

Q F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OPOS.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DICT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-95019

54 TITULO

COMPLEMENTO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/495, A61K9/20

71 SOLICITANTE

PEPPER PRODUCTS INC

DOMICILIO

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO

CARLOS R. OLARTE.

22 BOGOTA, D C,

SEPTIEMBRE 24, 2004

Q F

(SS)

04/127

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04095019 00000000
Fecha (RND): 2004-09-24 09:23:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 43

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: KASRA KASRAIAN, TANYA HAVLIR.

Dirección: 11 Barrington Drive, Andover, MA 01810 E.U.A.; Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB03/01130

Fecha Marzo 26, 2003

Publicación Internacional No.

WO 03/084511

Fecha Octubre 16, 2003

4

Título (54) COMPRESO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20,

// A61K31/495.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 4, 2002

(31) Número de Solicitud

60/370,086

5

Comprobante de pago No. 74,847

Fecha Septiembre 22, 200

2

0

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.
- ☒ Documento de cesión del Interventor 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

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 43

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,847
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

Radicacion : 04050819 00000000
Fecha (AMB): 2004-09-24 09:23:22
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

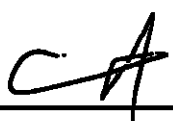
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27051861	21/09/2004	1,977,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

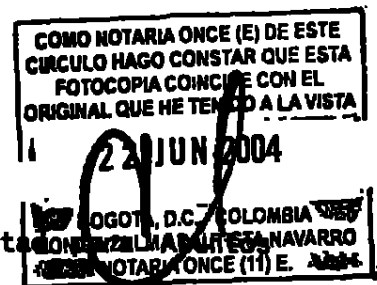
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

5

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and 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 and Industrial Designs 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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 JUN 2004

BOGOTA D.C. COLOMBIA
NOTARIA PUBLICA
MARTHA NAVEGARRO
E. 2004



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

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, 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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado
New York
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
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

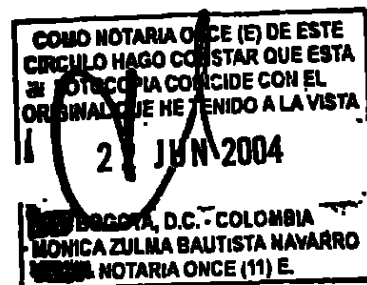
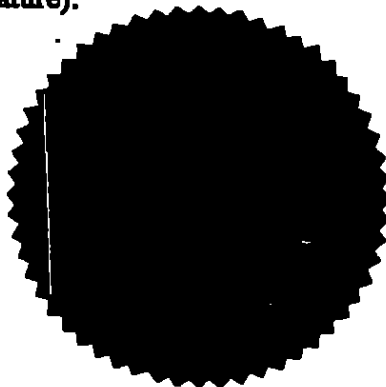
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July*
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONORABLE AND FREEMAN



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección completa de correo es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en **COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra.

(Fdo.) Kasra KASRAIAN 20 de marzo de 2003, Andover,
Massachussetts, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Tanya HAVLIR 7 de marzo de 2003, Groton,
Connecticut, Estados Unidos de América.

4

Por el presente certifico que este es el documento original.

Suscrito y jurado ante mi, Notario Público del Distrito de Columbia el 10 de septiembre de 2004.

(Fdo.) Kevin Woodward, Notario Público del Distrito de Columbia, cuyo cargo vence el 14 de abril de 2007, según consta en su correspondiente sello notarial.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público
Fue firmado por: KEVIN WOODWARD
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 10 de septiembre de 2004
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 131496
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherril H. Newman, Secretario del Distrito
del Columbia.



10

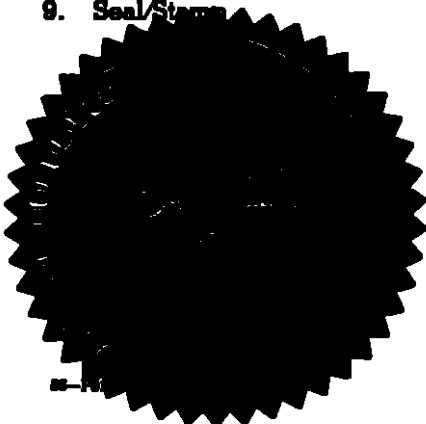
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by KEVIN WOODWARD
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
KEVIN WOODWARD, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.
6. the 10 day of SEPTEMBER 2004
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 131496
9. Seal/Stamp



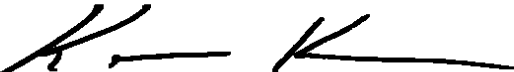
10. Signature

SHERRY H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PALATABLE CHEWABLE TABLET** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - Kasra KASRAIAN

20 March 2003

Andover, Massachusetts, USA


Place, date and signature - Tanya HAVLIR

07 March 2003

Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

A. J. H.

District of Columbia. SS 9-10-0x

Subscribed and Sworn to before me

this 10th day of September, 2004

Kevin Woodward

Notary Public, D.C.

My commission expires 04-14-2007

Kevin Woodward
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 04-14-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/084511 A1

- (51) International Patent Classification²: A61K 9/20. 31495
- (21) International Application Number: PCT/IB03/01130
- (22) International Filing Date: 26 March 2003 (26.03.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/370,086 4 April 2002 (04.04.2002) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): KASRAIAN, Kaara [US/US]; 11 Barrington Drive, Andover, MA 01810 (US). HAVLIR, Tanya [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (74) Agent: LUMB, J., Trevor; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (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, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, 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, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, 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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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.*

(54) Title: PALATABLE CHEWABLE TABLET

(57) Abstract: A palatable chewable tablet is described herein for oral administration of cetirizine dihydrochloride. The formulation is made more palatable by incorporating a combination of a grape-flavoring agent with a vanilla flavoring agent.

