



No. 12-156938- 00005-0000

Fecha: 2013-05-31 15:56:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 12-156-938

Solicitante: SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.

Apoderado: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Título de la Nueva Creación: PELICULA DE ETER DE CELULOSA QUE TIENE UNA BAJA OPACIDAD AUN CON UNA ELEVADA CONCENTRACIÓN DE CLORURO SODICO.

Gaceta: 663 de 1 de marzo de 2013, No. de publicación 80

2. Datos del Opositor

☐

Persona Natural

☒

Persona Jurídica

C.I. FARMACAPSULAS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número: 890 105 927-3

Dirección Calle 79B No. 78C-21 Ciudad Barranquilla

Teléfono (57) 330.41.00 Fax: (057) 330.41.05 E-mail: _____

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79`152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

2

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

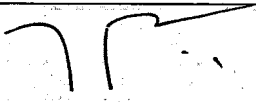
Prórroga: SI ☒ NO ☐

7. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. _____ Fecha: _____
- ☒ Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☒ Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR



Nombre y apellidos

Firma
79.152.473 44655
C.C. T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 12-156-938

TÍTULO SOLICITADO: "PELICULA DE ÉTER DE CELULOSA QUE TIENE UNA BAJA OPACIDAD AÚN CON UNA ELEVADA CONCENTRACIÓN DE CLORURO SÓDICO"

PUBLICACIÓN: Gaceta 663 de 1 de marzo de 2013, N° de publicación 80.

PRIORIDAD: KR 10-2010-0040422 18/04/2012

SOLICITANTE: SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: PRESENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44.655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado especial de la sociedad **C.I. FARMACÁPSULAS S.A.**, en los términos y para los efectos del poder adjunto, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 y demás normas concordantes, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 12-156-938, por no cumplir con lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **C.I. FARMACÁPSULAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi representada está interesada, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo injustificado para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite 12-156-938 referida a películas para cápsulas duras, películas para alimentos, películas médicas, o películas industriales y un método para producirlas, presenta defectos en la solicitud y no cumple con los requisitos de patentabilidad como se demuestra a continuación:

1. CLARIDAD Y CONCISIÓN

En primer lugar, debe mencionarse que la redacción de ciertas reivindicaciones en función de resultados esperados, específicamente en materia de reducción de transmisión de luz, contraviene la necesaria caracterización de la materia reivindicada por sus partes funcionales o sus características técnicas esenciales, lo que resulta contrario a las normas locales y a la práctica generalizada en materia de patentes de invención. Lo anterior se observa en las reivindicaciones 1, 2 y 4 (p.16):

1. Una película que contiene éter de celulosa y cloruro de sodio, en donde una cantidad del cloruro de sodio es desde alrededor de 0,25% en peso a alrededor de 0,6% en peso, basado en el peso total de la película, y la película tiene una relación de reducción de transmisión de luz de alrededor de 15% o menos.

Por otro lado, la solicitud describe que la composición puede contener plastificante, pero no hay evidencia en la descripción que demuestre que todos los plastificantes y cada uno de los puntos de concentración del mismo dentro del rango reclamado logran alcanzar la ventaja o efecto técnico sorprendente (p.18):

15. El método de la reivindicación 14, en donde el plastificante comprende por lo menos uno seleccionado del grupo conformado por glicerol, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol.

16. El método de la reivindicación 14, en donde una cantidad del plastificante es desde 1 parte en peso a 10 partes en peso, basado en 100 partes en peso del éter de celulosa.

2. USOS

La presente solicitud adicionalmente reclama la composición por la utilización que ésta puede tener en la industria, lo cual no es un aporte que le permita al técnico comprender las partes que componen dicha composición (p.16):

7. La película de la reivindicación 1, en donde la película se utiliza para cápsulas duras, películas para alimentos, películas médicas, o películas industriales.

3. PROBLEMA TÉCNICO QUE RESUELVE LA PRESENTE SOLICITUD

La presente solicitud, 12-156-938, plantea como problema la necesidad de proveer un película de éter de celulosa que contiene una elevada concentración de cloruro de sodio y tiene una opacidad baja, además, ofrecer un método de preparación de una película que incluye irradiar ondas ultrasónicas sobre una solución de éster de celulosa.

Se pone de presente que a la fecha de prioridad de la presente solicitud (18.04.2012), el documento **US 6,294,008** titulado ***"Haze-free cellulose ether capsules and process for making"*** (publicado el 25.09.2001), planteaba el mismo problema de la opacidad de las cápsulas de éter proveyendo una

composición de celulosa con opacidad disminuida y procesos para preparar dichas cápsulas (Col 1, ln 39 a 43):

It would be desirable to have cellulose ether capsules which are substantially free of haze formation at their interior surfaces and a process for making such capsules. It would also be desirable to have a process for making a cellulose ether composition useful in such capsules.

4. AUSENCIA DE NOVEDAD DE LA COMPOSICIÓN RECLAMADA

En respuesta al problema planteado, la solicitud colombiana 12-156-938 revela en la reivindicación 1 películas que contienen éter de celulosa y cloruro de sodio en una cantidad de 0,25% a alrededor de 0,6% en peso.

Por su parte, el documento **US 6,294,008** plantea una composición para formar película que esta provista de éter de celulosa y cloruro de sodio al igual que la composición de la presente solicitud de patente:

5 Further according to the present invention, there is a process for making cellulose ether capsules from the cellulose ether composition having low sodium chloride content.

Además, la anterioridad **US 6,294,008** revelaba composiciones que contienen éter de celulosa y cloruro de sodio en una cantidad de 0,3 % en peso (Col 1, ln. 45 a 55):

SUMMARY OF THE INVENTION

According to the present invention, there is a cellulose ether composition comprising a low molecular weight cellulose ether. The composition has a sodium chloride content of about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the cellulose ether. The composition exhibits significantly reduced haze formation when in capsule form. Useful embodiments also include aqueous and capsule forms of the composition.

Como se puede observar, la anterioridad mencionada afecta la novedad de la composición reclamada por la presente solicitud pues sugiere una proporción entre éter de celulosa y cloruro de sodio (0,3 % en peso) que se encuentra dentro del rango reclamado por la solicitud colombiana 12 156-938 (0,25% a 0,6%).

5. CARENCIA DE NIVEL INVENTIVO DE DICHA COMPOSICIÓN

El documento EP 1045000 titulado "*Cellulose ether films*" publicado el 18.10.2000 se relaciona con composiciones para formar películas para fabricar cápsulas farmacéuticas con la ventaja de que mantienen una apariencia favorable exterior durante un largo tiempo de almacenaje c(p.1, párr.. [0001]) :

Description

[0001] This invention relates to a cellulose ether film suited for use in forming pharmaceutical and food hard capsules, and to the preparation and use of such films and capsules comprising them.

Este documento también pone de presente el mismo problema técnico revelado por la presente solicitud ya que se refiere a los problemas de la apariencia de las cápsulas después de algún tiempo de almacenamiento durante el cual han perdido agua y por consiguiente pierden su apariencia(p.2. párr.. [0003]):

[0003] Flexibility and other properties of gelatin-based film largely depend on the water content of the film. A film with a low water content is too low in impact resistance to withstand the shocks encountered upon filling of medicament. Also, as the water content decreases by drying during storage, the film contracts to undesirably loosen the cap-to-body engagement. To prevent such inconvenience, gelatin capsules must be kept at an optimum water content of about 13 to 15% by weight. Because of the necessity to have such a relatively high water content, it is avoided to apply the gelatin capsules to those medicaments which give rise to a problem upon contact with water. When the gelatin capsules contain a hygroscopic fill, the capsules gradually lose the water content and hence, the strength, inviting the risk of failure.

Así mismo, en el documento EP 1045000 se describe la incorporación de plastificantes como la hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa:

[0014] Though not critical, the cellulose ether is preferably one in which some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by hydroxyalkyl groups, optionally also alkyl groups. Of the alkyl groups, methyl is preferred. Of the hydroxyalkyl groups, hydroxypropyl or hydroxyethyl is preferred. Illustrative examples of the cellulose ether substituted with these groups include hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethyl methyl cellulose (HEMC), and methyl cellulose (MC). Of these, HPMC is best suited for capsule film application because of effective film formation and mechanical strength at low water contents.

Por otro lado, la anterioridad en mención revela la presencia de una agente gelificante como los iones potasio o calcio (p.3, párr. [0022]) :

nium ion, and various organic compounds which can promote gelation by the gelling agent. Especially when capsule shells are formed using carrageenan as the gelling agent, a potassium ion or calcium ion or both are preferably used. The potassium ion may be blended in the form of its water-soluble compound such as potassium chloride, potassium phosphate or potassium citrate. The calcium ion may be blended in the form of its water-soluble compound such as calcium chloride.

