

P-11181

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-047.053**
Solicitud de patente a nombre de **INTELGENX CORP.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad INTELGENX CORP., domiciliada en Quebec, Canadá, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **17163** notificado mediante notificación electrónica el 6 de diciembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta la solicitud presentada 2 de marzo de 2018, mediante la cual se solicitó prórroga para dar respuesta al referido oficio, me permito manifestar:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 10 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modifica la antigua reivindicación 1 con el fin de definir en forma más específica el polímero soluble en agua incluido en la forma de dosificación reclamada.
- 1.2** Adicionalmente, se modifican las antiguas reivindicaciones 2 y 3 para especificar las definiciones de los componentes “*plastificante*” y “*edulcorante sintético*”.
- 1.3** Con base en las modificaciones introducidas, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 7, 8, 10 a 16 y 20.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Primero que todo, reiteramos que se ha modificado la antigua reivindicación 1 con el fin de especificar la definición del “*polímero soluble en agua*” como “*hidroxipropilcelulosa o una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona*”. Soporte para esta modificación se encuentra en las antiguas reivindicaciones 7 y 8. Asimismo, se modifican las antiguas reivindicaciones 2 y 3, para especificar los términos “*plastificante*” como “*triacetin*”, y “*edulcorante sintético*” como cualquiera entre “*sucralosa y gliciribizinato de monoamonio*”. De esta forma, se indica que la forma de dosificación oral de película de rizatriptán es caracterizada en forma más específica de tal forma que es posible su comparación con el estado de la técnica.

En relación con la expresión “*en donde la forma de dosificación oral de película es sustancialmente libre de surfactantes y polialcoholes*”, deseamos manifestar que tal característica es indispensable para definir la forma de dosificación reclamada. Además, teniendo en cuenta que en la reivindicación independiente 1 se define específicamente los componentes y proporciones indispensables de la forma de dosificación, no se considera que mantener tal expresión en la reivindicación 1 no pueda ser entendido por un experto en la técnica, pero es necesaria para dejar en evidencia que la forma de dosificación con contiene surfactantes y polialcoholes.

Adicional a lo anterior, con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud y a la luz de las modificaciones realizadas en la reivindicación independiente, se indica que no se han incluido las antiguas reivindicaciones 10 a 16 y 20, con lo cual se entienden por superadas las objeciones manifestadas por el examinador sobre la falta de concisión del capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio que incluye 10 reivindicaciones se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 20 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US2010285130 (D1) y US2010112050 (D3).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante solicitar que se tengan en cuenta los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo de la invención reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 a 10.

Como primera medida, reiteramos que el documento D1 describe una película que comprende un complejo, mientras en la presente invención no requiere hacer referencia en absoluto a un complejo. Además, el documento D1 falla en mencionar o sugerir un copolímero de vinilpirrolidona, en donde el copolímero de vinilpirrolidona es un copolímero de acetato de vinilpirrolidona-vinilo, y dióxido de titanio, en donde la relación por peso del copolímero de vinilpirrolidona con el dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1.

Adicionalmente, se resalta que el documento D1 describe una larga lista de posibles polímeros insolubles en agua, con base en la cual un experto en la técnica no tendría la motivación coherente para seleccionar específicamente hidroxipropilcelulosa o una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Por su parte, el documento D3 describe una película para absorción bucal que contiene un potenciador de la permeación, mientras que la película en la presente invención está diseñada para la administración enteral después de la disolución en la boca. Las dos películas son completamente diferentes ya que el medicamento se administra de manera diferente. La única similitud entre la presente invención y la película descrita en el documento D3 es la administración del fármaco a través de una película. La principal diferencia entre D3 y nuestra invención es la necesidad en D3 para que el potenciador de permeación permita que el fármaco penetre la mucosa, mientras que la forma de dosificación reclamada contiene un fármaco que se absorbe por vía enteral y sin la necesidad de ningún potenciador de la permeación.

Al analizar las enseñanzas del documento D3 resaltamos que dicha anterioridad hubiera alejado a la persona del oficio normalmente versada en la técnica del desarrollo descrito en la presente solicitud. Lo anterior considerando que una persona del oficio experta en la técnica no podría haber utilizado las enseñanzas del documento D3 en relación con una película para la administración enteral porque tal documento hace referencia a una película bucal que administra el fármaco a través de la mucosa oral. El documento D3 divulga una película para administrar el activo con el fin de evitar el tracto gastrointestinal, por ejemplo, según el resumen de D3, se describen:

*“Formas de dosificación oral como una película soluble en agua biodegradable para **administrar agentes farmacéuticamente activos**, particularmente agentes antimigrañosos a pacientes mediante inserción en la boca del paciente y métodos para administrar agentes farmacéuticamente activos a pacientes mediante inserción en la boca para proporcionar una captación selectiva de dichos agentes a través de la mucosa y **evitar así el tracto gastrointestinal**”* (resumen en D3; el subrayado es nuestro).