WO 03/084511 A1



PALATABLE CHEWABLE TABLET

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to an oral chewable tablet, in particular, a chewable tablet that provides a palatable taste to mask the bitter taste of a pharmaceutical agent contained therein.

BACKGROUND

Cetirizine is a generic name for 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-acetic acid and is typically provided as a dihydrochloride salt. Cetirizine is an orally active and selective H₁-receptor antagonist currently prescribed for the treatment of seasonal allergies in patients aged 2 years and older. The current commercial products (Zyrtec™) are available as a white, film-coated, immediate release oral tablet in 5 and 10 mgA strengths and a sweet flavored syrup containing cetirizine hydrochloride at a concentration of 1 mg/ml for pediatric use. European patents Nos. 058,146; 294,993; and 357,369; and also WO 92/02212 describe cetirizine formulations for the controlled or continuous release of cetirizine in the form of tablets and capsules. Oral formulations in the form of a cough syrup are disclosed in WO 94/08551.

For patients, such as children, who have difficulty swallowing conventional tablets or capsules, chewable tablets are widely used in the pharmaceutical industry. In addition, chewable tablets avoid mishaps that may occur with liquids, such as spillage and stains.

One of the drawbacks to oral delivery systems however, is the situation where the drug to be administered is bitter, bad-tasting, odorous or in some manner unpleasant especially to children. Many efforts have been made in the past to "taste mask" these compounds either through elaborate flavor and/or sweetener delivery systems, adsorption of the drug within another material or by encapsulation with a polymer, fat, carbohydrate or other like material. These taste-masking methods basically prevent the bitter tasting

14

components of the drug from contacting the taste-buds during oral ingestion yet break down and release the active upon dissolution in the stomach.

For example, U.S. Pat. No. 4,650,663 discloses the preparation of an oral pharmaceutical delivery system in which an unpleasant tasting anti-tussive such as noscaphine, carbetapentane citrate or clophedianol hydrochloride is adsorbed onto magnesium silicate flakes and incorporated into a chewable tablet or lozenge. The adsorbate allegedly masks the bitter taste to an almost negligible level to encourage better patient compliance.

US 6,027,746 discloses a soft chewable gelatin capsule having incorporated therein a drug dispersed in an oral suspension comprising a medicament adsorbate which masks bitter or bad-tasting pharmaceutical actives (such as antihistamines, decongestants and the like).

US 6,270,790 discloses a soft, convex-shaped compressed chewable tablets. Active agents having a bitter or bad taste are masked by coating the drug with a 90:10 to 50:50 polymer blend of cellulose acetate or cellulose acetate butyrate and polyvinyl pyrrolidone or hydroxypropyl cellulose. However, coatings require an additional manufacturing step which adds to the manufacturing costs of the tablet.

U.S. Patent 3,558,600 describes a method for masking the bitter taste of antihistamines belonging to the family of substituted 1-(*p*-chloro-benzhydryl)-piperazine. This method consists of transforming the active substance in the form of a free base into its long-chain alkyl sulfate salt, such as stearyl sulfate.

Another known method for masking the taste of active ingredients consists of forming an inclusion complex between the active ingredient and a cyclodextrin. In this case, the masking of the taste results from the trapping of the active ingredient, which cannot be released while it is in the mouth. The use of beta-cyclodextrin with cetirizine is described in WO 99/01133.

There still exists a need for a palatable formulation for cetirizine medicaments that assist in compliance especially with children.

15

SUMMARY

The present invention provides a palatable chewable tablet comprising cetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof (preferably, the dihydrochloride salt), a sweetener (e.g., acesulfame potassium), a
5 combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring in a ratio from about 4:1 to 2:1 (preferably in a ratio from about 3:1 to about 2:1), a cyclodextrin (preferably β -cyclodextrin), and one or more additional excipients (e.g., magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose modified with guar gum,
10 croscarmellose sodium, mannitol, sucrose, and dextrinized sucrose).

In a preferred embodiment, a palatable chewable bi-layer tablet is provided comprising (a) a first layer comprising cetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof (preferably, cetirizine dihydrochloride), a combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring in a
15 ratio from about 4:1 to 2:1, beta-cyclodextrin, colorants, one or more additional excipients (e.g., magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose modified with guar gum, and croscarmellose sodium); and (b) a second layer comprising mannitol or dextrinized sucrose, a combination of a grape flavoring
20 and a vanilla flavoring in a ratio from about 4:1 to 2:1, colorants, and one or more additional excipients (e.g., magnesium stearate).

DETAILED DESCRIPTION

The present invention relates to a cetirizine tablet that is more
25 palatable for children to encourage better compliance with the physician's recommendations for treatment. Cetirizine is a very bitter tasting drug thus making it difficult to entice children to take the medication. Marketing studies have shown that children 5-12 years of age prefer grape flavors. However, Applicants have discovered that the addition of a vanilla flavoring agent in
30 combination with the grape flavoring agent enhances the grape flavor thus making the tablet even more palatable, especially for children.

