

|                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>RAD:</b> 13-66300- 4                                  | <b>FECHA:</b> 2014-05-09 18:07:57                 |
| <b>DEP:</b> 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | <b>EVE:</b> 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| <b>TRA:</b> 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | <b>FOLIOS:</b> 8                                  |
| <b>ACT:</b> 519 PRESENTACION                             |                                                   |

Abogado(a)/Señor(a)  
MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

|                |             |              |
|----------------|-------------|--------------|
| <b>Asunto:</b> | Radicación: | 13-66300- -4 |
|                | Trámite:    | 11           |
|                | Evento:     | 378          |
|                | Actuación:  | 519          |
|                | Oficio:     | 5616         |
|                | Folios:     | 8            |

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/IB2011/002419 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 30/09/2011        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

|                   |                                   |                |
|-------------------|-----------------------------------|----------------|
| Descripción:      | Radicado No. 13-066300-00000-0000 | 3/Abril/2013   |
| Reivindicaciones: | Radicado No. 13-066300-00000-0000 | 3/Abril/2013   |
| Dibujos:          | Radicado No. 13-066300-00000-0000 | 3/Abril/2013   |
| Prioridad:        | US 61/389,037                     | 1/Octubre/2010 |

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales;

esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-066300-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Formulaciones recubiertas entéricas de pancrelipasa, de baja intensidad”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar dosis bajas, estables y uniformes de enzimas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende una enzima digestiva 4-20% en peso y un vehículo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20, 9/28, 38/43.

#### **4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))**

El objeto de las reivindicaciones 42 – 45 no es patentable de acuerdo con el Art citado, porque hace referencia a un método de tratamiento.

#### **5. De la solicitud de patente**

##### **Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Las reivindicaciones 1 – 23 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “al menos una enzima digestiva”, “al menos un vehículo”, “un tamaño de partícula grande”, “perlas de pancrelipasa recubiertas entéricamente”, “polioles, azúcares, alcoholes de azúcares”, “sales de fosfato de calcio”, “aminoácidos”, “y sus mezclas”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma. Se sugiere definir el tipo de enzima digestiva y la composición del vehículo, así como las concentraciones dentro de la composición, de acuerdo a los ejemplos de la descripción.

Las reivindicaciones 29 – 31 carecen de concisión porque hacen referencia a un envase, que no está definido por sus características técnicas y que comprende un conjunto de elementos que en su conjunto no es posible establecer la forma como resuelven el problema técnico planteado en la solicitud. Igualmente, no existe soporte en la descripción de un envase como el reivindicado.

Las reivindicaciones 32 – 41 hacen referencia a un método para la preparación de la composición. Se recuerda a la solicitante que un método se caracteriza por una serie de etapas definidas y en un orden lógico y las condiciones en las cuales se llevan a cabo. Sin embargo, las reivindicaciones no definen las condiciones en las que se llevan a cabo las etapas de mezcla, compresión y recubrimiento, así como las concentraciones de los componentes en cada una de estas etapas.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque utiliza el término “aproximadamente”, el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

### 6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Composición que comprende una enzima digestiva y un vehículo y el método para su preparación. Reivindicaciones 1 – 28 y 32 – 41.
- 2° Un envase que comprende un recipiente sellado. Reivindicaciones 29 – 31.

No se guarda un concepto común inventivo porque la composición y el envase no resuelven el mismo problema técnico y se refieren a invenciones de campos técnicos diferentes .

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

### 7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: octubre 1 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                             | Título                                                                                          | Fecha de Publicación |
|------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US 7,658,918                          | “Stable digestive enzyme compositions”                                                          | 9/Febrero/2010       |
| D2   | US 5,578,304                          | “Compositions of digestive enzymes and salts of bile acids and process for preparation thereof” | 26/Noviembre/1996    |
| D3   | Handbook of pharmaceutical excipients | “Cellulose, microcrystalline”                                                                   | 2009                 |

D1<sup>1</sup> divulga una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso (Resumen y Col. 6, líneas 5-8).

D2<sup>2</sup> enseña una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo (Resumen, Col. 5, líneas 55-64 y Col. 8, líneas 8-35 y Col. Pág. 8, líneas 1-34).

D3<sup>3</sup> divulga propiedades de la celulosa microcristalina (Pág. 131, Col. derecha y Pág 132, tabla 3).

