

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

PC
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-110248

TITULO: PELICULAS CONSUMIBLES ORALMENTE DE DISOLUCION RAPIDA
QUE CONTIENEN UN ALMIDON MODIFICADO PARA LA MEJORA DE LA
RESISTENCIA AL CALOR Y A LA HUMEDAD.

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K9/70 ; A61K9/00

DIRECCIÓN 201 Labor Road, Morris Plains, New Jersey, 07950, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

SS

BOG TÁ, Octubre 28 de 2005

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03110246 00000000

Folios: 36

Fecha (AMB): 2005-10-28 16:10:02

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLCDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: (1) DAVID JOHN FADDEN (2) NEEMA MAHESH KULKARNI, (3)
ALBERT FRANK SORGDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001398Fecha Abril 19, 2004Publicación Internacional No. WO 2004/096193Fecha Noviembre 11, 2004

4

**Título (54) PELICULAS CONSUMIBLES ORALMENTE DE DISOLUCIÓN RAPIDA
QUE CONTIENEN UN ALMIDON MODIFICADO PARA LA MEJORA DE LA
RESISTENCIA AL CALOR Y A LA HUMEDAD.****Clasificación Internacional (51) A61K 9/70, 9/00****Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

May 2, 2003

(31) Número de Solicitud

60/467,339

5

Comprobante de pago No. 82.321**Fecha Octubre 26, 2005**

10

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. 05-079.777 (adjunto copia simple)

☒

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

33

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05110246 00000000 Folios: 98
Fecha (AMD): 2005-10-28 16:10:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 82,321
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370494	25/10/2005	2,215.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.**

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.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
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. G210433

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

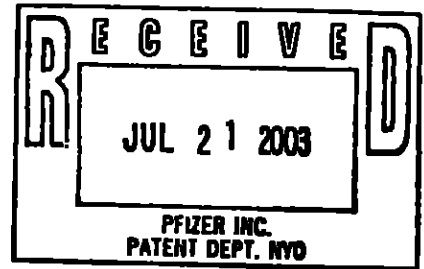
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1995

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

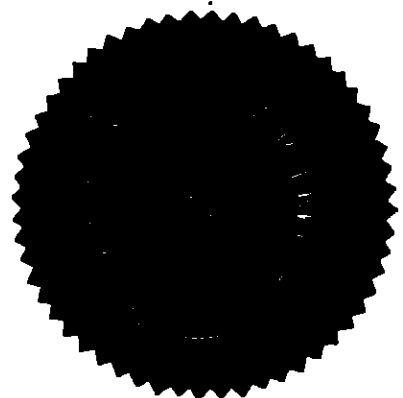
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which 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.

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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



1937

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 Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, 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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

This *14th* Day Of *July*

2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscrió el documento que antecede.

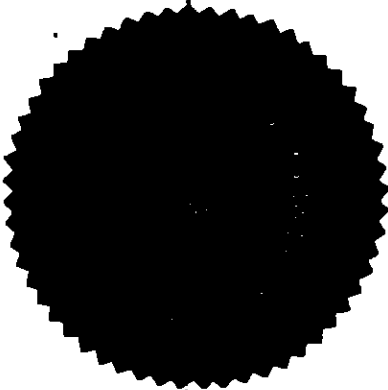
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

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):



72

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

89

CO-1

CESI N

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.,** sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América,** cuya dirección postal completa es **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América,** por el presente vendemos y traspasamos a la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.,** todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PELICULAS CONSUMIBLES ORALMENTE DE DISOLUCION RAPIDA QUE CONTIENEN UN ALMIDON MODIFICADO PARA LA MEJORA DE LA RESISTENCIA AL CALOR Y A LA HUMEDAD,** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Peapark, NJ 16-agosto-2005 (Fdo) David John FADDEN.
Lugar, fecha y firma - David John FADDEN

Morris Plains, New Jersey 07950 31-agosto-2005 (Fdo) Neema Mahesh KULKARNI
Lugar, fecha y firma - Neema Mahesh KULKARNI

Morris Plains, New Jersey 07950 10-agosto-2005 (Fdo) Albert Frank SORG
Lugar, fecha y firma - Albert Frank SORG

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 6/sept/05

4^a

Suscrito y jurado ante mí, el 06 de septiembre de 2005.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito
Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

W10

APOSTILLA

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

- 1. País: Distrito de Columbia**
Estados Unidos de América
- 2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes**
- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de**
Columbia
- 4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de**
Columbia
Se certificó
- 5. En Washington D.C.**
- 6. El 06 de septiembre de 2005**
- 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
- 8. Bajo el Número 146620**
- 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia**
- 10. Firmado por Sherryl H. Newman.**



Ad 11

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 ALBERT L. THEMES

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

ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

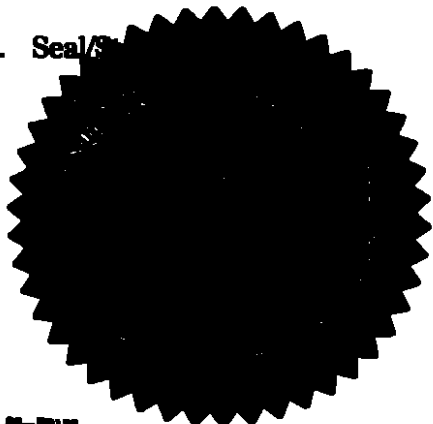
5. at Washington, D.C.

6. the 6TH day of SEPTEMBER 2005

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 146620

9. Seal/Stamp



22-70122

10. Signature

Sheriff H. Newman
Sheriff H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in FAST DISSOLVING ORALLY CONSUMABLE FILMS CONTAINING A MODIFIED STARCH FOR IMPROVED HEAT AND MOISTURE RESISTANCE 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

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

Perman NT 8/16/2005 D.J. Fadden

Place, date and signature - David John FADDEN

M. Kulkarni 8/31/05 Morris Plains, New Jersey 07950

Place, date and signature - Neema Mahesh KULKARNI

Albert F. Borg 08/10/2005 Morris Plains, New Jersey 07950

Place, date and signature - Albert Frank BORG

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SANDEK

9.6.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
6 day of Sept, 2005, a Notary Public

In and for the Washington DC

Albert L. Themes

Notary Public

My commission expires 6/19, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096193 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/70, 9/00

(21) International Application Number:

PCT/IB2004/001398

(22) International Filing Date: 19 April 2004 (19.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/467,339

2 May 2003 (02.05.2003)

US

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FADDEN, David,
John [US/US]; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains,
NJ 07950 (US). KULKARNI, Neema, Mahesh [US/US];
Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
SORG, Albert, Frank [US/US]; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: FAST DISSOLVING ORALLY CONSUMABLE FILMS CONTAINING A MODIFIED STARCH FOR IMPROVED
HEAT AND MOISTURE RESISTANCE

(57) Abstract: A consumable film adapted to adhere to and dissolve in the oral cavity of a warm-blooded animal including humans,
comprising a modified starch, pharmaceutically active agent and, optionally, at least one water soluble polymer.

WO 2004/096193 A1

14

**FAST DISSOLVING ORALLY CONSUMABLE FILMS CONTAINING A
MODIFIED STARCH FOR IMPROVED HEAT AND MOISTURE RESISTANCE**

Priority Information

5 This application claims priority to US provisional application number 60/467,339.

Field of the Invention

The present invention is related generally to fast dissolving orally consumable films for delivering one or more pharmaceutically active agents, more particularly to fast dissolving orally consumable films containing a modified starch for improving the heat and moisture resistance of the film.

Background of Related Technology

Personal care products can be formulated in a variety of dosage forms, including tablets, capsules, lozenges or strips of edible thin film compositions. Edible thin film compositions applied to the oral cavity can be designed to deliver therapeutic agents to the oral mucosa. One such example is LISTERINE POCKETPAKS™ brand oral care strip products made by Pfizer Inc of New York are successful examples of an edible film compositions effective in delivering therapeutic agents particularly antimicrobial agents in the form of a combination of essential oils.

Rapidly dissolving orally consumable films of the type described above can become viscous and sticky over time when exposed to the minimal amount of heat or moisture. Such ordinary exposure to heat or moisture can adversely affect

the physical stability and composition of the film resulting in undesirable texture and appearance as well as diminished shelf life and product performance. There still remains a need in the art to develop consumable thin films, having improved product stability and resistance to heat and moisture.

5

Summary

An embodiment of the present invention is directed to a consumable film, which is particularly well adapted to rapidly dissolve in the mouth of a warm-blooded animal including humans. In one particular aspect of the present invention, there is provided a consumable film adapted to adhere to and dissolve in the mouth of a warm-blooded animal including humans, comprising a modified starch, a pharmaceutically active agent and, optionally, at least one water soluble polymer.

15 The present invention is also directed to a method of preparing a supply, non-self-adhering film especially suitable for oral delivery of pharmaceutically active agents. The method comprises preparing an aqueous phase; preparing a film-forming mixture including a modified starch and optionally, at least one water soluble polymer; combining the aqueous phase and the film forming mixture to form a hydrated polymer gel; casting the hydrated polymer gel on a substrate to form a cast gel; and drying the cast gel to form the consumable film, wherein the at least one pharmaceutically active agent is added to the aqueous phase, the hydrated polymer gel or both.

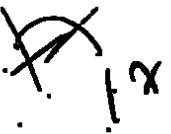
25

Detailed Description

An embodiment of the present invention is directed to a physiologically acceptable film that is particularly well-adapted to dissolve in the oral cavity of a warm-blooded animal including humans afflicted with a disease, symptom or condition, and adhere to the mucosa of the oral cavity. Such films are particularly suited to deliver a pharmaceutically active agent useful for treating the afflicted warm-blooded animal.

In one aspect of the present invention, there is provided a consumable film adapted to adhere to and dissolve in the oral cavity of a warm-blooded animal including humans, comprising a modified starch, a pharmaceutically active agent and, optionally, at least one water soluble polymer.

The consumable film may include one or more of the following ingredients, including, but not limited to, water, antimicrobial agents, additional film forming agents or water soluble polymers, plasticizing agents, flavorings, sulfur precipitating agents, saliva stimulating agents, cooling agents, surfactants, stabilizing agents, emulsifying agents, thickening agents, binding agents, coloring agents, triglycerides, polyethylene oxides, propylene glycols, sweeteners, fragrances, preservatives and the like, as described in co-pending application U.S. Patent Application No. 09/395,104, by Leung et al., filed September 14, 1999, which is incorporated herein by reference in its entirety.



The term "consumable" as used herein is intended to encompass substances including edible compounds, which upon administration to a consumer, is adequately tolerated without causing undue negative effects. Consumable films are shaped and sized for administration to the oral cavity of a warm-blooded animal including humans. The films are particularly well adapted to rapidly dissolve in the mouth of the warm-blooded animal. The dissolved film adheres to the surface of the mouth, typically the roof of the mouth or the tongue, and can provide a rapid delivery system for pharmaceutically active agents.

Unless specified otherwise, the term "% by weight" as used is based on the total weight of the final product (i.e., the film) as opposed to the formulation used to produce the final product, and thus denotes the percent of the total dry weight contributed by the subject ingredient. This theoretical value can differ from the experimental value, because in practice, the film typically retains some of the water and/or other substances such as alcohols (e.g., ethanol) that may be used in preparing the final product.

In one embodiment, the consumable film includes a modified starch. It has been discovered that modified starches significantly improve the overall stability and resistance of the film to adverse factors including heat and moisture for better product performance and improved storage life. Modified starches also enable the dissolution of more solids (up to twice the amount attainable with unmodified starch) in the consumable film. Modified starches when formed into a paste in combination with water are less viscous than their unmodified counterparts, and as a consequence they can "carry" more ungelatinized starch at practical

viscosities. Modified starches improve paste stability and frequently possess superior physical properties such as increased solubility, better film-forming characteristics, increased whiteness, improved gel strength, more stable viscosity, increased adhesivity, improved resistance to shear and increased resistance to freeze-thaw degradation.

