



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-77266

21 EXPEDIENTE No. 04-77266

54 TITULO TABLETA FARMACÉUTICA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71 SOLICITANTE PHARMACIA CORPORATION

DOMICILIO 777 chesterfield Parkway west,
chesterfield, Missouri 63017-1732 EU A

74 APODERADO CARLOS R. OLARTE

22 BOGOTA, D.C., AGOSTO 09, 2004

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 04877256 00000000 Folios 63
Fecha (AFO) 2004-08-09 17:00:46
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAR
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
S LICITANTE (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 O 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

5
PCT (86)
Solicitud Internacional No PCT/US03/03837 Fecha Febrero 6, 2003
Publicación Internacional No WO 03/066030 Fecha Agosto 14, 2003

6
Título (54) TABLETA FARMACÉUTICA.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/34

Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Febrero 7, 2002	60/355,705

9 Comprobante de pago No 60,562 Fecha Agosto 3, 2004

☒
ANEXOS
☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso Ver expediente No

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

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

☒

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

☒

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

☐

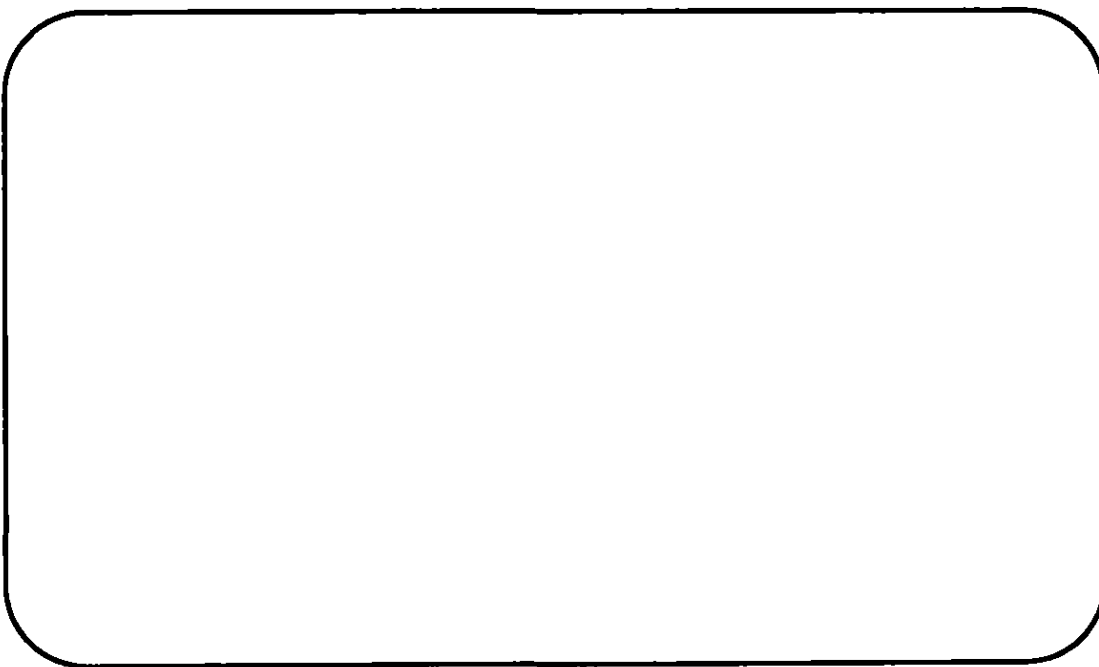
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

☒
FIGURA CARACTERÍSTICA
☒

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/US03/03837

ALICE C MARTINO
6232 Far Hills Way, Kalamazoo, MI 49009
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

ROBERT M NOACK
1134 Iroquois Drive, S E , Grand Rapids, MI 49506
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

STEVEN A PIERMAN
7608 Harvest Lane, Portage, MI 49002
Estados Unidos de America
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

04

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04877266 00000000 Folios: 63
Fecha (AMD): 2004-08-09 17:00:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 89017608-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60 362
FECHA AGOSTO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
FREDERICK TOPRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23290408	02/08/2004	4,607 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	VENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000
		TOTAL :	422 000 00

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)

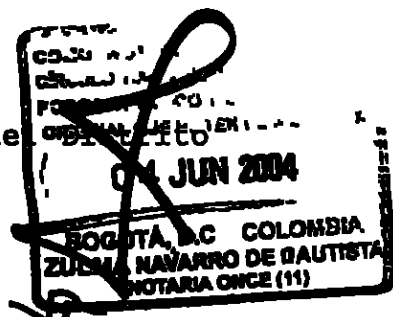
1 País Distrito de Columbia - Estados Unidos de América

El presente documento público

2 Fue firmado por Petrina Thompson

3 Que actuó en su calidad de Notario Público de Distrito de Columbia

4 Lleva el sello del Distrito de Columbia



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C C 80 2/ 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLES / INGLES ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138 DE FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Se certificó

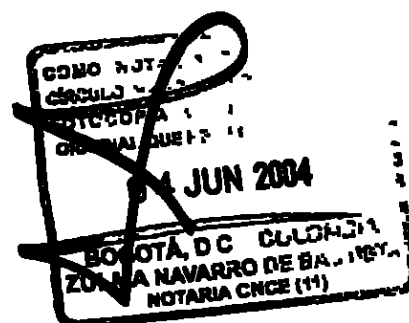
- 5 En Washington, D C
6 El 30 de abril de 2004
7 Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
8 Bajo el Número 125758
9 Aparece Sello del Distrito de Columbia
10 Firmado por Sherryl H Newman, Secretario Distrito de
Columbia

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 - 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

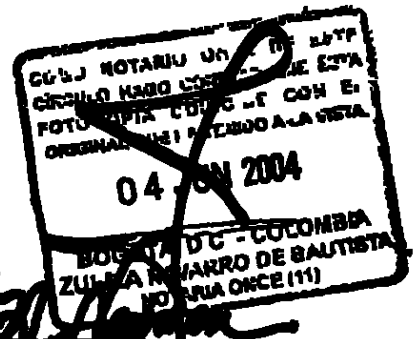
9 Seal/Stamp



10 Signature

Sherryl H. Newman

SHERRYL 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

08

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PHARMACIA CORPORATION

domiciled in

domiciliado en

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 Ralsbeck 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.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, James Ian Ralsbeck 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, destruir 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

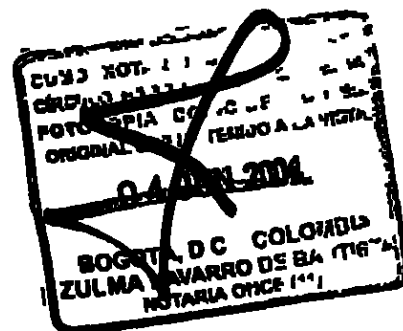
James F. Fullen

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

On this date,

The undersigned Notary Public certifies

1 That

of legal age and domiciled in

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

signed the foregoing document.

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

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

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

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

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.

NOTARY PUBLIC (Signature)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica

1 Que

Grover F Fuller Jr

mayor de edad y domiciliado

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

suscribió el documento que antecede

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

4 Que

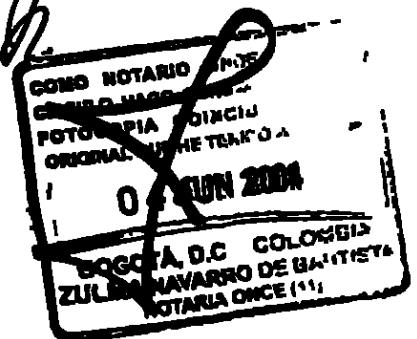
con sede principal ubicada en

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

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.

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

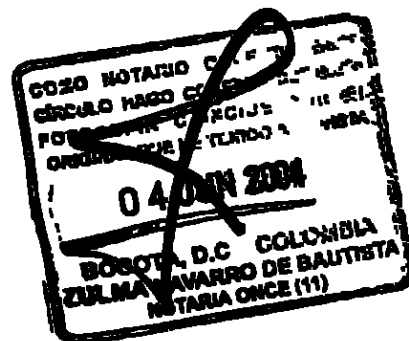
- 1 The document has TWO (2) pages that must be filled out, the Power of Attorney itself and the Notarial Certification that accompanies it.
- 2 Please substitute all of the text highlighted in yellow (and only that text) with the appropriate information (or substitute it with a blank space if filled 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.

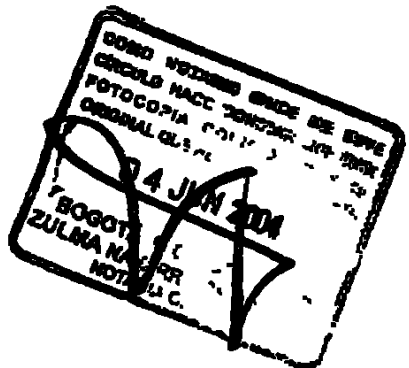


Subscribed & Sworn
before me on 4/30/05
Petrina Thompson

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

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
43004



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08 2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066030 A2

(51) International Patent Classification⁷ A61K 9/34

(21) International Application Number PCT/US03/03837

(22) International Filing Date 6 February 2003 (06 02 2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/355 705 7 February 2002 (07.02.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US) PHARMACIA CORPORATION [US/US] Global Patent Department 575 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 Par Hills Way Kalamazoo, MI 49009 (US); NOACK, Robert M. [US/US] 1134 Iroquois Drive S.E. Grand Rapids, MI 49506 (US); PIERMAN, Steven A. [US/US] 7608 Hurvett Lane Portage, MI 49002 (US)

(74) Agents FORBES, James, C et al Pharmacia Corporation Global Patent Department PO Box 1027 St. Louis, MO 63006 (US)

(81) Designated States (national) 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, EL, 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, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM, KP, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG)

Published

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(44) Title PHARMACEUTICAL TABLET

(57) Abstract A pharmaceutical tablet is provided comprising a core and a coating adherent thereto, wherein (a) the core comprises solid particles of a water soluble dye distributed in a matrix and (b) the coating comprises gellan gum. The tablet is suitable for peroral or intraoral administration for example for delivery of a drug contained in the core of the tablet to a subject. The tablet has a speckled appearance that renders the tablet readily identifiable.

WO 03/066030 A2

PHARMACEUTICAL TABLET

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to orally deliverable pharmaceutical dosage forms, more particularly tablets

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

Tablets are the most common and convenient pharmaceutical dosage form for oral administration of medications. It is an important functional attribute of a tablet that it be readily identifiable by appearance, including by size, shape, surface texture, markings and color. Such ready identifiability is important in minimizing dispensing errors and in enabling patients on multiple medication to distinguish among the drugs they take at different times or frequencies. A vast array of drugs are now formulated as tablets, many of these drugs being formulated at different dosage strengths, and it is therefore becoming ever more important, yet ever more difficult to insure, that any new tablet has unique appearance

15

In particular, the range of readily distinguishable colors available to the formulator of tablets is rather limited. To some extent this problem has been alleviated by use of particolored, bicolored or multicolored tablets. However, a need remains in the art for tablets having unique surface color patterns

In the case of coated tablets, color can be an attribute of the surface coating. For example, a range of opaque pigments are available for incorporation in tablet coating compositions such as those based on ethylcellulose, these pigments tend to impart a solid white or colored appearance to a coated tablet. Alternatively, the surface coating can be clear and transparent, and the color of the coated tablet is controlled by the color of the tablet core underlying the coating

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 01/10406, incorporated herein by reference, discloses compositions said to be suitable for a wide range of routes of administration of sildenafil citrate, including buccal and sublingual routes. Preferred

30

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 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 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 claim is included to a method wherein the drug is delivered by a selection of routes including sublingually.

SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided a pharmaceutical tablet comprising a core and a coating adherent thereto, wherein (a) the core comprises solid particles of a water-soluble dye distributed in a matrix, and (b) the coating comprises gellan gum.

The tablet is particularly suitable for peroral or intraoral administration, for example for delivery of a drug contained in the core of the tablet to a subject, illustratively a human subject. The term "peroral" herein refers to administration via the mouth involving swallowing of the tablet without substantial prior disintegration of the tablet in the mouth, so that absorption of the drug typically occurs in the gastrointestinal tract. The term "intraoral" herein refers to administration by placement of the tablet in the mouth of the subject, where the tablet disintegrates and/or dissolves, so that absorption of the drug typically occurs at least in part via the oral mucosa. For intraoral administration, the tablet can be placed in or on any part of the mouth, but placement of the tablet in the sublingual or buccal spaces is preferred.

The tablet can alternatively be dissolved or dispersed in a liquid vehicle, preferably water, and swallowed as a draft.

Tablets of the invention have an unusual speckled appearance. Without being bound by theory, it is believed that during the process of coating the core with an aqueous coating composition comprising gellan gum, dye particles in contact with the coating composition partially dissolve, causing color to "bleed" into the coating at the locus of each such particle. The color then becomes fixed as the coating dries. The speckled pattern is accentuated and rendered even more attractive or elegant by a high gloss surface texture contributed by the gellan gum. As described more fully hereinbelow, many variants of the speckled pattern characteristic of tablets of the invention are possible and practicable, adding a new option to the formulator seeking to prepare a readily identifiable tablet.

As a further advantage, the speckled pattern of tablets of the invention can obscure any small areas of discoloration that can sometimes result from variation in process conditions.

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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 peroral or intraoral administration.

For example, a 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, anthelmintics, antiacne agents, anti-allergics, antiandrogens, antianginal agents, anti-anxiety agents, antiarrhythmics, antiasthmatics, antibacterial agents and antibiotics, antialopecia and antibaldness agents, antiamebiasis, antibodies, anticholinergic drugs, anticoagulants and blood thinners, anticolitis drugs, anticonvulsants, anticystitis drugs, antidepressants, antidiabetic agents, antidiarrheals, antidiuretics, antidotes, antiemetics, antiestrogens, antifatulents, 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 antidyskmetics, antipneumonia agents, antiprotozoal agents, antipruritics, antipsoriatics, antipsychotics, antipyretics, antirheumatics, antisecretory agents, anti-shock medications, antispasmodics, antithrombotics, antitumor agents, antitussives, antulceratives, antiviral agents, anxiolytics, bactericidins, bone densifiers, bronchodilators, calcium channel blockers, carbonic anhydrase inhibitors, cardiotonics and heart stimulants, chemotherapeutics, choleretics, cholergics, 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, motics, 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

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

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, normcotinine, nicotine N-oxide, cotinine N-oxide, 3-hydroxycotinine and 5-hydroxycotinine), ibogaine, bupropion and

metabolites thereof (e.g., the erythro- and threo-ammo alcohols of bupropion, the erythro-ammo diol of bupropion and hydroxybupropion), lobeine, selegiline, risperidone and its 9-hydroxy metabolite, desmethylselegiline, 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, nalmeferine, ketamine, hexamethonium, pentolinum, dihydro- β -erythroidine, crysodine, d-tubocurarine, pempidine, chlorisondamine, amantadine, hetero-oxy alkanamines, benzyldene- and cinnamylidene-anabasmes, azamdole-ethylamine derivatives, N-(pyridinylmethyl)-heterocyclylideneamines 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, demeclocycline, doxycycline, erythromycin, gentamicin, lincomycin, linezolid, mafexide, 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
 5 antimigraine agent. Illustratively such an agent is an alkylxanthine, for example
 caffeine, a dopamine D₂ receptor agonist, for example alpropride or lisuride, a
 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
 10 ergotamine or dihydroergotamine, or a vasomodulator, for example dotarizine,
 fonazine or lomerizine

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
 15 selected from the classes listed above

Alternatively or in addition, such an ophthalmic drug can illustratively be an
 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,
 20 bufetolol, bufuralol, buntrolol, bumolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol,
 dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol,
 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}
 25 analogs such as bimatoprost, latanoprost, travoprost and unoprostone isopropyl

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

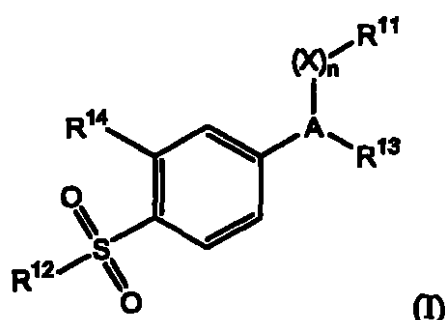
Alternatively or in addition, such an ophthalmic drug can illustratively be an
 anti-inflammatory agent, for example an NSAID, more preferably a selective COX-2
 30 inhibitory drug, for example selected from those listed below

In another embodiment a drug contained in the core of the tablet is an
 analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent, e.g., aceclofenac, acemetacin,

- e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid (aspirin), *S*-adenosylmethionine, alclufenac, alclometasone, alfentanil, algestone, allylprodine, aluminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amcinonide, amfenac, amnochlothenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylol, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, antolmetin guacil, amileridine, antipyrine, antrafenine, apazone, beclomethasone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bismoprofen, 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, chlorobutanol, chloroprednisone, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cinmetacin, cinnamadol, chdanac, clobetasol, clocortolone, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codeme, codeme methyl bromide, codeme phosphate, codeme sulfate, cortisone, cortivazol, cropropamide, crotethamide, deflazacort, desomorphine, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexoadrol, dextromoramide, dezocine, diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpramide, diflorasone, diflucortolone, diflumsal, difluprednate, dihydrocodeme, dihydrocodemone enol acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol, dimpheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, diprocetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, enoxolone, 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, flucloromide, flufenamic acid, flumethasone, flunisolide, flumxin, flunoxaprofen, fluocinolone acetamide, 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, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoladol, isomethadone,

- isonixtin, isoxepac, isoxicam, ketobermidone, ketoprofen, ketorolac, *p*-lactophenetide, lefetamne, levorphanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, mazipredone, meclofenamic acid, medrysone, mefenamic acid, meperidine, meprednisone, meptazmol, mesalamine, metazocine, methadone,
- 5 methotrimeprazine, methylprednisolone, metiazinic acid, metofoline, metopon, mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceme, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone,
- 10 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,
- 15 phenylramidol, piketoprofen, pimmodine, pipebuzone, piperylone, pirofen, pirazolac, pirtramide, piroxicam, pranoprofen, prednicarbate, prednisolone, prednisone, prednival, prednylidene, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinc acid, proxazole, ramufenazone, remifentanyl, rimazolium methylsulfate, rofecoxib, salacetamide, salicin,
- 20 salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, simetride, sufentanil, sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, temidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid, tiaramide, tilidine, timoridine, tixocortol, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, triamcinolone, tropesin, valdecocixib, viminol,
- 25 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 (I)



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,

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, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfanyl, halo, alkoxy and alkylthio,

R¹² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl,

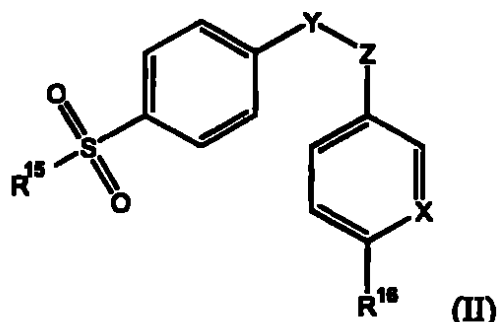
R¹³ is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkylloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, 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-arylaminoalkyl, N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-

arylammoalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, ammosulfonyl, alkylammosulfonyl, N-arylammosulfonyl, arylsulfonyl and N-alkyl-N-arylammosulfonyl, R^{13} being optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, ammo, alkylammo, arylammo, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio, and

R^{14} is selected from hydrido and halo

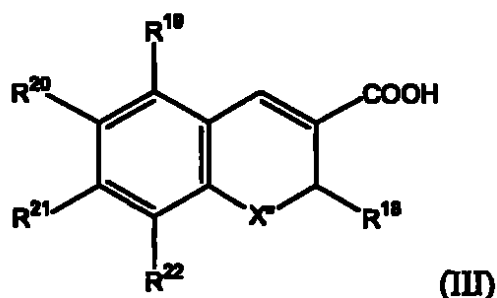
In a preferred composition according to the present embodiment the selective

COX-2 inhibitory drug is a compound having the formula (II)



where R^{15} is a methyl, ammo 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 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 (III)



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 dialkylammosulfonyl, lower alkylammosulfonyl, lower aralkylammosulfonyl, lower heteroaralkylammosulfonyl, or 5- or 6- membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, and R²¹ and R²² are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or aryl.

A particularly useful compound of formula (III) 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-arylamnophenylacetic acid or derivative thereof. Particularly useful compounds of this class are 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroamino)phenylacetic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

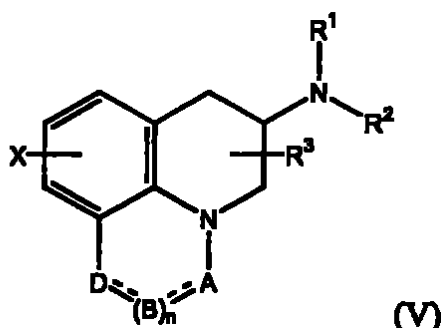
Illustratively, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone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

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 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 formula (V) 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 (V) below.

In illustrative compositions a drug useful for example in treatment of Parkinson's disease or sexual dysfunction is present in the core of the tablet and is a

compound of formula (V)



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, 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

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

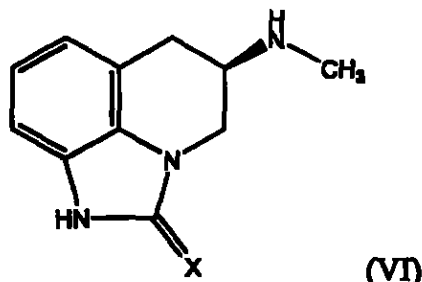
Pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (V) include without restriction salts of the following acids hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, methanesulfonic, phosphoric, nitric, benzoic, citric, tartaric, fumaric and maleic acids, and mono- and dicarboxylic acids of formula $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ and $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ where n is 0 to 4, for example malonic acid

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

Compounds of formula (V) 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 (V) are those disclosed generically or

specifically in U S Patent No 5,273,975 to Moon *et al* Especially preferred compounds are those of formula (VI)



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

5 Tablet cores useful according to the invention can be prepared by any suitable process known in the art. A core according to the invention comprises a matrix wherein are distributed solid particles of a water-soluble dye. Any suitable excipient or excipients can form the matrix. For peroral tablets the matrix typically comprises a diluent or carrier, for example lactose and/or starch, and can further comprise
10 additional excipients such as binders, disintegrants, wetting agents, *etc*. For intraoral tablets the matrix typically comprises a water-soluble sugar, for example mannitol and/or maltose. If a drug is present in the core, the drug, too, is distributed in the matrix.