Adicionalmente, se emplea en los ejemplos el cloruro de potasio como agente gelificante (p.5, párr. [0031]):

[0031]

Hydroxypropyl methyl cellulose	20 wt%
κ-carrageenan (gelling agent)	0.1 wt%
Potassium chloride (gelling aid)	0.1 wt% (0.052 wt % of K ⁺)
Water	balance

Como se observa, la anterioridad en mención además de señalar componentes de la película revelados en la solicitud en trámite, sugiere como gelificantes iones que pueden ser reemplazados por una persona versada en la materia por cloruro de sodio.

A la luz de los documentos **US 6,294,008** y **EP 1045000**, una persona versada en la materia habría llegado a la composición reclamada por la presente solicitud 12-156-938 pues ya se revelaban composiciones para formar películas para cápsulas que contenían éter de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y cloruro de sodio con proporciones dentro del rango mencionado por la solicitud colombiana.

En cuanto al método de obtención de las películas, de acuerdo a lo presentado por las anterioridades mencionadas, se desea poner de presente que una persona medianamente versada en el arte, tiene conocimiento sobre técnicas como “salting out” que le permiten aplicarlo a este tipo de películas para mejorar el proceso de obtención de las mismos ya que esta técnica ayuda a la separación de la película del agua:

A concentraciones elevadas de sales muy solubles, como sulfato amónico, se observa precipitación salina o *salting out* de las proteínas.

dad de la proteína es proporcional a la fuerza iónica del disolvente. El *salting in* se explica porque al añadir una pequeña cantidad de iones extraños se aumenta el desorden molecular, con ello la entropía se hace mayor y, no habiendo variación de entalpía, el cambio de energía libre es negativo, y esto supone una tendencia espontánea al aumento de solubilidad.

Ahora bien, a concentraciones elevadas de sales muy solubles, como sulfato amónico, se observa precipitación salina o *salting out* de las proteínas, la cual depende de la disminución de la actividad del agua, lo que a su vez disminuye las interacciones solubilizantes entre el agua y los grupos de la proteína. Es decir, que cuando aumenta mucho la cantidad de iones extraños, la interacción proteína-proteína se hace mayor que la interacción proteína-agua, baja la movilidad de las cargas proteicas y las proteínas precipitan.

Por lo tanto, el resultado reivindicado por el solicitante que tiene que ver con la disminución de lavados requeridos y la disminución de la opacidad, son efectos no sorprendentes a la luz de los detalles descritos en el estado del arte, especialmente en los documentos citados como anterioridades.

Como conclusión, la composición para película reclamada por la solicitud colombiana 12-156-938 no es novedosa así como el método allí reclamado carece de nivel inventivo, pues los fundamentos de "*salting out*" conocidos por una persona medianamente versada en la materia habrían sido suficientes junto con la información divulgada por las anterioridades **US 6,294,008** y **EP 1045000** para llegar al método de obtención aquí reclamado.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La patente americana US 6,294,008, titulada "*Haze-free cellulose ether capsules and process for making*" del 25 de septiembre de 2001. Todo el documento.
- La patente europea EP 1045000, titulada "*Cellulose ether films*" del 18 de octubre de 2000. Todo el documento.
- Apartes de la publicación "Fundamentos de bioquímica estructural", Teijón, Jose María. P.78. 2006. Science.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificado de existencia y representación legal de C.I. FARMACÁPSULAS S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Los mencionados en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

Tanto el suscrito como C.I. FARMACÁPSULAS S.A. las recibiremos en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado, localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad.

REYES & REYES
A B O G A D O S

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.

12



C.I. FARMACAPSULAS S.A.

NIT. 890.105.927 - 3

12
TELS: (57) - 5 - 3304100

FAXES: (57) - 5 - 3304105 - 3304197

(57) - 5 - 3304198

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref. Poder Especial

Expediente 12-156-938

Presentación de Oposición contra Solicitud de Patente PCT Fase Nacional
"PELÍCULA DE ÉTER DE CELULOSA QUE TIENE UNA BAJA OPACIDAD AÚN CON
UNA ELEVADA CONCENTRACIÓN DE CLORURO DE SODIO Y MÉTODO DE
PREPARACIÓN DE LA MISMA"

Solicitante: SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.

GLORIA EUGENIA HENAO JINETE, mayor de edad y vecina de Barranquilla, identificada como aparece al pie de la firma, actuando en calidad de Representante Legal de C.I. FARMACAPSULAS S.A., sociedad comercial legalmente constituida y vigente, domiciliada en la ciudad de Barranquilla, República de Colombia, e identificada con NIT 890.105.927-3, según consta en el certificado de existencia y representación legal que se anexa, debidamente facultada para actuar, por medio del presente escrito confiero poder especial, amplio y suficiente a los Doctores **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR y/o JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, mayores de edad e identificados como aparece al pie de sus firmas, para que en nombre y representación de esta sociedad, adelanten y lleven hasta su culminación todos los trámites correspondientes a la presentación de oposición contra la solicitud de de la patente indicada en la referencia.

En ejercicio de su encargo, mis apoderados quedan ampliamente facultados para realizar todas las gestiones inherentes y necesarias para la oportuna atención de mis intereses, y quedan investidos de las facultades mencionadas en el artículo 70 del C.P.C., en especial para presentar la oposición, solicitar prórrogas, notificarse, recibir, desistir, conciliar, transigir, sustituir, reasumir y presentar recursos, así como para realizar todas las demás actuaciones administrativas y judiciales necesarias en relación con el trámite en cuestión y las que fueren inherentes al mismo y al presente mandato.

Atentamente,


GLORIA EUGENIA HENAO JINETE
C.C. No. 22.466.423 de Barranquilla

Aceptamos,


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. No. 79'152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 del C.S.J.


JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C. 80.419.709 de Usaquén
T.P.A. 92.189 del C.S.J.



Calle 79B # 78 C - 21 • Apartado Aéreo 52486 • Barranquilla - Colombia



ICONTEC 246 - 1

IRE NOTARIA QUINTA DE BARRANQUILLA
Presentación y Reconocimiento
En Barranquilla, Hoy **27 MAY 2013** Ante mí
Se presentó **Orlinda Cuenca**
Hernando J. J. J. J.
cc. 22.406.423
Identificado con **BLU**
Quien declaró que el contenido de este documento es
cierto y la firma en el puesta es suya. En constancia firma
Orlinda Cuenca

NOTA: EL RUCIO DE LA PARTE
INTERESADA SE COLOCA
ESTE SELLO



LA SUSCRITA NOTARIA CERTIFICA
Que en presencia del notario el otorgante
estampó en este documento la Huella
Facilita en caso de la mano derecha

NOTARIA QUINTA DE BARRANQUILLA
Elvira Better Amador
Notaria Encargada
CIRCULO DE BARRANQUILLA



***** Pag. 1
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 19*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

"EL DIECISEIS (16) DE MAYO DE DOS MIL TRECE (2013) SE ELEGIRÁ LA JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE ADUANA O COMUNICARSE A LOS SIGUIENTES TELEFONOS: 3303716-3303701."

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 845 del 05 de Mayo de 1975, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 13 de Mayo de 1975 bajo el No. 4,221 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "FARMACAPSULAS DE COLOMBIA LIMITADA "FARMACAPS LTDA."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 4,205 del 26 de Sep/bre de 1985, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 07 de Octubre de 1985 bajo el No. 22,468 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- fue transformada en sociedad anonima, bajo la razon social de "FARMACAPSULAS DE COLOMBIA S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,442 del 13 de Dic/bre de 1995, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 19 de Enero de 1996 bajo el No. 62,220 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion FARMACAPSULAS S.A. ----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,137 del 27 de Agosto de 2002, otorgada en la Notaria 2a. de BARRANQUILLA, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Agosto de 2002 bajo el No. 100,562 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion C.I. FARMACAPSULAS S.A.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,503 del 04 de Octubre de 2002,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

otorgada en la Notaria 2. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 07 de Octubre de 2002 bajo el No. 101,214 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
aclara la Escritura Publica No. 2137.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,587 del 08 de Junio de 2000, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 14 de Junio de 2000 bajo el No. 87,528 del libro respectivo,-----
consta la fusion de las sociedades FARMACAPSULAS S.A, e INMOBILIARIA Y CONSTRUCTURA GILBROS S.A, donde la primera es la absorbente y la segunda la absorbida.-----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
4,309	1984/08/28	Notaria Unica de Soledad.	19,849	1984/09/04
3,260	1986/11/27	Notaria Unica de Soledad.	25,580	1986/12/02
678	1991/04/02	Notaria 2a. de Barranquilla.	40,600	1991/04/30
1,389	1991/06/19	Notaria 2a. de Barranquilla.	41,568	1991/07/03
3,020	1991/12/11	Notaria 2a. de Barranquilla	43,635	1991/12/21
271	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,480	1993/02/18
2,527	1993/08/10	Notaria 2a. de Barranquilla	50,659	1993/08/18
553	1995/03/02	Notaria 2a. de Barranquilla	58,197	1995/03/29
2,334	1997/08/08	Notaria 2a. de Barranquilla	70,988	1997/08/27
1,096	1999/04/22	Notaria 2a. de Barranquilla	80,770	1999/04/29
2,137	2002/08/27	Notaria 2a. de BARRANQUILLA	100,562	2002/08/30
1,817	2007/08/13	Notaria 2 a. de Barranquilla	133,810	2007/08/21

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba citado(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

SIGLA: FARMACAPS S.A..