The modified starches used in accordance with the present invention can be prepared by mechanically, chemically or thermally modifying unmodified starches. For example, modified starches may be prepared by chemically treating starches to produce, for example, acid treatment starches, enzyme treatment starches, oxidized starches, cross-bonding starches, and other starch derivatives. Starches suitable for modification to produce modified starches may be obtained from natural products such as corn, potatoes, tapioca as well as genetically modified forms of the same such as high amylose and waxy corn as well as sorghum varieties.

More specifically, modified starches include modified corn starches, modified tapioca starches, acid and enzyme hydrolyzed corn and/or potato starches, hypochlorite-oxidized starches, acid-thinned starches, ethylated starches, cross-bonded starches, hydroxypropylated tapioca starches, hydroxypropylated corn starches, pregelatinized modified starches, and the like. Preferred modified starches are selected from pregelatinized modified corn starches and pregelatinized modified tapioca starches.

Representative examples of commercially available modified starches useful in the present invention include PURE-COTE™ modified starches such as PURE-COTE™ B793 (a pregelatinized modified corn starch) and PURE-COTE™ B795 (a pregelatinized modified corn starch), for example, available from Grain Processing Corporation, 1600 Oregon Street, Muscatine, Iowa 52761-1494 USA. The PURE-COTE™ B793 modified starch is cold water-soluble, exhibits low viscosity in solution, and dries to a clear, flexible film. The PURE-COTE™ B793 modified starch disperses and hydrates readily in cold, warm or hot water while producing minimal foam, and the finished flexible coating or film is water soluble, strong and clear and possesses excellent sheen.

In one embodiment of the present invention, the modified starch is present in amounts ranging from about 1% to 90% by weight, in another embodiment 10% to 90% by weight, and in yet another embodiment from about 35% to 80% by weight of the film.

Modified starch may be included in the film alone or optionally in combination with an additional water soluble film forming polymer such as those selected from, for example, pullulan, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, sodium alginate, polyethylene glycol, tragacanth gum, guar gum, acacia gum, arabic gum, polyacrylic acid, methylmethacrylate copolymers, carboxyvinyl polymers, amylose, high amylose starch, hydroxypropylated high amylose starch, pectin, dextrin, chitin, chitosan, levan, elsinan, collagen, gelatin, zein, gluten, soy protein isolate, whey protein isolate, casein and combinations

thereof. A preferred water soluble polymer is pullulan. The amount of the water soluble polymer will typically be up to about 99% by weight, preferably up to about 80% by weight, more preferably up to about 50% by weight, and most preferably up to about 40% by weight of the film.

5

In one embodiment, the consumable film of the present invention may comprise a modified starch in combination with a water soluble film forming polymer, such as pullulan, having good film-forming properties, and may further comprise other additives such as water, antimicrobial agents, additional film forming agents or water soluble polymers, plasticizing agents, additional flavorings, sulfur precipitating agents, saliva stimulating agents, cooling agents, surfactants, stabilizing agents, emulsifying agents, thickening agents, binding agents, coloring agents, sweeteners, fragrances and the like.

15

The term "pharmaceutically active agents" as used herein is intended to encompass agents other than food additives, which are administered to a warm-blooded animal, including humans to treat or prevent a disease, condition or symptom that adversely affects the warm-blooded animal. These agents are not particularly limited, however, they should be physiologically acceptable and compatible with the film. Suitable pharmaceutically active agents include, but are not limited to,

20

(a) antimicrobial agents such as triclosan, cetylpyridium chloride, domiphen bromide, quaternary ammonium salts, zinc compounds, sanguinarine, fluorides, alexidine, octonidine, EDTA, and the like;

22

(b) non-steroidal anti-inflammatory agents such as aspirin, acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, diflunisal, fenoprofen calcium, flurbiprofen sodium, naproxen, tolmetin sodium, indomethacin, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib and the like;

5 (c) antitussives such as benzonatate, caramiphen edisylate, menthol, dextromethorphan hydrobromide, chlorphedianol hydrochloride and the like;

(d) decongestants such as pseudoephedrine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, phenylpropanolamine, pseudoephedrine sulfate and the like;

10 (e) antihistamines such as brompheniramine maleate, chlorpheniramine maleate, carbinoxamine maleate, clemastine fumarate, dexchlorpheniramine maleate, diphenylhydramine hydrochloride, azatadine maleate, diphenhydramine citrate, diphenhydramine hydrochloride, diphenylpyraline hydrochloride, doxylamine succinate, promethazine hydrochloride, pyrilamine maleate, 15 tripeleminamine citrate, triprolidine hydrochloride, acrivastine, loratadine, desloratadine, brompheniramine, dexbrompheniramine, fexofenadine, cetirizine, montelukast sodium and the like;

(f) expectorants such as guaifenesin, ipecac, potassium iodide, terpin hydrate and the like;

20 (g) antidiarrheals such as loperamide and the like;

(h) histamine H₂ receptor antagonists such as famotidine, ranitidine and the like;

(i) proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole and the like;

(j) general nonselective CNS depressants such as aliphatic alcohols, -25 -barbiturates and the like;

22

(k) general nonselective CNS stimulants such as caffeine, nicotine, strychnine, picrotoxin, pentylenetetrazol and the like;

(l) drugs that selectively modify CNS function such as phenylhydantoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, 5 phenosuximide, trimethadione, diazepam, benzodiazepines, phenacetamide, pheneturide, acetazolamide, sulthlame bromide, gabapentin, phenytoin and the like;

(m) antiparkinson drugs such as levodopa, amantadine and the like;

(n) narcotic-analgesics such as morphine, heroin, hydromorphone, 10 metopon, oxymorphone, levorphanol, codeine, hydrocodone, xycodone, nalorphine, naloxone, naltrexone and the like;

(o) analgesic-antipyretics such as salicylates, phenylbutazone, indomethacin, phenacetin and the like;

(p) psychopharmacological drugs such as chlorpromazine, 15 methotrimeprazine, haloperidol, clozapine, reserpine, imipramine, tranilcypramine, phenelzine, lithium-containing drugs and the like;

(q) antianginal agents such as ilmaprost, nitroglycerin, nifedipine, bepridil and the like; and

(r) antimigraine drugs such as sumatriptan succinate, zolmitriptan, valproic 20 acid eletriptan hydrobromide and the like.

The pharmaceutically active agent is employed in an effective amount, which will vary depending, in part on the active agent chosen. An "effective amount" is meant to be an amount of the active agent that is sufficient to at least 25 reduce or relieve the condition, symptom or disease being treated, but low enough

to avoid any adverse side effects. In addition to the particular active agent, the effective amount of the pharmaceutically active agent may vary with the type and/or severity of the disease, symptom or condition, the age and physical condition of the patient being treated, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy, the specific form (i.e., salt) of the pharmaceutically active agent employed, and the particular carrier from which the pharmaceutically active agent is applied.

The amount of the pharmaceutically active agent in the formulation may be adjusted to deliver a predetermined dose of the active agent over a predetermined period of time, which may typically vary from 4 to 24 hours. For example, a preferred film of the present invention may be administered at one dose every 12 hours to deliver a pharmaceutically effective amount of the active agent such as dextromethorphan hydrochloride, for example, over a period of 12 hours to a patient in need of such administration. A typical adult dose of a pharmaceutically active agent of the present film may contain from about 1 to 130 mg, preferably from about 5 to 65 mg of the active agent (e.g., dextromethorphan hydrobromide).

Examples of doses containing specific pharmaceutically active agents that can be delivered per strip of rapidly dissolving consumable film are set forth in Table A.

9/11
24

Table A

Pharmaceutically Active Agent	Dose
Chlorpheniramine Maleate	4-12 mg
Brompheniramine Maleate	4 mg
Dexchlorpheniramine	2 mg
Dexbrompheniramine	2 mg
Triprolidine Hydrochloride	2.5 mg
Cetirizine	5-10 mg
Acrivastine	8 mg
Azetadine Maleate	1 mg
Loratadine	5-10 mg
Phenylephrine Hydrochloride	5-10 mg
Dextromethorphan Hydrobromide	10-30 mg
Sildenafil	25-100 mg
Ketoprofen	12.5-25 mg
Sumatriptan Succinate	35-70 mg
Zolmitriptan	2.5 mg
Loperamide	2 mg
Famotidine	5-10 mg
Nicotine	1-15 mg
Diphenhydramine Hydrochloride	12.5-25 mg
Pseudoephedrine Hydrochloride	15-60 mg
Atorvastatin	5-80 mg
Valdecoxib	5-20 mg
Amlodipine besylate	2.5-10 mg
Rofecoxib	5-25 mg
Setraline hydrochloride	10-100 mg
Ziprasidone	20-80 mg
Eletriptan	10-40 mg
Nitroglycerin	0.3-0.6 mg

Except as otherwise noted, the amount of active agent in the film according to the present invention is designated as % by weight after the film formulation has been dried and formed into the film. Generally, the amount of the active agent used in the film may be from about 0.01% to about 80% by weight, preferably from about 2.5% to about 40% by weight, and more preferably from about 5% to about 30% by weight.



In another embodiment of the present invention, the consumable film may further include antimicrobial agents including, but not limited to, essential oils as is described in co-pending U.S. Patent Application No. 09/395,104, by Leung et al., filed September 14, 1999, which is incorporated herein by reference in its entirety.

5 Such essential oils may be selected from, for example, carvacrol, thymol, eucalyptol, menthol, methyl salicylate, eugenol, geraniol, verbenone and the like and combinations thereof. One of the preferred combinations of essential oils is utilized in LISTERINE® brand mouthwash and oral care strips; which are, perhaps, the most well known examples of antiseptic oral compositions that has

10 proven effective in killing microorganisms in the oral cavity that are responsible for plaque, gingivitis and bad breath. LISTERINE® brand mouthwash and oral care strips achieve their antimicrobial effect through a combination of essential oils. These essential oils include precisely balanced amounts of thymol, methyl salicylate, menthol and eucalyptol (hereinafter "the preferred essential oils")

15 effective in killing the undesirable microorganisms.

The amounts of the preferred essential oils used in the film compositions can vary as long as they are in amounts sufficient to provide antimicrobial efficacy. Generally, the amount of essential oils is up to about 30% and preferably from

20 about 0.05% to about 18% by weight of the film. In one preferred embodiment, the amount of thymol, methyl salicylate and eucalyptol is each from about 0.01% to about 4% by weight, preferably from about 0.05% to about 3.0% by weight and more preferably from about 0.07% to about 2.0% by weight of the film. Menthol may be present in an amount of from about 0.01% to about 15% by weight of the

25 composition, preferably from about 2.0% to about 9.0% by weight and more

16
26

preferably from about 3% to about 9% by weight of the film. A desirable and useful amount of essential oils including the preferred essential oils can be readily determined by those skilled in the art and may exceed the preferred amounts as long as the total essential oil content does not create processing problems such as sticking. In certain embodiments, the essential oils are combined in amounts synergistically effective to kill plaque-producing germs that cause dental plaque, gingivitis and bad breath.

For embodiments incorporating essential oils, humectants are avoided due to the relatively high content of oil in the consumable, so as to avoid producing an overly moist, self-adhering film. In an embodiment, the consumable film includes a plasticizing agent other than glycerin, which is also a humectant, and with a sweetener other than sorbitol, which is a mild humectant.

Saliva stimulating agents may also be added to the consumable films of the present invention. Useful saliva stimulating agents are disclosed in U.S. Pat. No. 4,820,506, which is incorporated herein by reference in its entirety.

Suitable sweeteners include both natural and artificial sweeteners such as

A) water-soluble sweeteners including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides and the like, B) water-soluble artificial sweeteners including soluble saccharin salts and the like, C) dipeptide based sweeteners such as L-aspartic acid derived sweeteners including aspartame, neotame and the like, D) derivatives of naturally occurring water-soluble sweeteners including chlorinated derivatives of sucrose, sucralose and the like, E) protein based sweeteners

including thaumatococcus daniellii (Thaumatococcus I and II) and the like, and combinations thereof.