### 8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

#### Novedad (Art 16 D486)

##### Grupo Inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que:

- a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso, o
- b) al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande; o

1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7658918B1&KC=B1&FT=D&ND=4&date=20100209&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7658918B1&KC=B1&FT=D&ND=4&date=20100209&DB=EPODOC&locale=en_EP)  
2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5578304A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19961126&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5578304A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19961126&DB=EPODOC&locale=en_EP)  
3 <http://www.amazon.ca/Handbook-Pharmaceutical-Excipients-Sixth-Edition/dp/0853697922>

c) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso y al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                                                                         | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que:<br>a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso, o<br>b) al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande; o<br>c) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 20% en peso y al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de partícula grande. | Una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que:<br>a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso.<br><br>(Resumen y Col. 6, líneas 5-8) | Una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que:<br>a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 20-100% en peso, o<br>b) al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de 2-2000 µm.<br><br>(Resumen, Col. 5, líneas 55-64 y Col. 8, líneas 8-35 y Col. Pág. 8, líneas 1-34) |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2, porque:

D1 enseña una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso (Resumen y Col. 6, líneas 5-8). El documento D2 también enseña que el vehículo es seleccionado de polioles, celulosa, sales de metales anhidros y aminoácidos (Col. 11, líneas 15-31).

Por su parte, el documento D2 divulga una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que: a) la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 20-100% en peso, o b) al menos un vehículo de la composición tiene un tamaño de 2-2000 µm (Resumen, Col. 5, líneas 55-64 y Col. 8, líneas 8-35 y Col. Pág. 8, líneas 1-34). El documento D1 también divulga que la composición comprende enzimas digestivas en forma de perlas de pancrelipasa recubiertas entéricamente (Col. 2, líneas 33-35) y que el vehículo es seleccionado de trehalosa, polioles, celulosa, sales de metales anhidros y aminoácidos (Col. 8, líneas 1-5).

En consecuencia, la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 – 17 no son nuevas, según lo divulgado en los documentos D1 o D2.

La reivindicación 32 consiste en un método para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, que comprende las etapas siguientes: a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla para formar perlas; c) recubrir las perlas con un polímero entérico.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                          | D2                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Un método para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, | Un método para la preparación de una composición que comprende al menos una |

|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, que comprende las etapas siguientes:<br>a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; | enzima digestiva y al menos un vehículo, que comprende las etapas siguientes:<br>a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales;<br><br>(Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5) |
| b) comprimir la mezcla para formar perlas                                                                                                                                                          | b) comprimir la mezcla para formar perlas<br><br>(Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5)                                                                                                                          |
| c) recubrir las perlas con un polímero entérico.                                                                                                                                                   | c) recubrir las perlas con un polímero entérico.<br><br>(Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5)                                                                                                                   |

Las características esenciales del método de la reivindicación 32 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 porque enseña un método para la preparación de una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, que comprende las etapas de: a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla para formar perlas; y c) recubrir las perlas con un polímero entérico (Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5).

En consecuencia, la reivindicación 32 y las reivindicaciones 33 – 38 no son nuevas, según lo divulgado en el documento D2.

**Nivel inventivo** (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 18 consiste en la composición de la reivindicación 17, en la que el vehículo es celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70.0%.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | D3                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La composición de la reivindicación 17, en la que el vehículo es celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de aproximadamente 160 µm, tamaño de malla 38: cantidad retenida ≤ 1.0%, tamaño de malla 94: cantidad retenida ≤ 50.0%, tamaño de malla 300: cantidad retenida ≤ 70.0%. | Una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso y en la que el vehículo comprende celulosa microcristalina.<br><br>(Resumen, Col. 6, líneas 5-8 y Col. 17, reivindicación 1) | La celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor al 5% y un tamaño de partícula promedio de 20-200 µm<br><br>(Pág. 131, Col. derecha y Pág 132, tabla 3) |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la

reivindicación 1 porque enseña una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso (Resumen y Col. 6, líneas 5-8). El documento D2 también enseña que el vehículo es seleccionado de polioles, celulosa microcristalina, sales de metales anhidros y aminoácidos (Col. 11, líneas 15-31) y que la composición