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.105.927-3.

MATRICULA MERCANTIL: 21,097.

C E R T I F I C A

Direccion Comercial:

CL 79 B No 78 C - 21 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

lledesma@farmacapsulas.com

Telefono: 3304100.

Direccion Judicial:

CL 79 B No 78 C - 21 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

lledesma@farmacapsulas.com

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
19*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

Telefono: 3304100.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración se fijó hasta el 26 de Sep/bre de 2084.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto social lo constituye principalmente: 1). Los de efectuar operaciones de comercio exterior y particularmente orientar sus actividades hacia la promocion y comercializacion de productos colombianos en los mercados externos. 2). La fabricacion, elaboracion o ensamblaje, compra venta, representacion, distribucion de capsulas y otros envases de gelatinas o de distinta naturaleza para uso y consumo humano y veterinario los cuales pueden ser utilizados para envasar productos quimicos y farmaceuticos, la fabricacion de toda clase de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios y de cosmeticos, compra de materia prima insumos productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion, comercializacion interna y externa de los productos terminados. 3). La compra exportacion, importacion, representacion y distribucion de toda clase de articulos, elementos instrumentales y equipos medicos quirurgicos, odontologicos y hospitalarios. 4). La compra, venta, representacion, distribucion, exportacion e importacion de jeringas y de toda clase de productos plasticos o sinteticos ya sean solos o en combinacion con maderas, metales y otros elementos. 5). La fabricacion, comercializacion, compra, venta, importacion y exportacion de productos para uso veterinario. 6.- La compra, venta, exportacion, importacion, representacion y distribucion de toda clase de bienes. 7.- La representacion de personas naturales o juridicas nacionales o extranjeras. 8.- la prestacion de servicios de asesorias de tipo administrativos, mercadeo analisis tecnicos, clinicos, de investigaciones, costos, producciones, exportaciones e importaciones, ventas, compras o otras sociedades con una actividad similar o a fin a la del objeto social de C.I.FARMACAPSULAS S.A.

9.- La prestacion de servicios de publicidad, promocion de productos farmaceuticos, humanos, veterinarios, quimicos e industriales. En desarrollo de su objeto podra la sociedad hacer inversiones en fondos y dineros en acciones, bonos valores bursatiles y partes de interes en sociedades de cualquier naturaleza y en bienes muebles e inmuebles y la administracion de los mismos. Igualmente podra ejecutar todos los actos o contratos que fueren convenientes o necesarios para su cabal cumplimiento y

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

los que tengan como finalidad ejercer los derechos o cumplir las obligaciones, legales o convencionales derivadas de la existencia y actividades de la sociedad.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Pagado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La sociedad tendra dos Gerentes con dos primeros Suplentes y un Segundo Suplente, quienes reemplazaran en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del Gerente o de cualquiera de ellos segun su orden. La sociedad tendra dos Gerentes, quienes ejerceran la representacion legal de la sociedad, con las siguientes atribuciones entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos, contratos u operaciones que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos sin limitacion por su cuantia; autorizar con su firma todos los documentos publicos o privados que deban otorgarse en desarrollo de las actividades sociales o en intereses de la sociedad; constituir los apoderados judiciales y extrajudiciales que obrando a sus ordenes juzgue necesario para representar a la sociedad y delegarle las facultades legalmente delegables; nombrar y remover los empleados de la sociedad cuyo nombramiento o remocion no corresponda ni a la Asamblea General ni a la Junta Directiva; tomar todas las medidas que reclame la conservacion de los bienes sociales, vigilar las actividades de los empleados de la administracion de la sociedad, impartirles las ordenes o instrucciones que exija la buena marcha de la compaia. La sociedad tendra dos primeros Suplentes de los Gerentes designados por la Junta Directiva, quienes tambien ejerceran la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente, con identicas facultades que los Gerentes. La sociedad tendra un Segundo Suplente de los Gerentes, designados por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con los Gerentes y los primeros Suplentes con las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos; aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto, contrato, licitaciones cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a DOSCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US\$200.000.00), liquidadas a la tasa de cambio representativa del mercado, vigente el dia que se surta la

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de intereses, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores; facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza de los Gerentes; Para que suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras, cambiarias a que esta obligada la sociedad, asi como para responder todo tipo de requerimiento o solicitudes de las autoridades tributarias, aduaneras y cambiarias, en las ordenes distrital, departamental y nacional, en general a las autoridades administrativas y jurisdiccionales; para efectuar las transacciones necesarias en el Deposito Central de Valores del Banco de la Republica, en lo referente los CERTS y TIDIS.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 39 del 24 de Marzo de 1992 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

FARMACAPSULAS DE COLOMBIA S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 21 de Mayo de 1992 bajo el No. 45,313 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Gilinski Grosman Saul	CC.*****8,669,361
2. Gilinski Sragowicz Max	CC.*****804,266
3. Grosman de Gilinski Perla	CC.*****22,260,173

Suplentes

1. Mendal de Gilinski Florette	CC.*****20,940,188
2. Gilinski de Azout Gilda	CC.*****32,625,153
3. Azout Papu Jacobo	CC.*****7,482,836

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 39 del 24 de Marzo de 1992 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: FARMACAPSULAS DE COLOMBIA S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 21 de Mayo de 1992 bajo el No. 45,313 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente. Gilinski Grosman Saul	CC.*****8669361
Gerente. Gilinski Sragowicz Max	CC.*****804266
1o. Suplente del Gerente. Mendal de Gilinski Florette	CC.*****20940188
1o. Suplente del Gerente. Grosman de Gilinski Perla	CC.*****22260173

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,096 del 22 de Abril de 1999, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Mayo de 1999 bajo el No. 80,958 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
2o. Suplente del Gerente. Henao Jinete Gloria E.	CC.*****22406423

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 47 del 17 de Agosto de 1993 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: FARMACAPSULAS DE COLOMBIA S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 1993 bajo el No. 50,702 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Perez Villanueva Manuel	CC.*****8,686,934

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 96 del 31 de Enero de 2011 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: C.I. FARMACAPSULAS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Febrero de 2011 bajo el No. 166,809 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal Lemus Londoño Alvaro	CC.*****8,715,482

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 861 del 09 de Abril de 2013, otorgada en la Notaria 3 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 18 de Abril de 2013 bajo el No. 5,046 del libro respectivo,-----
consta que el señor SAUL GILINSKI GROSMAN, varón mayor de edad, ----
identificado con la cédula de ciudadanía número 8.669.361 expedida en Barranquilla, dice estar domiciliado en esta ciudad, de estado

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
19*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

civil casado, quien actúa en su condición de Representante Legal de C.I. FARMACAPSULAS S.A., Que por medio de éste instrumento confiere poder general amplio y suficiente a ARMANDO MARIO ROJAS CHAVEZ ---- identificado con la cedula de ciudadanía número 72.247.764 de ----- Barranquilla vecino y domiciliado en Barranquilla, de estado civil casado, de nacionalidad colombiana y portador de la tarjeta ----- profesional de número 130.338 del Consejo Superior de la Judicatura para que en nombre y representación de C.I. FARMACAPSULAS S.A. ---- realice todos los actos que a continuación se indican: 1) que ----- represente a la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A., como demandante o como demandada según los casos, en toda clase de procesos o ----- pretensiones, diligencias y procedimientos que por ella o contra ella hayan de tramitarse ante cualquier corporación pública o ----- privada o funcionario de cualquier rama del poder público y sus ---- organismos vinculados adscritos, en cualquier petición, actuación, diligencia o procesos en calidad de demandante, demandado o ----- coadyuvante de cualquiera de sus partes, para iniciar o seguir ---- hasta su terminación procesos, actos, diligencias y -actuaciones respectivas; 2) para absolver interrogatorios de parte, confesar y rendir declaraciones a nombre de la sociedad sobre hechos y ----- situaciones de cualquier índole relacionadas con la misma; 3) ----- asistir a las audiencias de conciliación en nombre y representación de C.I. FARMACAPSULAS S.A. en la facultad de transigir y conciliar cualquier controversia suscitada respecto de los derechos y ----- obligaciones del poderdante; 4) notificarse de los actos o ----- providencias dictados por cualquier de las autoridades ----- administrativas o judiciales de la república de Colombia; 5) asumir la personería del poderdante, cuando lo estime conveniente y ----- necesario, de tal modo que en ningún caso quede sin representación.-