In general, an effective amount of auxiliary sweetener is utilized to provide the level of sweetness desired for a particular composition, and this amount will vary with the particular sweetener selected. The effective amount will normally be from about 0.01% to about 10% by weight of the consumable film when using an easily extractable sweetener. The water-soluble sweeteners are usually used in amounts of from about 0.01% to about 10% by weight, and preferably in amounts of from about 2.0% to about 5.0% by weight of the consumable film. The other sweeteners described above, other than water-soluble sweeteners are generally used in amounts of from about 0.01% to about 10% by weight, preferably from about 2% to about 8% by weight, and more preferably from about 3% to about 6% by weight of the consumable film.

A preservative may also be added to the consumable films. The preservative is added in amounts from about 0.001% to about 5%, preferably from about 0.01% to about 1% by weight of the consumable film. Preferred preservatives include sodium benzoate, potassium sorbate and the like, and combinations thereof. Other suitable preservatives include, but are not limited to, salts of edetate, (also known as salts of ethylenediaminetetraacetic acid, or EDTA, such as disodium EDTA).

Further embodiments of the present invention are directed to methods of preparing consumable films of the present invention. Generally, a

pharmaceutically active agent is dissolved in water to form an aqueous phase.

The aqueous phase may further include sweeteners, dyes, preservatives, food additives and the like. A film forming mixture comprising a modified starch, and optionally, at least one water soluble polymer (e.g., pullulan), is prepared. The

5 aqueous phase and the film forming mixture are combined and thoroughly mixed to form a hydrated polymer gel. Alternatively, the pharmaceutically active agent may be added directly to the hydrated polymer gel. Optionally, an organic phase comprising organic ingredients such as essential oils and other oils (e.g. glycerine, olive oil) flavorants, surfactants (e.g., Polysorbate 80, Atmos 300, Atsurf 596K);
10 and the like, may be combined with the aqueous phase, the film forming mixture or the hydrated polymer gel. The resulting hydrated polymer gel is cast on a suitable substrate to form a cast gel. The cast gel is then dried to form the consumable film.

15 In a preferred method of preparing the consumable film, it is desirable to first form the film forming mixture by first hydrating the modified starch and the optional water soluble polymer with water. The aqueous phase is then prepared by dissolving the other water soluble ingredients such as a water soluble pharmaceutically active agent, sweeteners, dyes, food additives and the like in
20 water. Separately, the organic ingredients such as essential oils and other oils (e.g. glycerine, olive oil) flavorants, surfactants (e.g., Polysorbate 80, Atmos 300, Atsurf 596K); and the like are mixed together. The final formulation is then produced by mixing the film forming polymer phase with the aqueous phase, then adding the organic phase. The combined mixture is formed into an emulsion or a
25 —hydrated polymer gel.

The resulting hydrated polymer gel is then cast on a suitable substrate and dried to form a film. The film is preferably air-dried and dried under warm air and cut to a desired dimension, packaged and stored. The packaged film may contain
5 moisture in amounts of from about 0.1% to 10% by weight, and more preferably from about 4% to 7% by weight.

The film forming mixture may further include stabilizing agents such as guar gum, xanthan gum, locust bean gum, carrageenan and the like, and
10 combinations thereof. These ingredients are mixed and then hydrated in warm water, preferably deionized water until a gel is formed which may take from about 30 to 48 hours. The water is preferably heated to a temperature of from about 20°C to 40°C to promote hydration. The amount of water is typically from about 40% to 80% by weight of the gel. The resulting hydrated gel is then chilled to a
15 temperature of from about 20°C to 30°C for about 1 to 48 hours.

The aqueous phase may, in addition to the pharmaceutically active agent, include other additives such as coloring agents, copper gluconate and sweetener. Typically the aqueous phase contains from about 5% to 80% by weight based on
20 the total weight of the final gel mixture.

If sodium saccharin as a selected sweetener and copper gluconate as a selected sulfur precipitating agent are used in the formulation, it is preferable to dissolve them separately in solution to avoid precipitation.

36
30

In a more preferred method, the water soluble polymer is preferably in the form of a powder which is added to the aqueous phase to form a hydrated polymer gel. The resulting hydrated polymer gel is thoroughly stirred at about room temperature for about 30 minutes to 48 hours, and then deaerated to remove at least substantially all the air bubbles. The uniform mixture is cast on a suitable substrate, and thereafter dried to form the desired film.

For consumable films containing essential oils, the method of preparing consumable films of the present invention further includes adding the essential oils to the organic phase and the mixing the organic phase with the hydrated polymer gel. In particular, the essential oils such as menthol and thymol can be mixed optionally in combination with oils to form an oil mixture. Other essential oils such as methyl salicylate and eucalyptol, and surfactants can then be added to the oil mixture. The oil mixture is then added to the hydrated polymer gel and mixed until a uniform gel is formed. The uniform gel is then cast on a suitable substrate, and thereafter dried to form the consumable film.

In one preferred method of preparing the consumable film, the modified starch and the optional water soluble polymer may be hydrated without heating the water to reduce energy costs in the manufacturing process. Moreover, heating results in undesirable losses of volatile ingredients to evaporation. For essential oil-containing films of the present invention, the heat may also affect the germ killing activity of the composition due to the loss of essential oils. The essential oils may be mixed to minimize loss of flavor.

3/131

While not wishing to be bound by any theory, it is believed that the film forming ingredients such as the modified starch and the optional water soluble polymers can be hydrated and mixed without heating due to an ionic effect known as the Donnan equilibrium. Hydrating the modified starch and the optional water soluble polymers in the presence of electrolytes in solution effectively lowers the viscosity of the polymer gel being formed, thus increasing the efficiency of the hydrating process. The water-soluble ingredients of the formulation provide the electrolytes, which are dissolved in the hydration solution prior to addition to the modified starches and the optional water-soluble polymers. High shear mixing also accelerates hydration, which delumps the powders, providing greater surface area for water contact. In addition, local heating effects, generated in the shear regions, provide energy for hydration without substantially raising the temperature of the mass.

EXAMPLE 1

Quick Dissolving Consumable Film Containing 15.0 mg Dextromethorphan Hydrobromide and PURE-COTE™ B793 Base

The ingredients listed in Table 1 were combined to provide a consumable film of the present invention in accordance with the following procedure:

A) Dextromethorphan HBr was mixed and dissolved in 90% water at 75°C to yield an aqueous phase. Amberlite IRP69 was added to the aqueous phase and stirred for about 4 to 5 hours at about 70°C to 80°C. Pectin was added to the aqueous phase very slowly and mixed at a high mixing rate. The aqueous phase was allowed to cool to about 50°C and q.s. with water to replace loss due to

2232

evaporation. Potassium sorbate and dye were then added to the aqueous phase and mixed thoroughly.

B) The film-forming ingredients, xanthan gum, locust bean gum, carrageenan and PURE-COTE™ B793 were mixed together in a separate
5 container to form a film forming mixture.

C) The film forming mixture was slowly added to the aqueous phase of A), followed by overnight mixing at a low mixing rate to provide a hydrated polymer gel.

D) The flavorants, glycerine, olive oil, menthol, and surfactants were
10 combined and mixed to dissolve in a separate container to yield an organic phase.

E) Mannitol and sucralose were mixed together in the remaining 10% water in a separate container. Succulence was then added to the resulting mixture and dissolved.

F) The mixtures of steps D) and E) were added to the hydrated polymer
15 gel and mixed uniformly to yield a final polymer gel mixture. The final polymer gel mixture was poured on a mold and cast to form a film of a desired thickness at room temperature. The film was dried under warm air and cut to a desired dimension (dictated by e.g., dosage and mouthfeel).

333

Table 1

Material	mg/dose*	%w/w* Dry Film	%w/w Actual Batch	g/batch
Dextromethorphan HBr	15.0000	19.5740	10.6759	106.7593
Amberlite IRP69	16.0001	20.8790	11.3877	113.8771
Pectin USP	0.3499	0.4566	0.2490	2.4905
Xanthan Gum	0.0769	0.1003	0.0547	0.5470
Locust Bean Gum	0.0901	0.1176	0.0641	0.6409
Carrageenan	0.3860	0.5037	0.2747	2.7474
PURE-COTE™ B793	20.5919	26.8711	14.6559	146.5586
Potassium sorbate	0.0772	0.1008	0.0550	0.5498
Purified water	-	-	45.4586	454.5856
Menthol	2.5740	3.3589	1.8320	18.3202
Peppermint Flavor	0.2579	0.3366	0.1836	1.8357
Cherry Flavor (Givudan)	0.2579	0.3366	0.1836	1.8357
Sour Cherry (IFF)	2.2350	2.9165	1.5907	15.9070
Warm Sensation (Mans)	0.5518	0.7200	0.3927	3.9270
Artificial Masking Agent Flavor (Robertet)	0.4140	0.5402	0.2946	2.9463
Succulence (IFF)	0.2579	0.3366	0.1836	1.8357
FD&C Red #40	0.0099	0.0129	0.0070	0.0704
Polysorbate 80 NF	0.4505	0.5878	0.3208	3.2080
Atmos 300	0.4505	0.5878	0.3208	3.2060
Glycerine	8.7335	11.3966	6.2158	62.1585
Olive Oil	3.49934	4.5586	2.4863	24.8634
Mannitol USP	2.5740	3.3589	1.8320	18.3202
Sucralose	1.8001	2.3490	1.2812	12.8116
Total	76.6324	100.0000	100.0000	1000.0000
*Assuming that all water is evaporated				

34

EXAMPLE 2

Quick Dissolving Consumable Film Containing 15.0 mg Dextromethorphan
Hydrobromide and PURE-COTE™ B793 Base

The ingredients listed in Table 2 were combined to provide a consumable
 5 film of the present invention in accordance with the procedure of Example 1,
 except having Atmos 300 substituted by Atsurf 596K.

Table 2

Material	mg/dose*	%w/w* Dry Film	%w/w Actual Batch	g/batch
Dextromethorphan HBr	15.0000	18.5409	10.3611	103.6107
Amberlite IRP69	16.0001	19.7771	11.0519	110.5188
Pectin USP	0.3499	0.4325	0.2417	2.4170
Xanthan Gum	0.0769	0.0950	0.0531	0.5309
Locust Bean Gum	0.0901	0.1113	0.0622	0.6220
Carrageenan	0.3860	0.4771	0.2666	2.6664
PURE-COTE™ B793	20.5919	25.4529	14.2236	142.2363
Potassium sorbate	0.0772	0.0955	0.0534	0.5335
Purified water	-	-	44.1179	451.1788
Menthol	2.5740	3.1817	1.7780	17.7799
Peppermint Flavor	0.2579	0.3188	0.1782	1.7816
Cherry Flavor (Givudan)	0.2579	0.3188	0.1782	1.7816
Sour Cherry (IFF)	2.2350	2.7626	1.5438	15.4379
Warm Sensation (Mane)	0.5518	0.6820	0.3811	3.8112
Artificial Masking Agent Flavor (Robertet)	0.4140	0.5117	0.2859	2.8594
Succulence (IFF)	0.2579	0.3188	0.1782	1.7816
FD&C Red #40	0.0099	0.0122	0.0068	0.0684
Polysorbate 80 NF	0.4505	0.5568	0.3111	3.1114
Atmos 300	0.4505	0.5568	0.3111	3.1114
Glycerine	11.6446	14.3935	8.0434	80.4337
Olive Oil	4.8519	5.9973	3.3514	33.5140
Mannitol USP	2.5740	3.1817	1.7780	17.7799
Sucralose	1.8001	2.2250	1.2434	12.4337
Total	80.9021	100.0000	100.0000	1000.0000
*Assuming that all water is evaporated				

35
33**EXAMPLE 3****Vanilla Mint Flavored Quick Dissolving Consumable Film Containing
10 mg Famotidine Hydrochloride and PURE-COTE™ B793 Base**

5 The ingredients listed in Table 3 were combined to provide a consumable film of the present invention in accordance with the following procedure:

A) Potassium sorbate and dye were mixed in 80% water.

