; laxantes; medicamentos para
enfermedades orales y periodontales; mióticos; inhibidores de monoamina
oxidasa; mucolíticos; medicaciones para esclerosis múltiple; relajantes
musculares; midriáticos; antagonistas de narcóticos; antagonistas del receptor
25 de NMDA; oligonucleótidos; fármacos oftálmicos; oxitócicos; péptidos,

polipéptidos y proteínas; polisacáridos; progestógenos; protaglandinas; 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; 5 trombolíticos; tranquilizantes; acidificantes urinarios; medicaciones para incontinencia urinaria; vasodilatadores; vasoprotectores y combinaciones de los mismos.

4. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un fármaco 10 para dejar de fumar.

5. El comprimido de la reivindicación 4 en el que el fármaco para dejar de fumar se selecciona entre el grupo constituido por bupropiona, ibogaina, nicotina y metabolitos de los mismos. 15

6. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un fármaco antibacteriano.

7. El comprimido de la reivindicación 6 en el que el fármaco antibacteriano 20 es una oxazolidinona.

8. El comprimido de la reivindicación 7 en el que la oxazolidinona se selecciona del grupo constituido por eperezolid, linezolid, N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, 25 (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.

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 de 5-HT.
11. El comprimido de la reivindicación 10 en el que el agonista del receptor de 5-HT se selecciona entre el grupo constituido por almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan o zolmitriptan.
12. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es útil para tratar o prevenir un trastorno oftálmico.
13. El comprimido de la reivindicación 12 en el que el fármaco es un agente antiglaucoma o agente para disminuir la presión intraocular.
14. El comprimido de la reivindicación 13 en el que el agente antiglaucoma o agente para disminuir la presión intraocular se selecciona entre el grupo constituido por adrenolona, apraclonidina, brimonidina, dipivefrina, acebutolol, adaprolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxiprenolol, penbutolol,

pindolol, practolol, pronetalol, propanolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol, vaninolol, acetazolamida, dorzolamida, bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostona de isopropilo y combinaciones de los mismos.

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

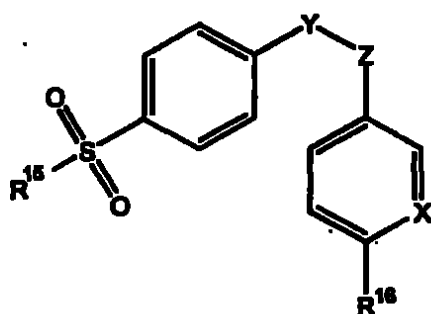
16. El comprimido de la reivindicación 15 en el que el agente analgésico, antipirético o antiinflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por
- 10 aceclofenaco, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, paracetamol, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-
- 15 hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxica, guacilo de amtolmetina, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilon, benzidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida,
- 20 acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clorcortolona,
- 25 clometacina, clonitaceno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, 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, 5 diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialumino, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxaceno, 10 etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitaceno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolido, flunixin, flunoxaprofeno, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina de butilo, fluocortolona, fluoresona, 15 fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednido, fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, 20 salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, 25 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, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprocina, oxicondona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametazona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofeno, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, rofecoxib, salacetamida, salicilina, salicilamida, salicilamida ácido o-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindaco, superóxido dismutasa, suprofenol, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepirac.

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

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



5 en la que R^{15} es un grupo metilo, amino o imido, R^{16} es hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi C_{1-4} , 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 o seis miembros que está no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

10

19. El comprimido de la reivindicación 17 en el que el inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona entre el grupo constituido por celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-
 15 2H-1-benzopirán-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona y las sales de los mismos.