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 18 y la composición del documento D1 consiste en que la celulosa microcristalina tiene unas determinadas propiedades de humedad y de distribución de tamaño de partícula.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada en esta solicitud porque la humedad y el porcentaje de tamaño de partícula retenido en una malla son propiedades inherentes de la celulosa microcristalina.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una composición que comprende una enzima digestiva alternativa a la ya conocida en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, en la que la cantidad total de enzimas digestivas en la composición es de 10-90% en peso y en la que el vehículo comprende celulosa microcristalina (Resumen, Col. 6, líneas 5-8 y Col. 17, reivindicación 1), y que el documento D3 enseña que la celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor al 5% y que el tamaño de partícula promedio es 20-200  $\mu\text{m}$  (Pág. 131, Col. derecha y Pág 132, tabla 3), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, optimizar de forma rutinaria la composición del documento D1 con diferentes referencias de celulosa microcristalina, para llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 18 y en las reivindicaciones 18 – 28 es obvia y no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 39 consiste en el método de la reivindicación 37, en el que el vehículo es celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de 160  $\mu\text{m}$ , tamaño de malla de 38: cantidad retenida  $\leq 1.0\%$ , tamaño de malla 94: cantidad retenida  $\leq 50.0\%$ , tamaño de malla 300: cantidad retenida  $\leq 70.0\%$ .

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D3                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| El método de la reivindicación 37, en el que el vehículo es celulosa microcristalina que tiene un contenido de humedad inferior al 5%, un tamaño de partícula promedio nominal de 160 $\mu\text{m}$ , tamaño de malla de 38: cantidad retenida $\leq 1.0\%$ , tamaño de malla 94: cantidad retenida $\leq 50.0\%$ , tamaño de malla 300: cantidad retenida $\leq 70.0\%$ . | Un método para la preparación de una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, que comprende las etapas de: a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla para formar perlas; y c) recubrir las perlas con un polímero entérico<br><br>(Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5). | La celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor al 5% y un tamaño de partícula promedio de 20-200 $\mu\text{m}$<br><br>(Pág. 131, Col. derecha y Pág 132, tabla 3) |

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 39 porque enseña un método para la preparación de una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, que comprende las etapas

de: a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla para formar perlas; y c) recubrir las perlas con un polímero entérico (Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 39 y el método del documento D2 consiste en que la celulosa microcristalina tiene unas determinadas propiedades de humedad y de distribución de tamaño de partícula.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada en esta solicitud porque la humedad y el porcentaje de tamaño de partícula retenido en una malla son propiedades inherentes de la celulosa microcristalina.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un método para preparar una composición que comprende una enzima digestiva, alternativo al ya conocido en el documento D2.

Teniendo en cuenta que el documento D2 ya divulgaba un método para la preparación de una composición que comprende al menos una enzima digestiva y al menos un vehículo, que comprende las etapas de: a) mezclar la pancrelipasa y al menos un vehículo y otros excipientes opcionales; b) comprimir la mezcla para formar perlas; y c) recubrir las perlas con un polímero entérico (Col. 2, línea 65 a Col. 3, línea 5) y que el documento D3 enseña que la celulosa microcristalina tiene un contenido de humedad menor al 5% y que el tamaño de partícula promedio es 20-200 µm (Pág. 131, Col. derecha y Pág 132, tabla 3), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, optimizar de forma rutinaria el método del documento D2 con diferentes referencias de celulosa microcristalina, para llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 39 y en las reivindicaciones 40 y 41 es obvia y no tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento                             | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta      |
|------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| D1   | WO2007134876                          | 1 – 28                     | Novedad y Nivel inventivo |
| D2   | WO2004089988                          | 1 – 17 y 32 – 41           | Novedad y Nivel inventivo |
| D3   | Handbook of pharmaceutical excipients | 18 – 28 y 39 – 41          | Nivel inventivo           |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-05-13