B) The film-forming ingredients, xanthan gum, locust bean gum, carrageenan and PURE-COTE™ B793 were mixed together in a separate
10 container to form a film forming mixture.

C) The film forming mixture was slowly added to the mixture of A), followed by overnight mixing at a low mixing rate to form a hydrated polymer gel.

D) Mannitol and sucralose were mixed together with remaining 20% of water in a separate container, and then added to the hydrated polymer gel and
15 mixed well.

E) Milled famotidine HCl was added to the hydrated polymer gel and mixed thoroughly.

F) The flavorants, glycerine, olive oil and surfactants were combined and mixed thoroughly in a separate container.

20 G) The resulting mixture of step F) was added to the hydrated polymer gel and mixed uniformly to yield a final polymer gel mixture. The final polymer gel mixture was poured on a mold and cast to form a film of a desired thickness at room temperature. The film was dried under warm air and cut to a desired dimension (dictated by e.g., dosage and mouthfeel).

3636

Table 3

Material	mg/dose*	%w/w* Dry Film	%w/w Actual Batch	g/batch
Famotidine HCl	10.0000	15.2065	5.3223	106.4453
Xanthan Gum	0.1154	0.1754	0.0614	1.2278
Locust Bean Gum	0.1352	0.2055	0.0719	1.4388
Carrageenan	0.5792	0.8807	0.3082	6.1648
PURE-COTE™ B793	30.8879	46.9695	16.4393	328.7865
Potassium sorbate	0.1158	0.1761	0.0616	1.2326
Purified water	-	-	65.0000	1300.0000
Vanilla Mint Flavor (IFF)	2.0000	3.0413	1.0645	21.2891
Polysorbate 80 NF	0.6756	1.0273	0.3596	7.1914
Atsurf 596K	0.6756	1.0273	0.3596	7.1914
Glycerine	10.0000	15.2065	5.3223	106.4453
Olive oil	4.0000	6.0826	2.1289	42.5781
FD&C Blue #1	0.0160	0.0243	0.0085	0.1703
Mannitol USP	3.8610	5.8712	2.0549	41.0985
Sucralose	2.7000	4.1057	1.4370	28.7402
Total	65.7615	100.0000	100.0000	2000.0000
*Assuming that all water is evaporated				

EXAMPLE 4

Vanilla Mint Flavored Quick Dissolving Consumable Film Containing5 10 mg Famotidine Hydrochloride and a Modified Tapioca Starch Base

The ingredients listed in Table 4 were combined to provide a consumable film of the present invention in accordance with the procedure of Example 3, except having PURE-COTE™ B793 substituted by a modified tapioca starch.

37/38

Table 4

Material	mg/dose*	%w/w* Dry Film	%w/w Actual Batch	G/batch
Famotidine HCl	10.0000	9.7503	4.4512	26.6184
Xanthan Gum	0.1154	0.1125	0.0513	0.3070
Locust Bean Gum	0.1352	0.1318	0.0602	0.3597
Carrageenan	0.5792	0.5647	0.2578	1.5416
Taploca Starch J474	67.6870	65.9970	30.1291	180.1720
Potassium sorbate	0.1158	0.1129	0.0515	0.3082
Purified water	-	-	54.3478	324.9998
Vanilla Mint Flavor (IFF)	2.0000	1.9501	0.8902	5.237
Polysorbate 80 NF	0.6756	0.6587	0.3007	1.7983
Atsurf 596K	0.6756	0.6587	0.3007	1.7983
Glycerine	10.0000	9.7503	4.4512	26.6184
Olive oil	4.0000	3.9001	1.7805	10.6474
FD&C Blue #1	0.0160	0.0156	0.0071	0.0426
Mannitol USP	3.8610	3.7846	1.7186	10.2774
Sucralose	2.7000	2.6326	1.2018	7.1870
Total	102.5607	100.0000	100.0000	598.0000
*Assuming that all water is evaporated				

The forgoing discussion discloses and describes merely exemplary
embodiments of the present invention. One skilled in the art will readily recognize
5 from such discussion, and from the accompanying claims, that various changes,
modifications, and variations can be made therein without departing from the spirit
and scope of the invention as defined in the following claims.

5838

We Claim:

1. A consumable film adapted to adhere to and dissolve in the oral cavity of a warm-blooded animal including humans, comprising a modified starch and a pharmaceutically active agent.

2. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is selected from the group consisting of a mechanically modified starch, a chemically modified starch, a thermally modified starch and combinations thereof.

3. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is selected from a chemically modified starch.

4. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is selected from the group consisting of modified corn starches, modified tapioca starches, acid hydrolyzed corn starches, acid hydrolyzed potato starches, enzyme hydrolyzed corn starches, enzyme hydrolyzed potato starches, hypochlorite-oxidized starches, acid-thinned starches, ethylated starches, cross-bonded starches, hydroxypropylated tapioca starches, hydroxypropylated corn starches, pregelatinized modified starches and combinations thereof.

5. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is selected from the group consisting of a pregelatinized modified corn starch, a pregelatinized modified tapioca starch and combinations thereof.

2439

6. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is a pregelatinized modified starch.

7. The consumable film of claim 1 wherein the modified starch is present in the amount of from about 1% to 90% by weight based on the total weight of the consumable film.

8. The consumable film of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of benzonatate, caramiphen edisylate, menthol, dextromethorphan hydrobromide, chlorphedianol hydrochloride and combinations thereof.

9. The consumable film of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of pseudoephedrine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, phenylpropanolamine, pseudoephedrine sulfate and combinations thereof.

10. The consumable film of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of brompheniramine maleate, chlorpheniramine maleate, carbinoxamine maleate, clemastine fumarate, dexchlorpheniramine maleate, diphenylhydramine hydrochloride, azatadine maleate, diphenhydramine citrate, diphenhydramine hydrochloride, diphenylpyraline hydrochloride, doxylamine succinate, promethazine hydrochloride, pyrilamine maleate, tripeleminamine citrate, triprolidine

40

hydrochloride, acrivastine, loratadine, brompheniramine, dexbrompheniramine, fexofenadine, cetirizine and combinations thereof.

11. The consumable film of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of famotidine, ranitidine and combinations thereof.

12. The consumable film of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of aspirin, acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, diflunisal, fenoprofen calcium, naproxen, tolmetin sodium, indomethacin, flurbiprofen sodium, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib and mixtures thereof.

13. The consumable film of claim 1 further comprising at least one water soluble polymer; wherein the at least one water soluble polymer is selected from the group consisting of pullulan, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, sodium alginate, polyethylene glycol, tragacanth gum, guar gum, acacia gum, arabic gum, polyacrylic acid, methylmethacrylate copolymers, carboxyvinyl polymers, amylose, high amylose starch, hydroxypropylated high amylose starch, dextrin, pectin, chitin, chitosan, levan, elsinan, collagen, gelatin, zein, gluten, soy protein isolate, whey protein isolate, casein and combinations thereof.

14. The consumable film of claim 1, wherein said film is in the form of a single layer.

15. A method for delivering and enhancing the retention of a pharmaceutically active agent to the oral cavity of a warm-blooded animal including humans, comprising orally administering the consumable film of claim 1 to said warm-blooded animal.

42
2/2

**PELÍCULAS CONSUMIBLES ORALMENTE DE DISOLUCIÓN RÁPIDA QUE
CONTIENEN UN ALMIDÓN MODIFICADO PARA LA MEJORA DE LA
RESISTENCIA AL CALOR Y A LA HUMEDAD**

5

Información prioritaria

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/467.339.

Campo de la Invención

10

La presente invención se refiere generalmente a las películas consumibles oralmente de disolución rápida para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos, más particularmente a las películas consumibles oralmente de disolución rápida que contienen un almidón modificado para la mejora de la resistencia al calor y a la humedad de la película.

15

Antecedentes de la tecnología relativa

Los productos para la higiene personal se pueden formular en una diversidad de formas de dosificación, incluyendo comprimidos, cápsulas, grageas o tiras de composiciones de películas delgadas comestibles. Las composiciones de las películas delgadas comestibles aplicadas a la cavidad oral se pueden diseñar para liberar los agentes terapéuticos a la mucosa oral. Uno de dichos ejemplos son los productos de tiras para higiene oral de la marca comercial LISTERINE POCKETPAKS™, fabricados por Pfizer Inc de Nueva York y son ejemplos exitosos de composiciones de películas comestibles eficaces en la liberación de los agentes terapéuticos

particularmente los agentes antimicrobianos en forma de una combinación de aceites esenciales.

Las películas consumibles oralmente de disolución rápida del tipo descrito anteriormente se puede hacer viscosas y pegagosas con el tiempo cuando se exponen a la mínima cantidad de calor o humedad. Dicha exposición ordinaria al calor o la humedad puede afectar adversamente a la estabilidad y a la composición física de la película dando como resultado una textura y apariencia indeseable así como una disminución de la vida útil y actuación del producto. Todavía existe una necesidad en la técnica de desarrollar películas delgadas consumibles, teniendo una mejor estabilidad y resistencia del producto al calor y a la humedad.

Sumario

Una realización de la presente invención se refiere a una película consumible, que se adapta particularmente bien para disolverse rápidamente en la boca de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos. En un aspecto particular de la presente invención, se proporciona una película consumible adaptada para adherirse y disolverse en la boca de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, que comprende un almidón modificado, un agente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, al menos un polímero hidrosoluble.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una película, flexible, no auto adherente especialmente adecuado para la liberación oral de agentes farmacéuticamente activos. El procedimiento comprende la preparación de una fase acuosa; la preparación

de una mezcla formadora de película que incluye un almidón modificado y opcionalmente, al menos un polímero hidrosoluble; la combinación de la fase acuosa y la mezcla formadora de película para formar un gel polimérico hidratado; el reparto del gel polimérico hidratado sobre un sustrato para formar un gel repartido; y el secado del gel repartido para formar la película consumible, en la que el al menos un agente farmacéuticamente activo se añade a la fase acuosa, el gel polimérico hidratado o ambos.

Descripción detallada

10 Una realización de la presente invención se refiere a una película fisiológicamente aceptable que se adapta particularmente bien para disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos aquejados de una enfermedad, síntoma o afección, y se adhieren a la mucosa de la cavidad oral. Dichas películas son particularmente adecuadas para liberar un agente farmacéuticamente activo útil para tratar el animal de sangre caliente aquejado.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una película consumible adaptada para adherirse y disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, comprendiendo un almidón modificado, un agente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, al menos un polímero hidrosoluble.

La película consumible puede incluir uno o más de los siguientes ingredientes, incluyendo pero sin limitación a, agua, agentes antimicrobianos, agentes formadores de película adicionales o polímeros hidrosolubles, agentes plastificantes, aromatizantes, agentes precipitantes de azufre, agentes

estimulantes de saliva, agentes de enfriamiento, tensioactivos, agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes espesantes, agentes aglutinantes, agentes colorantes, triglicéridos, óxidos de polietileno, propilenglicoles, edulcorantes, fragancias, conservantes y similares, como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos nº. 09/395.104 en tramitación junto con la presente, de Leung y col., presentada el 14 de septiembre de 1999, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

El término "consumible" como se usa en esta memoria descriptiva pretende comprender las sustancias que incluyen los compuestos comestibles, que tras la administración a un consumidor, se toleran adecuadamente sin ocasionar efectos negativos no deseados. Las películas consumibles se configuran y se calibran para la administración a la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos. Las películas se adaptan particularmente bien para disolverse rápidamente en la boca del animal de sangre caliente. La película disuelta se adhiere a la superficie de la boca, típicamente el paladar de la boca o la lengua, y puede proporcionar un sistema de liberación rápida de los agentes farmacéuticamente activos.

Salvo que se especifique otra cosa, el término "% en peso" como se usa se basa en el peso total del producto final (es decir, la película) de manera contraria a la formulación usada para producir el producto final, y de esa manera significa el porcentaje del peso seco total aportado por el ingrediente en cuestión. Este valor teórico puede diferir del valor experimental, debido en la práctica, a que la película típicamente retiene algo de agua y/o otras sustancias tales como alcoholes (por ejemplo, etanol) que se pueden usar en la

preparación del producto final.