Suitable grape-flavoring agents include both natural and artificial flavoring agents and are generally available through several custom

16

manufacturers around the world such as Givaudan (Vernier, Switzerland), Ungerer & Company (Lincoln Park, New Jersey), and International Flavors & Fragrances (New York, NY) to name a few. Those skilled in the art will recognize that there are several commercial sources available including custom blenders. A preferred grape flavoring system is Artificial Grape Flavor 486939 from Givaudan. Suitable vanilla-flavoring agents include both natural and synthetic flavoring agents and are available from manufactures around the world such as CHR Hansen, Inc. (Milwaukee, WI), Givaudan (Vernier, Switzerland), Ungerer & Company (Lincoln Park, New Jersey) and International Flavors & Fragrances (New York, NY) to name a few. Those skilled in the art will recognize that there are several commercial sources available including custom blenders. A preferred vanilla flavoring agent is PharmaSweet Powder Vanilla Flavor Enhancer from CHR Hansen, Inc. The weight ratio of grape to vanilla flavorings is generally in the range from about 4:1 to 2:1, preferably from about 3:1 to about 2:1. The flavoring agents are generally present in the tablet in an amount from about 0.2% to about 1.0%, preferably from 0.3% to about 0.4% by weight. Those skilled in the art will appreciate that the exact amount will vary depending upon the strength of the particular flavoring agent(s) used and will know how to adjust the concentration to achieve the appropriate level of taste. The amount of a particular flavoring agent used may also be limited by the concentrations approved by the regulatory agency (i.e., U.S. Food & Drug Agency) for use in pharmaceutical products. The grape and vanilla flavorings may be blended prior to addition to the pharmaceutical composition or added separately.

Cetirizine belongs to family of substituted benzhydryl piperazines, such as 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol (hydroxyzine), 2-[2-[4-bis(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid (efletirizine), 1-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-4-[(3-methylphenyl)methyl]piperazine (medizine), or 1-[(4-tert-butylphenyl)methyl]-4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine (bucizine), their optically active isomers, as well as their pharmaceutically acceptable salts. Accordingly, it will be appreciated by those skilled in the art that the present invention may be useful with any of the above-referenced cetirizine family members as well

19

as cetirizine and its pharmaceutically acceptable salts. The amount of cetirizine present in the tablet will vary depending upon the particular dosage requirements. Generally, cetirizine is present in an amount from about 2.0% to about 2.5% by weight of the tablet for a 5 mgA or 10 mgA tablet.

5 It will also be appreciated by those skilled in the art that the present invention may be useful for other bitter tasting pharmaceutically active ingredients, especially antihistamines and decongestants well-known to those skilled in the art..

The composition may also contain colorants to improve the appearance of the tablet especially since an attractive coloration imparted by a colorant may improve patient compliance. In the present invention, blue and red pigments are typically used to achieve a purple color to match the grape flavoring. The relative amounts of the blue and red colorants will vary depending upon the particular hue of the individual colorants and the resultant purple shade desired. Generally, any red, blue, or purple colorant (natural or synthetic) may be used that is acceptable for use in pharmaceuticals by the regulatory authorities.

Any standard pharmaceutically acceptable excipient can be used in the chewable tablet formulation which provides adequate compression such as diluents (e.g., mannitol, sorbitol, lactose, sucrose, and compressible sugars such as DiPac™ (dextrinized sucrose), available from Austin Products Inc., Holmdel, NJ), splitting or swelling agents (e.g., polyvinyl polypyrrolidone, croscarmellose sodium (e.g., Ac-Di-Sol™ available from FMC BioPolymer, Philadelphia, PA), starches and derivatives, cellulose and derivatives, microcrystalline celluloses, such as Avicel™ PH 101 or Avicel™ CE-15 (a microcrystalline modified with guar gum), both available from FMC BioPolymer, Philadelphia, PA), lubricating agents (e.g., magnesium stearate), and flow agents (e.g., colloidal silicon dioxide, such as Cab-O-Sil M5 available from Cabot Corporation, Kokomo, IN).

30 Sweeteners are often used to impart a pleasant flavor to the composition. Suitable sweeteners for use in the present invention include natural sweeteners such as sucrose, dextrose, fructose, invert sugar, mannitol, sorbitol, and the like, as well as synthetic sweeteners such as

18

saccharin, aspartame, acesulfame potassium, cyclamates, and other commercial artificial sweeteners well-known to those of skill in the art. A preferred sweetener is acesulfame K (Sunett™ available from Nutrinova, Frankfort, Germany). The sweetener is added in an amount to achieve a desired sweetness. Typically, the sweetener is present in an amount from about 1.0% to about 5.0%. Those skilled in the art will appreciate that the amount of sweetener may vary depending on the strength of the particular sweetener used and the levels approved by the regulatory authorities for use in pharmaceutical products.

Suitable cyclodextrins for use in the present invention include α , β , or γ cyclodextrins, or an alkylated or hydroxyalkylated derivatives thereof, such as heptakis (2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin (DIMEB), randomly methylated β -cyclodextrin (RAMEB), and hydroxypropyl β -cyclodextrin (HP β CD). A preferred cyclodextrin is β -cyclodextrin (available from Cerestar USA, Inc., Hammond, Indiana or from Roquette America, Inc., Keokuk, IA under the tradename Kleptose™). If desired, the complex of the active substance with cyclodextrin can be prepared in advance, for example, by malaxating the active substance and the cyclodextrin in the presence of water, or by preparing an aqueous solution containing the active substance and the cyclodextrin in the desired molar ratio. Alternatively, the active substance and the cyclodextrin can be simply mixed with other excipients and adjuvants. The molar ratio of active substance to cyclodextrin is preferably from about 1.0 to about 4.0.