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 21 de Marzo de 2013, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 18 de Abril de 2013 bajo el Nro 5,047 del libro respectivo,----- consta que el señor MAX GILINSKI SRAGOWIEZ, mayor de edad, ----- identificado con la cédula de ciudadanía No 804.266, expedida en ---- Barranquilla, representante legal de la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A., con NIT. 890.105.927-3, por medio del presente escrito otorgo poder especial aunque amplio y suficiente al doctor MANUEL PEREZ VILLANUEVA, mayor de edad, identificado con la cédula de ciudadanía No 8.686.934, expedida en Barranquilla, con tarjeta profesional No 170030 del Consejo Superior de la Judicatura, para que dentro de los límites y con sujeción a las normas que se indican a ----- continuación, represente a la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A., en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

los siguientes asuntos: (i) Asuntos Laborales y de la Seguridad Social 1. Represente a la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A., judicial y extrajudicialmente en los asuntos relacionados con cuestiones laborales y de seguridad social ante todas las personas ya sean naturales o jurídicas, del orden privado o público, y en consecuencia celebre, cancele o liquide contratos de trabajo, y ejecute y celebre los demás actos relativos a dicha representación ante la jurisdicción del trabajo o ante las autoridades administrativas del orden laboral. 2. Intervenga en toda clase de procesos, actuaciones, simplea actos o diligencias y gestiones en los que la compañía mandante tenga intereses como actora, demandante, o tercero interviniente, con facultades para recibir notificaciones, atender citaciones, absolver interrogatorios, contestar demandas, desistir, transigir, conciliar, pagar, sustituir, demandar, reconvenir, apelar, interponer recursos de casación si fuere el caso, u oponerse a él, extendiéndose este poder con las mismas facultades al proceso ejecutivo laboral a que de lugar la sentencia que se dicte en relación con la demanda o demanda de reconvencción si esta se hubiere presentado. 3. Actúe y represente a C.I. FARMACAPSULAS S.A., ante las siguientes entidades: SENA, EPS, ARL, Fondos de Pensiones y Cesantías, Cajas de Compensación y Oficinas del Ministerio de Trabajo. (ii) Asuntos Civiles y Administrativos 1. Represente a la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A., ante cualquier entidad, especial, gubernamental, legislativa o jurisdiccional, facultandose especialmente para recibir notificaciones, renunciar a términos, desistir, transigir, sustituir, interponer recursos, contestar y presentar demandas, requerimientos, allanar a la sociedad en los asuntos necesarios, pedir y aportar pruebas, ejercer acción de tutela, al igual que para surtir todo tipo de trámites ante todas las Superintendencias, Dirección de Impuestos y Aduanas Nacionales (DIAN), Secretarías de Hacienda Distritales o Municipales y Cámaras de Comercio del país e igualmente para representar a la compañía en los procesos que se surtan ante dichas autoridades, pudiendo constituir apoderados especiales para que concurren a nombre de la compañía ante tales entidades. 2. En relación con los trámites judiciales, el apoderado puede: 2.1 Recibir notificaciones de las demandas que se interpongan contra la compañía. 2.2 Asistir a las audiencias de conciliación y conciliar cuando lo considere pertinente, ante las autoridades Especiales, administrativas y jurisdiccionales. 2.3 Confesar en los términos de los artículos 194, 197, 200 a 210 del Código de Procedimiento Civil. 2.4 Absolver los interrogatorios de parte a los cuales sea citado el representante legal de C.I. FARMACAPSULAS S.A. (iii) Limitaciones 1. Limitación en Actuaciones de Transferencia de Dominio. Al apoderado se le limita sus actuaciones en el sentido de Conferir directamwte o a través de apoderado designados por él, Transferencias de Dominio de los bienes Muebles, cuando sean del caso e Inmuebles que se encuentren en cabeza o sean de propiedad de la sociedad C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
19*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

C.I. FARMACAPSULAS S.A.-----

NIT: 890.105.927-3.

Que por Resolucion No. EX-BQ 03973 de 7 de febrero de 1.986, emanada de la Superintendencia de Sociedades, cuya copia se inscribio en esta Camara de Comercio, el 10 de marzo del mismo ano, bajo el No. 23. 527 del libro respectivo, se concede Permiso Definitivo de Funcionamiento a la sociedad denominada "FARMACAPSULAS DE COLOMBIA S.A.", de este domicilio.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 22 de Marzo de 2013.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

De conformidad con lo establecido en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso y de la Ley 962 de 2005, los Actos Administrativos de Registro aquí certificados quedan en firme Diez (10) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos.

m. R. J. J.



US006294008B1

19

(12) **United States Patent**
Keary et al.

(10) **Patent No.: US 6,294,008 B1**
(45) **Date of Patent: Sep. 25, 2001**

(54) **HAZE-FREE CELLULOSE ETHER
CAPSULES AND PROCESS FOR MAKING**

(75) Inventors: **Colin M. Keary; Gary J. Schulz**, both
of Midland, MI (US)

(73) Assignee: **The Dow Chemical Company**,
Midland, MI (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/295,692**

(22) Filed: **Apr. 21, 1999**

(51) Int. Cl.⁷ **C09D 101/26; C09D 101/28;**
C08B 11/20; B28B 1/38

(52) U.S. Cl. **106/172.1; 106/198.1;**
536/85; 536/86; 536/88; 536/89; 264/301

(58) Field of Search 106/172.1, 198.1;
536/85, 86, 88, 89; 264/301

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,391,135 7/1968 Ouno et al. 260/214
4,001,211 1/1977 Sarker 536/84
4,229,572 * 10/1980 Zweigle 536/89
4,339,574 * 7/1982 Wust et al. 536/84

4,364,836 * 12/1982 Ziche 252/135
4,398,024 * 8/1983 Bernert et al. 536/85
4,404,370 * 9/1983 Bernert et al. 536/85
4,988,807 1/1991 Christensen et al. 536/127
5,218,107 6/1993 Schulz 536/84
5,264,223 11/1993 Yamamoto et al. 424/451
5,431,917 7/1995 Yamamoto et al. 424/451
5,543,162 8/1996 Timonen et al. 426/89
5,591,455 1/1997 Signorino 424/490
5,840,882 11/1998 Doenges et al. 536/91

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

41 12 849 10/1991 (DE) C08B/11/08
0 210 917 2/1987 (EP) C08B/11/20

* cited by examiner

Primary Examiner—David Brunzman

(57) **ABSTRACT**

Disclosed is a cellulose ether composition having a low molecular weight cellulose ether of a viscosity of about 200 centipoise or less in a two percent aqueous solution at 20° C. The composition has a sodium chloride content of about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the cellulose ether. The composition exhibits significantly reduced haze formation when in capsule form. Also disclosed is a process for making the composition.

20 Claims, No Drawings

1

HAZE-FREE CELLULOSE ETHER CAPSULES AND PROCESS FOR MAKING

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to haze-free cellulose ether capsules and a process for making. The capsules are useful in pharmaceutical applications.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cellulose ethers are commonly employed commercially to form capsules which are adapted to contain and orally deliver pharmaceutical agents and medicaments. Preferred cellulose ethers for such applications are methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose.

Cellulose ether capsules are typically manufactured by dipping hot pins in a cold, aqueous cellulose ether dip coating solution. The solution gels on the pins and water evaporates during a drying step to form thin film layers of dried cellulose ether around the hot pins. The thin films take the form of caps and bodies, which are then removed from the pins. Caps are mated with bodies to form capsules. Analogous processes exist wherein cold pins are dipped in a hot, aqueous cellulose ether solution. Processes for making capsules are seen in U.S. Pat. Nos. 3,617,588; 4,001,211; 4,917,885; and 5,756,036, which are incorporated herein by reference.

A problem commonly encountered in manufacturing cellulose ether capsules is haze formation at their inner surfaces. Haze formation is most noticeable in transparent capsules.

Haze causes cellulose ether capsules to exhibit less luster and gloss than they would otherwise. Due to haze, cellulose ether capsules typically do not have the same level of luster as gelatin capsules. This difference in appearance is discussed in "HPMC Capsules—An Alternative to Gelatin," *Pharmaceutical Technology Europe* 10(11) (1998).