En una realización, la película consumible incluye un almidón modificado. Se ha descubierto que los almidones modificados mejoran significativamente la estabilidad y la resistencia global de la película a factores adversos que incluyen el calor y la humedad para un mejor comportamiento del producto y una mejor vida de almacenamiento. Los almidones modificados también permiten la disolución de más sólidos (hasta dos veces la cantidad alcanzable con almidón no modificado) en la película consumible. Los almidones modificados cuando forman una pasta en combinación con agua son menos viscosos que los homólogos no modificados, y como consecuencia pueden "llevar" más almidón no gelatinizado en las viscosidades viables. Los almidones modificados mejoran la estabilidad de la pasta y frecuentemente poseen propiedades físicas superiores tales como aumento de solubilidad, características formadoras de película mejores, aumento de blancura, mejor resistencia del gel, viscosidad más estable, aumento de la adherencia, mejor resistencia al corte y aumento de la resistencia a la degradación por congelación – descongelación.

Los almidones modificados usados de acuerdo con la presente invención se pueden preparar modificando mecánicamente, químicamente o térmicamente los almidones no modificados. Por ejemplo, los almidones modificados se pueden preparar mediante tratamiento químico de los almidones para producir, por ejemplo, almidones de tratamiento ácido, almidones de tratamiento enzimático, almidones oxidados, almidones con enlaces entrecruzados, y otros derivados de almidón. Los almidones adecuados mediante modificación para producir almidones modificados se

WJ47

pueden obtener a partir de productos naturales tales como maíz, patatas, tapioca así como formas modificadas genéticamente de los mismos tales como maíz con alto contenido en amilosa y cera así como variedades de sorgo.

- Más específicamente, los almidones modificados incluyen almidones de
- 5 maíz modificados, almidones de tapioca modificados, almidones de patata y/o de maíz hidrolizados por ácidos y enzimáticamente, almidones oxidados con hipoclorito, almidones disueltos en ácido, almidones etilados, almidones con enlaces entrecruzados, almidones de tapioca hidroxipropilados, almidones de maíz hidroxipropilados, almidones modificados pregelatinizados, y similares.
- 10 Los almidones modificados preferidos se seleccionan entre los almidones de maíz modificados pregelatinizados y los almidones de tapioca modificados pregelatinizados.

- Los ejemplos representativos de los almidones modificados comercialmente disponibles útiles en la presente invención incluyen los
- 15 almidones modificados PURE COTE TM tales como PURE COTE TM B793 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado) y PURE COTE TM B795 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado), por ejemplo, disponible de Grain Processing Corporation, 1600 Oregon Street, Muscatine, Iowa 52761 – 1494 Estados Unidos. El almidón modificado PURE COTE TM B793 es soluble en
- 20 agua fría, muestra baja viscosidad en solución, y se seca en forma de una película transparente, flexible. El almidón modificado PURE COTE TM B793 se dispersa y se hidrata fácilmente en agua fría, templada o caliente mientras produce espuma mínima, y el revestimiento o película flexible terminada es soluble en agua, fuerte y transparente y posee un brillo excelente.

- 25 En una realización de la presente invención, el almidón modificado está

presente en cantidades que varían entre aproximadamente 1% y 90% en peso, en otra realización entre 10% y 90% en peso, y en todavía otra realización entre aproximadamente 35% y 80% en peso de la película.

El almidón modificado se puede incluir en la película solo u
5 opcionalmente en combinación con un polímero adicional formador de película soluble en agua tal como los seleccionados entre, por ejemplo, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato sódico, polietilenglicol, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma
10 arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímeros carboxivinílicos, amilosa, almidón con alto contenido en amilosa, almidón con alto contenido en amilosa hidroxipropilado, pectina, dextrina, quitina, quitosan, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero de leche, caseína y las combinaciones de los
15 mismos. Un polímero hidrosoluble preferido es pululano. La cantidad del polímero hidrosoluble típicamente será hasta aproximadamente 99% en peso, preferiblemente hasta aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 50% en peso, y lo más preferiblemente hasta aproximadamente 40% en peso de la película.

20 En una realización, la película consumible de la presente invención puede comprender un almidón modificado en combinación con un polímero formador de película hidrosoluble, tal como pululano, que tiene buenas propiedades formadoras de película, y además puede comprender otros aditivos tales como agua, agentes antimicrobianos, agentes formadores de
25 película adicionales o polímeros hidrosolubles, agentes plastificantes,

aromatizantes adicionales, agentes precipitantes de azufre, agentes estimulantes de saliva, agentes de enfriamiento, tensioactivos, agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes espesantes, agentes aglutinantes, agentes colorantes, edulcorantes, fragancias y similares.

- 5 El término "agentes farmacéuticamente activos" como se usa en esta memoria descriptiva pretende comprender los agentes distintos de los aditivos de alimentación, que se administran a un animal de sangre caliente, incluyendo los seres humanos para tratar o prevenir una enfermedad, afección o síntoma que afecta adversamente al animal de sangre caliente. Estos agentes no se
- 10 limitan particularmente, sin embargo, deben ser fisiológicamente aceptables y compatibles con la película. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados, incluyen pero no se limitan a,
- (a) los agentes antimicrobianos tales como triclosan, cloruro de cetilpiridio, bromuro de domifen, sales de amonio cuaternario, compuestos de cinc, sanguinarina, fluoruros, alexidina, octonidina, EDTA, y similares;
 - 15 (b) los agentes antiinflamatorios no esteroides tales como aspirina, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno de sodio, naproxeno, tolmetín de sodio, indometacina, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y similares;
 - 20 (c) los antitusivos tales como benzonatato, edisilato de caramifen, mentol, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de clofedanol y similares;
 - (d) los descongestivos tales como clorhidrato de pseudoefedrina, clorhidrato de fenileferina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina y similares;
 - 25 (e) los antihistamínicos tales como maleato de bromfeniramina, maleato de

- clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de difenilhidramina, maleato de azatadina, citrato de difenhidramina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, succinato de doxilamina, clorhidrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, clorhidrato de triprolidina, acrivastina, loratadina, desloratadina, bromfeniramina, dexbromfeniramina, fexofenadina, cetirizina, montelukast de sodio y similares.
- 5
- (f) los expectorantes tales como guaifenesin, ipecac, yoduro potásico, hidrato de terpina y similares;
- 10
- (g) los antidiarreicos tales como loperamida y similares;
- (h) los antagonistas de los receptores de la histamina II tales como famotidina, ranitidina y similares;
- (i) los inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol y similares;
- 15
- (j) los depresivos no selectivos generales del SNC tales como alcoholes alifáticos, barbituratos y similares;
- (k) los estimulantes no selectivos generales del SNC tales como cafeína, nicotina, estricnina, picrotoxina, pentilenetetrazol y similares;
- 20
- (l) los fármacos que modifican selectivamente la función del SNC tales como fenilhidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, bromuro de sultiamme, gabapentina, fenitoína y similares;
- 25
- (m) los fármacos antiparkinsonianos tales como levodopa, amantadina y

51

similares;

- (n) los analgésicos narcóticos tales como morfina, heroína, hidromorfona, metopón, oximorfona, levorfanol, codeína, hidrocodona, xicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona y similares;
- 5 (o) los antipiréticos analgésicos tales como salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina y similares;
- (p) los fármacos psicofarmacológicos tales como clorpromazina, metotrimeprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, fármacos que contienen litio y similares;
- 10 (q) los agentes antianginales tales como limaprost, nitroglicerina, nifedipina, bepridilo y similares; y
- (r) los fármacos antimigraña tales como succinato de sumatriptan, zolmitriptan, ácido valproico, bromhidrato de eletriptan y similares.

El agente farmacéuticamente activo se emplea en una cantidad eficaz, que variará dependiendo, en parte del agente activo elegido. Una "cantidad eficaz" significa ser una cantidad del agente activo que es suficiente para al menos reducir o aliviar la afección, síntoma o enfermedad que se está tratando, pero lo suficiente baja para evitar cualquier efecto secundario adverso. Además del agente particular activo, la cantidad eficaz del agente farmacéuticamente activo puede variar con el tipo y/o gravedad de la enfermedad, síntoma o afección, la edad y la condición física del paciente que se está tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, la forma específica (es decir, la sal) del agente farmacéuticamente activo empleado, y el vehículo particular con el que el agente farmacéuticamente activo se aplica.

25 La cantidad del agente farmacéuticamente activo en la formulación se

5252

puede ajustar para liberar una dosis predeterminada del agente activo durante un período predeterminado de tiempo, que puede típicamente variar entre 4 y 24 horas. Por ejemplo, una película preferida de la presente invención se puede administrar a una dosis cada 12 horas para liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz del agente activo tal como clorhidrato de dextrometorfano, por ejemplo, durante un período de 12 horas a un paciente en necesidad de dicha administración. Una dosis de adultos típica de un agente farmacéuticamente activo de la presente película puede contener entre aproximadamente 1 y 130 mg, preferiblemente entre aproximadamente 5 y 65 mg del agente activo (por ejemplo, bromhidrato de dextrometorfano).

Los ejemplos de las dosis que contienen los agentes farmacéuticamente activos específicos que se pueden liberar por tira de película consumible de disolución rápida se exponen en la tabla A.

Tabla A

Agente farmacéuticamente activo	Dosis
Maleato de clorfeniramina	4 – 12 mg
Maleato de bromfeniramina	4 mg
Dexclorfeniramina	2 mg
Dexbromfeniramina	2 mg
Clorhidrato de triprolidina	2,5 mg
Cetirizina	5 – 10 mg
Acrivastina	8 mg

Agente farmacéuticamente activo	Dosis
Maleato de azatadina	1 mg
Loratadina	5 – 10 mg
Clorhidrato de fenilefrina	5 – 10 mg
Bromhidrato de dextrometorfano	10 – 30 mg
Sildenafil	25 – 100 mg
Cetoprofeno	12,5 – 25 mg
Succinato de sumatriptan	35 – 70 mg
Zolmitriptan	2,5 mg
Loperamida	2 mg
Famotidina	5 – 10 mg
Nicotina	1 – 15 mg
Clorhidrato de difenhidramina	12,5 – 25 mg
Clorhidrato de pseudoefedrina	15 – 60 mg
Atorvastatina	5 – 80 mg
Valdecoxib	5 – 20 mg
Besilato de amlodipina	2,5 – 10 mg
Rofecoxib	5 – 25 mg
Clorhidrato de setralina	10 – 100 mg

Agente farmacéuticamente activo	Dosis
Ziprasidona	20 – 80 mg
Eletriptan	10 – 40 mg
Nitroglicerina	0,3 – 0,6 mg

Excepto que se indique otra cosa, la cantidad de agente activo en la película según la presente invención se designa como % en peso después de que la formulación de la película se haya secado y formado en la película.

5 Generalmente, la cantidad del agente activo usado en la película puede estar entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 40% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30% en peso.

10 En otra realización de la presente invención, la película consumible puede incluir además agentes antimicrobianos que incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 09/395.104, de Leung y col., en tramitación con la presente presentada el 14 de septiembre de 1999, que se incorpora en esta memoria
15 descriptiva como referencia en su totalidad. Dichos aceites esenciales se pueden seleccionar entre, por ejemplo, carvacrol, timol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, eugenol, gerianol, verbenona, y similares y las combinaciones de los mismos. Una de las combinaciones preferidas de aceites
20 comerciales LISTERINE®, que son, quizás, los ejemplos mejor conocidos de las

SS

composiciones orales antisépticas que han demostrado eficacia en la destrucción de microorganismos en la cavidad oral que son responsables del sarro, gingivitis y mal aliento. El elixir bucal y las tiras para higiene oral de la marca comercial LISTERINE ® logran su efecto antimicrobiano mediante una
5 combinación de aceites esenciales. Estos aceites esenciales incluyen cantidades equilibradas de manera precisa de timol, salicilato de metilo, mentol y eucaliptol (de aquí en adelante "los aceites esenciales preferidos") eficaces en la destrucción de los microorganismos indeseables.