A typical manufacturing process for making either a single layer or bi-layer generally involves blending of the desired ingredients to form a uniform distribution of the cetirizine, colorants and flavoring agents. If desired, an inclusion complex of the cetirizine and cyclodextrin (e.g., β -cyclodextrin) may be formed prior to blending into the mixture by malaxating the cetirizine and cyclodextrin in the presence of water in a planetary mixer for about 20 minutes. The mixture is then dried in a drying oven. After drying, the complex is mixed with the color/flavoring blend. The blend is then compressed into a single layer or bi-layer tablet using standard methods well-known to those skilled in the art (e.g., Kilian T-100 tablet press or Courtoy 292/43 rotary bi-

layer press). Preferably, excipients having hydroxy groups (e.g., mannitol) that are capable of forming esters with the cetirizine are separated from the cetirizine to avoid formation of cetirizine esters. Therefore, the preferred dosage form is a bi-layer construction where the cetirizine is in a separate layer from sugars such as mannitol. The colorants and flavoring agents may be added to both layers to form a uniform presentation of the tablet.

The tablets may be stored in glass or high density polyethylene (HDPE) bottles with or without a heat induced sealed (HIS) bottle. The bottle may also contain a dessicant. Alternatively, the tablets may be encapsulated into blister packs using standard methods well-known to those skilled in the art.

The following example is provided in order to better teach and disclose a specific embodiment of the present invention and the manner in which the chewable tablets of the present invention may be prepared. Those skilled in the art will recognize that the example is for illustrative purposes only, and that certain variations and changes may be made to alter these formulations in minor degrees. Such variations are still considered to fall within the spirit and scope of the present invention as recited by the claims herein below.

20

EXAMPLES

Cetirizine Bi-layer Chewable Tablet:

A bi-layer chewable tablet was prepared using the following two formulations which were prepared separately and then compressed on a bi-layer tablet press.

25

Formulation 1: Active layer

<u>Component</u>	<u>% by tablet wt</u>
Cetirizine 2HCl	2.22
Betadex, Kleptose™ 200F	18.33
Acesulfame K	0.78
Colloidal Silicon Dioxide	0.24
Microcrystalline Cellulose	9.75
Artificial Grape Flavor 486939 (Givaudan Roure)	0.13

<u>Component</u>	<u>% by tablet wt</u>
Pharma Sweet FL PWD Nat (K)	0.04
Lactose monohydrate	12.22
Dye: Carmine ground #09349*	0.05
Dye: FD&C Blue #2 aluminum lake*	0.05
Magnesium Stearate	0.61

Formulation 2: Placebo layer

<u>Component</u>	<u>% by tablet wt</u>
Mannitol	53.60
Acesulfame Potassium	1.04
Artificial Grape Flavor 486939 (Givaudan Roure)	0.17
Pharma Sweet FL PWD Nat (K)	0.06
Dye: Carmine ground #09349*	0.07
Dye: FD&C Blue #2 aluminum lake*	0.07
Magnesium Stearate	0.56

* Available from Warner-Jenkinson, South Plainfields, New Jersey.

21

CLAIMS

What is claimed is:

1. A palatable chewable tablet comprising
 - (a) cetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - (b) a sweetener,
 - (c) a combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring in a ratio from about 4:1 to 2:1,
 - (d) a cyclodextrin, and
 - (e) one or more additional excipients.
2. The tablet of Claim 1 wherein said pharmaceutically acceptable salt of cetirizine is cetirizine dihydrochloride.
3. The tablet of Claim 1 further comprising red, blue, or purple colorants.
4. The tablet of Claim 1 wherein said cyclodextrin is beta-cyclodextrin.
5. The tablet of Claim 2 wherein said cyclodextrin is beta-cyclodextrin.
6. The tablet of Claim 1 wherein said one or more additional excipients is selected from the group consisting of magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose modified with guar gum, croscarmellose sodium, mannitol, sucrose, and dextrinized sucrose.
7. The tablet of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 wherein said sweetener is acesulfame potassium.
8. A palatable chewable bi-layer tablet comprising
 - (a) a first layer comprising

- 5
- (i) cetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - (ii) a combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring in a ratio from about 4:1 to 2:1,
 - (iii) beta-cyclodextrin,
 - (iv) colorants, and
 - (v) one or more additional excipients; and
- (b) a second layer comprising
- (i) mannitol or dextrinized sucrose,
 - (ii) a combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring in a ratio from about 4:1 to 2:1,
 - (iii) colorants, and
 - (iv) one or more additional excipients.
- 10

15 9. The tablet of Claim 8 wherein said pharmaceutically acceptable salt of cetirizine is cetirizine dihydrochloride.

10. The tablet of Claim 8 or 9 wherein said one or more additional excipients in said first layer is selected from the group consisting of magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose modified with guar gum, and croscarmellose sodium.

20

11. The tablet of Claim 8 or 9 wherein said one or more additional excipients in said second layer is magnesium stearate.

25

12. The tablet of Claim 10 wherein said one or more additional excipients in said second layer is magnesium stearate.

30

COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a un comprimido masticable oral, en particular un comprimido masticable que proporciona un sabor agradable para enmascarar el sabor amargo de un agente farmacéutico contenido en él.

FUNDAMENTO

La cetirizina es un nombre genérico para el ácido 2-[2-[4-[(clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-acético y se proporciona típicamente como sal dihidrocloruro. La cetirizina es un antagonista receptor de H1 oralmente activo actualmente prescrito para el tratamiento de alergias estacionales en pacientes de 2 años de edad y mayores. Los productos comerciales actuales (ZyrtecTM) están disponibles como un comprimido oral de liberación inmediata, blanco y recubierto por una película en concentración de 5 y 10 mgA y un jarabe de sabor dulce que contiene dihidrocloruro de cetirizina a una concentración de 1mg/ml para uso pediátrico. Las patentes europeas n° 058.146; 294.993; y 357.369; y también WO 92/02212 describen formulaciones de cetirizina para la liberación controlada o continua de cetirizina en la forma de comprimidos y cápsulas. Las formulaciones orales en la forma de una jarabe la tos se describen en WO 94/08551.