It would be desirable to have cellulose ether capsules which are substantially free of haze formation at their interior surfaces and a process for making such capsules. It would also be desirable to have a process for making a cellulose ether composition useful in such capsules.

SUMMARY OF THE INVENTION

According to the present invention, there is a cellulose ether composition comprising a low molecular weight cellulose ether. The composition has a sodium chloride content of about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the cellulose ether. The composition exhibits significantly reduced haze formation when in capsule form. Useful embodiments also include aqueous and capsule forms of the composition.

Further according to the present invention, there is a process for making a cellulose ether composition. The process comprises a) alkalyzing a cellulose pulp by contacting it with sodium hydroxide; b) etherifying the cellulose pulp to form a cellulose ether; c) washing the cellulose ether to reduce sodium chloride content; d) drying the cellulose ether to a reduced moisture content; e) milling the cellulose ether to a particulate form; f) contacting the particulate cellulose ether with an amount of hydrogen chloride sufficient to partially depolymerize it such that a two percent aqueous solution of it has a viscosity of 200 cP or less at 20° C.; g) partially or substantially neutralizing the acid by contacting with a sodium compound. The cellulose ether is washed to a sufficient extent and the amount of hydrogen

2

chloride employed is adjusted to a sufficient extent to limit the sodium chloride content of the depolymerized cellulose ether to about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the depolymerized cellulose ether.

Further according to the present invention, there is a process for making cellulose ether capsules from the cellulose ether composition having low sodium chloride content. The cellulose ether is dissolved in water to form a dip coating solution. Metal pins are dipped into the coating solution. The solution is allowed to gel and subsequently dry on the pins to form thin films of dried cellulose ether around the pins. The thin films take the form of caps and/or bodies which are then removed from the pins. The caps and/or bodies can subsequently be mated to form whole capsules. Both hot pin/cold solution and cold pin/hot solution processes are contemplated.

DETAILED DESCRIPTION

In the present invention, it was discovered that haze formation in cellulose ether capsules can be significantly reduced by limiting the amount of sodium chloride remaining in the depolymerized end product from which the capsules are formed. The amount of sodium chloride remaining in the end product can be controlled by the following two methods: i) washing the cellulose ether following etherification and prior to milling to reduce sodium chloride content and ii) limiting the amount of hydrogen chloride employed in the depolymerization reactor to limit and preferably minimize the amount of sodium chloride byproduct produced. Substeps i) and ii) are employed to an extent sufficient to reduce the sodium chloride content of the depolymerized cellulose ether end product to about 0.3 weight percent or less and most preferably about 0.15 weight percent or less based upon the weight of the depolymerized cellulose ether.

Generally, low molecular weight cellulose ethers are produced by alkalyzing or causticizing a cellulose pulp and etherifying it to form a high molecular weight cellulose ether, which is then depolymerized to form a low molecular weight cellulose ether. High molecular weight cellulose ethers have viscosities of up to about 100,000 centipoise (cP) in a 2 percent aqueous solution at 20° C.

Low molecular weight cellulose ethers have viscosities of about 200 cP or less in a 2 percent aqueous solution at 20° C. Viscosities are determined according to ASTM D1347 and D2363.

Cellulose pulp is alkalyzed or causticized in a reactor with an alkaline hydroxide, preferably sodium hydroxide. The pulp may be alkalyzed by any means known in the art such as steeping in a bath or stirred tank or by spraying directly on dry pulp. The headspace of the reactor may be evacuated or purged with an inert gas to control depolymerization of the cellulose ether product.

The alkylated cellulose pulp is then etherified to form cellulose ethers of preferably up to about 100,000 cP in a 2 percent aqueous solution at 20° C. Typical etherifying agents include the lower alkyl halides such as methyl chloride and ethyl chloride and epoxides such as ethylene oxide, propylene oxide, and butylene oxide. For instance, methyl chloride may be used to make methylcellulose and a mixture of methyl chloride and propylene oxide may be used to make hydroxypropylmethylcellulose. The use of methyl chloride with sodium hydroxide as an alkalyzing agent results in the by-product formation of sodium chloride (salt). If desired, a diluent such as dimethyl ether may be employed during etherification.

The cellulose ether is washed to remove salt and other reaction by-products. Washing is employed in conjunction with control of the amount of hydrogen chloride used in the depolymerization reaction (see below) to minimize residual salt content in the depolymerized cellulose ether end product. Any solvent in which salt is soluble may be employed, but water is highly preferred. The cellulose ether may be washed in the etherification reactor but is preferably washed in a separate washer located downstream of that reactor. Process washing variables which impact residual salt content in the cellulose ether include washing residence time, salt content of wash solvent (water), and multiple washings. Residual salt content is most effectively controlled by multiple washings, with two separate washings usually being sufficient. Before or after washing, the cellulose ether may be stripped by exposure to steam to further reduce residual organic content.

The washed cellulose ether is then dried to a reduced moisture content of about 0.5 to about 5.0 weight percent water and preferably about 0.8 to about 3.0 weight percent water based upon the weight of cellulose ether. Useful dryers include tray dryers, fluid bed dryers, flash dryers, agitation dryers, and tube dryers.

The cellulose ether is milled to particulates of desired size. If desired, the cellulose ether may be milled and dried simultaneously. Milling may be accomplished by any means known in the art such as a ball mill or an impact pulverizer.

The milled particulates of high molecular weight cellulose ether are depolymerized to form particulate low molecular weight cellulose ethers. Depolymerized low molecular weight cellulose ethers typically have molecular weights such that a two percent aqueous solution at 20° C. has a viscosity of about 200 cP or less, preferably about 1 to about 100 cP, and more preferably about 3 to about 100 cP. Cellulose ethers usually employed in making pharmaceutical capsules and coatings have viscosities of about 3 to about 15 cP in a two percent aqueous solution at 20° C.

In preparation for depolymerization, the cellulose ether particulates are heated to a temperature of about 50° C. to about 130° C. and preferably about 60° C. to about 100° C. The heating may be accomplished in the depolymerization reactor or by a separate heater upstream of such reactor. The moisture content of the particulates can be restored, if necessary, to a higher level prior to depolymerization by blending the particulates with water in the depolymerization reactor or a separate mixer upstream of such reactor.

The milled cellulose ether particulates are depolymerized by contacting or treating them with a strong acid, preferably anhydrous hydrogen chloride. The acid can be added to the headspace of the reactor or directly into the cellulose ether powder. The headspace of the reactor may be purged with an inert gas to prevent combustion or ignition of the powder.

Following depolymerization, the particulate cellulose ether is contacted with a basic sodium compound, preferably a substantially anhydrous compound such as sodium bicarbonate, to partially or substantially neutralize any remaining acid. A preferred method of neutralizing is blowing the compound into the headspace or interior of the depolymerization reactor or other vessel where the depolymerized particulate cellulose ether may be situated. The depolymerization reactor or other vessel is preferably tumbled during neutralization to ensure uniform contact with the internal surfaces of the reactor.

To minimize or limit the amount of sodium chloride by-product produced during neutralization, the amount (concentration) of hydrogen chloride employed to catalyze

the depolymerization reaction is set at relatively low levels and is preferably minimized. Amount (concentration) of hydrogen chloride and reaction temperature substantially govern reaction rate. Losses in reaction rate due to reduction in the amount of hydrogen chloride employed can be compensated for by increasing reaction temperature or by increasing reaction time. Given that increases in reaction time reduce production efficiencies and raise economic costs, it is most desirable to increase reaction temperatures to make up for relatively lesser amounts of hydrogen chloride. Conventionally, depolymerization reaction temperatures have ranged from about 50° C. to about 130° C. and more typically from about 60° C. to about 100° C. To increase reaction time, higher reaction temperatures of about 80° C. to about 110° C. are most preferred in the present invention. In a preferred embodiment, hydrogen chloride is added to the depolymerization reactor at about 0.10 to about 0.19 weight percent based upon the weight of the cellulose ether to be depolymerized.

Useful teachings relating to making low molecular weight cellulose ethers are seen in U.S. Ser. No. 09/203,324, filed Dec. 1, 1998, which is incorporated herein by reference.

The present process is useful for making the following cellulose ethers: methylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and hydroxybutylmethylcellulose. The process is particularly useful in making methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose.

The low molecular weight cellulose ethers are useful in other pharmaceutical applications such as tablet coatings and as excipients for pharmaceutical agents and medications in capsules and tablets. Other useful applications include building products and food applications.

While embodiments of the capsule process and process of the present invention have been shown with regard to specific details, it will be appreciated that the present invention may be modified while still being fairly within the scope of the novel teachings and principles set forth herein.