De esta forma, es evidente que un experto en la técnica entendería que la película descrita en el documento D3 no podría ser utilizada para la entrega del activo a través del tracto gastrointestinal.

Además, deseamos resaltar que, teniendo en cuenta que el documento D1 considera un doble enmascaramiento del sabor del agente activo para la liberación a pH gástrico (ver párrafo [0065]) evitando de esta manera un mal sabor en la boca, y el documento D3

considera un tensioactivo tal como un éster de sacarosa para modificar el número de HLB para mejorar la adsorción del agente activo por el tejido de la mucosa, no es posible llegar a la solución proporcionada por el documento D3 para resolver el problema técnico establecido por el examinador cuando contrasta y compara el documento D1 con la presente invención. Lo anterior considerando que **los documentos D1 y D3 revelan películas que se desintegraron rápidamente dentro de la boca, pero no hay evidencia sobre el buen gusto debido a la falta de una doble máscara de sabor en el caso de D1 o la falta de cualquier agente tensioactivo mencionado en D3.** Así, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 no llegaría a la invención reivindicada

Considerando todos los anteriores argumentos, es claro que la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1 y D3, no proporcionan todas las enseñanzas técnicas necesarias y suficientes para que una persona del oficio normalmente versada en la técnica llegue en forma obvia o evidente la forma de dosificación oral como se reclama en la presente solicitud.

Adicional a lo anterior, nos permitimos presentar, como anexo al presente memorial, copia de la Declaración de la inventora Angela Angusti, una antigua científica de la compañía INTELGENX CORP., preparada para presentación en el trámite de una solicitud de patente equivalente en otra jurisdicción. Como puede notarse, en dicha Declaración la inventora presenta datos experimentales adicionales que sustentan el efecto técnico superior de la forma de dosificación reclamada.

Específicamente, los datos incluidos en la Declaración demuestran que películas con una relación en peso del copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio de 3:1 a 5:1 *“mostraron un aumento inesperado de al menos dos veces en la tasa de la dureza y desintegración”*, cuando se comparó a las películas con una relación en peso de copolímero de vinilpirrolidona y dióxido de titanio mayor o menor que 3:1 a 5:1. En la Declaración, las películas A1 y A2 con una relación en peso del copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio dentro del rango de 3:1 y 5:1 (3:1 y 4,84:1, respectivamente) son comparadas con la películas B1, B2 y B3, las cuales tienen una relación en peso del copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio que está fuera del rango de 3:1 a 5:1 (0:1, 2,31:1, y 20:1 respectivamente). Se encontró que B1 y B2 fueron muy delgadas y no lo suficientemente duras, mientras que la película A1 tuvo un aumento de al menos 2 veces en la dureza y en la tasa de desintegración en comparación con las películas B1 y B2. Esto demuestra que una relación en peso del copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio menor que 3:1 da como resultado películas orales que no son lo suficientemente

duras y que no se disuelven tan rápido como las películas que tienen una relación en peso dentro del rango de 3:1 a 5:1.

Por otra parte, se encontró que la película A2 tiene una dureza y una tasa de desintegración comparable con A1, mientras que la película B3 no. Además, la película B3 fue susceptible a quebrarse y no fue lo suficientemente dura. Esto demuestra que una relación en peso del copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio mayor que 5:1 da como resultado películas orales que no son lo suficientemente duras y no tienen una tasa de desintegración comparable a películas con una relación en peso dentro del rango 3:1 y 5:1.

De esta forma, el examinador debe notar que la forma de dosificación oral de película de rizatriptán de la presente solicitud proporciona una película oral con propiedades mejoradas, que se logran a través de la inclusión de un copolímero de vinilpirrolidona y dióxido de titanio en una relación de 3:1 a 5:1 en la película oral. Ninguna de estas características pudo haber sido anticipada o derivada en forma obvia a partir de las enseñanzas descritas en los documentos citados. Además, tampoco se desprende de tales documentos las ventajas de usar un rango específico, las cuales quedan demostradas con la Declaración de la inventora Angela Angusti.