 The ultimate appearance of the tablet depends in part upon the selection of
15 water-soluble dye and the number and size of the solid particles of the dye. For example, relatively large particles will tend to produce a speckled pattern having larger blocks of color than will be produced by smaller particles, and a relatively large number of particles will tend to produce a speckled pattern where the color covers a greater portion of the tablet surface than will be produced by fewer particles. A more
20 water-soluble dye will tend to produce larger and/or less discrete blocks of color than will be produced by a less water-soluble dye.

 Optionally solid particles of more than one water-soluble dye can be present in the core, contributing a bicolored or multicolored speckled appearance to the tablet.

 The core is coated with a coating composition comprising gellan gum, as more
25 fully described below. The coating is typically present 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.

Preferably the coating is an excipient coating. 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 the coating of a tablet of the invention, but this is generally minimal. Thus a drug substance, if present in the tablet, is largely confined to the core where it is not commingled with gellan gum.

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.

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.

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 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 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 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.

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 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.

Coating and cooling conditions can also affect the precise color pattern of the finished tablet. For example, if coating is done at lower temperatures and/or if cooling occurs slowly, so that the solid dye particles in the core are exposed to water for a longer period of time, a speckled pattern with larger blocks of color will typically result.

An illustrative sublingual tablet of the invention containing as active agent a salt, e.g., the maleate salt, of sumatriptan or (R)-5,6-dihydro-5-(methoxymethyl)-4H-imidazo[4,5-b]quinoline-2(1H)-thione has a core having the following composition.

15	active agent	0.1–3% free base equivalent
	mannitol	50–90%
	powdered sorbitol	10–40%
	hydroxypropylcellulose	0–10%
	xanthan gum	0–5%
20	flavoring agent	0–0.5%
	water-soluble dye	0–0.5%
	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 sumatriptan or (R)-5,6-dihydro-5-(methoxymethyl)-4H-imidazo[4,5-b]quinoline-2(1H)-thione has a core having the following composition.

	active agent	0.1–3% free base equivalent
	lactose monohydrate	50–85%
30	pregelatinized starch	10–45%
	xanthan gum	0–5%
	flavoring agent	0–0.5%

water-soluble dye	0-0.5%
colloidal silicon dioxide	0-1%
magnesium stearate	0.5-5%

all percentages being by weight

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

	active agent	0.1-3% free base equivalent
10	microcrystalline cellulose	30-70%
	pregelatinized starch	25-65%
	croscarmellose sodium	0-10%
	xanthan gum	0-5%
	flavoring agent	0-0.5%
15	water-soluble dye	0-0.5%
	colloidal silicon dioxide	0-1%
	magnesium stearate	0.5-5%

all percentages being by weight

EXAMPLES

20 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-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*b*]-quinoline-2(1H)-thione, maleate salt. All percentages are by weight unless otherwise indicated.

Example 1

25 A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition

	compound Z	1.11%
	Avicel™ PH-101 (microcrystalline cellulose)	46.71%
	Starch 1500 of Colorcon (pregelatinized starch)	44.00%
30	croscarmellose sodium NF	5.00%
	colloidal silicon dioxide NF	0.50%

cinnamon flavor	0.14%
mint flavor	0.04%
dye (cherry shade #1632, Crompton & Knowles)	0.50%
magnesium stearate	2.00%

5 Pregelatinized starch and dye 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 the high-shear mixer was resumed for a further 2 minutes. If the dye was not

10 adequately dispersed throughout the resulting mixture, mixing continued in 1 minute increments until good dispersion of dye 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.

15 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) Plam/Plam tooling with slight curvature to the following specifications:

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

Example 2

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

25 A coating liquid having the following composition was prepared:

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

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 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

5 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)
10 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.

The tablets had an attractive high gloss appearance with cherry red speckles

15 Example 3

A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition

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

Mannitol and dye were blended in a high-shear mixer for 2 minutes or until homogeneously mixed. The following ingredients were then individually layered over
30 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 dye was not adequately

dispersed throughout the resulting mixture, mixing continued in 1 minute increments until good dispersion of dye 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
5 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) Plan/Plan tooling with slight curvature to the following specifications:

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

Example 4

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

A coating liquid having the following composition was prepared:

	gellan gum (Kelcogel™)	2.00%
	sodium citrate	0.13%
	propylene glycol	0.40%
20	lecithin (Lipoid™ LS-100)	0.20%
	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
25 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 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:

30	outlet air temperature	50-60°C
	pan speed	16 rpm
	air flow	30-35 cfm (0.84-0.98 m³/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

5 30°C prior to discharge from the coating pan.

The tablets had an attractive high gloss appearance with cherry red speckles.

Example 5

A sublingual tablet formulation was prepared having the following composition:

10	compound Z	0.43%
	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%
15	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
20 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
25 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 through a #20 mesh pharmaceutical screen, then added to the high-shear mixer and mixed for 1 minute to form a lubricated tablet stock.

30 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) Flat/Flat

tooling with slight curvature to the following specifications

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

5 **Example 6**

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%
10	sodium citrate	0.13%
	propylene glycol	0.40%
	lecithin (Lipoid™ LS-100)	0.20%
	hot cinnamon flavor	0.30%
	deionized water	96.97%

15 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.

20 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
	pan speed	10–14 rpm, preferably 14 rpm
	air flow	300–400 cfm (8.5–11.3 m ³ /minute)
25	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
	tablet bed temp	37–50°C, preferably about 40°C

30 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.

The tablets had an attractive high gloss appearance with cherry red speckles

WHAT IS CLAIMED IS

- 1 A pharmaceutical tablet comprising a core and a coating adherent thereto,
 wherein (a) the core comprises solid particles of a water-soluble dye distributed
 in a matrix, and (b) the coating comprises gellan gum.
- 5 2 The tablet of Claim 1 having a speckled surface appearance
- 3 3 The tablet of Claim 1 wherein the core comprises a drug in a therapeutically
 and/or prophylactically effective amount
- 4 4 The tablet of Claim 3 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, antihistamines, 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 antidyskmetics,
 antipneumonia agents, antiprotozoal agents, antipruritics, antipsoriasis,
 antipsychotics, antipyretics, antirheumatics, antisecretory agents, anti-shock
 medications, antispasmodics, antithrombotics, antitumor agents, antitussives,
 antulceratives, 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, motics, monoamine oxidase inhibitors, mucolytics, multiple sclerosis medications, muscle relaxants, mydratics, 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.

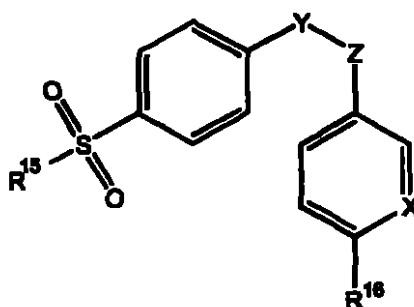
- 5 The tablet of Claim 3 wherein the drug is a smoking cessation drug
- 15 6 The tablet of Claim 5 wherein the smoking cessation drug is selected from bupropion, ibogaine, nicotine and metabolites thereof
- 7 The tablet of Claim 3 wherein the drug is an antibacterial drug
- 8 The tablet of Claim 7 wherein the antibacterial drug is an oxazolidinone
- 9 The tablet of Claim 8 wherein the oxazolidinone is selected from eperezolid, lmezolid, 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
- 20 10 The tablet of Claim 3 wherein the drug is an antimigraine agent
- 25 11 The tablet of Claim 10 wherein the antimigraine agent is a 5-HT receptor agonist
- 12 The tablet of Claim 11 wherein the 5-HT receptor agonist is selected from the group consisting of almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan or zolmitriptan
- 13 The tablet of Claim 3 wherein the drug is useful in treating or preventing an

ophthalmic disorder

- 14 The tablet of Claim 13 wherein the drug is an antiglaucoma or intraocular pressure lowering agent
- 15 The tablet of Claim 14 wherein the antiglaucoma or intraocular pressure lowering agent is selected from the group consisting of adrenalone, apraclonidine, bromonidine, dipivefrin, acebutolol, adaprolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, cetamolol, dexpropanolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nifenalol, oxyprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol, vanmolol, acetazolamide, dorzolamide, bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostone isopropyl and combinations thereof
- 16 The tablet of Claim 3 wherein the drug is an analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent
- 15 17 The tablet of Claim 16 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, algestone, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), aminonide, amfenac, amnochlothenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylion, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, amproxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antrafenine, apazone, beclomethasone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bismoprofen, 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, chlorobutanol, chloroprednisone, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cimetacin, cinnadol, chdanac, clobetasol, clocortolone, clometacin, clonitazene, clonixm, clopirac, cloprednol, clove, codeine, codeine methyl

bromide, codeme phosphate, codeme sulfate, cortisone, cortivazol,
 cropropamide, crotethamide, deflazacort, desomorphine, desonide,
 desoximetasone, dexamethasone, dexoxadrol, dextromoramide, dezocine,
 diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpiramide, diflorasone,
 5 diflucortolone, diflunisal, difluprednate, dihydrocodeme, dihydrocodemone enol
 acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol,
 dimnepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone,
 diprocetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, enoxolone,
 epirizole, eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene,
 10 ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene,
 etoricoxib, eugenol, felbmac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen,
 fentanyl, fentiazac, fepradmol, feprazone, floctafenine, fluazacort, flucoronide,
 flufenamic acid, flumethasone, flunisolide, flunixin, flunoxaprofen, fluocimolone
 acetamide, fluocimamide, fluocortin butyl, fluocortolone, fluoresone,
 15 fluorometholone, fluperolone, flupirtine, fluprednidene, fluprednisolone,
 fluproquazone, flurandrenolide, flurbiprofen, formocortol, fosfosal, gentisic acid,
 glafenine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, halcmonide,
 halometasone, haloprednone, hydrocodone, hydrocortamate, hydrocortisone,
 hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole
 20 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,
 25 methotrimeprazine, methylprednisolone, metiazinic acid, metofoline, metopon,
 mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride,
 morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine,
 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceme, nefopam, ncomorphine, nfenazone,
 niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol,
 30 normethadone, normorphine, norpipanone, olsalazine, opium, oxaceprol,
 oxametacine, oxaprozin, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone,
 papaveretum, paramethasone, paranyline, parecoxib, parsalimide, pentazocine,