What is claimed is:

1. A cellulose ether composition, the composition comprising a low molecular weight cellulose ether having a viscosity of 200 centipoise or less in a two percent aqueous solution at 20° C., the composition having a sodium chloride content of about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the cellulose ether.

2. The composition of claim 1, the composition having a sodium chloride content of about 0.15 weight percent or less based upon the weight of the cellulose ether.

3. The composition of claim 1, the cellulose ether comprising methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose.

4. The composition of claim 3, wherein the viscosity is about 3 to about 15 cP, the composition taking the form of a capsule.

5. The composition of claim 4, wherein the composition has a content of about 0.15 weight percent sodium chloride or less based upon the weight of the cellulose ether.

6. The composition of claim 1, the composition taking the form of an aqueous composition.

7. The composition of claim 1, the composition taking the form of a capsule.

8. The composition of claim 1, wherein the viscosity is about 3 to about 100 cP.

9. The composition of claim 1, wherein the viscosity is about 3 to about 15 cP.

10. A process for making a cellulose ether composition, the process comprising:

a) alkalyzing a cellulose pulp by contacting it with sodium hydroxide;

5

- b) etherifying the cellulose pulp to form a cellulose ether;
- c) washing the cellulose ether to reduce sodium chloride content;
- d) drying the cellulose ether to a reduced moisture content;
- e) milling the cellulose ether to a particulate form;
- f) contacting the particulate cellulose ether with an amount of hydrogen chloride sufficient to partially depolymerize it such that a two percent aqueous solution of it has a viscosity of 200 cP or less at 20° C.;
- g) partially or substantially neutralizing the hydrogen chloride by contacting the particulate cellulose ether with a basic sodium compound, the cellulose ether being washed in step c) to an extent and the amount of hydrogen chloride being adjusted in step f) to an extent sufficient to limit the sodium chloride content of the depolymerized cellulose ether to about 0.3 weight percent or less based upon the weight of the depolymerized cellulose ether.

11. The process of claim 10, wherein the depolymerized cellulose ether is dissolved in water to form a dip coating solution, metal pins being dipped into the coating solution, the metal pins being removed from the coating solution, the solution being allowed to gel and subsequently dry on the surface of the pins to form caps and/or bodies, and the caps and/or bodies being removed from the pins.

12. The process of claim 11, wherein the sodium compound is sodium bicarbonate.

6

13. The process of claim 11, wherein the cellulose ether is a methylcellulose or a hydroxypropylmethylcellulose.

14. The process of claim 10, wherein the sodium compound is sodium bicarbonate.

15. The process of claim 10, wherein the cellulose ether is a methylcellulose or a hydroxypropylmethylcellulose.

16. The process of claim 10, wherein the particulate cellulose ether is depolymerized at a temperature of about 50° C. to about 130° C.

17. The process of claim 10, wherein the particulate cellulose ether is depolymerized at a temperature of about 80° C. to about 110° C.

18. The process of claim 17, wherein the amount of hydrogen chloride employed is about 0.10 to about 0.19 weight percent based upon the weight of the cellulose ether.

19. The process of claim 10, wherein the amount of hydrogen chloride employed is about 0.10 to about 0.19 weight percent based upon the weight of the cellulose ether.

20. The process of claim 10, wherein the sodium compound is sodium bicarbonate, the cellulose ether being a methylcellulose or a hydroxypropylmethylcellulose, the particulate cellulose ether being depolymerized at a temperature of about 80° C. to about 110° C., the amount of hydrogen chloride employed being about 0.10 to about 0.19 weight percent based upon the weight of the particulate cellulose ether to be depolymerized.

* * * * *

70

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 1 045 000 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
29.01.2003 Bulletin 2003/05

(51) Int Cl.7: C08J 5/18, C08L 1/28,
A61K 9/48

(21) Application number: 00303154.9

(22) Date of filing: 14.04.2000

(54) Cellulose ether films
Celluloseetherfilme
Films d'éther de cellulose

(84) Designated Contracting States:
DE ES FR GB IT

(30) Priority: 14.04.1999 JP 10668999

(43) Date of publication of application:
18.10.2000 Bulletin 2000/42

(73) Proprietor: Shionogi Qualicaps Co., Ltd.
Yamatokoriyama-shi, Nara-ken (JP)

(72) Inventors:
• Matsuura, Seinosuke
Soraku-gun, Kyoto (JP)

• Tanjoh, Masaru
Sakurai-shi, Nara-ken (JP)

(74) Representative: Stoner, Gerard Patrick et al
MEWBURN ELLIS
York House
23 Kingsway
London WC2B 6HP (GB)

(56) References cited:
EP-A- 0 592 130 EP-A- 0 714 656
WO-A-98/27151 US-A- 5 431 919

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

[0001] This invention relates to a cellulose ether film suited for use in forming pharmaceutical and food hard capsules, and to the preparation and use of such films and capsules comprising them.

BACKGROUND

[0002] Hard capsules are commonly used in the pharmaceutical and health food fields. Of the hard capsules, gelatin capsules are most widely used. They are formed from a film of a composition comprising gelatin as a base, a plasticizer (e.g., glycerin or sorbitol), opacifying agent, dye, pigment, and other addenda. Typically, gelatin capsules are manufactured by dipping pins in an aqueous gelatin solution having the above components blended, drawing out the pins with the aqueous gelatin solution adhering to the pins, and drying the gelatin coats.

[0003] Flexibility and other properties of gelatin-based film largely depend on the water content of the film. A film with a low water content is too low in impact resistance to withstand the shocks encountered upon filling of medicament. Also, as the water content decreases by drying during storage, the film contracts to undesirably loosen the cap-to-body engagement. To prevent such inconvenience, gelatin capsules must be kept at an optimum water content of about 13 to 15% by weight. Because of the necessity to have such a relatively high water content, it is avoided to apply the gelatin capsules to those medicaments which give rise to a problem upon contact with water. When the gelatin capsules contain a hygroscopic fill, the capsules gradually lose the water content and hence, the strength, inviting the risk of failure.

[0004] Under the circumstances, studies have been made on the capsules which can avoid the problems associated with water contents and which are applicable to any type of fill. One exemplary substitute for the gelatin capsules is capsules whose film is formed of a cellulose ether composition comprising a water-soluble cellulose ether as a base in which some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by alkyl and hydroxyalkyl groups or hydroxyalkyl groups, a gelling agent, and a gelling aid, as disclosed in Japanese Patent No. 2,552,937. Some capsules based on hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) have been used in practice. These capsules of cellulose ether film maintain a sufficient strength even at a low water content, and their behaviors such as dissolution are equivalent to those of conventional gelatin capsules. Additionally, they can be manufactured by the so-called dipping method as are conventional gelatin capsules.

[0005] However, the capsules of cellulose ether film suffer from the problem that the gelling aid which is blended for assisting film formation tends to precipitate out on the film surface during long-term storage.

[0006] More particularly, in one appropriate formulation of the cellulose ether film for forming capsules, carrageenan is used as a gelling agent for HPMC, and a potassium or calcium ion is incorporated as a gelling aid in the form of a water-soluble compound such as potassium chloride or calcium chloride. During long-term storage of these cellulose ether film capsules, the water content of the film can be lowered owing to the storage environment or the water absorption by the fill. Then the potassium or calcium ion as the gelling aid will re-form potassium chloride or calcium chloride which precipitates out on the film surface.

[0007] The precipitates of the gelling aid give rise to no problem to the practical usage, but are unpleasant to look at. Especially in the case of colorless clear film, the precipitates develop as cloud and sometimes, cloud spots rather than uniform cloud, exacerbating the outer appearance of capsules noticeably.

[0008] An object of the invention is to provide a novel cellulose ether film of a composition comprising a cellulose ether as a base, a gelling agent, and a gelling aid, with less or no tendency of the gelling aid to precipitate out, enabling a better or good outer appearance during and after long-term storage.

[0009] It has been found that when a film, typically a capsule film is formed of a composition comprising a cellulose ether as a base in which some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by alkyl groups and/or hydroxyalkyl groups, a gelling agent, and a gelling aid, the use of the cellulose ether having an alkoxy and hydroxyalkoxy content of between 23 and 37.6% by weight is effective for preventing or inhibiting precipitation of gelling aid, thereby maintaining a favourable outer appearance even after long-term storage.

[0010] Accordingly, the invention provides a cellulose ether film as set out in claim 1. The invention also provides capsules formed of the cellulose ether film of claim 1. Furthermore, the invention provides a use of film according to claim 1 to form capsules.