Para los pacientes como los niños, que tienen dificultad para tragar los comprimidos o cápsulas convencionales, los comprimidos masticables se usan mucho en la industria farmacéutica. Además, los comprimidos masticables evitan accidentes que pueden ocurrir con los líquidos, como derrames y manchas.

Uno de los problemas de los sistemas de administración oral, sin embargo, es el caso en que el fármaco a administrar es amargo, con mal sabor, con olor o de alguna manera desagradable, especialmente para los niños. Se han hecho muchos esfuerzos en el pasado para

24

"enmascarar el sabor" de estos compuestos mediante sistemas de suministro de edulcorantes y/o sabores elaborados, la adsorción del fármaco dentro de otro material o la encapsulación con un polímero, grasa, carbohidrato u otro material similar. Estos métodos de enmascaramiento del sabor básicamente evitan que los componentes del sabor amargo del fármaco entren en contacto con las papilas gustativas durante la ingestión oral, descomponiendo y liberando el principio activo por disolución en el estómago.

Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 4.650.663 describe la preparación de un sistema de suministro farmacéutico oral en el que un antitusivo de sabor desagradable como la noscapina, citrato de carbetapenteno o dihidrocloruro de clofedianol se adsorbe sobre copos de silicato de magnesio y se incorpora en un comprimido o pastilla masticable. El adsorbato, según se afirma, enmascara el sabor amargo hasta un nivel casi despreciable para favorecer la mejor aceptación por el paciente.

La patente de EE.UU. 6.027.746, describe una cápsula de gelatina masticable blanda que tiene incorporado un fármaco disperso en una suspensión oral que comprende un adsorbato de medicamento que enmascara los principios activos farmacéuticos amargos o de mal sabor (como antihistaminas, descongestionantes y similares).

La patente de EE.UU. 6.270.790. describe unos comprimidos masticables, blandos, con forma convexa. Los agentes activos que tienen un sabor amargo o malo se enmascaran revistiendo el fármaco con una mezcla polimérica 90:10 a 50:50 de acetato de celulosa o butirato de celulosa y poli(vinilpirrolidona) o hidroxipropilcelulosa. Sin embargo, los revestimientos requieren una etapa de fabricación adicional que se añade a los costes de fabricación del comprimido.

La patente de EE.UU. 3.558.600 describe un método de enmascaramiento del sabor amargo de las antihistaminas que pertenecen a la familia de la 1-(p-clorobencidril)-

piperazina sustituida. Este método consiste en transformar la sustancia activa en la forma de una base libre en su sal alquilsulfato de cadena larga, como estearilsulfato.

Otro método conocido para enmascarar el sabor de ingredientes activos consiste en formar un complejo de inclusión entre el ingrediente activo y una ciclodextrina. En este caso, el enmascaramiento del sabor resulta de atrapar el ingrediente activo, que no puede liberarse mientras está en la boca. El uso de beta-ciclodextrina con cetirizina se describe en WO 99/01133.

Aún existe la necesidad de una formulación con un sabor agradable para medicamentos de cetirizina que gusten especialmente a los niños.

15

SUMARIO

Esta invención proporciona un comprimido masticable con un sabor agradable que comprende cetirizina o una sal suya farmacéuticamente aceptable (preferiblemente la sal dihidrocloruro), un edulcorante (por ejemplo, acesulfamo potásico), una combinación de un saborizante de uva y un saborizante de vainilla en una relación desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1 (preferiblemente en una relación desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 2:1), una ciclodextrina (preferiblemente beta-ciclodextrina), y uno o más excipientes adicionales (por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con goma guar, croscarmelosa de sodio, manitol, sacarosa, y sacarosa dextrinizada).

En una realización preferida, se proporciona un comprimido bicapa masticable de un sabor agradable que comprende (a) una primera capa que comprende cetirizina o una sal suya farmacéuticamente aceptable (preferiblemente dihidrocloruro de cetirizina), una combinación de un saborizante de uva y un saborizante de vainilla en una relación de aproximadamente 4:1 a 2:1, beta-ciclodextrina,

96

colorantes, uno más excipientes adicionales (por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con goma guar, y croscarmelosa de sodio); y (b)

5 una segunda capa que comprende manitol o sacarosa dextrinizada, una combinación de un saborizante de uva y un saborizante de vainilla en una relación desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1, colorantes, y uno o más excipientes adicionales (por ejemplo, estearato

10 de magnesio).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención se refiere a un comprimido de cetirizina que es de sabor mas agradable para los niños, favoreciendo así la buena disposición hacia las recomendaciones del médico para el tratamiento. La cetirizina es un fármaco con un sabor muy amargo, o que hace difícil conseguir que los niños tomen la medicación. Estudios de marketing han demostrado que los niños de 5-12

15 años de edad prefieren los sabores de uva. Sin embargo, los Solicitantes han descubierto que la adición de un agente saborizante de vainilla en combinación con el agente saborizante de uva aumenta el sabor de uva haciendo que el comprimido tenga aún mejor sabor, especialmente para los

20 niños.