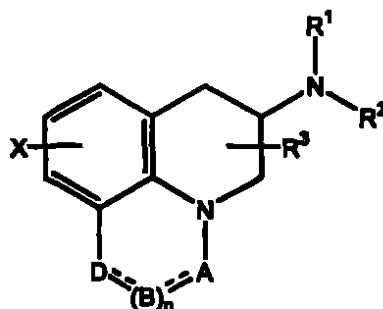
- perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine hydrochloride, phenocoli, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenylramdol, piketoprofen, pimmidine, pipebuzone, piperylone, pirofen, pirazolac, pirtramide, piroxicam, pranoprofen, prednicarbate, prednisolone, prednisone, prednival, prednylidene, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinc acid, proxazole, ramifenazone, remifentanyl, rimazolium metilsulfate, rofecoxib, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, simetidine, sufentanyl, sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolmobutazone, tiaprofemic acid, tiaramide, tiidine, timoridine, tixocortol, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, triamcinolone, tropesin, valdecoxib, viminol, xenbucm, ximoprofen, zaltoprofen and zomepirac
- 15 18 The tablet of Claim 16 wherein the analgesic, antipyretic or anti-inflammatory agent is a selective COX-2 inhibitory drug
- 19 The tablet of Claim 18 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 oxo, halo, methyl or halomethyl groups
- 25 20 The tablet of Claim 18 wherein the selective COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib,

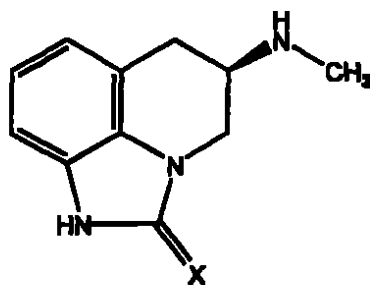
etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazimone and salts thereof

- 5 21 The tablet of Claim 3 wherein the drug is an agent useful in treatment and/or prevention of sexual dysfunction.
- 22 The tablet of Claim 21 wherein the agent is selected from the group consisting of PDE5 inhibitors, cyclic AMP activators, α -adrenergic antagonists and dopaminergic agonists
- 10 23 The tablet of Claim 21 wherein the agent is a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

- 15 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,
- 20 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,
- 25 24 The tablet of Claim 21 wherein the agent is a compound of formula



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

25 The tablet of Claim 1 that is suitable for peroral administration.

26 The tablet of Claim 1 that is suitable for intraoral administration.

5 27 The tablet of Claim 1 wherein the coating is present in an amount representing a weight gain of about 0.1% to about 5%

28 The tablet of Claim 1 wherein the gellan gum constitutes about 25% to 100% by weight of the coating

10 29 The tablet of Claim 1 wherein the gellan gum constitutes about 50% to 100% by weight of the coating

30 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

TABLETA FARMACÉUTICA

CAMPO DEL INVENTO

5

El presente invento se relaciona con formas de dosificación farmacéuticas de administración oral, más particularmente tabletas

FUNDAMENTO DEL INVENTO

10

Las tabletas son la forma mas comun y conveniente de dosificación farmacéutica para administración oral de medicamentos. Es un atributo funcional importante de una tableta ser facilmente identificable mediante apariencia, incluyendo tamaño, forma, textura de superficie, marcas y color. Tal grado de identificación fácil es importante para minimizar errores de dispensación y permitir a pacientes con multiples medicaciones, distinguir entre los fármacos que toman en diferentes momentos o frecuencias. Un vasto conjunto de fármacos son ahora formulados como tabletas, muchos de estos fármacos son formulados a diferentes concentraciones de dosificación, y por lo tanto se está volviendo aun más importante, aunque aun más difícil, asegurar que cualquier tableta nueva tenga una apariencia única.

20

En particular, el rango de colores, facilmente distinguibles, disponible para el formulador de tabletas es bastante limitado. En alguna medida este problema ha sido superado mediante el uso de tabletas particolores, bicolores o multicolores. Sin embargo, existe una necesidad en el estado de la técnica, ofrecer tabletas que tengan patrones de color de superficie unicos.

25

En el caso de tabletas recubiertas, el color puede ser un atributo del recubrimiento de superficie. Por ejemplo, un rango de pigmentos opacos está disponible para su incorporacion en composiciones de recubrimiento de tabletas tales como aquellos basados en etilcelulosa, estos pigmentos tienden a impartir una apariencia blanca sólida o coloreada a la tableta recubierta. Alternativamente, el recubrimiento de superficie puede ser claro y transparente, y el color de la tableta recubierta es controlado mediante el color del nucleo de la tableta que yace por debajo del recubrimiento.

30

La Patente U S No 6 326 028 otorgada a Nivaggioli, incorporada en la presente como referencia, divulga un recubrimiento de tableta que comprende goma de gelana Tal recubrimiento es útil para tabletas de administración oral, y para proporcionar beneficios en apariencia, identificación, sensación en boca, producción reducida de polvo, estabilidad, color y/o
5 facilidad de deglución

La publicación de patente internacional No WO 01/10406, incorporada en la presente como referencia, divulga composiciones apropiadas para un amplio rango de rutas de administración de citrato de sildenafil, incluyendo rutas bucales o sublinguales Las composiciones preferidas divulgadas comprenden una solución, gel, semisólido, suspensión,
10 dispositivo de dosis medida, película o parche transdérmico Se indica que tales composiciones pueden incluir un sistema de gelación, por ejemplo goma de gelana entre 0.5% y 10%

La publicación de patente internacional No WO 02/05820, incorporada en la presente como referencia, divulga formas de dosificación de película que comprenden citrato de sildenafil Estas formas de dosificación son preparadas mezclando una dispersión sólida de citrato de sildenafil y un azúcar soluble en agua con un hidrocoloide y opcionalmente otros ingredientes, y
15 se dice que ante colocación sobre una superficie mucosa, forman un recubrimiento que subsecuentemente se desintegra y se disuelve para liberar el sildenafil La sal de sodio de gelana se encuentra entre los hidrocoloides conocidos por su utilidad en tales formas de dosificación de película

La Patente No 6 291 506 otorgada a Levin, incorporada en la presente como referencia, divulga que el fármaco oftálmico carvedilol puede ser formulado para administración ocular suspendiendo éste en un agente tal como la goma de gelana lo cual aumentaría el tiempo de contacto corneano con el fármaco Otros modos de liberación posibles para el fármaco son contemplados en la presente Se incluye una reivindicación para un método en donde el fármaco
20 es administrado mediante una selección de vías incluyendo la sublingual

RESUMEN DEL INVENTO

Se proporciona ahora una tableta farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento adherente al mismo, en donde (a) el núcleo comprende partículas sólidas de un tinte soluble en agua distribuido en una matriz, y (b) el recubrimiento comprende goma de
30 gelana

La tableta es particularmente apropiada para administración peroral o intraoral, por ejemplo para liberación de un fármaco contenido dentro del núcleo de la tableta a un sujeto, ilustrativamente un sujeto humano. El término "peroral" en la presente se refiere a administración vía oral involucrando deglución de la tableta sin desintegración previa substancial de la tableta en la boca, de manera que la absorción del fármaco típicamente ocurre en el tracto gastrointestinal. El término "intraoral" en la presente se refiere a administración mediante colocación de la tableta en la boca del sujeto, donde la tableta se desintegra y/o disuelve, de manera que la absorción del fármaco ocurre típicamente al menos en parte a través de la mucosa oral. Para administración intraoral, la tableta se puede colocar en o sobre cualquier parte de la boca, pero se prefiere la colocación de la tableta en los espacios sublinguales o bucales.

Alternativamente la tableta se puede disolver o dispersar en un vehículo líquido, preferiblemente agua, e ingerir como una poción.

Las tabletas del invento tienen una apariencia jaspeada inusual. Sin ser limitados por la teoría, se cree que durante el proceso de recubrimiento del núcleo con una composición acuosa de recubrimiento que comprende goma gelante, las partículas de tinte en contacto con la composición de recubrimiento parcialmente se disuelven, causando que el color se destiña dentro del recubrimiento en el sitio en cada una de tales partículas. El color luego se fija a medida que el recubrimiento se seca. El patrón jaspeado es accentuado y se hace aun más atractivo o elegante mediante una textura de superficie de alto brillo aportada por la goma de gelatina. Como se describe a continuación, muchas variantes del patrón jaspeado característico de las tabletas del invento son posibles y realizables, dándole una nueva opción al formulador para que busque preparar una tableta fácilmente identificable.

Como una ventaja adicional, el patrón jaspeado de tabletas del invento puede oscurecer algunas áreas pequeñas de decoloración que pueden algunas veces resultar de la variación en condiciones del proceso.

Otras características, ventajas y beneficios del invento serán manifiestos a partir de la siguiente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Una tableta del invento puede ser una tableta placebo, es decir, que no contiene fármaco u otro agente activo en el núcleo de la misma. Preferiblemente una tableta del invento contiene en

el núcleo una cantidad terapéutica y/o profilácticamente útil de un fármaco, mas preferiblemente un fármaco que es ventajosamente liberado mediante administración peroral o intraoral

Por ejemplo, un fármaco presente en el núcleo de una tableta del invento puede ser seleccionado a partir de las siguientes clases ilustrativas: inhibidores ACE, agonistas α -

- 5 adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos (bloqueadores β), disuasivos del alcohol, inhibidores de la aldosa reductasa, antagonistas de aldosterona, aminoácidos, anabólicos, analgésicos (narcóticos y no narcóticos), anestésicos, anoréxicos, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiacné, antialérgicos, antiandrógenos, agentes anti-angina, agentes anti-ansiedad, antiarrítmicos, antiasmáticos, agentes
- 10 antibacterianos y antibióticos, agentes antialopécicos y anticalvicio, antiamebianos, anticuerpos, fármacos anticolinérgicos, anticoagulantes y espesantes de sangre, fármacos anticolitis, anticonvulsivos, fármacos anticistitis, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, antidiabéticos, antídotos, antieméticos, antiestrógenos, antiflatulentos, agentes antimicóticos, antígenos, agentes antiglaucoma, antihistamínicos, antihiperactivos, antihiperlipoproteinémi-
15 cos, antihipertensivos, agentes antihipertiroides, antihipotensivos, agentes antihipotiroides, antiinfecciosos, anti-inflamatorios (esteroidales y no esteroidales), agentes anti-paludismo, agentes antimigraña, antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiparkinsonianos y antidiscinéticos, agentes antipneumonia, agentes antiprotozoarios, antipruríticos, antipsoriasis, antipsicóticos, antipiréticos, antirreumáticos, agentes antisecretores, medicamentos anti-choque
20 antiespasmódicos, antitrombóticos, agentes antitumorales, antitusivos, antitúberculosis, agentes antivirales, ansiolíticos, bactericidas, densificadores óseos, broncodilatadores, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la anhidrasa carbónica, cardiotónicos y estimulantes cardíacos, quimioterapéuticos, coleréticos, colinérgicos, medicamentos de síndrome de fatiga crónica, estimulantes CNS, coagulantes, contraceptivos, medicamentos para fibrosis quística,
25 descongestionantes, diuréticos, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de los receptores de dopamina, enzimas, estrógenos, expectorantes, medicamentos de hiperactividad gástrica, glucocorticoides, hemostáticos, inhibidores de la HMG CoA reductasa, hormonas, hipnóticos, inmunomoduladores, inmunosupresores, laxativos, medicamentos para enfermedades orales y periodontales, mióticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, mucolíticos,
30 medicamentos de esclerosis múltiple, relajantes musculares, midriáticos, antagonistas narcóticos, antagonistas de receptores NMDA, oligonucleótidos, fármacos oftálmicos, oxitócicos, péptidos,

polipéptidos y proteínas, polisacáridos, progestógenos, prostaglandinas, inhibidores de la proteasa, estimulantes respiratorios, sedantes, inhibidores de absorción de serotonina, hormonas sexuales incluyendo andrógenos, fármacos para la cesación tabáquica, relajantes de músculos lisos, estimulantes de músculos lisos, trombolíticos, tranquilizantes, acidificantes urinarios, medicamentos para incontinencia urinaria, vasodilatadores, vasoprotectores, y combinaciones de los mismos

Se entiende que cualquier referencia en la presente a un compuesto farmacológico particular incluye tautómeros, estereoisómeros, sales y profármacos de ese compuesto y no es específico a cualquier forma de estado sólido del fármaco

En una realización un fármaco contenido en el núcleo de la tableta es un fármaco para la cesación tabáquica, por ejemplo nicotina, un metabolito de nicotina o una ayuda no nicotínica para la cesación tabáquica tal como bupropiona o ibogaina.