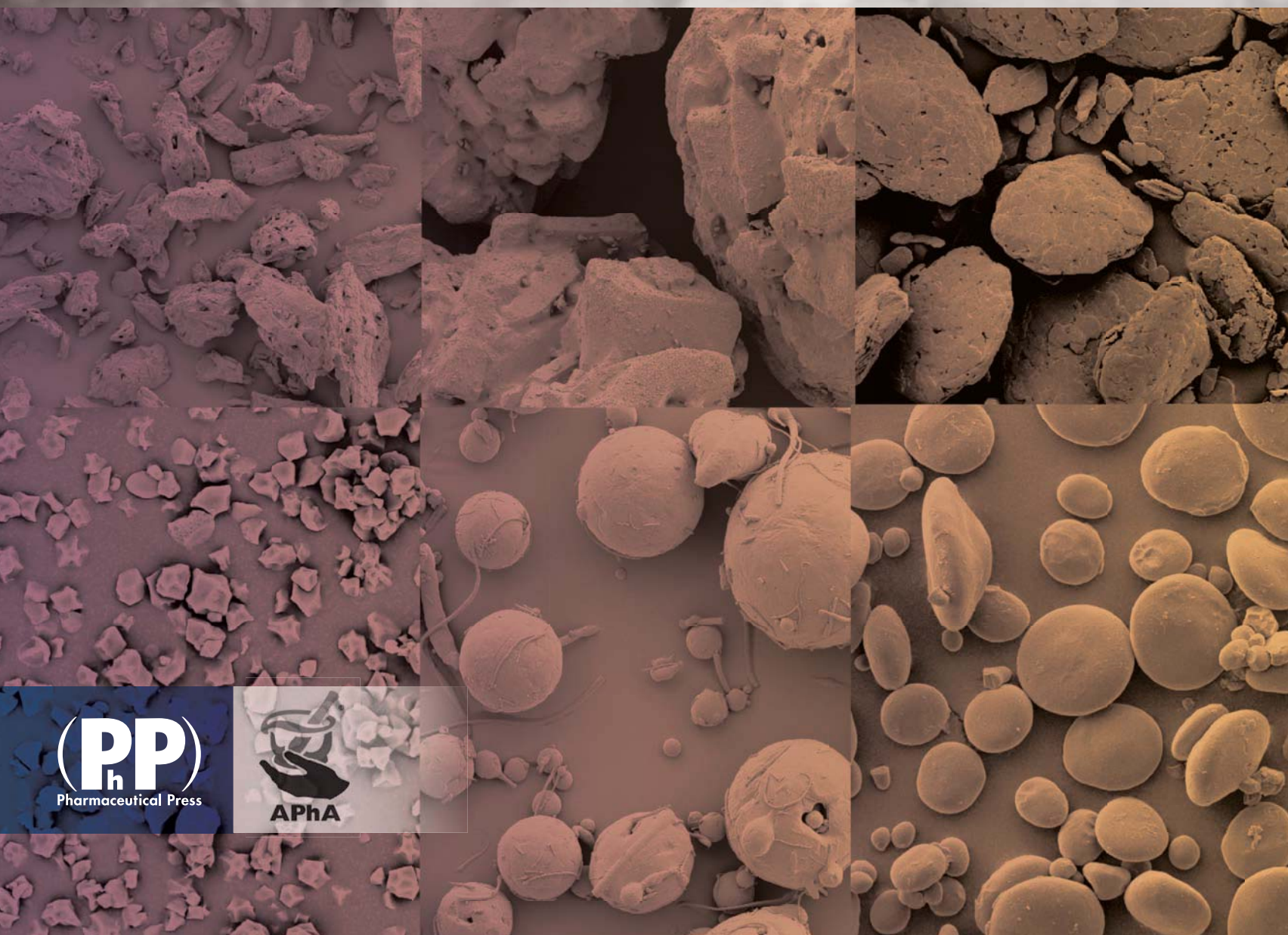
Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

# Handbook of Pharmaceutical Excipients

Sixth edition

Edited by  
Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn



**(PP)**  
Pharmaceutical Press



# Handbook of Pharmaceutical Excipients

---



---

# Handbook of Pharmaceutical Excipients

---

SIXTH EDITION

*Edited by*

**Raymond C Rowe** BPharm, PhD, DSC, FRPharmS, FRSC, CPhys, MInstP

**Chief Scientist**

*Intelligensys Ltd, Stokesley, North Yorkshire, UK*

**Paul J Sheskey** BSc, RPh

**Application Development Leader**

*The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA*

**Marian E Quinn** BSc, MSc

**Development Editor**

*Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK*



London • Chicago

**Published by the Pharmaceutical Press**

An imprint of RPS Publishing

1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK  
100 South Atkinson Road, Suite 200, Grayslake, IL 60030-7820, USA

**and the American Pharmacists Association**

2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA

© Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009

**(PP)** is a trade mark of RPS Publishing

RPS Publishing is the publishing organisation of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

First published 1986  
Second edition published 1994  
Third edition published 2000  
Fourth edition published 2003  
Fifth edition published 2006  
Sixth edition published 2009

Typeset by Data Standards Ltd, Frome, Somerset  
Printed in Italy by L.E.G.O. S.p.A.