Por todo lo anterior, respetuosamente manifestamos que la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 10 de la presente solicitud involucra una altura inventiva.

5. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 10 cumple con los requisitos de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada “*FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL DE PELÍCULA DE RIZATRIPTÁN*” a nombre de INTELGENX CORP.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones

que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- 6.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 10 reivindicaciones.
- 6.2 Declaración Técnica preparada por inventora Angela Angusti en el trámite de solicitud equivalente.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de película de rizatriptán caracterizada porque comprende:

un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, en donde el polímero soluble en agua incluye hidroxipropilcelulosa o una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona;

un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad desde 0.1% hasta 25% en peso total de la película, en donde el copolímero de vinilpirrolidona es un copolímero de acetato de vinilpirrolidona-vinilo;

dióxido de titanio, en donde la relación por peso del copolímero de vinilpirrolidona con el dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1; y

un agente activo seleccionado de rizatriptán o benzoato de rizatriptán;

en donde la forma de dosificación oral de película de rizatriptán es sustancialmente libre de surfactantes y polialcoholes.

2. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un plastificante que es triacetin.

3. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante sintético seleccionado del grupo que consiste de sucralosa y glicirihizinato de monoamonio.

4. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante natural seleccionado del grupo que consiste de sucrosa y fructosa.

5. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un saborizante seleccionado del grupo que consiste de mentol, sabores de fruta, y sabor a menta.

6. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un antioxidante, en donde el antioxidante es butilhidroxitolueno.

7. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo es benzoato de rizatriptán.

8. Una forma de dosificación oral de película de rizatriptán, caracterizada porque consiste de una hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, triacetina, un copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, dióxido de titanio y benzoato de rizatriptán, en donde la relación del copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona a dióxido de titanio es de 3:1 a 5:1.

9. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque además comprende un edulcorante sintético seleccionado del grupo que consiste de sucralosa y glicirricinato monoamónico.

10. La forma de dosificación oral de película de rizatriptán de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque comprende adicionalmente un antioxidante que es butilhidroxitolueno.

Application No.:	14832172.2
Applicant:	IntelGenx Corp.
Title of the Invention:	INSTANTLY WETTABLE ORAL FILM DOSAGE FORM WITHOUT SURFACTANT OR POLYALCOHOL

DECLARATION

In support of a Response to the extended European Search Report issued in the above referenced patent application (to which this Declaration is attached as Exhibit A), I, Angela Angusti, hereby declare the following:

1. I formerly held (August 2007 – February 2013) the position of Formulation Scientist at IntelGenx Corp., 6420 Rue Abrams, Saint-Laurent, Canada.
2. As a Formulation Scientist, I was responsible for formulation and process development of oral immediate-release dosage forms, including oral film formulations. Troubleshoot and problem-solve unresolved or new formula issues as well as design and execution of formulation trials, analytical testing and evaluate stability data to finalize formulation composition. I was also responsible for the development of manufacturing processes for R&D formulations so that the technical transfer is successful for large scale batches.
3. I have received a European Doctorate in Pharmaceutical Sciences, from the Department of Pharmaceutical Sciences of Ferrara University, Italy and a Master of Science in Pharmaceutical Chemistry and Technologies from the Faculty of Pharmacy of Ferrara University, Italy.
4. Consequently, based on my education and work experience detailed above, it is my belief that I can provide an opinion as to how a person of ordinary skill in the art would read and understand the cited prior art as of the filing date of the above-referenced application.
5. I have read the extended European Search Report from the European Patent Office for this case, and I am familiar with its content.
6. I understand that the extended European Search report states:
7. “The subject-matter of claims 9 and 10 differs from D3 that the oral films comprise a copolymer of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate and titanium dioxide, wherein the ratio by weight of copolymer of vinyl pyrrolidone to titanium dioxide in the films is from 3:1 to 5:1. No unexpected effect whatsoever has been demonstrated for these distinguishing features. Although

several allegations are made in the description with respect to the effects of the copolymer and of the titanium dioxide, no experimental data have been provided so far supporting the achievement of these effects compared to the films of the closest prior art. The mere allegation of an effect is not sufficient to support an inventive step.”