Agentes saborizantes de uva convenientes incluyen tanto agentes saborizantes naturales como artificiales y están generalmente disponibles a través de varios fabricantes por encargo en todo el mundo, como Givaudan

30 (Vernier, Suiza), Ungerer&Company (Licoln Park, Nueva jersey), y International Flavors&Fragances (Nueva York, NY) por nombrar unos cuantos. Los expertos en la técnica reconocerán que hay varias fuentes comerciales disponibles incluyendo mezcladores por encargo. Un sistema saborizante

35 de uva preferido es Artificial Grape Flavor 486939 de Givaudan. Agentes saborizantes de vainilla convenientes incluyen tanto saborizantes sintéticos como naturales, y

están disponibles en fabricantes en todo el mundo como CHR Hansen, Inc. (Milwaukee, WI), Givaudan (Vernier, Suiza), Ungerer & Company (Lincoln Park, Nueva Jersey), y International Flavors & Fragrances (Nueva York, NY) por nombrar unos cuantos. Los expertos en la técnica reconocerán que hay varias fuentes comerciales disponibles incluyendo mezcladores por encargo. Un agente saborizante de vainilla preferido es PharmaSweet Powder Vanilla Flavor Enhancer de CHR Hansen, Inc. La relación en peso de saborizantes de uva a saborizantes de vainilla generalmente está en el intervalo desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1, preferiblemente desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 2:1. Los agentes saborizantes están generalmente presentes en el comprimido en una cantidad desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,0%, preferiblemente desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,4% en peso. Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad exacta variará dependiendo de la fuerza del agente saborizante particular usado y sabrán cómo ajustar la concentración para conseguir el nivel de sabor apropiado. La cantidad de un agente saborizante particular usado puede también estar limitada por las concentraciones aprobadas por el organismo regulador (es decir, la Food & Drug Agency de EE.UU.) para uso en productos farmacéuticos. Los saborizantes de uva y de vainilla pueden mezclarse antes de la composición farmacéutica o añadirse separadamente.

La cetirizina pertenece a la familia de las piperazinas de bencidrilo sustituidas, como 2-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]etanol (hidroxizina), ácido 2-[2-[4-bis(fluorofenil)metil-1-piperazinil]etoxi]acético (efletirizina), 1-[(4-clorofenil)fenilmetil]-4-[(3-metilfenil)-metil]piperazina (meclizina), o 1-[(4-terc-butilfenil)metil]-4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (buclicina), sus isómeros ópticamente activos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Según esto, los expertos en la técnica

28

apreciarán que esta invención puede ser útil con cualquiera de los miembros de la familia de cetirizina referenciados más arriba así como cetirizina y sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad de cetirizina presente en el comprimido dependerá de las particulares necesidades de dosificación. Generalmente, la cetirizina está presente en una cantidad desde aproximadamente 2.0% a aproximadamente 2,5% en peso del comprimido para un comprimido de 5 MgA o 10 MgA.

10 También será apreciado por los expertos en la técnica que esta invención puede ser útil para otros ingredientes farmacéuticamente activos de sabor amargo, especialmente antihistaminas y descongestionantes bien conocidos por los expertos en la técnica.

15 La composición también puede contener colorantes para mejorar la apariencia del comprimido especialmente porque una apariencia atractiva ocasionada por un colorante puede mejorar la disposición del paciente. En esta invención, los pigmentos rojo y azul se usan típicamente para conseguir un
20 color púrpura que case con el sabor de uva. Las cantidades relativas de los colorantes azul y rojo variarán dependiendo del particular tinte de los colorantes individuales y del tono púrpura resultante deseado. Generalmente, cualquier colorante rojo, azul o púrpura
25 (natural o sintético) se puede usar que sea aceptable para uso en productos farmacéuticos por los organismos reguladores

Cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable estándar puede usarse en la formulación de un comprimido
30 masticable que proporciona adecuada compresión como los diluyentes (por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa y azúcares comprimibles como DiPac™ (azúcar dextrinizado), disponible en Austin products Inc., Holmdel, NJ), agentes de disgregación o hinchamiento (por ejemplo,
35 poli(vinilpirrolidona), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ disponible en FMC Biopolymer, Filadelfia, PA), almidones y derivados, celulosa y

derivados, celulosas microcristalinas, como Avicel™ PH101 o Avicel™ CE-15 (una microcristalina modificada con goma guar), ambas disponibles en FMC Biopolymer, Filadelfia, PA), agentes de lubricación (por ejemplo, estearato de magnesio), y agentes fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, como Cab-O-Sil M5 disponible en Cabot Corporation, Kokomo, IN).

Los edulcorantes se usan a menudo para impartir un sabor agradable a la composición. Edulcorantes convenientes para usar en esta invención incluyen edulcorantes naturales como sacarosa, dextrosa, fructosa, azúcar invertido, manitol, sorbitol, y similares, así como edulcorantes sintéticos como sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamatos, y otros edulcorantes artificiales comerciales como acesulfamo K (Sunett™ disponible en Nutrinova, Frankfurt, Alemania). El edulcorante se añade en una cantidad para conseguir el sabor dulce deseado. Típicamente, el edulcorante está presente en una cantidad desde aproximadamente 1,0% a aproximadamente 5,0%. Los expertos en la técnica tendrán en cuenta que la cantidad de edulcorante puede variar dependiendo de la fuerza del edulcorante particular usado y de los niveles aprobados por las autoridades reguladoras del uso en productos farmacéuticos.

Ciclodextrinas convenientes para usar en esta invención incluyen ciclodextrinas α , β , o γ , o derivados alquilados o hidroxialquilados suyos, como heptakis (2,6-di-o-metil)- β -ciclodextrina (DIMEB), β -ciclodextrina (RAMEB) metilada al azar, e hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD). Una ciclodextrina preferida es β -ciclodextrina (disponible en Cerestar USA, Inc., Hammond, Indiana o en Roquette America Inc., Keokuk IA bajo la marca comercial Kleptose™). Si se desea, el complejo de la sustancia activa con ciclodextrina puede prepararse con anterioridad, por ejemplo, malaxando la sustancia activa y la ciclodextrina en presencia de agua, o preparando una solución acuosa que contiene la sustancia activa y la ciclodextrina en la

20

deseada relación molar. Alternativamente, la sustancia activa y la ciclodextrina pueden simplemente mezclarse con otros excipientes y aditivos. La relación molar de la sustancia activa a ciclodextrina es preferiblemente desde

5 aproximadamente 1.0 a aproximadamente 4.0.