De manera ilustrativa, un fármaco para la cesación tabáquica se puede seleccionar de nicotina y metabolitos del mismo (ej , cotinina, norcotinina, normicotina, N-óxido de nicotina, N-óxido de cotinina, 3-hidroxicotinina, y 5-hidroxicotinina), iboganina, bupropiona y metabolitos de los mismos (ej , los eritro y treo-amino alcoholes de la bupropiona, el eritro-aminodiol de la bupropiona e hidroxibupropiona), lobelina, selegilina, risperidona y su metabolito 9-hidroxilo, desmetilselegilina, y derivados de piridina sustituidos (ej , 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazolidina, 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-imidazotizol y análogos de los mismos), mecamilamina, desipramina, fluoxetina, ropinirol, trimetafan, cansilato de trimetafan, doxepina, 2-(3-clorofenil)-3,5-trimetil-2-morfolinol, ansiolíticos (ej , isovaleramida), γ -vinil GABA (GVG), epibatidina y derivados de los mismos, 7-azabicyclo-[2,2,1]-heptano y compuestos de heptano, naltrexona, nalmefeno, cetamina, hexametonio, pentolinio, dihidro- β -eritroidina, crisodina, d-tubocuranina, pempidina, clorisondamina, amantadina, hetero-oxi alcanosaminas, anabasinas de bencilideno y cinamilideno, derivados de azaindol-etilamina, N-(piridinilmetil)-heterocicilidenaminas y antagonistas de los receptores NK-1 (ej , 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]diazocin-8-ona

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo de la tableta es un fármaco antibacteriano. De manera ilustrativa tal fármaco puede ser un antibiótico, por ejemplo un aminoglicósido, anfenicol, ansamicina, carbapenemo, cefalosporina, cefamicina, monobactamo, oxacefemo, penicilina, lincosamida, macrolido, polipeptido o tetraciclina, o un antibacteriano

sintético, por ejemplo 2,4-diaminopirimidina, nitrofurán, oxazolidinona, quinolona o análogo del mismo, sulfonamida o sulfona. Los antibacterianos actualmente preferidos incluyen los siguientes ejemplos ilustrativos: amicacina, azitromicina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefiazidina, ceftizoxima, ceftriaxona, cloranfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, domeclociclina,

5 doxiciclina, eritromicina, gentamicina, lincomicina, linezolid, mafenida, metaciclina, minociclina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, pirimicina, polimicina 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 de la tableta es una oxazolidinona, por ejemplo seleccionada de (S)-N-[[3-
10 [3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (epererozid), (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)tiófen-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, hidrocloreto de (S)-N-[[3-[5-(4-piridil)pirid-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida
15 oxazolidinil]metil]acetamida

En otra realización un fármaco contenido en el núcleo de la tableta es un agente antimigraña. De manera ilustrativa tal agente es una alquilxantina, por ejemplo cafeína, un agonista del receptor de la dopamina D2, por ejemplo alpiroprida o lisurida, un modulador del receptor GABA, por ejemplo ganaxolona, un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT),
20 HT), por ejemplo almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán o zolmitriptán, 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 de la tableta es útil para tratar o prevenir un trastorno oftálmico.

25 De manera ilustrativa tal fármaco oftálmico puede ser un antibacteriano, por ejemplo seleccionado de las clases listadas anteriormente.

Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ser ilustrativamente un agente antiglaucoma, o agente reductor de la presión intraocular, tal como (a) un agonista α -adrenérgico o simpatomimético, ej., adrenolona, apraclonidina, brimonidina o dipivefrina, (b) un bloqueador
30 β -adrenérgico, ej., 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, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol o vaninolol, (c) un inhibidor de la anhidrasa carbónica, ej , acetozolamida o dorzolamida, o (d) una prostaglandina o análogo de la misma, ej , análogos de PGT2 α tales como bimatoprost, latanoprost e isopropilo de unoprostona

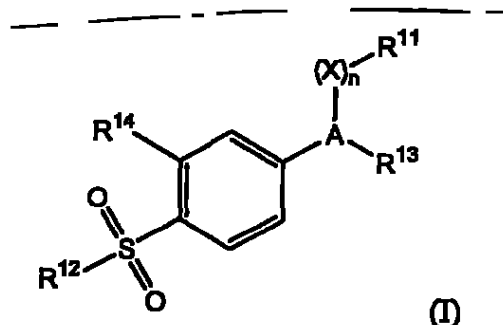
Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ilustrativamente ser un miotico, ej , carbacol, fisostigmina o pilocarpina

Alternativamente o además, tal fármaco oftálmico puede ilustrativamente ser un agente antiinflamatorio, por ejemplo un NSAID, más preferiblemente un fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2, por ejemplo seleccionado de la siguiente lista

En otra realización un fármaco contenido en el nucleo de la tableta es un analgésico, antipirético o agente antiinflamatorio, ej aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, acido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, ameinodina, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutirico, 2-amino-4-picolina, aminopropilon, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxícam, amtolmetin guacil, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, bencipiperilon, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucolome, budesonida, bufexamaco, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clavo, codeína, mentilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoxadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, difluclocortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltianbuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epinzol, eptazocina, etersalato, etenzamida,

etoheptazina, etoxazeno, etilmetilumbuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno,
 etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo,
 fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico,
 flumetazona, flunisolida, flunixinina, flunoxaprofeno, acetonida de fluocinolona, fluocinonida,
 5 fluocortin-butil, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednidenol,
 fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortol, fosfosol, ácido
 gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometazona,
 haloprednolona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina,
 ibutenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac,
 10 isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, p-
 lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lomoxicam, acetilsalicilato de lisina,
 mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona,
 meptazinol, mesalamina, metazocina, meladona, metotrimoprazina, metiprednisolona, ácido
 metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, hidrocloreto de
 15 morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, morfina, nabumetona, nalpufina, salicilato
 de 1-naftilo, naproxen, narceína, nefopam, nicomorfina, difenazona, ácido niflúmico, nimesulida,
 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina,
 opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaverol,
 parametazona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona,
 20 fenazocina, hidrocloreto de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato
 de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piktoprofeno, piminodina, pipebuzona,
 pipenolona, piprofeno, pirazolac, pirtramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato,
 prednisolona, prednisona, prednival, prednildeno, proglumetacina, proheptazina, promedol,
 propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol,
 25 ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolol, rofecoxib, salacetamida, salicina,
 salicilamida, ácido o-acético de salicilamida, ácido salicílico, ácido salicílsulfúrico, salsalato,
 salverina, simetrida, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, dismutasa de superóxido, suprofeno,
 suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandina, tazolinobutazona, ácido
 tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tiroridina, tuxocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol,
 30 triancinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, o
 zomepirac

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



o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es un sustituyente seleccionado de heterociclilo no saturado o parcialmente no saturado y anillos carboxíclicos no saturados o parcialmente no saturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado de grupos pirazolilo, furanolilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenonilo y piridazinonilo,

X es O, S ó CH₂,
n es 0 ó 1,

R11 es al menos un sustituyente seleccionado entre heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y arilo, y es ocasionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfínilo, halo, alcoxilo y alquiltio,

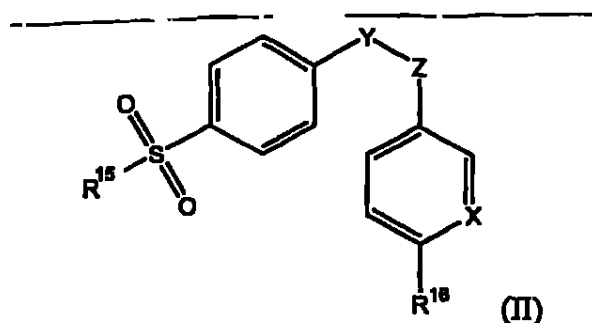
R12 es metilo, amino o aminocarbonilalquilo,

R13 es uno o más radicales seleccionados de hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo,

N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, arloxilo, aralcoxilo, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, y N-alquil-N-arilaminosulfonilo, R13 siendo opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o mas radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxilo y alquiltio, y

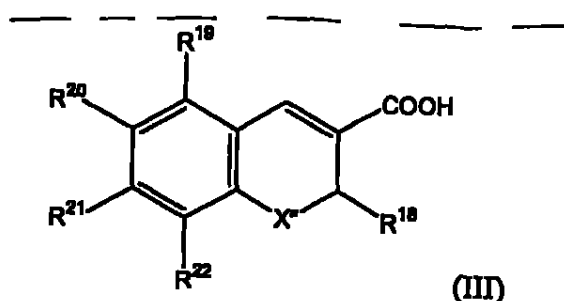
R14 es seleccionado entre hidrido y halo

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



donde R15 es un grupo metilo, amino o imida, R16 es hidrógeno o un grupo alquiloC1-4 o alcoxilo, X es N o CR17 donde R17 es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes a un anillo de 5 a 6 miembros que es no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Anillos preferidos de cinco a seis miembros son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol, y piridina sustituidos en no más de una posición

En otra composición preferida segun la presente realización, el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un compuesto con la fórmula (III)



o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X" es O, S o alquilo N-menor; R18 es haloalquilo inferior, R19 es hidrógeno o halógeno, R20 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o haloalcoxilo, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior,

- 5 heteroaralquilaminosulfonilo inferior, o un heterociclosulfonilo de cinco a seis miembros que contiene nitrógeno, y R21 y R22 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o arilo

Un compuesto particularmente útil de la fórmula (III) es el ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirran-3-carboxílico. En aún otra composición preferida según la
10 presente realización, el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un ácido 5-alquil-2-amilaminofenilacético o derivado del mismo. Compuestos particularmente útiles de ésta clase son el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

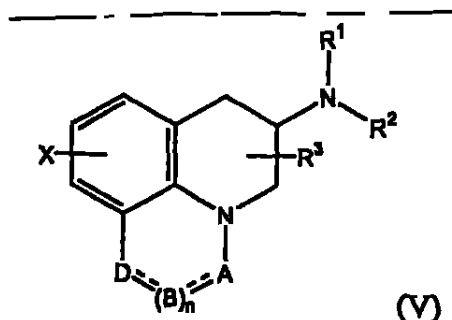
De manera ilustrativa, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib,
15 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido de (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona y sales de los mismos son útiles en las composiciones del invento.

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

En otra realización, un fármaco contenido en el núcleo de la tableta es útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual en hombres y mujeres. Tal fármaco puede
ilustrativamente ser (a) un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (ODE5), ej., sildenafil, tadalafilo
25 vardenafil, (b) un inhibidor de la fosfodiesterasa del GMP cíclico, (c) un activador AMP cíclico, (d) un antagonista α -adrenérgico, ej., fentolamina o yobimbina, o (e) un agonista dopaminérgico, ej., apomorfina. Tal fármaco puede ser un compuesto de la fórmula (V) a continuación.