ISBN 978 0 85369 792 3 (UK)  
ISBN 978 1 58212 135 2 (USA)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, without the prior written permission of the copyright holder.

The publisher makes no representation, express or implied, with regard to the accuracy of the information contained in this book and cannot accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.

*A catalogue record for this book is available from the British Library*

## 14 Safety

Hydrogenated castor oil is used in oral and topical pharmaceutical formulations and is generally regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material.

Acute oral toxicity studies in animals have shown that hydrogenated castor oil is a relatively nontoxic material. Irritation tests with rabbits show that hydrogenated castor oil causes mild, transient irritation to the eye.

LD<sub>50</sub> (rat, oral): >10 g/kg

## 15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled.

## 16 Regulatory Status

Accepted in the USA as an indirect food additive. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules, tablets, and sublingual tablets).

Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

## 17 Related Substances

Castor oil; vegetable oil, hydrogenated.

## 18 Comments

Various different grades of hydrogenated castor oil are commercially available, the composition of which may vary considerably.

*Sterotex K* (Karlshamns Lipid Specialities), for example, is a mixture of hydrogenated castor oil and hydrogenated cottonseed oil. See *Vegetable Oil*, hydrogenated for further information.

The EINECS number for hydrogenated castor oil is 232-292-2.

## 19 Specific References

- 1 Kline CH. Thixcin R-thixotrope. *Drug Cosmet Ind* 1964; 95(6): 895–897.
- 2 Yonezawa Y *et al.* Release from or through a wax matrix system. III: Basic properties of release through the wax matrix layer. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2002; 50(6): 814–817.
- 3 Vergote GJ *et al.* An oral controlled release matrix pellet formulation containing microcrystalline ketoprofen. *Int J Pharm* 2002; 219: 81–87.
- 4 Danish FQ, Parrott EL. Effect of concentration and size of lubricant on flow rate of granules. *J Pharm Sci* 1971; 60: 752–754.
- 5 Hölzer AW, Sjögren J. Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties. *Acta Pharm Suec* 1981; 18: 139–148.

## 20 General References

—

## 21 Author

RT Guest.

## 22 Date of Revision

11 February 2009.

# Cellulose, Microcrystalline

## 1 Nonproprietary Names

BP: Microcrystalline Cellulose

JP: Microcrystalline Cellulose

PhEur: Cellulose, Microcrystalline

USP-NF: Microcrystalline Cellulose

## 2 Synonyms

*Avicel PH*; *Cellets*; *Celex*; cellulose gel; hellulosum microcristallinum; *Celphere*; *Ceolus KG*; crystalline cellulose; E460; *Emcocel*; *Ethispheres*; *Fibrocel*; *MCC Sanaq*; *Pharmacel*; *Tabulose*; *Vivapur*.

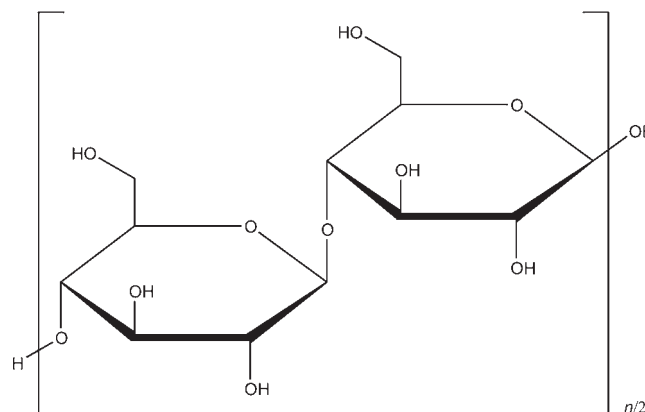
## 3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose [9004-34-6]

## 4 Empirical Formula and Molecular Weight

(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub> ≈ 36 000  
where *n* ≈ 220.