Las cantidades de los aceites esenciales preferidos usados en las
10 composiciones de las películas pueden variar mientras estén en cantidades suficientes para proporcionar eficacia antimicrobiana. Generalmente, la cantidad de aceites esenciales es hasta aproximadamente 30% en peso y preferiblemente entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 18% en peso de la película. En una realización preferida, la cantidad de timol, salicilato
15 de metilo y eucaliptol está cada una entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 4% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 3,0% en peso y más preferiblemente entre aproximadamente 0,07% y aproximadamente 2,0% en peso de la película. El mentol puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente
20 0,01% y aproximadamente 15% en peso de la composición, preferiblemente entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 9,0% en peso y más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 9% en peso de la película. Una cantidad deseable y útil de aceites esenciales incluyendo los aceites esenciales preferidos la puede determinar fácilmente los expertos
25 en la técnica y puede exceder las cantidades preferidas mientras el contenido

total de los aceites esenciales no cree problemas de procesamiento tales como adherencia. En ciertas realizaciones, los aceites esenciales se combinan en cantidades sinérgicamente eficaces para destruir los gérmenes que producen el sarro que ocasiona la placa dental, la gingivitis y el mal aliento.

5 Para las realizaciones que incorporan aceites esenciales, se evitan los humectantes debido al contenido relativamente alto de aceite en el consumible, de manera que se evita la producción de una película con exceso de humedad, autoadherente. En una realización, la película consumible incluye un agente plastificante distinto de glicerina, que es también un humectante, y con un
10 edulcorante distinto de sorbitol, que es un humectante suave.

También se pueden añadir agentes estimulantes de saliva a las películas consumibles de la presente invención. Los agentes estimulantes de saliva útiles se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.820.506 que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

15 Los edulcorantes adecuados incluyen tanto los edulcorantes naturales como artificiales tales como A) los edulcorantes hidrosolubles incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y similares, B) los edulcorantes artificiales hidrosolubles incluyendo las sales de sacarina solubles y similares, C) los edulcorantes a base de dipéptidos tales como los edulcorantes derivados
20 de ácido L-aspartico incluyendo aspartamo, neotamo y similares, D) los derivados de edulcorantes de origen natural hidrosolubles incluyendo los derivados clorados de sacarosa, sucralosa y similares, E) los edulcorantes a base de proteínas incluyendo thaumatococcus danielli (taumatina I y II) y similares, y las combinaciones de los mismos.

25 En general, una cantidad eficaz de edulcorante auxiliar se utiliza para

5757

proporcionar el nivel de dulzura deseado para una composición particular, y esta cantidad variará con el edulcorante particular seleccionado. La cantidad eficaz normalmente estará entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso de la película consumible cuando se usa un edulcorante fácilmente extraíble. Los edulcorantes hidrosolubles se usan habitualmente en cantidades de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso, y preferiblemente en cantidades de entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 5,0% en peso de la película consumible. Los otros edulcorantes descritos anteriormente, distintos de los edulcorantes hidrosolubles generalmente se usan en cantidades de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 6% en peso de la película consumible.

15 También se puede añadir un conservante a las películas consumibles. El conservante se añade en cantidades de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 5%, preferiblemente entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% en peso de la película consumible. Los conservantes preferidos incluyen benzoato sódico, sorbato potásico y similares, y las combinaciones de los mismos. Otros conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, las sales de edetato, (también conocido como las sales del ácido etilendiaminotetraacético, o EDTA, tal como EDTA disódico).

25 Las realizaciones adicionales de la presente invención se refieren a los procedimientos de preparación de películas consumibles de la presente invención. En general, el agente farmacéuticamente activo se disuelve en agua

3858

para formar una fase acuosa. La fase acuosa puede además incluir edulcorantes, tintes, conservantes, aditivos de alimentación y similares. Se prepara una mezcla formadora de película que comprende un almidón modificado, y opcionalmente, al menos un polímero hidrosoluble (por ejemplo, pululano). La fase acuosa y la mezcla formadora de película se combinan y se mezclan completamente para formar un gel polimérico hidratado. Como alternativa, el agente farmacéuticamente activo se puede añadir directamente al gel polimérico hidratado. Opcionalmente, una fase orgánica que comprende ingredientes orgánicos tales como los aceites esenciales y otros aceites (por ejemplo, glicerina, aceite de oliva) aromatizantes, tensioactivos (por ejemplo, Polisorbato 80, Atmos 300, Atsurf 596K); y similares, se puede combinar con la fase acuosa, la mezcla formadora de película o el gel polimérico hidratado. El gel polimérico hidratado resultante se reparte sobre un sustrato adecuado para formar un gel repartido. Después el gel repartido se seca para formar la película consumible.

En un procedimiento preferido de preparación de la película consumible, es deseable formar primero la mezcla formadora de película hidratando primero el almidón modificado y el polímero opcional hidrosoluble con agua. Después la fase acuosa se prepara disolviendo los otros ingredientes hidrosolubles tal como un agente hidrosoluble farmacéuticamente activo, edulcorantes, tintes, aditivos de alimentación y similares en agua. Separadamente, los ingredientes orgánicos tales como los aceites esenciales y otros aceites (por ejemplo, glicerina, aceite de oliva) aromatizantes, tensioactivos, (por ejemplo, Polisorbato 80, Atmos 300, Atsurf 596K); y similares se mezclan juntos. Después la formulación final se produce mezclando la fase polimérica

formadora de película con la fase acuosa, después añadiendo la fase orgánica. La mezcla combinada forma una emulsión o gel polimérico hidratado.

Después el gel polimérico hidratado resultante se reparte sobre un sustrato adecuado y se seca para formar una película. La película
5 preferiblemente se seca al aire y se seca en aire caliente y se corta a una dimensión deseada, se envasa y se almacena. La película envasada puede contener humedad en cantidades de entre aproximadamente 0,1% y 10% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 4% y 7% en peso.

La mezcla formadora de película puede además incluir agentes
10 estabilizantes tales como goma guar, goma xantana, goma de garrofin, carragenina y similares, y las combinaciones de los mismos. Estos ingredientes se mezclan y después se hidratan en agua caliente, preferiblemente agua desionizada hasta que se forma un gel que puede durar entre aproximadamente 30 y 48 horas. El agua preferiblemente se calienta hasta una
15 temperatura de entre aproximadamente 20°C y 40°C para promover la hidratación. La cantidad de agua está típicamente entre aproximadamente 40% y 80% en peso del gel. Después el gel hidratado resultante se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente 20°C y 30°C durante aproximadamente 1 a 48 horas.

20 Además del agente farmacéuticamente activo, la fase acuosa puede incluir otros aditivos tales como agentes colorantes, gluconato de cobre y edulcorante. Típicamente la fase acuosa contiene entre aproximadamente 5% y 80% en peso basándose en el peso total de la mezcla del gel final.

Si se usa en la formulación sacarina sódica como un edulcorante
25 seleccionado y gluconato de cobre como un agente precipitante de azufre

seleccionado, es preferible disolverlos separadamente en solución para evitar la precipitación.

En un procedimiento más preferido, el polímero hidrosoluble está preferiblemente en forma de un polvo que se añade a la fase acuosa para formar un gel polimérico hidratado. El gel polímero hidratado resultante se agita completamente a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos a 48 horas, y después se desairea para eliminar al menos sustancialmente todas las burbujas de aire. La mezcla uniforme se reparte sobre un sustrato adecuado, y después se seca para formar la película deseada.

Para las películas consumibles que contienen aceites esenciales, el procedimiento de preparación de las películas consumibles de la presente invención incluye además la adición de los aceites esenciales a la fase orgánica y la mezcla de la fase orgánica con el gel polimérico hidratado. En particular, los aceites esenciales tales como el mentol y el timol se pueden mezclar opcionalmente en combinación con los aceites para formar una mezcla oleosa. Después se pueden añadir a la mezcla oleosa otros aceites esenciales tales como el salicilato de metilo y el eucaliptol, y los tensioactivos. Después la mezcla oleosa se añade al gel polimérico hidratado y se mezcla hasta que se forma un gel uniforme. Después el gel uniforme se reparte sobre un sustrato adecuado, y después se seca para formar la película consumible.

En un procedimiento preferido de preparación de la película consumible, el almidón modificado y el polímero hidrosoluble opcional se pueden hidratar sin calentar el agua para reducir los costes de energía en el procedimiento de fabricación. Además, el calentamiento da como resultado pérdidas indeseables

de ingredientes volátiles por evaporación. Para las películas que contienen los aceites esenciales de la presente invención, el calor también puede influir en la actividad destructora de gérmenes de la composición debido a la pérdida de los aceites esenciales. Los aceites esenciales se pueden mezclar para minimizar la pérdida de aroma.

Aunque no se desea estar unido a ninguna teoría, se cree que los ingredientes formadores de película tales como el almidón modificado y los polímeros opcionales hidrosolubles se pueden hidratar y mezclar sin calentar debido a un efecto iónico conocido como el equilibrio Donnan. La hidratación del almidón modificado y de los polímeros opcionales hidrosolubles en presencia de los electrolitos en solución reduce eficazmente la viscosidad del gel polimérico que se forma, incrementando de esta manera la eficacia del procedimiento de hidratación. Los ingredientes hidrosolubles de la formulación proporcionan los electrolitos, que se disuelven en la solución de hidratación antes de la adición a los almidones modificados y a los polímeros opcionales hidrosolubles. La mezcla por alta cizalla también acelera la hidratación, que deshace los grumos de los polvos, proporcionando una mayor superficie de área de contacto con el agua. Además, los efectos de calentamiento local, generados en las regiones de cizalla, proporcionan energía para hidratación sin elevar sustancialmente la temperatura de la masa.

EJEMPLO 1

Película consumible de disolución rápida que contiene 15.0 mg de bromhidrato de Dextrometorfano y base de PURE – COTE™ B793

Los ingredientes enumerados en la tabla 1 se combinaron para

proporcionar una película consumible de la presente invención de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 A) se mezcló el Dextrometorfano HBr y se disolvió en 90% del agua a 75°C para producir una fase acuosa. Se añadió Amberlite IRP69 a la fase acuosa y se agitó durante aproximadamente 4 a 5 horas a aproximadamente entre 70°C y 80°C. Se añadió pectina a la fase acuosa muy lentamente y se mezcló a una alta velocidad de mezclado. La fase acuosa se dejó enfriar hasta aproximadamente 50°C y con c. s. de agua para reemplazar la pérdida debida a la evaporación. Después se añadieron sorbato potásico y tinte a la fase acuosa y se mezcló completamente.
- 10 B) Los ingredientes formadores de película, goma xantana, goma de garrofin, carragenina y PURE – COTE TM B793 se mezclaron juntos en un recipiente separado para formar una mezcla formadora de película.
- 15 C) La mezcla formadora de película se añadió lentamente a la fase acuosa de A), seguido de la mezcla durante una noche a una velocidad baja de mezclado para proporcionar un gel polimérico hidratado.
- 20 D) Los aromatizantes, glicerina, aceite de oliva, mentol, y tensioactivos se combinaron y se mezclaron hasta disolverse en un recipiente separado con el fin de producir una fase orgánica.
- 25 E) Se mezclaron juntos el manitol y la sucralosa en el 10% restante de agua en un recipiente separado. Después se añadió la succulencia a la mezcla resultante y se disolvió.

5 F) Las mezclas de las etapas D) y E) se añadieron al gel polimérico hidratado y se mezclaron uniformemente para producir una mezcla del gel polimérico final. La mezcla del gel polimérico final se vertió en un molde y se repartió para formar una película de un espesor deseado a temperatura ambiente. La película se secó en aire caliente y se cortó hasta una dimensión deseada (impuesta por, por ejemplo, dosificación y tacto en la boca).