Alternativamente, un fármaco contenido en el núcleo de la tableta puede ser otro fármaco útil en el tratamiento y/o prevención de disfunción sexual. Como otra alternativa, el fármaco contenido
30 en el núcleo de la tableta puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de disfunción sexual pero es diferente al compuesto de la fórmula (V) a continuación.

En composiciones ilustrativas un fármaco útil por ejemplo en el tratamiento de enfermedad de Parkinson o disfunción sexual esta presente en el nucleo de la tableta y es un compuesto de la fórmula (V)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y son H, alquilo C1-6 (fenilo opcionalmente sustituido), alqueno C3-5 o alquino o cicloalquilo C3-10, o donde R3 es como antes y R1 y R2 son ciclados con el átomo de N adjunto para formar los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo,

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C1-6 o alcoxilo, CN, carboxamida, carboxilo o (alquilo C1-6)carbonilo,

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

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

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

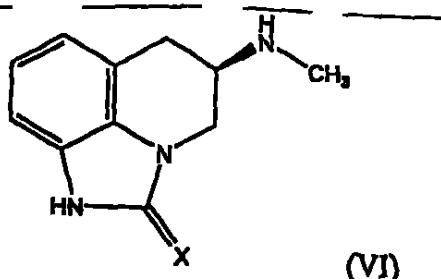
Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (V) incluyen sin restricción sales de los siguientes ácidos: clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, metanosulfónico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, fumárico y maléico, y ácidos mono- y dicarboxílicos de la fórmula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

Sales particularmente preferidas son la sal de hidrocloreuro y la sal de malato, es decir sal (Z)-2-butenodisato

Los compuestos de la fórmula (V) y sus sales se pueden preparar mediante procesos conocidos *per se* incluyendo procesos descritos en la literatura de patentes citada en la presente.

Sin embargo, el presente invento no está restringido por el proceso utilizado o preparar el agente terapéutico

Compuestos preferidos de la formula (V) son aquellos divulgados generalmente o específicamente en la Patente U S No 5 273 975 otorgada a Moon Compuestos especialmente preferidos son aquellos de la formula (VI)



en donde X es O o S, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los núcleos de tabletas útiles según el invento se pueden preparar mediante cualquier proceso apropiado conocido en el estado de la técnica. Un núcleo según el invento comprende una matriz en donde se encuentran partículas sólidas distribuidas de un tinte soluble en agua. Cualquier excipiente o excipientes apropiados pueden formar la matriz. Para tabletas perorales la matriz típicamente comprende un diluyente o vehículo, por ejemplo lactosa y/o almidón, y puede además comprender excipientes adicionales tales como aglomerantes, desintegrantes, agentes humectantes, etc. Para tabletas intraorales la matriz típicamente comprende un azúcar soluble en agua, por ejemplo manitol y/o maltosa. Si existe un fármaco presente en el núcleo, el fármaco, también es distribuido en la matriz.

La apariencia final de la tableta depende en parte de la selección del tinte soluble en agua y el número y tamaño de las partículas sólidas del tinte. Por ejemplo, las partículas relativamente grandes tienden a producir un patrón jaspeado con bloques mayores de color que el producido por partículas más pequeñas, y un número de partículas relativamente grande tiende a producir un patrón jaspeado donde el color cubre una mayor porción de la superficie de la tableta en comparación con el producido por partículas más pequeñas. Un tinte más soluble en agua tiende a producir bloques más grandes y/o menos discretos de color en comparación con los producidos por un tinte menos soluble en agua.

Opcionalmente, partículas sólidas de mas de un tinte soluble en agua pueden estar presentes en el núcleo, contribuyendo a una apariencia jaspeada bicolor o multicolor de la tableta

El nucleo es recubierto con una composición de recubrimiento que comprende goma de gelana, como se describe a continuación. El recubrimiento típicamente está presente en una cantidad que representa una ganancia de peso de aproximadamente 0.1% a 5% aproximadamente, pero cantidades mayores o menores se pueden utilizar si se desea. Preferiblemente la goma de gelana constituye aproximadamente 25% a 100%, más preferiblemente 50% a 100%, por peso del recubrimiento.

Preferiblemente el recubrimiento es un recubrimiento excipiente. Un "recubrimiento excipiente" en la presente es un recubrimiento que consta de, al menos en el momento de la aplicación del recubrimiento al nucleo, solamente de materiales excipientes, es decir, sustancialmente no hay fármaco presente en el mismo. Se entiende que durante la fabricación y almacenamiento alguna migración de una sustancia farmacológica puede potencialmente ocurrir desde el núcleo hacia el recubrimiento de la tableta del invento, pero esta generalmente es mínima. Por lo tanto una sustancia farmacológica, si está presente en la tableta, es ampliamente confinada al nucleo donde no es mezclada con la goma de gelana.

Se puede utilizar cualquier goma de gelana en la composición de recubrimiento, pero es preferible utilizar una goma de gelana desacidada tal como aquella comercializada bajo la marca Kelcogel™. Opcionalmente una o más gomas adicionales y/o biopolímeros, por ejemplo alginatos, pueden estar presentes en la composición de recubrimiento.

La composición de recubrimiento comprende un vehículo atomizable, preferiblemente agua, que tiene disuelta o dispersa en el mismo una goma de gelana y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Preferiblemente la composición de recubrimiento tiene una concentración de sólidos total entre 1% y 10% aproximadamente por peso, y una concentración de goma de gelana entre 1% y 5% aproximadamente por peso.

Excipientes adicionales presentes en la composición de recubrimiento pueden incluir uno o más agentes amortiguadores, típicamente a una concentración entre 0.03% y 3% aproximadamente por peso, uno o más plastificantes, típicamente a una concentración entre 0.03% y 3% por peso, y/o uno o más agentes de dispersión y/o emulsificación, típicamente a una concentración entre 0.03% y 3% aproximadamente por peso. Un ejemplo de un agente amortiguador apropiado es citrato de sodio. Un ejemplo de un plastificante apropiado es glicol de

propileno Un ejemplo de un agente de dispersión o emulsificación apropiado es lecitina. También se pueden incluir agentes saborizantes en la composición de recubrimiento si se desea.

La composición de recubrimiento se puede preparar mediante cualquier proceso apropiado involucrando la disolución de la goma de gelana y otros excipientes óptimos en el vehículo, preferiblemente agua. El orden de adición no es crítico. El agua preferiblemente es calentada, por ejemplo a una temperatura entre 55°C y 85°C aproximadamente. La goma de gelana y otros excipientes, si están presentes, son agregados con agitación hasta que todos los ingredientes son dispersados homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante es preferiblemente mantenido a una temperatura elevada durante la agitación y subsecuente proceso de atomización.

Los núcleos de tabletas a ser recubiertos son colocados en un aparato de recubrimiento adecuado, por ejemplo una bandeja de recubrimiento, y son preferiblemente precalentados a una temperatura de lecho entre 50 y 70°C aproximadamente. El líquido de recubrimiento es atomizado sobre las tabletas bajo condiciones que serán fácilmente optimizadas por alguien con experiencia en el estado de la técnica. La atomización continua hasta que una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso entre 0.1% y 5% aproximadamente haya sido aplicada. Las tabletas recubiertas resultantes son preferiblemente enfriadas hasta temperatura ambiente, o entre 20°C y 35°C aproximadamente, antes de descargarlas de la bandeja de recubrimiento.

Las condiciones de recubrimiento y enfriamiento también pueden afectar el patrón de color preciso de la tableta terminada. Por ejemplo, si el recubrimiento es realizado a temperaturas inferiores y/o si el recubrimiento ocurre lentamente, de manera que las partículas de tinta sólidas en el núcleo son expuestas a agua durante un periodo mayor de tiempo, típicamente se producirá un patrón jaspeado con bloques más grandes de color.

Una tableta sublingual ilustrativa del invento conteniendo como agente activo una sal, ej., la sal de maleato, de sumatriptán o (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-f]-quinolina-2(1H)-tióna tiene un núcleo con la siguiente composición:

Agente activo	0.1-3% equivalente de base libre
Manitol	50-90%
Sorbitol en polvo	10-40%
Hidroxipropilcelulosa	0-10%

	Goma de xantana	0-5%
	Agente saborizante	0-0 5%
	Tinte soluble en agua	0-0 5%
	Dióxido de silicio coloidal	0-1%
5	Estearato de magnesio	0 5-5%

todos los porcentajes por peso

Otra tableta sublingual ilustrativa del invento conteniendo como agente activo una sal, ej , sal de maleato, de sumanirol o (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tione tiene un nucleo con la siguiente composición

10	Agente activo	0 1-3% equivalente de base libre
	Monohidrato de lactosa	50-85%
	Almidon pregelatinizado	10-45%
	Goma de xantana	0-58%
	Agente saborizante	0-0 5%

15 todos los porcentajes por peso

Aun otra tableta sublingual ilustrativa del invento que contiene como agente activo una sal, ej , la sal de maleato, de sumanirol o (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tione tiene un nucleo con la siguiente composición

	Agente activo	0 1-3% equivalente de base libre
20	Celulosa microcristalina	30-70%
	Almidón pregelatinizado	25-65%
	Sodio de croscarmelosa	0-10%
	Goma de xantana	0-5%
	Agente saborizante	0-0 5%
25	Tinte soluble en agua	0-0 5%
	Dióxido de silicio coloidal	0-1%
	Estearato de magnesio	0 5-5%

todos los porcentajes por peso

30

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos del presente invento pero no se deben considerar como limitantes. En estos ejemplos el "compuesto Z" se refiere a (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tione, sal de maleato. Todos los porcentajes son por peso a menos que se indique lo contrario.

5

Ejemplo 1

Una formulación de tableta sublingual fue preparada con la siguiente composición:

Compuesto Z	1.11%
Avicel™ PH-101 (celulosa microcristalina)	46.71%
Almidón 1500 de Colorcon (almidón pregelatinizado)	44.00%
Croscarmelosa	5.00%

10

El almidón pregelatinizado y el tinte fueron mezclados en un mezclador de alto corte durante 2 minutos hasta lograr homogeneidad. Los siguientes ingredientes fueron luego individualmente agregados en capas sobre la mezcla resultante en el mezclador de alto corte: compuesto Z, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, sodio de croscarmelosa. Se continuó el mezclado en el mezclador durante 2 minutos más. Si el tinte no estaba adecuadamente disperso a través de toda la mezcla resultante, el mezclado continuó en incrementos de 1 minuto hasta observar una buena dispersión del tinte. Una pequeña porción de la mezcla fue luego removida y mezclada a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de magnesio. Esta premezcla, junto con los sabores, se agregaron al mezclador de alto corte y se mezclaron durante 1 minuto para formar un stock de tabletas lubricado.