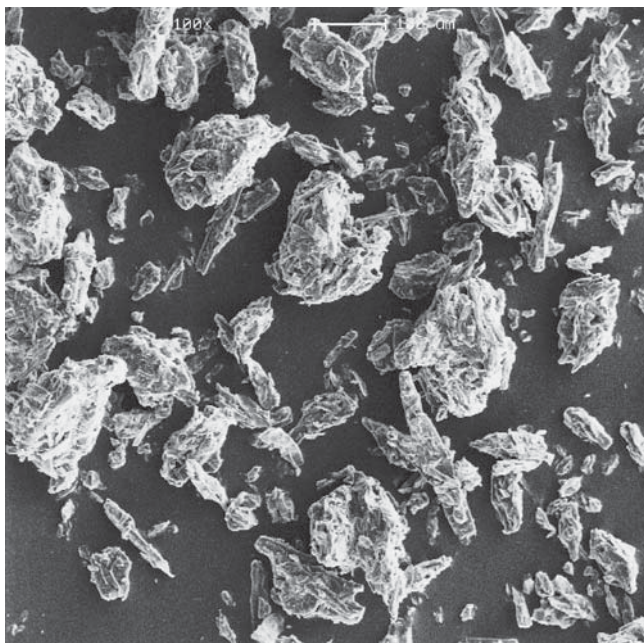
## 5 Structural Formula



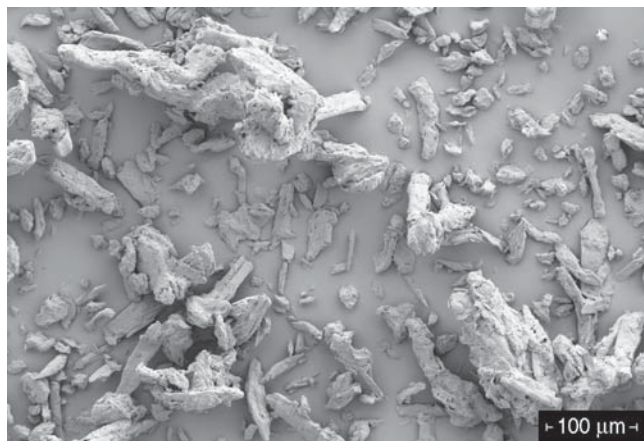
## 6 Functional Category

Adsorbent; suspending agent; tablet and capsule diluent; tablet disintegrant.

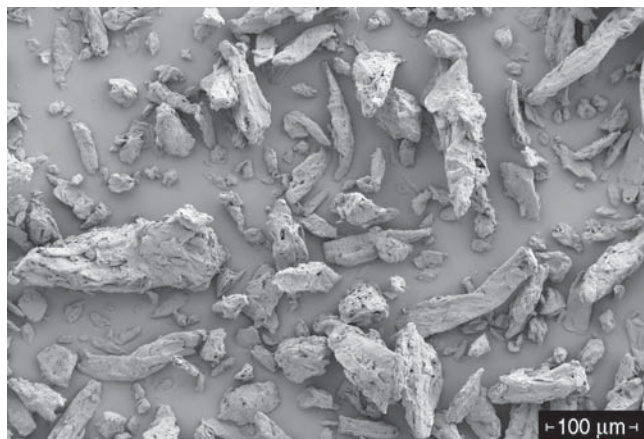
**SEM 1:** Excipient: microcrystalline cellulose; manufacturer: JRS Pharma LP; lot no.: 98662; magnification: 100 $\times$ .



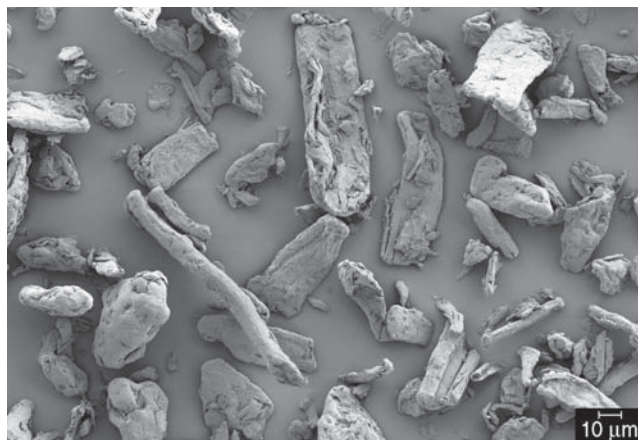
**SEM 2:** Excipient: microcrystalline cellulose (*Avicel PH-101*); manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 200 $\times$ ; voltage: 3 kV.