Un procedimiento típico de fabricación para hacer una capa o una bicapa generalmente implica mezclar los ingredientes deseados para formar una distribución uniforme de la cetirizina, colorantes y agentes saborizantes. Si se

10 desea, una inclusión compleja de la cetirizina y la ciclodextrina (por ejemplo, β -ciclodextrina) puede formarse antes de la mezcla malaxando la cetirizina y la ciclodextrina en presencia de agua en un mezclador planetario durante 20 minutos. La mezcla se seca después en

15 una estufa de secado. Después de secado, el complejo se mezcla con la mezcla de colorante/saborizante. La mezcla se comprime entonces en un comprimido de una única capa o de dos capas utilizando métodos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, prensa de

20 comprimidos Killian T-100 o prensa bicapa rotatoria Courtoy 292/43). Preferiblemente, los excipientes que tienen grupos hidroxilo (por ejemplo, manitol) que son capaces de formar ésteres con la cetirizina se separan de la cetirizina para evitar formación de ésteres de cetirizina. Por

25 consiguiente, la forma de dosificación preferida es una construcción bicapa en que la cetirizina está en una capa separada de los azúcares como manitol. Los colorantes y agentes saborizantes pueden añadirse a ambas capas para formar una presentación uniforme del comprimido.

30 Los comprimidos pueden almacenarse en frascos de vidrio o de polietileno de alta densidad (HDPE) con o sin frasco sellado por calor (HIS). El frasco puede también contener un desecante. Alternativamente, los comprimidos pueden encapsularse en envases blíster (en láminas al

35 vacío) utilizando métodos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

Se presenta el siguiente ejemplo con el fin de enseñar y describir mejor una realización específica de esta invención y la manera en que pueden prepararse los comprimidos masticables de esta invención. Los expertos en la técnica reconocerán que el ejemplo es con fines ilustrativos solamente, y que ciertas variaciones y cambios se pueden hacer para alterar estas formulaciones en pequeño grado. Esas variaciones se considera que aún caen dentro del espíritu y alcance de esta invención como se indica en las reivindicaciones más abajo.

EJEMPLOS

Comprimido masticable bicapa de cetirizina:

Un comprimido masticable bicapa se prepara utilizando las siguientes dos formulaciones que se prepararon separadamente y después se comprimieron en una prensa de comprimidos bicapa.

Formulación 1: Capa activa

Componente	% por peso de comprimido
Cetirizina 2HCl	2,22
Betadex, Kleptose™ 200F	18,33
Acesulfame K	0,78
Dióxido de silicio coloidal	0,24
Celulosa microcristalina	9,75
Sabor a uva artificial 486939 (Givaudan Roure)	0,13
Pharma Sweet FL PWD Nat (K)	0,04
Lactosa monohidrato	12,22
Colorante: carmín molido n°09349*	0,05
Colorante: FD&Blue n°2 laca de aluminio*	0,05
Estearato de magnesio	0,61

32

Formulación 2: capa placebo

Componente	% por peso de comprimido
Manitol	53,60
Acesulfamo potasio	1,04
Sabor a uva artificial 486939 (Givaudan Roure)	0,17
Pharma Sweet FL PWD Nat (K)	0,06
Colorante: carmín molido n°09349*	0,07
Colorante: FD&Blue n°2 laca de aluminio*	0,07
Estearato de magnesio	0,56

*Disponible en Warner-Jemkinson, South Plainfields, Nueva Jersey.

5

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido masticable con sabor agradable, que comprende:
- 5 (a) cetirizina o una sal cuya farmacéuticamente aceptable,
- (b) un edulcorante,
- (c) una combinación de un saborizante de uva y un saborizante de vainilla en una relación de aproximadamente
- 10 4:1 a 2:1,
- (d) una ciclodextrina, y
- (e) uno o más excipientes adicionales.
2. El comprimido de la reivindicación 1, en que dicha sal de cetirizina farmacéuticamente aceptable es
- 15 dihidrocloruro de cetirizina.
3. El comprimido de la reivindicación 1, que además comprende colorantes rojo, azul o púrpura.
4. El comprimido de la reivindicación 1, en que dicha ciclodextrina es beta-ciclodextrina.
- 20 5. El comprimido de la reivindicación 2, en que dicha ciclodextrina es beta-ciclodextrina.
6. El comprimido de la reivindicación 1, en que dichos uno o más excipientes adicionales se seleccionan del grupo que comprende estearato de magnesio, dióxido de
- 25 silicio coloidal, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con goma guar, croscarmelosa de sodio, manitol, sacarosa, y sacarosa dextrinizada.
7. El comprimido de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5
- 30 o 6, en que dicho edulcorante es acesulfamo potásico.
8. Un comprimido bicapa masticable con sabor agradable, que comprende:
- (a) una primera capa que comprende
- (i) cetirizina o una sal cuya farmacéuticamente
- 35 aceptable
- (ii) una combinación de un sabor a uva y un sabor a vainilla en una relación de aproximadamente 4:1 a 2:1.,