8. I understand that amended claim 1 states:

An instantly wettable oral film, comprising:

at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone;

at least one copolymer of vinylpyrrolidone in an amount that is effective to increase stiffness of the film as compared to a film without the at least one copolymer of vinylpyrrolidone;

titanium dioxide in an amount that is effective to increase a rate of disintegration of the film in an aqueous medium, wherein the ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide in the film is from 3:1 to 5:1; and

at least one active agent selected from the group consisting of rizatriptan, zolmitriptan, alprazolam, diazepam or lorazepam;

wherein the oral film has less than 1000 ppm (w/w) of surfactants and polyalcohols.

9. During the development of oral film product several films were manufactured which may be grouped in the two following distinct categories:

A. Films A with a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide ranging from 3:1 to 5:1.

B. Films B with a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide lower or higher 3:1 to 5:1.

10. Exemplary formulas of Films A and B are shown in Table 1:

Table 1: Exemplary formulas (amounts in grams)

Component\Film	A1	B1	B2
HPC-LF	7.20	7.50	7.20
PVP S630	0.60		0.60
TiO2	0.20	0.20	0.26
API	2.00	1.40	1.50
Solvent	62.00	52.00	67.00
Plasticizer	0.86	0.50	0.80
Taste masking	0.12	0.13	0.13
Sweetener	0.19	0.19	0.21

Starch			
Ratio PVP/TiO₂	3.00	0.00	2.31
comments	Good (sufficiently stiff)	bubble formation / film too thin not stiff enough to bend immediately when removed from the liner during packaging activities	film too thin not stiff enough as preventing the film to bend immediately when removed from the liner during packaging activities

11. Stiffness of Film A1 and Film B1 and B2 was assessed visually as preventing the film to bend immediately when removed from the liner during packaging activities.

12. The disintegration rate of the film was assessed by visual observation of the disintegration of the film in a beaker containing water.

13. Comparison of the properties of Film A1 comprising at least one copolymer of vinylpyrrolidone (PVP S630) and titanium dioxide TiO₂, in a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 3:1 (i.e. within the 3:1 to 5:1 ratio range) to the properties of Film B2 comprising at least one copolymer of vinylpyrrolidone (PVP S630) and titanium dioxide TiO₂ in a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 2.31:1, shows that the inclusion of at least one copolymer of vinylpyrrolidone and titanium dioxide with a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide from 3:1 to 5:1 in Film A1 results in an unexpected 2 fold increase of stiffness preventing the film to bend immediately when removed from the liner during packaging activities and an unexpected at least 2 fold increase of disintegration rate as compared to Film B2 that do not have a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide ranging from 3:1 to 5:1.

14. Comparison of the properties of Film A1, having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 3:1, to the properties of Film B1 that comprises titanium dioxide but does not comprise a copolymer of vinylpyrrolidone (i.e. having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 0) shows that the inclusion of at least one copolymer of vinylpyrrolidone and titanium dioxide with a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide from 3:1 to 5:1 in Film A1 results in an unexpected at least 2 fold increase of stiffness preventing the film to bend immediately when removed from the liner during packaging activities and an unexpected at least 2 fold increase of disintegration as compared to Film B2 that do not have a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide ranging from 3:1 to 5:1.

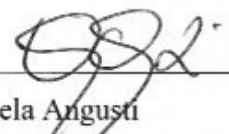
15. Films having different ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide were analyzed for stiffness and disintegration rate. Film A2 having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 4.84:1 (i.e. within the 3:1 to 5:1 ratio range) has a stiffness and a disintegration rate comparable to film A1 having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 3:1. In contrast, Film B3 having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide of 20:1 does not have a stiffness and a disintegration rate comparable to Film A1 or A2. Film B3 was brittle and not stiff enough to prevent the film from bending immediately when removed from the liner during packaging activities.

Table 2: Exemplary formulas (amounts in grams)

Component\Film	A2	B3
HPC-LF	14.40	7.00
PVP	3.1	8.00
TiO2	0.64	0.40
API	0.10	3.00
solvent	71.00	50.00
Plasticizer	2.4	20.00
Taste masking	1.6	0.25
Sweetener	1.0	0.39
Ratio PVP/TiO2	4.84	20

16. The results of this study demonstrate that the films comprising copolymer of vinylpyrrolidone and titanium dioxide with a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide ranging from 3:1 to 5:1, as set forth in claim 1, showed an unexpected at least 2 fold increase of stiffness and disintegration rate as compared to films having a ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide outside the 3:1 to 5:1 range.

17. The undersigned declares that all statements made herein of his own knowledge are true and that all statements made in information and belief are believed to be true.


Angela Augusti

2017-10-31
Date