[0011] Although the reason why precipitation of the gelling aid can be restrained by limiting the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups in the cellulose ether to 23-37.6% by weight is not well understood, the following mechanism is inferred. In the cellulose ether used as the film base, some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by alkyl groups and/or hydroxyalkyl groups whereby the hydroxyl groups are converted into alkoxy or hydroxyalkoxy groups. By limiting the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups to 23-37.6% by weight, the proportion of (remaining) hydroxyl groups having high affinity to water becomes relatively high so that the water-holding force of the film is effectively improved. This is believed to cause potassium or calcium as the gelling aid to be retained

in ion form within the water held in the film, effectively restraining precipitation of the gelling aid.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

[0012] Briefly stated, the cellulose ether film of the invention is manufactured by using a cellulose ether as a base, blending a gelling agent and a gelling aid therein, and forming the composition into a film.

[0013] The cellulose ether used as the base is one in which some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by alkyl groups and/or hydroxyalkyl groups whereby alkoxy and/or hydroxyalkoxy groups are created.

[0014] Though not critical, the cellulose ether is preferably one in which some of the hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by hydroxyalkyl groups, optionally also alkyl groups. Of the alkyl groups, methyl is preferred. Of the hydroxyalkyl groups, hydroxypropyl or hydroxyethyl is preferred. Illustrative examples of the cellulose ether substituted with these groups include hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethyl methyl cellulose (HEMC), and methyl cellulose (MC). Of these, HPMC is best suited for capsule film application because of effective film formation and mechanical strength at low water contents.

[0015] According to the invention, the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups created in the cellulose ether by introducing the above substituents is limited to 23-37.6% by weight. More particularly, the total content corresponds to the total content of methoxy groups (abbreviated as "MO groups") and hydroxypropoxy groups (abbreviated as "HPO groups") in the case of HPMC, the content of HPO groups in the case of HPC, the total content of MO groups and hydroxyethoxy groups in the case of HEMC, and the content of MO groups in the case of MC. A cellulose ether having a total content of such substituents of 23-37.6% by weight is used.

[0016] The lower the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups, the better becomes the effect of preventing precipitation of the gelling aid. However, if the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups is too low, the resulting film may lose flexibility, strength or other performance, which is inconvenient in some applications. Therefore, the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups is in the range of 23 to 37.6% by weight. Especially when the film is used as capsule shells, the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups is preferably in the range of 29 to 37% by weight for finding a good compromise between the film strength and the effect of preventing precipitation of the gelling aid.

[0017] Of the above-described cellulose ethers, HPMC, HPC, and MC are specified in the Pharmacopoeia of Japan. In the capsule shell application, it is recommended to use the pharmacopoeia-specified products.

[0018] For HPMC, the Pharmacopoeia specifies three types, hydroxypropyl methyl cellulose 2208, hydroxypropyl methyl cellulose 2906, and hydroxypropyl methyl cellulose 2910, depending on the contents of MO and HPO groups. It is specified that hydroxypropyl methyl cellulose 2208 contains 19 to 24 wt% of MO groups and 4 to 12 wt% of HPO groups in a total of 23 to 36 wt%; hydroxypropyl methyl cellulose 2906 contains 27 to 30 wt% of MO groups and 4 to 7.5 wt% of HPO groups in a total of 31 to 37.5 wt%, and hydroxypropyl methyl cellulose 2910 contains 28 to 30 wt% of MO groups and 7 to 12 wt% of HPO groups in a total of 35 to 42 wt%. Any of these celluloses may be used in the practice of the invention as long as the total content of MO and HPO groups is up to 37.6 wt%. Also acceptable are mixtures in which any two or more of these celluloses are mixed to adjust the total content of MO and HPO groups to that range.

[0019] It is noted that the contents of alkoxy and hydroxyalkoxy groups in cellulose ether can be determined by the measurement method described in the Pharmacopoeia for the HPMC, HPC and MC specified therein, and by a well-known method for the remaining cellulose ethers.

[0020] The gelling agent used may be selected from among, for example, carrageenan, tamarind seed polysaccharide, pectin, curdlan, furcellaran, gellan gum, and mixtures thereof. Of these, carrageenan is especially preferred because it has a high gel strength and exhibits good gelling properties in the co-presence of a specific ion so that it may achieve effective gelation even when added in small amounts. While there are known three types: kappa-carrageenan or iota-carrageenan and lambda-carrageenan, the invention recommends to use kappa-carrageenan and/or iota-carrageenan which have a good gelation ability.

[0021] The amount of the gelling agent used is not critical and may be suitably determined in accordance with the type of cellulose ether and gelling agent, the intended application of film, and film forming method. When capsule shells are formed by the well-known dipping method, for example, it is recommended to use about 0.05 to 25 parts, and especially about 0.25 to 15 parts by weight of the gelling agent per 100 parts by weight of the cellulose ether. Less than 0.05 part of the gelling agent may achieve a lower degree of gelation and fail to produce a film of a sufficient thickness to enable shell formation by the dipping method. More than 25 parts of the gelling agent may achieve a too high degree of gelation and provide a dipping solution with a viscosity higher than necessity, making it difficult to form a uniform coat or film.

[0022] As the gelling aid used herein, any substance that can promote gelation by the gelling agent may be employed. Depending on the type of the gelling agent, the gelling aid may be selected from a potassium ion, calcium ion, ammonium ion, and various organic compounds which can promote gelation by the gelling agent. Especially when capsule

shells are formed using carrageenan as the gelling agent, a potassium ion or calcium ion or both are preferably used. The potassium ion may be blended in the form of its water-soluble compound such as potassium chloride, potassium phosphate or potassium citrate. The calcium ion may be blended in the form of its water-soluble compound such as calcium chloride.

[0023] Like the gelling agent, the amount of the gelling aid used is not critical and may be suitably determined in accordance with the type of cellulose ether and gelling agent, the intended application of film, and film forming method. When capsule shells are formed by the well-known dipping method, for example, it is recommended to use about 0.05 to 25 parts, and especially about 0.25 to 15 parts by weight, calculated as ion, of the gelling aid per 100 parts by weight of the cellulose ether. Less than 0.05 part of the gelling aid may promote gelation of the gelling agent to a less extent and fail to produce a film of a sufficient thickness to enable shell formation by the dipping method. More than 25 parts of the gelling aid may form a gel in a dipping solution for rendering it difficult to form a film, and in addition, adversely affect the disintegration (i.e., dissolution after administration) of the resulting film, which is inconvenient as the capsule shells.

[0024] While the cellulose ether film of the invention contains the cellulose ether as the base, the gelling agent and the gelling aid, there may be added appropriate amounts of various additives including coloring agents such as dyes and pigments, opacifying agents, and perfumes.

[0025] The cellulose ether film can be manufactured by any well-known method depending on its application. When hard capsules are formed from the cellulose ether film of the invention, for example, the film can be prepared in the form of capsule shells by a well-known dipping method as in the manufacture of conventional gelatin capsules. In one exemplary process, the cellulose ether, gelling agent, gelling aid and optional additives are dissolved in water in appropriate amounts as mentioned above to form a dipping solution, capsule-forming pins are dipped in the dipping solution, then *drawn* out of the solution. The solution adhering to the outside surface of the pins is dried to form capsule shells (caps or bodies) on the outside surface of the pins whereupon the shells are removed from the pins. In this way, the cellulose ether film of the invention is obtained in the form of capsule shells. The shells are then cut to a predetermined size and mated to construct hard capsules of the cellulose ether film according to the invention.

[0026] As mentioned above, the dipping solution is an aqueous solution having predetermined amounts of the cellulose ether, gelling agent, gelling aid and optional additives blended therein. This aqueous solution is preferably prepared to a concentration of 15 to 30% by weight, and especially 18 to 25% by weight of the cellulose ether. Less than 15% by weight of the cellulose ether may fail to form a film of a sufficient thickness to serve as capsule shells whereas more than 30% by weight of the cellulose ether may provide the dipping solution with too high a viscosity to form a uniform film. The remaining conditions may be the same as those customarily used in the manufacture of cellulose ether-based capsules.

[0027] The cellulose ether film of the invention is suitable as the shell of hard capsules for use in the pharmaceutical and health food fields although the application is not limited thereto. The film may find use in applications other than hard capsules.

EXAMPLE

[0028] Examples of the invention are given below by way of illustration and not by way of limitation.

[0029] Hydroxypropyl methyl cellulose 2910 specified in the Pharmacopoeia of Japan ("Metolose 60SH" by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) and hydroxypropyl methyl cellulose 2208 ("Metolose 90SH" by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) were mixed in the proportion shown in Table 1. Using this hydroxypropyl methyl cellulose, a dipping solution of the composition shown below was prepared. By a conventional dipping method, size No. 2 hard capsules of colorless clear hydroxypropyl methyl cellulose film of about 100 microns thick were prepared therefrom.