34

- (iii) beta-ciclodextrina
 - (iv) colorantes, y
 - (v) uno o más excipientes adicionales; y
- (b) una segunda capa que comprende
- 5 (i) manitol o sacarosa dextrinizada,
- (ii) una combinación de un saborizante de uva y un
saborizante de vainilla en una relación desde
aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1,
- (iii) colorantes, y
- 10 (iv) uno o más excipientes adicionales.
9. El comprimido de la reivindicación 8, en que
dicha sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina es
dihidrocloreto de cetirizina.
10. El comprimido de la reivindicación 8 ó 9, en que
- 15 dichos uno o más excipientes adicionales en esa primera
capa se selecciona del grupo que comprende estearato de
magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa anhidra,
celulosa microcristalina, celulosa microcristalina
modificada con goma guar, y croscarmelosa de sodio.
- 20 11. El comprimido de la reivindicación 8 ó 9, en que
dichos uno o más excipientes adicionales en esa segunda
capa es estearato de magnesio.
12. El comprimido de la reivindicación 10, en que
dichos uno o más excipientes adicionales en esa segunda
- 25 capa es estearato de magnesio.

23

RESUMEN

Se describe aquí un comprimido masticable con sabor agradable para administración oral de dihidrocloruro de cetirizina. La formulación se hace de sabor más agradable
5 incorporando una combinación de un agente saborizante de uva con un agente saborizante de vainilla.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

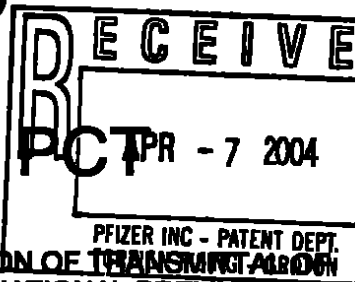
Lumb, Trevor J.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

APR - 7 2004

MP PATENT DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)



30.03.2004

Applicant's or agent's file reference
PC23229A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/01130

International filing date (day/month/year)
26.03.2003

Priority date (day/month/year)
04.04.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. 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 International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

de Haas, B
Tel. +31 70 340-4736



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

37

Applicant's or agent's file reference PC23229A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/B 03/01130	International filing date (day/month/year) 26.03.2003	Priority date (day/month/year) 04.04.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/20			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. 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 5 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 consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(II) 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 30.04.2003		Date of completion of this report 30.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Martin, E Telephone No. +31 70 340-2862 	

25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/01130**

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-8 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/01130**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	8-12
	No: Claims	1-7
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/01130

10

The examination is being carried out on the following application documents:

Text for the Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PL PT RO SE SI
SK TR

Description, pages:

1-8 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as originally filed

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: US 2002/032217 A1 (NOLF PHILIPPE ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14)
cited in the application

2. Novelty

It appears that the subject-matter of claims 1-12 is new (Article 33(2) PCT). Document D1 discloses chewable cetirizine tablets with beta-cyclodextrin, acesulfam sweetener, liquorice flavoring and additional excipients. Sorbitol can also be comprised as a sweetener (see examples 6 and 7). The combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring is not disclosed in document D1. Bi-layer tablets are also not disclosed.

3. Inventive step

The subject-matter of claims 1-7 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT). Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. examples 6 and 7) a chewable cetirizine tablet with beta-cyclodextrin, acesulfam sweetener, liquorice flavoring and additional excipients from which the subject-matter of claim 1 differs in that combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring is not disclosed.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of an alternative flavoring for a palatable chewable tablet.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/01130



The feature of a grape flavoring and a vanilla flavoring is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

Dependent claims 2-7 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refers, meet the requirements of the PCT with respect inventive step. The reasons therefor are that the additional features of the said claims are either directly known from document D1, or they concern only minor modifications which lie within the normal practice of the man skilled in the art.

The subject-matter of claims 8-12 appears to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. examples 6 and 7) a chewable cetirizine tablet with beta-cyclodextrin, acesulfam sweetener, liquorice flavoring and additional excipients from which the subject-matter of claim 8 differs in that a bi-layer tablet comprising a combination of a grape flavoring and a vanilla flavoring is not disclosed.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of an alternative flavoring for a palatable chewable tablet and avoiding of formation of cetirizine esters by interaction with mannitol. The use of bi-layer tablets comprising cetirizine and grape and vanilla flavoring in the first layer and mannitol and grape and vanilla flavoring in the second layer is neither taught nor suggested in document D1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB 03/01130A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K31/495

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2002/032217 A1 (NOLF PHILIPPE ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application examples 6,7	1-7 8-12



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

"I" 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2003

Date of mailing of the international search report

12/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601
NL - 2280 HH Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members:

International application No
PCT/IB 03/01130

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002032217 A1	14-03-2002	BE 1011251 A3	01-06-1999
		AT 224717 T	15-10-2002
		AU 727140 B2	07-12-2000
		AU 8201598 A	25-01-1999
		WO 9901133 A1	14-01-1999
		BR 9810495 A	12-09-2000
		CN 1261799 T	02-08-2000
		DE 69808297 D1	31-10-2002
		DE 69808297 T2	17-04-2003
		DK 994710 T3	20-01-2003
		EP 0994710 A1	26-04-2000
		ES 2184293 T3	01-04-2003
		JP 2002508773 T	19-03-2002
		NZ 501820 A	27-10-2000
		PL 337794 A1	11-09-2000
		PT 994710 T	28-02-2003
		RU 2192863 C2	20-11-2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion	04095019 00000000
Fecha (MM)	2004 09-24 09 23 22
Tramite	011 PCT PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia	EN20 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes X	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()
DISENO INDUSTRIAL		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del		
Materia 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 grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()

Firma responsable *Claudia M Nueva*

Fecha

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE.
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-95019
	Solicitud internacional	PCT/IB03/01130
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1495
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

30 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044