15

20

El stock de tabletas lubricado fue descargado del mezclador de alto corte y se almacenó en contenedores desecados herméticamente sellados hasta estar listo para el entabletado. Las tabletas fueron preparadas mediante compresión utilizando una herramienta liso/liso de aproximadamente 9 mm con curvatura leve a las siguientes especificaciones:

25

peso de tabletas	180 mg
dureza	3-4 SCU
friabilidad	<0.5%

5 **Ejemplo 2**

Las tabletas sublinguales preparadas como en el ejemplo 1 fueron recubiertas con recubrimiento de goma de gelana según el siguiente procedimiento

Se preparó un líquido de recubrimiento con la siguiente composición

10	Goma de gelana (Kelcogel™)	2.00%
	Citrato de sodio	0.13%
	Glicol de propileno	0.40%
	Lecitina	0.20%
	Agua desionizada	97.27%

15

Agua desionizada fue calentada a 70°C. Los otros ingredientes fueron agregados con agitación hasta que todos los ingredientes fueron dispersados homogéneamente. El líquido de recubrimiento resultante con un contenido de sólidos de 2.73% fue mantenido a una temperatura de 70°C durante la agitación y subsiguiente procedimiento de atomización.

20 Las tabletas del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, fueron colocadas en una bandeja de recubrimiento de 300 mm y precalentadas hasta una temperatura de lecho de 60°C. El líquido de recubrimiento fue atomizado sobre las tabletas bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de aire de salida	50-60°C
Velocidad de bandeja	16 rpm
Flujo de aire	30-35 cfm (0.84-0.98 m ³ /minuto)
Presión de aire atomizante	10 psi (69 kPa)
Configuración de bomba peristáltica	15-20 g/minuto

25 La atomización continuó hasta que una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de 1.2% fue aplicada. Las tabletas recubiertas resultantes fueron enfriadas hasta 30°C antes de descargarlas de la bandeja de recubrimiento.

Las tabletas tuvieron una apariencia atractiva de alto brillo con manchas rojo cereza

Ejemplo 3

5 Se preparó una formulación de tabletas sublinguales con la siguiente composición

Compuesto Z	1.05%
Manitol, granular	70.00%
Sorbitol	16.57%
Hidroxipropilcelulosa, tipo LH-11	7.00%
Goma de xantana	2.50%
Dióxido de silicio coloidal NF	0.50%
Sabor de canela	0.14%
Sabor de menta	0.04%
Tinte (cherry shade #1632 (tono cereza), Crompton & Knowles	0.20%
Estearato de magnesio	2.00%

El manitol y el tinte fueron mezclados en un mezclador de alto corte durante 2 minutos o hasta obtener homogeneidad. Los siguientes ingredientes fueron luego individualmente agregados en capas sobre la mezcla resultante en un mezclador de alto corte: compuesto Z, sorbitol, hidroxipropilcelulosa, goma de xantana, dióxido de silicio coloidal. Se continuó el 10 mezclado en el mezclador durante 2 minutos más. Si el tinte no estaba adecuadamente disperso a través de toda la mezcla resultante, el mezclado continuó en incrementos de 1 minuto hasta observar una buena dispersión del tinte. Una pequeña porción de la mezcla fue luego removida y mezclada a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de 15 magnesio. Esta premezcla, junto con los sabores, se agregaron al mezclador de alto corte y se mezclaron durante 1 minuto para formar un stock de tabletas lubricado.

El stock de tabletas lubricado fue descargado del mezclador de alto corte y se almacenó en contenedores desecados herméticamente sellados hasta estar listo para entabletado. Las 20 tabletas fueron preparadas mediante compresión utilizando una herramienta liso/liso de aproximadamente 9 mm con curvatura leve a las siguientes especificaciones:

peso de tabletas	180 mg
dureza	3-4 SCU
friabilidad	<0.5%

5

Ejemplo 4

Tabletas sublinguales preparadas como en el Ejemplo 3 fueron recubiertas con recubrimiento de goma de gelana segun el siguiente procedimiento

10

Se preparó un liquido de recubrimiento con la siguiente composición

Goma de gelana (Kelcogel™)	2.00%
Citrato de sodio	0.13%
Glicol de propileno	0.40%
Lecitina (Lipoid™ LS-100)	0.20%
Sabor	0.30%
Agua desionizada	96.97%

Se calentó agua desionizada a 70°C. Se agregaron otros ingredientes con agitación hasta que todos los ingredientes fueron homogéneamente dispersados. El líquido de recubrimiento resultante con un contenido de sólidos de 3.03% fue mantenido a una temperatura de 70°C

15

durante la agitación y el subsiguiente procedimiento de atomización

Las tabletas del Ejemplo 1, en una cantidad de 700 g, fueron colocadas en una bandeja de recubrimiento (aproximadamente 300 mm) y precalentadas hasta una temperatura de lecho de 60°V. El liquido de recubrimiento fue atomizado sobre las tabletas bajo las siguientes condiciones

20

Temperatura de salida de aire	50-60°C
Velocidad de bandeja	16 rpm
Flujo de aire	30-35 cfm (0.84-0.98 m ³ /minuto)
presión de aire atomizante	10 psi

25

configuración de bomba peristáltica	15-20
-------------------------------------	-------

g/minuto

La atomización continuó hasta que una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de 1.36% fue aplicada. Las tabletas revestidas resultantes fueron enfriadas a 30°C antes de descargarlas de la bandeja de recubrimiento.

Las tabletas tuvieron una apariencia atractiva de alto brillo con manchas rojo cereza.

Ejemplo 5

10

Se preparó una formulación de tabletas con la siguiente composición:

Compuesto Z	0.43%
Avicel™ PH-101 (celulosa microcristalina)	47.39%
Almidón 1500 de Coloreon (almidón pregelatinizado)	44.00%
Sodio de croscarmelosa NF	5.00%
Dióxido de silicio coloidal NF	0.50%
Sabor de canela	0.14%
Sabor de menta	0.04%
Color (cherry shade #1632 (tono cereza), Crompton & Knowles)	0.50%
Estearato de magnesio	2.00%

El almidón pregelatinizado y el color fueron mezclados en un mezclador de alto corte durante 2 minutos o hasta obtener homogeneidad. Los siguientes ingredientes fueron luego individualmente agregados en capas sobre la mezcla resultante en el mezclador de alto corte: compuesto Z, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, sodio de croscarmelosa. Se continuó el mezclado en el mezclador durante 2 minutos más. Si el color no estaba adecuadamente disperso a través de toda la mezcla resultante, el mezclado continuó en incrementos de 1 minuto hasta observar una buena dispersión del color. Una pequeña porción de la mezcla fue luego removida y mezclada a mano con estearato de magnesio para formar una premezcla de estearato de magnesio. Esta premezcla, junto con los sabores, fueron tamizados a

mano a través de un tamiz farmaceutico con malla #20, luego se agregaron al mezclador de alto corte y se mezclaron durante 1 minuto para formar un stock de tabletas lubricado

El stock de tabletas lubricado fue descargado del mezclador de alto corte y se almacenó en contenedores desecados herméticamente sellados hasta estar listo para el entabletado Las

5 tabletas fueron preparadas mediante compresión utilizando una herramienta liso/liso de aproximadamente 9 mm con curvatura leve a las siguientes especificaciones

peso de tabletas	180 mg
dureza	3 5-4 SCU
friabilidad	<0 8%

10

Ejemplo 6

Las tabletas sublinguales preparadas como en el Ejemplo 5 fueron recubiertas con un recubrimiento de goma de gelana segun el siguiente procedimiento

15 Se preparó un liquido de recubrimiento con la siguiente composicion

Goma de gelana (Kelcogel™)	2 00%
Citrato de sodio	0 13%
Glicol de propileno	0 40%
Lecitina (Lipiod™ LS-100)	0 20%
Sabor de canela caliente	0 30%
Agua desionizada	96 97%

Se calento agua desionizada a 70°C Se agregaron los otros ingredientes con agitación hasta que todos los ingredientes fueron homogéneamente dispersados El líquido de recubrimiento resultante con un contenido de sólidos de 3 03% fue mantenido a una temperatura

20 de 70°C durante la agitación y el subsiguiente procedimiento de atomizacion

Las tabletas del Ejemplo 5, en una cantidad de 7000 g, fueron colocadas en una bandeja de recubrimiento de aproximadamente 600 mm y precalentadas hasta una temperatura de lecho de 60°C El liquido de recubrimiento fue atomizado sobre las tabletas bajo las siguientes condiciones

25

Temperatura de aire de salida	48-55°C
Velocidad de bandeja	10-14 rpm, preferiblemente 14 rpm
Flujo de aire	300-400 cfm (8 5-11 3 m3/minuto)
Presión de aire atomizante	20-35 psi (138-242 kPa), preferiblemente 20 psi aproximadamente
Configuración de bomba peristáltica	15-40 g/minuto/pistola (sistema de atomización de doble pistola), preferiblemente 30-40 g/minuto/pistola
Temperatura de lecho de tabletas	37-50°C, preferiblemente 40°C aproximadamente

La atomización continuó hasta que una cantidad de solución de recubrimiento equivalente a una ganancia de peso de 2 04% fue aplicada Las tabletas revestidas resultantes fueron enfriadas a 30°C antes de descargarlas de la bandeja de recubrimiento

5

Las tabletas tuvieron una apariencia atractiva de alto brillo con manchas rojo cereza

LO QUE SE REIVINDICA ES

- 1 Una tableta farmacéutica que comprende un nucleo y un recubrimiento adherente al mismo, en
5 donde (a) el nucleo comprende particulas sólidas de un tinte soluble en agua distribuido en una matriz, y (b) el recubrimiento comprende goma de gelatina
- 2 La tableta de la reivindicación 1 que tiene una apariencia de superficie jaspeada
- 10 3 La tableta de la reivindicación 1 en donde el nucleo comprende un farmaco en una cantidad terapeutica y/o profilácticamente efectiva
- 4 La tableta de la reivindicación 3 en donde el farmaco es seleccionado del grupo que consta de
15 inhibidores ACE, agonistas α -adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos (bloqueadores β), disuasivos de alcohol, inhibidores de la aldosa reductasa, antagonistas de aldosterona, aminoácidos, anabólicos, analgésicos (narcóticos y no narcóticos), anestésicos, anoréxicos, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiacné, antialérgicos, antiandrógenos, agentes anti-angina, agentes antiangustia, antiaritmicos,
20 antiasmáticos, agentes antibacterianos y antibióticos, agentes antialopécicos y anticalvicie, antiambiáticos, anticuerpos, fármacos anticolinérgicos, anticoagulantes y espesantes de sangre, fármacos anticolitis, anticonvulsivos, fármacos anticistitis, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, antidiabéticos, antidotos, antieméticos, antiestrógenos, antiflatulentos, agentes antimicóticos, antígenos, agentes antiglaucoma, antihistaminicos, antihiperactivos, antihiperlipoproteínémicos, antihipertensivos, agentes antihipertiroides,
25 antihipotensivos, agentes antihipotiroides, antiinfecciosos, anti-inflamatorios (esteroidales y no esteroidales), agentes anti-paludismo, agentes antimigraña, antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiparkinsonianos y antidiscléticos, agentes antineumonia, agentes antiprotozoarios, antipruríticos, antipsoriatos, antipsicóticos, antipiréticos, antireumáticos, agentes antisecretorios, medicamentos anti-choque, antiespasmódicos, antitrombóticos, agentes
30 antitumorales, antitusivos, antiulcerativos, agentes antivirales, ansiolíticos, bactericidas, densificadores óseos, broncodilatadores, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la

anhidrasa carbónica, cardiotónicos y estimulantes cardiacos, quimioterapéuticos, coleróticos, colinérgicos, medicamentos de síndrome de fatiga crónica, estimulantes CNS, coagulantes, preservativos, medicamentos para fibrosis quística, descongestionantes, diuréticos, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de los receptores de dopamina, enzimas, estrógenos, expectorantes, medicamentos de hiperactividad gástrica, glucocorticoides, hemostáticos, inhibidores de la HMG CoA reductasa, hormonas, hipnóticos, inmunomoduladores, inmunosupresores, laxativos, medicamentos para enfermedades orales y periodontales, mióticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, mucolíticos, medicamentos de esclerosis múltiple, relajantes musculares, midriáticos, antagonistas narcóticos, antagonistas de receptores NMDA, oligonucleótidos, fármacos oftálmicos, oxitocicos, péptidos, polipéptidos y proteínas, polisacáridos, progestógenos, prostaglandinas, inhibidores de la proteasa, estimulantes respiratorios, sedativos, inhibidores de absorción de serotonina, hormonas sexuales incluyendo andrógenos, fármacos para la cesación tabáquica, relajantes de músculos lisos, estimulantes de músculos lisos, trombolíticos, tranquilizantes, acidificantes urinarios, medicamentos de incontinencia urinaria, vasodilatadores, vasoprotectores, y combinaciones de los mismos