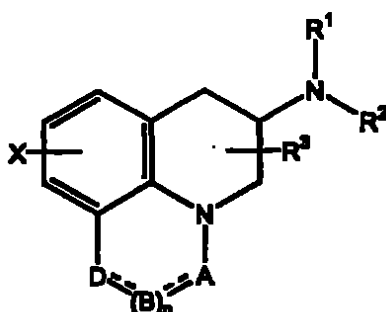
20

20. El comprimido de la reivindicación 2 en el que el fármaco es un agente útil en el 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
5 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_{1-8} , (opcionalmente
sustituido con fenilo), alquenilo o alquinilo C_{3-5} o cicloalquilo C_{3-10} , o donde R^3
10 es como anteriormente y R^1 y R^2 se ciclan con el átomo de nitrógeno unido
para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o
imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo o alcoxi C_{1-8} , CN, carboxamida, carboxilo
o (alquil C_{1-8})carbonilo;

- 15 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 o 1;

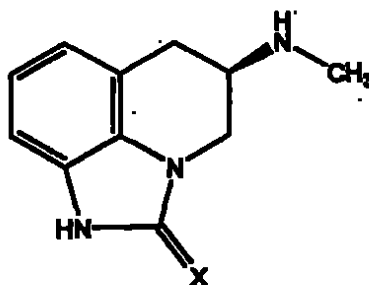
y

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

20

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.

5 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.

10

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

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

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

20

29. El comprimido de la reivindicación 1 en el que el recubrimiento

comprende además al menos un excipiente adicional seleccionado entre el grupo constituido por agentes de tamponación, plastificantes y agentes dispersantes y emulsionantes.

92

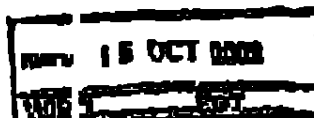
12-07-2004 16:48 VAN-

T-728 P.302/002 F-178

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT



(PCT Article 26 and Rule 70)

(National) Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2003

Applicant or agent's file reference 00092/2/PCT	FOR FURTHER ACTION For Publication of Summary of International Preliminary Examination Report (Form P-1/EP/AN/E)	
International application no. PCT/US 03/ 02836	International filing date (day/month/year) 06/02/2003	Priority date (day/month/year) 07/02/2002
International Patent Classification (IPC) or subclass classification and IFC A61K3/34		
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 26.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims with a drawing which have been prepared and sent with this report and/or priority documents (certificates) sent to the Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- There are also sheets of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

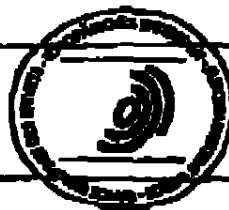
- I ☒ Scope of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-existence of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(3) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, objections and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

EPO - DG 1

24.12.2003

104

Date of completion of the demand 07/08/2003	Date of completion of this report 06/10/2003
Name and mailing address of the EPOA/  European Patent Office P.O. Box 2058 CH-8001 Zurich, Switzerland Tel. (+41-09) 2369-6111, Telex 833000 EPO CH Fax (+41-09) 2369-6145	Authorized officer STEFANIE N Tel. (+41-09) 2369 3328



Form PCT/EP/AN/E (cover sheet) P.302/002 (October 2002)

12-07-2004 53 VAN-

T-730 P.003/003 F-175

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 03/ 03836

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066029 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 9/34 (74) Agents: FORBES, James, C. et al.; Pharmacia Corporation, Global Patent Department, P.O. Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US03/03856
- (22) International Filing Date: 6 February 2003 (06.02.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/355,703 7 February 2002 (07.02.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Global Patent Department, 375 Maryville Centre Drive-5th Floor, Mail Zone 1006, St. Louis, MO 63141 (US).
- (72) Inventors: and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): MARTINO, Alice, C. [US/US]; 6232 Fur Hills Way, Kalamazoo, MI 49009 (US); FIERMAN, Steven, A. [US/US]; 7608 Harvest Lane, Portage, MI 49002 (US); NOACK, Robert, M. [US/US]; 1134 Ingois Drive, S.E., Grand Rapids, MI 49506 (US); BRITTEN, Nancy [US/US]; 4790 Norfolk Circle, Farmington, MI 49024 (US).
- (84) Designated States (regions): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published:
with international search report
- (85) Date of publication of the international search report: 16 October 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/066029 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR MUCOSAL DELIVERY

(57) Abstract: A pharmaceutical tablet is provided comprising an intrinsically disintegratable core and an excipient coating adherent thereto, wherein the coating comprises gelatin gum. The tablet is suitable for intraluminal administration, for example for delivery of a drug contained in the core of the tablet to a subject, at least in part by absorption of the drug via oral mucosa of the subject.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 03/03836