G)

Tabla 1

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Dextrometorfano HBr	15,0000	19,5740	10,6759	106,7593
Amberlite IRP69	16,0001	20,8790	11,3877	113,8771
Pectin USP	0,3499	0,4566	0,2490	2,4905
Goma xantana	0,0769	0,1003	0,0547	0,5470
Goma garrofin	0,0901	0,1175	0,0641	0,6409
Carragenina	0,3860	0,5037	0,2747	2,7474
PURE – COTE TM B793	20,5919	26,8711	14,6559	146,5586
Sorbato potásico	0,0772	0,1008	0,0550	0,5498
Agua purificada	-	-	45,4586	454,5856
Mentol	2,5740	3,3589	1,8320	18,3202

62/64

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Aroma de pipermín	0,2579	0,3366	0,1836	1,8357
Aroma de cereza (Givudan)	0,2579	0,3366	0,1836	1,8357
Guinda (IFF)	2,2350	2,9165	1,5907	15,9070
Sensación caliente (Mane)	0,5518	0,7200	0,3927	3,9270
Aroma de agente enmascarante artificial (Robertet)	0,4140	0,5402	0,2946	2,9463
Suculencia (IFF)	0,2579	0,3366	0,1836	1,8357
Rojo FD&C nº 40	0,0099	0,0129	0,0070	0,0704
Polisorbato 80 NF	0,4505	0,5878	0,3206	3,2060
Atmos 300	0,4505	0,5878	0,3206	3,2060
Glicerina	8,7335	11,3966	6,2158	62,1585
Aceite de oliva	3,49934	4,5586	2,4863	24,8634
Manitol USP	2,5740	3,3589	1,8320	18,3202
Sucralosa	1,8001	2,3490	1,2812	12,8116
Total	76,6324	100,0000	100,0000	1000,0000

6565

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
* suponiendo que todo el agua se evapora				

EJEMPLO 2

Película consumible de disolución rápida que contiene 15.0 mg de bromhidrato de Dextrometorfano y base de PURE – COTE TM B793

5

Los ingredientes enumerados en la tabla 2 se combinaron para proporcionar una película consumible de la presente invención de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, excepto por la sustitución de Atmos 300 por Atsurf 596K.

10

Tabla 2

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Dextrometorfano HBr	15,0000	18,5409	10,3611	103,6107
Amberlite IRP69	16,0001	19,7771	11,0519	110,5186
Pectin USP	0,3499	0,4325	0,2417	2,4170
Goma xantana	0,0769	0,0950	0,0531	0,5309
Goma garofin	0,0901	0,1113	0,0622	0,6220
Carragenina	0,3860	0,4771	0,2666	2,6664

66 66

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
PURE – COTE TM B793	20,5919	25,4529	14,2236	142,2363
Sorbato potásico	0,0772	0,0955	0,0534	0,5335
Agua purificada	-	-	44,1179	451,1788
Mentol	2,5740	3,1817	1,7780	17,7799
Aroma de piperln	0,2579	0,3188	0,1782	1,7816
Aroma de cereza (Givudan)	0,2579	0,3188	0,1782	1,7816
Guinda (IFF)	2,2350	2,7626	1,5438	15,4379
Sensación caliente (Mane)	0,5518	0,6820	0,3811	3,8112
Aroma agente enmascarante artificial (Robertet)	0,4140	0,5117	0,2859	2,8594
Suculencia (IFF)	0,2579	0,3188	0,1782	1,7816
Rojo FD&C nº 40	0,0099	0,0122	0,0068	0,0684
Polisorbato 80 NF	0,4505	0,5568	0,3111	3,1114
Atmos 300	0,4505	0,5568	0,3111	3,1114
Glicerina	11,6446	14,3935	8,0434	80,4337

b2 67

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Aceite de oliva	4,8519	5,9973	3,3514	33,5140
Manitol USP	2,5740	3,1817	1,7780	17,7799
Sucralosa	1,8001	2,2250	1,2434	12,4337
Total	80,9021	100,0000	100,0000	1000,0000
* suponiendo que todo el agua se evapora				

EJEMPLO 3

Película consumible de disolución rápida aromatizada con vainilla y menta que contiene 10 mg de clorhidrato de Famotidina y base de PURE – COTE™ B793

Los ingredientes enumerados en la tabla 3 se combinaron para proporcionar una película consumible de la presente invención de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- A) Se mezclan el sorbato potásico y el tinte en 80% del agua.
- 10 B) Los ingredientes formadores de película, goma xantana, goma de garrofin, carragenina y PURE – COTE™ B793 se mezclaron juntos en un recipiente separado para formar una mezcla formadora de película.
- 15 C) La mezcla formadora de película se añadió lentamente a la mezcla de A), seguido de la mezcla durante una noche a una velocidad baja de mezclado para proporcionar un gel polimérico hidratado.

- D) Se mezclaron juntos el manitol y la sucralosa en el 20% restante de agua en un recipiente separado y después se añadió al gel polimérico hidratado y se mezcló bien.
- 5 E) Se añadió clorhidrato de famotidina molido al gel polimérico hidratado y se mezcló completamente.
- F) Se combinaron los aromatizantes, glicerina, aceite de oliva y tensioactivos y se mezclaron completamente en un recipiente separado.
- 10 G) La mezcla resultante de la etapa F) se añadió al gel polimérico hidratado y se mezcló uniformemente para producir una mezcla del gel polimérico final. La mezcla del gel polimérico final se vertió en un molde y se repartió para formar una película de un espesor deseado a temperatura ambiente. La película se secó en aire caliente y se cortó hasta una dimensión deseada (impuesta por, por ejemplo,
- 15 dosificación y tacto en la boca).

Tabla 3

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Famotidina HCl	10,0000	15,2065	5,3223	106,4453
Goma xantana	0,1154	0,1754	0,0614	1,2278
Goma garrofin	0,1352	0,2055	0,0719	1,4386
Carragenina	0,5792	0,8807	0,3082	6,1648

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
PURE – COTE TM B793	30,8879	46,9695	16,4393	328,7865
Sorbato potásico	0,1158	0,1761	0,0616	1,2326
Agua purificada	-	-	65,0000	1300,0000
Aroma de vainilla y menta (IFF)	2,0000	3,0413	1,0645	21,2891
Polisorbato 80.NF	0,6756	1,0273	0,3596	7,1914
Atsurf 596K	0,6756	1,0273	0,3596	7,1914
Glicerina	10,0000	15,2065	5,3223	106,4453
Aceite de oliva	4,0000	6,0826	2,1289	42,5781
Azul FD&C nº 1	0,0160	0,0243	0,0085	0,1703
Manitol USP	3,8610	5,8712	2,0549	41,0985
Sucralosa	2,7000	4,1057	1,4370	28,7402
Total	65,7615	100,0000	100,0000	2000,0000
* suponiendo que todo el agua se evapora				

EJEMPLO 4

Película consumible de disolución rápida aromatizada con vainilla y menta que

contiene 10 mg de clorhidrato de Famotidina y base de almidón de tapioca
modificado

Los ingredientes enumerados en la tabla 4 se combinaron para proporcionar una película consumible de la presente invención de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3, excepto por la sustitución de PURE – COTE [™] B793 por un almidón de tapioca modificado.

10

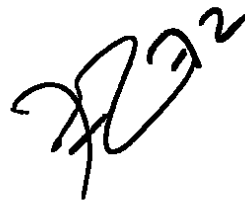
Tabla 4

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Famotidina HCl	10,0000	9,7503	4,4512	26,6184
Goma xantana	0,1154	0,1125	0,0513	0,3070
Goma garrofin	0,1352	0,1318	0,0602	0,3597
Carragenina	0,5792	0,5647	0,2578	1,5416
Almidón de tapioca J474	67,6870	65,9970	30,1291	180,1720
Sorbato potásico	0,1158	0,1129	0,0515	0,3082
Agua purificada	-	-	54,3478	324,9998
Aroma de vainilla y menta (IFF)	2,0000	1,9501	0,8902	5,237

2/21

Material	mg/dosis*	% p/p* de película seca	% p/p de lote real	g/lote
Polisorbato 80 NF	0,6758	0,6587	0,3007	1,7983
Atsurf 596K	0,6758	0,6587	0,3007	1,7983
Glicerina	10,0000	9,7503	4,4512	26,6184
Aceite de oliva	4,0000	3,9001	1,7805	10,6474
Azul FD&C nº 1	0,0160	0,0158	0,0071	0,0428
Manitol USP	3,8610	3,7646	1,7186	10,2774
Sucralosa	2,7000	2,6326	1,2018	7,1870
Total	102,5607	100,0000	100,0000	598,0000
* suponiendo que todo el agua se evapora				

La descripción anterior expone y divulga las realizaciones meramente
ejemplares de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán
fácilmente a partir de dicha descripción, y de las reivindicaciones anexas, que
5 se pueden hacer diversos cambios, modificaciones y variaciones en esta
memoria descriptiva sin salirse del espíritu y alcance de la invención como se
define en las siguientes reivindicaciones.



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

REIVINDICACIONES

5

1. Una película consumible adaptada para adherirse y disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, que comprende un almidón modificado y un agente farmacéuticamente activo.

10

2. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado se selecciona del grupo constituido por un almidón modificado mecánicamente, un almidón modificado químicamente, un almidón modificado térmicamente y las combinaciones de los mismos.

15

3. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado se selecciona de un almidón modificado químicamente.

20

4. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado se selecciona del grupo constituido por almidones de maíz modificados, almidones de tapioca modificados, almidones de maíz hidrolizados por ácido, almidones de patata hidrolizados por ácido, almidones de maíz

25

7373

5 hidrolizados por enzimas, almidones de patata hidrolizados por enzimas, almidones oxidados por hipocloritos, almidones disueltos en ácido, almidones etilados, almidones con enlaces entrecruzados, almidones de tapioca hidroxipropilados, almidones de maíz hidroxipropilados, almidones modificados pregelatinizados y las combinaciones de los mismos.

10 5. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado se selecciona entre el grupo constituido por un almidón de maíz modificado pregelatinizado, un almidón de tapioca modificado pregelatinizado y las combinaciones de los mismos.

15 6. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado es un almidón modificado pregelatinizado.

20 7. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el almidón modificado está presente en la cantidad de entre aproximadamente 1% y 90% en peso basándose en el peso total de la película consumible.

25 8. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo constituido por benzonatato, edisilato de caramifeno, mentol, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de clofedanol y

las combinaciones de los mismos.

- 5 9. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo constituido por clorhidrato de pseudoefedrina, clorhidrato de fenileferina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina y las combinaciones de los mismos.
- 10 10. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo constituido por maleato de bromfeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de difenilhidramina, maleato de azatadina, citrato de difenhidramina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, succinato de doxilamina, clorhidrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, clorhidrato de triprolidina, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfeniramina, fexofenadina, cetirizina y las combinaciones de los mismos.
- 15 20
- 25 11. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo constituido por famotidina, ranitidina y las combinaciones de los mismos.

28 25

12. La película consumible de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo constituido por aspirina, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno de calcio, naproxeno, tolmetin de sodio, indometacina, flurbiprofeno de sodio, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y las mezclas de los mismos.
13. La película consumible de la reivindicación 1 que comprende además al menos un polímero hidrosoluble; seleccionándose al menos un polímero hidrosoluble del grupo constituido por pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato sódico, polietilenglicol, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábiga, ácido poliacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, polímeros carboxivinílicos, amilosa, almidón con alto contenido en amilosa, almidón con alto contenido en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosan, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero de leche, caseína y combinaciones de las mismas.
14. La película consumible de la reivindicación 1, en la que dicha película está en la forma de una capa única.

15. Un procedimiento para liberar y potenciar la retención de un agente farmacéuticamente activo a la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, que comprende la administración oral de la película consumible de la reivindicación 1 a un animal de sangre caliente.



Resumen de la descripción

Una película consumible adaptada para adherirse y disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, que comprende un almidón modificado, un agente farmacéuticamente activo y, 5 opcionalmente, al menos un polímero hidrosoluble.