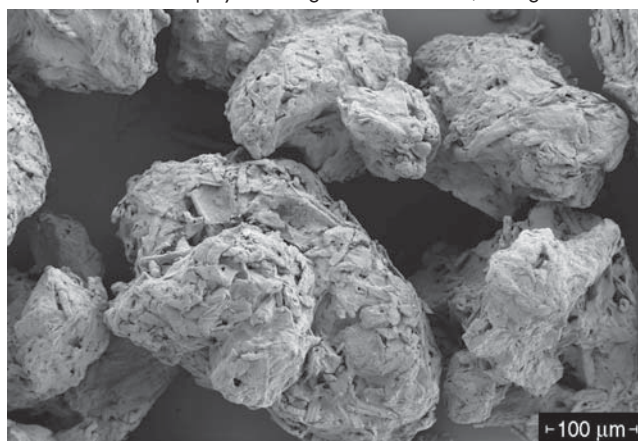
**SEM 3:** Excipient: microcrystalline cellulose (*Avicel PH-102*); manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 200 $\times$ ; voltage: 3 kV.



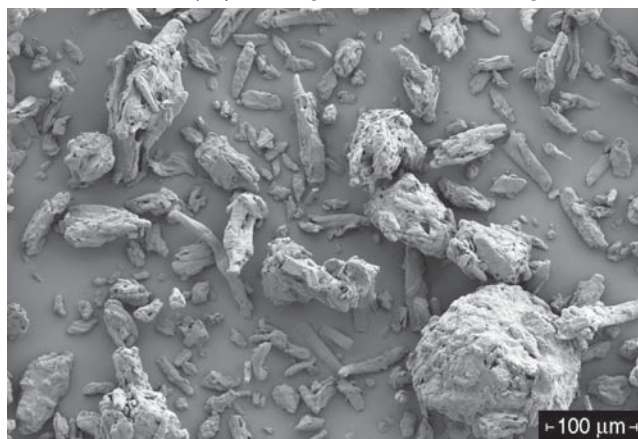
**SEM 4:** Excipient: microcrystalline cellulose (*Avicel PH-105*); manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 500 $\times$ ; voltage: 3 kV.



**SEM 5:** Excipient: microcrystalline cellulose (*Avicel PH-200*); manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 200 $\times$ ; voltage: 3 kV.



**SEM 6:** Excipient: microcrystalline cellulose (*Avicel PH-302*); manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 200 $\times$ ; voltage: 3 kV.



## 7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Microcrystalline cellulose is widely used in pharmaceuticals, primarily as a binder/diluent in oral tablet and capsule formulations where it is used in both wet-granulation and direct-compression processes.<sup>(1-7)</sup> In addition to its use as a binder/diluent, microcrystalline cellulose also has some lubricant<sup>(8)</sup> and disintegrant properties that make it useful in tableting.

Microcrystalline cellulose is also used in cosmetics and food products; see Table I.

## 8 Description

Microcrystalline cellulose is a purified, partially depolymerized cellulose that occurs as a white, odorless, tasteless, crystalline powder composed of porous particles. It is commercially available in different particle sizes and moisture grades that have different properties and applications.

**Table I:** Uses of microcrystalline cellulose.

| Use                    | Concentration (%) |
|------------------------|-------------------|
| Adsorbent              | 20–90             |
| Antiadherent           | 5–20              |
| Capsule binder/diluent | 20–90             |
| Tablet disintegrant    | 5–15              |
| Tablet binder/diluent  | 20–90             |

## 9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

**Table II:** Pharmacopeial specifications for microcrystalline cellulose.

| Test                       | JP XV                  | PhEur 6.3              | USP32–NF27             |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Identification             | +                      | +                      | +                      |
| Characters                 | +                      | +                      | —                      |
| pH                         | 5.0–7.5                | 5.0–7.5                | 5.0–7.5                |
| Bulk density               | +                      | —                      | +                      |
| Loss on drying             | ≤7.0%                  | ≤7.0%                  | ≤7.0%                  |
| Residue on ignition        | ≤0.1%                  | —                      | ≤0.1%                  |
| Conductivity               | +                      | +                      | +                      |
| Sulfated ash               | —                      | ≤0.1%                  | —                      |
| Ether-soluble substances   | ≤0.05%                 | ≤0.05%                 | ≤0.05%                 |
| Water-soluble substances   | +                      | ≤0.25%                 | ≤0.25%                 |
| Heavy metals               | ≤10 ppm                | ≤10 ppm                | ≤0.001%                |
| Microbial limits           | +                      | +                      | +                      |
| Aerobic                    | ≤10 <sup>3</sup> cfu/g | ≤10 <sup>3</sup> cfu/g | ≤10 <sup>3</sup> cfu/g |
| Molds and yeasts           | ≤10 <sup>2</sup> cfu/g | ≤10 <sup>2</sup> cfu/g | ≤10 <sup>2</sup> cfu/g |
| Solubility                 | —                      | +                      | —                      |
| Particle size distribution | —                      | —                      | +                      |