[0030] Note that the contents of methoxyl and hydroxypropoxyl groups in hydroxypropyl methyl cellulose 2910 (Metolose 60SH) and hydroxypropyl methyl cellulose 2208 (Metolose 90SH) were determined by the measurement method prescribed in the Pharmacopoeia of Japan, with the results shown below.

2910 (60SH)

[0031] -OCH₃: 28.8%, -OC₃H₆OH: 9.3%, total: 38.1%

2208 (90SH)

[0032] -OCH₃: 23.5%, -OC₃H₆OH: 5.9%, total: 29.4%

72

EP 1 045 000 B1

Dipping solution composition

[0033]

Hydroxypropyl methyl cellulose	20 wt%
κ-carrageenan (gelling agent)	0.1 wt%
Potassium chloride (gelling aid)	0.1 wt%
	(0.052 wt % of K ⁺)
Water	balance

[0034] The capsules thus obtained were contained in a glass bottle and stored at 40°C for one month. The capsule surface was visually observed to inspect precipitates of potassium chloride thereon. The results are shown in Table 1.

Table 1

	Cellulose mixture of 2910: 2208 (weight ratio)	Total content of OCH ₃ + OC ₃ H ₆ OH (wt%)	Precipitation of KCl on capsule surface (40°C, 1 month in glass bottle)
Comparison	100 : 0	38.1%	precipitates, locally look white
Example 1	95 : 5	37.6%	a few precipitates, but acceptable outer appearance
Example 2	80 : 20	36.4%	no precipitates
Example 3	70 : 30	35.5%	no precipitates
Example 4	0 : 100	29.4%	no precipitates

[0035] As seen from Table 1, controlling the total content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups in the cellulose ether to 37.6% by weight or lower is effective for preventing the gelling aid (potassium chloride in these examples) from precipitating on the film surface.

[0036] There has been described a cellulose ether film in which the cellulose ether used as the base has an optimum content of alkoxy and hydroxyalkoxy groups, which is effective for preventing the gelling aid from precipitating out and maintaining a favorable outer appearance during long-term storage. The cellulose ether film is thus suitable as the shell of hard capsules for use in the pharmaceutical and health food fields.

Claims

1. A cellulose ether film formed of a composition comprising:

a cellulose ether as a base, in which some hydrogen atoms of cellulosic hydroxyl groups are replaced by alkyl groups and/or hydroxyalkyl groups; gelling agent, and
gelling aid,

characterized in that
the content of the corresponding alkoxy and hydroxyalkoxy groups combined is from 23 to 37.6% by weight of the cellulose ether.
2. A cellulose ether film of claim 1 wherein in said cellulose ether, said replacing groups are alkyl and hydroxyalkyl groups, or hydroxyalkyl groups only.
3. A cellulose ether film according to claim 1 or claim 2 wherein said alkyl groups are methyl and said hydroxyalkyl groups are hydroxypropyl or hydroxyethyl.
4. A cellulose ether film according to any one of the preceding claims wherein said cellulose ether is hydroxypropyl methyl cellulose.

EP 1 045 000 B1

5. A cellulose ether film according to any one of the preceding claims wherein said composition contains 100 parts by weight of the cellulose ether, 0.05 to 25 parts by weight of the gelling agent, and 0.05 to 25 parts by weight of the gelling aid.
- 5 6. A cellulose ether film according to any one of the preceding claims wherein the gelling agent is selected from carrageenan, tamarind seed polysaccharide, pectin, curdlan, furcellaran, gellan gum, and mixtures thereof.
7. A cellulose ether film according to any one of the preceding claims in which the gelling aid is selected from potassium ion, calcium ion, ammonium ion and mixtures thereof.
- 10 8. A cellulose ether film according to any one of claims 1 to 5 in which the gelling agent is carrageenan and the gelling aid is potassium ion or calcium ion.
9. Capsules of cellulose ether film according to any one of claims 1 to 8.
- 15 10. Use of a composition as defined in any one of claims 1 to 8 to form capsules.

Revendications

- 20 1. Film d'éther de cellulose formé d'une composition comprenant :

un éther de cellulose comme base, où certains atomes d'hydrogène des groupes hydroxyles cellulosiques sont remplacés par des groupes alkyles et/ou des groupes hydroxyalkyles ;
25 un agent gélifiant, et
un auxiliaire de gélification,

caractérisé en ce que

la teneur en groupes alcoxy et hydroxyalcoxy correspondants combinés est de 23 à 37,6% en poids de l'éther de cellulose.

2. Film d'éther de cellulose de la revendication 1, où dans ledit éther de cellulose, lesdits groupes de remplacement sont des groupes alkyles et hydroxyalkyles ou des groupes hydroxyalkyles seuls.
- 35 3. Film d'éther de cellulose selon la revendication 1 ou la revendication 2 où lesdits groupes alkyles sont méthyle et lesdits groupes hydroxyalkyles sont hydroxypropyle ou hydroxyéthyle.
4. Film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications précédentes où ledit éther de cellulose est hydroxypropyl méthyl cellulose.
- 40 5. Film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications précédentes où ladite composition contient 100 parties en poids de l'éther de cellulose, 0,05 à 25 parties en poids de l'agent gélifiant et 0,05 à 25 parties en poids de l'auxiliaire de gélification.
- 45 6. Film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications précédentes où l'agent gélifiant est sélectionné parmi carragheen, polysaccharide de graine de tamarin, pectine, curdlan, furcellaran, gomme gellan et leurs mélanges.
7. Film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications précédentes où l'auxiliaire de gélification est sélectionné parmi ion potassium, ion calcium, ion ammonium et leurs mélanges.
- 50 8. Film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où l'agent gélifiant est du carragheen et l'auxiliaire de gélification est l'ion potassium ou l'ion calcium.
- 55 9. Capsules de film d'éther de cellulose selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
10. Utilisation d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour former des capsules.

23

EP 1 045 000 B1

Patentansprüche

1. Celluloseetherfilm, der aus einer Zusammensetzung gebildet ist, die Folgendes umfasst:

5 einen Celluloseether als Basis, bei dem einige Wasserstoffatome von Cellulose-Hydroxylgruppen durch Alkylgruppen und/oder Hydroxyalkylgruppen ersetzt sind;
 Geliermittel und
 Gelierhilfe,

10 **dadurch gekennzeichnet, dass**

der Gehalt der entsprechenden Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen in Kombination 23 bis 37,6 Gew.-% des Celluloseethers beträgt.

15 2. Celluloseetherfilm nach Anspruch 1, worin im Celluloseether die Ersetzungsgruppen Alkyl- und Hydroxyalkylgruppen oder nur Hydroxyalkylgruppen sind.

3. Celluloseetherfilm nach Anspruch 1 oder 2, worin die Alkylgruppen Methyl sind und die Hydroxyalkylgruppen Hydroxypropyl oder Hydroxyethyl sind.

20 4. Celluloseetherfilm nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin der Celluloseether Hydroxypropylmethylcellulose ist.

5. Celluloseetherfilm nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die Zusammensetzung 100 Gewichtsteile des Celluloseethers, 0,05 bis 25 Gewichtsteile des Geliermittels und 0,05 bis 25 Gewichtsteile der Gelierhilfe enthält.

6. Celluloseetherfilm nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Geliermittel aus Carrageen, Tamarindesamen-Polysaccharid, Pektin, Curdlan, Furcellaran, Gellangummi und Gemischen davon ausgewählt ist.

30 7. Celluloseetherfilm nach einem der vorangegangenen Ansprüche, bei dem die Gelierhilfe aus Kaliumionen, Calciumionen, Ammoniumionen und Gemischen davon ausgewählt ist.

8. Celluloseetherfilm nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem das Geliermittel Carrageen ist und die Gelierhilfe Kaliumionen oder Calciumionen sind.

35 9. Kapseln aus einem Celluloseetherfilm nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Bildung von Kapseln.

40

45

50

55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2
- / -

24

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0052194
		Bogotá D.C., Mayo 29 de 2013 - 15:54:49

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS					NI 900.048.328
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467340683	28/05/2013	856.000.00

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	325.000.00	325.000.00	
				\$325.000.00	
=====					

SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CO

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-156938- -00005-0000

Fecha: 2013-05-31 15:56:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

25

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0052196
		Bogotá D.C., Mayo 29 de 2013 - 15:54:49

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS NI 900.048.328

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467340683	28/05/2013	856.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	103.000.00 103.000.00
			\$103.000.00
=====			

SON: **CIENTO TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-156938- -00005-0000

Fecha: 2013-05-31 15:56:59 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 29 de 2013 - 15:54:49