78 78

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC ET AL..
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 4 de abril de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 29.03.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC20004A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001398
Fecha de presentación internacional: 19.04.2004
Fecha de prioridad: 02.05.2003
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC ET AL..

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Sleex, C

Tel: + 49 89 2399-8044

80

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC20004A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001398

Fecha de presentación internacional: 19.04.2004

Fecha de prioridad: 02.05.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 9/70, A61K 9/00.

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

21 31

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 21.06.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 29.03.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado:
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 24 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:
- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):
4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

83

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 15

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 15 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

84

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones 15

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

85
83

Novedad

4. La materia de las Reivindicaciones 1-15 es anticipada por los documentos del estado de la técnica D1-D6 y por lo tanto no satisfacen los requerimientos del Art 33(2) PCT.

D1 provee una película que contiene almidón modificado y varios agentes activos.

D2 divulga películas comestibles que comprenden 5-60% de maltodextrina e hidrocoloides tales como goma arábica y alginato de sodio. La maltodextrina se inclina menos a tomar humedad y así ayuda a prolongar la vida útil.

D3 provee una composición de película que comprende un almidón modificado, un polímero que forma la película y un agente saborizante tal como el mentol.

D4 divulga películas comestibles para tratar la halitosis o agentes transportadores a la mucosa que comprenden almidón modificado y un medicamento.

D5 provee películas para la administración de agentes activos a la mucosa oral que comprenden almidones modificados y un glucano seleccionado entre pululano o elsinano.

D6 provee un dispositivo de entrega a la mucosa oral que comprende una película comprendida por almidones modificados y agentes activos. Una barrera de humedad que comprende polímeros solubles en agua tales como PEG e hidroxipropilmetil celulosa.

Otras Observaciones:

Aplicación Industrial (Art 33(4) PCT).

5. Para el establecimiento de la presente Reivindicación 15 sobre la cuestión de si tiene o no aplicabilidad industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero puede permitir, no obstante, las reivindicaciones de primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Artículo 64.1 PCT

6. A pesar de que D7 y D8 no son documentos del estado del arte válidos de conformidad con el Art 64.1 PCT, divulgan todas las características de las reivindicaciones 1-15.

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

0636

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001398

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La Reivindicación 15 se refiere a materia considerada por esta Autoridad que está cubierta por provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de los temas de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

2. La Reivindicación 1 no satisface los requerimientos del Artículo 6 PCT debido a que la materia para la cual se busca protección no está definida claramente. Las Reivindicaciones intentan definir la materia en términos de los resultados a obtener, a saber, "adaptados para adherirse a y para disolver..." para lo cual simplemente cuenta una declaración del problema subyacente, sin proveer las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado.

3. Se hace referencia de los siguientes documentos en esta comunicación; la numeración será adherida al resto del procedimiento:

- D1: WO 03/030883 A (KOSMOS PHARMA; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US); MYERS GARY L) Abril 17 2003 (2003-04-17)
- D2: US 2003/054039 A1 (ZYCK DANIEL J ET AL) Marzo 20 2003 (2003-03-20)
- D3: US 2003/053962 A1 (ZERBE HORST G ET AL) Marzo 20 2003 (2003-03-20)
- D4: WO 02/43657 A (CHAPEDELAINE ALBERT H; DZIJA MICHAEL J (US); BARKALOW DAVID G (US); W) Junio 6, 2002 (2002-06-06)
- D5: WO 03/030881 A (KOSMOS PHARMA; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US)) Abril 17 2003 (2003-04-17)
- D6: WO 03/003957 A (LAVIPHARM LAB INC) Enero 16 2003 (2003-01-16)
- D7: US 2003/211136 A1 (SORG ALBERT ET AL) Noviembre 13 2003 (2003-11-13)
- D8: EP-A-1 317 916 (NAT STARCH CHEM INVEST) Junio 11 2003 (2003-06-11)

Los documentos considerados en el presente proceso se han enumerado D1-D8 consecutivamente; esta enumeración resulta a partir las citaciones D1-D8 encontradas en el Reporte de Búsqueda (SR) de la solicitud PCT correspondiente. Será adherida al resto del procedimiento. Los fragmento(s) citado(s) para cada citacion serán considerados a menos que se especifique lo contrario.

Re Sección V

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

37

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

PCT

APR 04 2005

COPIES IP GBL SRVS

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

Date of mailing
(day/month/year)

29.03.2005

Applicant's or agent's file reference
PC20004A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2004/001398

International filing date (day/month/year)
19.04.2004

Priority date (day/month/year)
02.05.2003

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Sleex, C

Tel. +49 89 2399-8044



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

2889

Applicant's or agent's file reference PC20004A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/IB2004/001398	International filing date (day/month/year) 19.04.2004	Priority date (day/month/year) 02.05.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/70, A61K9/00		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.06.2004	Date of completion of this report 29.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

89
International application No.
PCT/B2004/001398

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*.

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/001398

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 (Industrial Applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/001398**

9/1/01

Box No. 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	
	No: Claims	1-15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	15

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

9292

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely, "adapted to adhere to and dissolve...." which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

3. The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 03/030883 A (KOSMOS PHARMA ; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US); MYERS GARY L) 17 April 2003 (2003-04-17)
- D2: US 2003/054039 A1 (ZYCK DANIEL J ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20)
- D3: US 2003/053962 A1 (ZERBE HORST G ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20)
- D4: WO 02/43657 A (CHAPEDELAINE ALBERT H ; DZIJA MICHAEL J (US); BARKALOW DAVID G (US); W) 6 June 2002 (2002-06-06)
- D5: WO 03/030881 A (KOSMOS PHARMA ; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US)) 17 April 2003 (2003-04-17)
- D6: WO 03/003957 A (LAVIPHARM LAB INC) 16 January 2003 (2003-01-16)
- D7: US 2003/211136 A1 (SORG ALBERT ET AL) 13 November 2003 (2003-11-13)
- D8: EP-A-1 317 916 (NAT STARCH CHEM INVEST) 11 June 2003 (2003-06-11)

The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D8; this numbering results from the citations D1-D8 found in the Search Report (SR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/001398

procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty

4. The subject matter of claims 1-15 are anticipated by prior art documents D1-D6 and therefore do not fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

D1 provides film containing modified starch and various active agents.

D2 discloses edible films comprising 5-60% maltodextrin and hydrocolloids such as arabic gum and sodium alginate. The maltodextrin is less inclined to pick up moisture thus helping to prolong shelf-life.

D3 provides a film composition comprising a modified starch, film forming polymer and a flavouring agent such as menthol.

D4 discloses edible films for treating halitosis or delivering agents to the mucosa comprising modified starch and a medicament.

D5 provides films for administering active agents to the oral mucosa comprising a modified starches and a glucan selected from pullulan or elsinan.

D6 provides an oral mucosal delivery device comprising a film comprised from modified starches and active agents. A moisture barrier comprises water soluble polymers such as PEG and hydroxypropylmethyl cellulose.

Further Remarks:

Industrial Applicability (Art 33(4) PCT).

5. For the assessment of the present claim 15 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Article 64.1 PCT

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. *02/04*

PCT/IB2004/001398

6. Although D7 and D8 are not valid prior art document pursuant to Art 64.1 PCT, they disclose all the features of claims 1-15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

T/IB2004/001398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K9/00

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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/030883 A (KOSMOS PHARMA ; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US); MYERS GARY L) 17 April 2003 (2003-04-17) claims 1,15,16,23,44; table 3 page 8, lines 25-28 page 9, lines 25-27 page 10, line 30 - page 13, line 16 page 15, line 28 - page 16, line 4	1-15
X	US 2003/054039 A1 (ZYCK DANIEL J ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) paragraphs '0026!, '0028!, '0030!, '0034!, '0038!; claims 1-3,10-12	1-4,7,8, 13-15
X	US 2003/053962 A1 (ZERBE HORST G ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) paragraphs '0008!, '0016!, '0020!; claims 1,3,9,10	1-8, 13-15
	-/-	

☒ 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, each combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2004

Date of mailing of the international search report

24/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Allnutt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

T/IB2004/001398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/43657 A (CHAPEDELAINE ALBERT H ; DZIJA MICHAEL J (US); BARKALOW DAVID G (US); W) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,3,10,11 page 5, lines 13-18 page 6, lines 29,30 page 8, lines 4,5	1-4,7,8, 13-15
X	WO 03/030881 A (KOSMOS PHARMA ; YANG ROBERT K (US); FUISZ RICHARD C (US)) 17 April 2003 (2003-04-17) claims 1,3,8,9; examples 9-11 page 6, lines 26-34 page 7, lines 10-12 page 21, lines 1,2	1-7, 13-15
X	WO 03/003957 A (LAVIPHARM LAB INC) 16 January 2003 (2003-01-16) paragraphs '0007!', '0017!', '0061!', '0071!', '0074!; claims 1,10-12 page 10, line 1	1-3, 7-13,15
P,X	US 2003/211136 A1 (SORG ALBERT ET AL) 13 November 2003 (2003-11-13) claims 1,6-14,19,25; example 6	1-15
P,X	EP 1 317 916 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 11 June 2003 (2003-06-11) claim 1	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001398

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/IB2004/001398

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03030883	A	17-04-2003	US 2003107149 A1	12-06-2003
			WO 03030881 A1	17-04-2003
			WO 03030882 A1	17-04-2003
			WO 03030883 A1	17-04-2003
US 2003054039	A1	20-03-2003	US 2003035841 A1	20-02-2003
			WO 03011259 A1	13-02-2003
US 2003053962	A1	20-03-2003	US 2003044511 A1	06-03-2003
			CA 2449862 A1	27-12-2002
			EP 1416967 A2	12-05-2004
			WO 02102173 A2	27-12-2002
WO 0243657	A	06-06-2002	AU 1778902 A	11-06-2002
			CA 2428445 A1	06-06-2002
			EP 1337148 A2	27-08-2003
			WO 0243657 A2	06-06-2002
			US 2002131990 A1	19-09-2002
WO 03030881	A	17-04-2003	US 2003107149 A1	12-06-2003
			WO 03030881 A1	17-04-2003
			WO 03030882 A1	17-04-2003
			WO 03030883 A1	17-04-2003
			IE 20030269 A1	15-10-2003
WO 03003957	A	16-01-2003	WO 03003957 A1	16-01-2003
			US 2003118653 A1	26-06-2003
US 2003211136	A1	13-11-2003	US 2003054034 A1	20-03-2003
			US 2003008008 A1	09-01-2003
			US 2003206941 A1	06-11-2003
			US 2003206942 A1	06-11-2003
			US 2004136922 A1	15-07-2004
			US 2001022964 A1	20-09-2001
			AU 6059399 A	17-04-2000
			BR 9914064 A	19-06-2001
			CA 2339353 A1	06-04-2000
			CN 1321080 T	07-11-2001
			EE 200100186 A	15-08-2002
			EP 1115372 A2	18-07-2001
			ID 27740 A	26-04-2001
			JP 2002525306 T	13-08-2002
			NO 20011476 A	22-03-2001
			WO 0018365 A2	06-04-2000
			ZA 200101706 A	28-05-2003
EP 1317916	A	11-06-2003	US 2003099691 A1	29-05-2003
			US 2003099692 A1	29-05-2003
			CA 2411889 A1	16-05-2003
			CN 1420140 A	28-05-2003
			EP 1317916 A2	11-06-2003
			JP 2003213038 A	30-07-2003

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	☒
- Descripción de la invención.	()	☒
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	☒

COMPLETA *(X)* **INCOMPLETA** () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

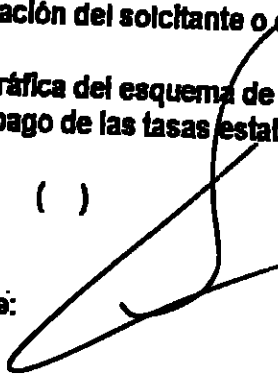
- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora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

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsable: 

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 100

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA	Radicación No.	05 110248
	Solicitud internacional	IB2004/001398
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	171
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

4 MAR. 2006

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

adpall