100

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K/34

According to International Patent Classification (IPC) or to MOS subject classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Main document searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than main document classification to the extent that such documents are included in the fields searched

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

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 22769 A (MONSANTO COMPANY) 14 May 1999 (1999-05-14) the whole document & US 6 326 028 B1 4 December 2001 (2001-12-04) cited in the application	1-29
A	WO 95 20377 A (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF OKLAHOMA ET AL.) 3 August 1995 (1995-08-03) page 4, line 26 -page 5, line 8 page 15, line 6 - line 36 page 32, line 13 -page 33, line 19 claims 8,12	1-29
A	EP 0 181 966 A (GIST-BROCADES N.V.) 28 May 1986 (1986-05-28) the whole document	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of part C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categorization of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 July 2003

Date of mailing of the international search report

31/07/2003

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. Box 1
 48 - 3200 HV Maastricht
 Tel: (+31-70) 540-5040, Tel. 01 851 0001
 Fax: (+31-70) 540-5070

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information publication No
PCT/US 03/03836

101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9922769	A	14-05-1999	
		AU 747099 B2	09-05-2002
		AU 1303499 A	24-05-1999
		CA 2307887 A1	14-05-1999
		EP 1032425 A1	06-09-2000
		JP 2001521910 T	13-11-2001
		WO 9922769 A1	14-05-1999
		US 2002176890 A1	28-11-2002
		US 6328028 B1	04-12-2001
		US 6453608 B1	24-09-2002
		US 6395298 B1	28-05-2002
WO 9620377	A	03-08-1996	
		US 5595761 A	21-01-1997
		US 5807576 A	15-09-1998
		AT 185266 T	15-10-1999
		AU 680345 B2	24-07-1997
		AU 1688595 A	15-08-1996
		BG 100749 A	28-02-1997
		BR 9506579 A	16-09-1997
		CA 2181990 A1	03-08-1996
		CN 1139877 A	08-01-1997
		CZ 9602068 A3	11-12-1996
		DE 59512638 D1	11-11-1999
		DE 59512638 T2	08-06-2000
		EP 0743850 A1	27-11-1996
		FI 962989 A	26-07-1996
		HU 74514 A2	28-01-1997
		JP 2802785 B2	07-06-1999
		JP 9511489 T	18-11-1997
		KR 258642 B1	01-08-2000
		NO 963140 A	25-09-1996
		NZ 279674 A	24-02-1997
		PL 315685 A1	26-11-1996
		RU 2151954 C2	20-01-2001
		SG 46962 A1	20-03-1998
		SK 91096 A3	04-06-1997
		WO 9520377 A1	03-08-1996
		US 6207199 B1	27-03-2001
		US 6086337 A	23-05-2000
		US 6187937 B1	13-02-2001
		US 6177104 B1	23-01-2001
		US 5587180 A	24-12-1996
		ZA 9500677 A	08-05-1996
		US 5635210 A	03-06-1997
		US 5776491 A	07-07-1998
EP 181966	A	28-05-1986	
		EP 0181966 A1	28-05-1986
		AT 55902 T	15-09-1990
		DE 3579414 D1	04-10-1990
		DK 820685 A ,B,	14-05-1986
		EP 0181650 A1	21-05-1986
		ES 9000002 A1	16-04-1990
		FI 854411 A ,B,	14-05-1986
		GR 852743 A1	14-03-1986
		JP 1819716 C	27-01-1994
		JP 5029205 B	28-04-1993
		JP 61118317 A	05-06-1986
		PT 81453 A ,B	01-12-1985

50

102

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒
- Descripción de la invención. ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes. ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ☒

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



SUPERINTENDENCIA GENERAL

Radicacion : 04076756 00000000

Folios: 101

Fecha (AMB): 2004-08-06 16:57:26

Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION

Oficio N° 03436

ASUNTO:	Radicación N°	04-76758
	Solicitud internacional	PCT/US2003/03836
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA QUESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____

10 SET. 2004

202057