5 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es un fármaco para la cesación tabáquica

6 La tableta de reivindicación 5 en donde el fármaco para la cesación tabáquica es seleccionado entre bupropiona, ibogaina, nicotina y metabolitos de los mismos

7 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es un fármaco antibacteriano

8 La tableta reivindicación 7 en donde el fármaco antibacteriano es una oxazolidinona

9 La tableta de la reivindicación 8 en donde la oxazolidinona es seleccionada entre epererrozida, linezolida, N-(5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidin]metil]acetamida, (S)-N-[[3-[5-(3-piridil)tiufen-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, e hidrocloreto de (S)-N-[[3-[5-(4-piridil)pirid-2-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

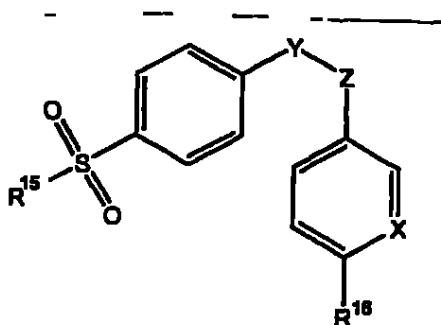
- 10 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es un agente antimigraña
- 11 La tableta de reivindicación 10 en donde el agente antimigraña es un agonista del receptor 5-HT
- 5 12 La tableta de la reivindicación 11 en donde el agonista del receptor 5-HT es seleccionado del grupo que consta de almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán o zolmitriptán
- 10 13 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es útil para tratar o evitar un trastorno oftálmico
- 14 La tableta de la reivindicación 13 en donde el fármaco es un agente antiglaucoma o reductor de la presión intraocular
- 15 15 La tableta de la reivindicación 14 en donde el agente antiglaucoma o reductor de la presión intraocular es seleccionado del grupo que consta de adrenolona, apraclonidina, brimonidina o diprivenina, 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, propranolol, sotalol, timolol, tolamolol, toliprolol o vaninolol, acetazolamida, dorzolamida, bimatoprost, latanoprost, travoprost, isopropilo de unoprostona y combinaciones de los mismos
- 20 16 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es un agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio
- 17 La tableta de la reivindicación 16 en donde el agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio es seleccionado del grupo que consta de aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, almunoprofeno,
- 30

- aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinodina, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxícam, amtolmetín guacil, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno,
- 5 bencipiperilon, bencidamina, bencilmorfina, berrnoprofeno, betametasona, bezitramida, α -bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucoloma, budesonida, bufexamaco, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina,
- 10 cirmadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clavo, codeína, mentilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato,
- 15 dihidrocodeína, acetato de éster de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido
- 20 fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, fluclosonida, ácido flufenámico, flumetazona, flunisolida, flunixin, flunoxaprofeno, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin-butil, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednidenol, fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortol, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina,
- 25 salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halometasona, haloprednona, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibutenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, p-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lomoxicam, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido
- 30 meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metiprednisolona, ácido metazínico,

metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, hidrocloreto de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalpufina, salicilato de 1-naftilo, naproxen, narceina, nefopam, nicomorfina, difenazona, ácido niflumico, nimezuluro, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papavereto, parametazona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, hidrocloreto de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piktoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofeno, pirazolac, pirtramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, rofecoxib, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido o-acético de salicilamida, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrina, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, dismutasa de superóxido, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tiroidina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triancinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, o zomerpírac

18 La tableta de la reivindicación 16 en donde el agente analgésico, antipirético o anti-inflamatorio es un fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2

19 La tableta de la reivindicación 18 en donde el fármaco inhibitorio selectivo de la COX-2 es un compuesto que tiene la fórmula



donde R15 es un grupo metilo, amino o imida, R16 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-4 o alcoxilo, X es N ó CR17 en donde R17 es hidrogeno o halogeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes a un anillo de 5 a 6 miembros que es no sustituido o sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo

5

20 La tableta de la reivindicación 18 en donde el inhibidor selectivo de la COX-2 es seleccionado del grupo que consta de celcoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona y sales de los mismos

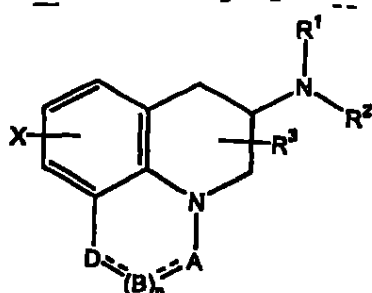
10

21 La tableta de la reivindicación 3 en donde el fármaco es un agente útil en el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual

15 22 La tableta de la reivindicación 21 en donde el agente es seleccionado del grupo que consta de inhibidores PDE5, activadores AMP, antagonistas α -adrenérgicos y agonistas dopaminérgicos

23 La tableta de la reivindicación 21 en donde el agente es un compuesto la fórmula

20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y son H, alquilo C1-6 (fenilo opcionalmente sustituido), alqueno C3-5 o alquino o cicloalquilo C3-10, o donde R3 es como antes y R1 y R2 son ciclados con el átomo de N adjunto para formar los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo,

30 X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C1-6 o alcoxilo, CN, carboxamida, carboxilo o (alquilo C1-6)carbonilo,

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

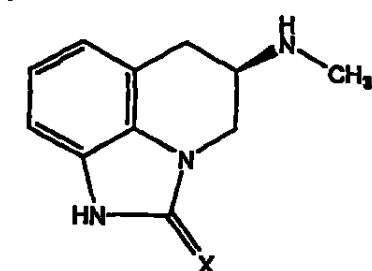
B es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, N, NH, ó NCH₃, y n es 0 ó 1, y

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

5

24 La tableta reivindicación 21 en donde el agente es un compuesto de la fórmula

10



en donde X es O ó S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 25 La tableta de la reivindicación 1, la cual es apropiada para administración peroral

26 La tableta de la reivindicación 1, la cual es apropiada para administración intraoral

20 27 La tableta de la reivindicación 1 en donde el recubrimiento está presente en una cantidad que representa una ganancia de peso entre 0.1% y 5%, aproximadamente

28 La tableta de la reivindicación 1 en donde la goma de gelana constituye entre 25% y 100% aproximadamente por peso del recubrimiento

25 29 La tableta de la reivindicación 1 en donde la goma de gelana constituye entre 50% y 100% aproximadamente por peso del recubrimiento

30 30 La tableta de la reivindicación 1 en donde el recubrimiento comprende además, por lo menos un excipiente adicional seleccionado del grupo que consta de agentes amortiguadores, plastificadores y agentes de dispersión y emulsificación

RESUMEN

El invento se relaciona con una tableta farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento adherente al mismo, en donde (a) el núcleo comprende partículas sólidas de un tinte soluble en agua distribuido en una matriz, y (b) el recubrimiento comprende goma gelán. La tableta sirve para administración peroral e intraoral, como por ejemplo, para administrarse una droga contenida dentro del núcleo de la tableta a un sujeto. La tableta tiene una apariencia jaspeada que le imparte una facilidad para identificarse.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FORBES, James C
PHARMACIA CORPORATION
Global Patent Department
P O Box 1027
St Louis, MO 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28/10/2003

Applicant's or agent's file reference

00893/2/PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 03/03837

International filing date (day/month/year)

06/02/2003

Priority date (day/month/year)

07/02/2002

Applicant

PHARMACIA CORPORATION et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any established on the international application.

2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

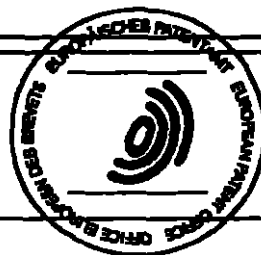
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel (+49-89) 2399-0 Tx 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel (+49-89) 2399 2828



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00893/2/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 03/ 03837	International filing date (day/month/year) 06/02/2003	Priority date (day/month/year) 07/02/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/34		
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
2	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07/08/2003	Date of completion of this report 23/10/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer STEVNSBORG N Tel (+49-89) 2399 2828



• **INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 03/03837

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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable Item 5 below	
International application No. PCT/US 03/ 03837	International filing date (day/month/year) 06/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/02/2002
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
- ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))
- b With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international search was carried out on the basis of the sequence listing
- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I)

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box II)

4 With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows.

5 With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established according to Rule 38 2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report submit comments to this Authority.

6 The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No

- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ because this figure better characterizes the invention
- ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/03837

62

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/34

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 26634 A (MONSANTO COMPANY) 19 April 2001 (2001-04-19) page 35 -page 36, example 12 13 —	1-30
A	US 6 113 945 A (JACOBS ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 2, line 62 -column 3, line 39 —	1-30
A	WO 94 18953 A (WARNER-JENKINSON COMPANY, INC) 1 September 1994 (1994-09-01) page 1 —	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex.**Special categories of cited documents**

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2003

Date of mailing of the international search report

31/07/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Benz, K

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/03837

63

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0126634	A	19-04-2001	US 6485747 B1 AU 8008400 A EP 1220660 A1 WO 0126634 A1	26-11-2002 23-04-2001 10-07-2002 19-04-2001
US 6113945	A	05-09-2000	NONE	
WO 9418953	A	01-09-1994	US 5411746 A AT 237317 T AU 682843 B2 AU 5802294 A CA 2156855 A1 DE 69332888 D1 EP 0686031 A1 JP 8509997 T WO 9418953 A1 US 5512314 A US 5595592 A	02-05-1995 15-05-2003 23-10-1997 14-09-1994 01-09-1994 22-05-2003 13-12-1995 22-10-1996 01-09-1994 30-04-1996 21-01-1997

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion 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 ()

Indicacion 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

Fecha



2020
Bogotá, D C ,

Doctor
CARLOS R OLARTE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION

Oficio N°
66444

ASUNTO	Radicación N°	04-77266
	Solicitud internacional	PCT/US2003/03837
	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 Unica 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)
- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular unica 5.2.9)

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 Unica N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ 2020.