## 10 Typical Properties

### Angle of repose

49° for *Ceolus KG*;

34.4° for *Emcocel 90M*.<sup>(9)</sup>

### Density (bulk)

0.337 g/cm<sup>3</sup>;

0.32 g/cm<sup>3</sup> for *Avicel PH-101*;<sup>(10)</sup>

0.80 ± 5 g/cm<sup>3</sup> for *Cellets 100, 200, 350, 500, 700, 1000*;

0.29 g/cm<sup>3</sup> for *Emcocel 90M*;<sup>(9)</sup>

0.26–0.31 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq 101*;

0.28–0.33 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq 102*;

0.29–0.36 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq 200*;

0.34–0.45 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq 301*;

0.35–0.46 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq 302*;

0.13–0.23 g/cm<sup>3</sup> for *MCC Sanaq UL-002*;

0.29 g/cm<sup>3</sup> for *Vivapur 101*.

### Density (tapped)

0.478 g/cm<sup>3</sup>;

0.45 g/cm<sup>3</sup> for *Avicel PH-101*;

0.35 g/cm<sup>3</sup> for *Emcocel 90M*.<sup>(9)</sup>

**Density (true)** 1.512–1.668 g/cm<sup>3</sup>;

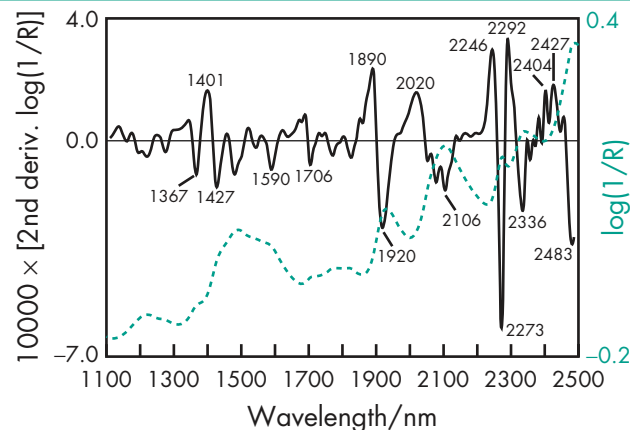


**Figure 1:** Near-infrared spectrum of cellulose, microcrystalline measured by reflectance.

1.420–1.460 g/cm<sup>3</sup> for *Avicel PH-102*.<sup>(11)</sup>

**Flowability** 1.41 g/s for *Emcocel 90M*.<sup>(9)</sup>

**Melting point** Chars at 260–270°C.

**Moisture content** Typically less than 5% w/w. However, different grades may contain varying amounts of water. Microcrystalline cellulose is hygroscopic.<sup>(12)</sup> See Table III.

**NIR spectra** see Figure 1.

**Particle size distribution** Typical mean particle size is 20–200 μm. Different grades may have a different nominal mean particle size; see Table III.

**Solubility** Slightly soluble in 5% w/v sodium hydroxide solution; practically insoluble in water, dilute acids, and most organic solvents.

### Specific surface area

1.06–1.12 m<sup>2</sup>/g for *Avicel PH-101*;

1.21–1.30 m<sup>2</sup>/g for *Avicel PH-102*;

0.78–1.18 m<sup>2</sup>/g for *Avicel PH-200*.

## 11 Stability and Storage Conditions

Microcrystalline cellulose is a stable though hygroscopic material. The bulk material should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

## 12 Incompatibilities

Microcrystalline cellulose is incompatible with strong oxidizing agents.

## 13 Method of Manufacture

Microcrystalline cellulose is manufactured by controlled hydrolysis with dilute mineral acid solutions of α-cellulose, obtained as a pulp from fibrous plant materials. Following hydrolysis, the hydro-cellulose is purified by filtration and the aqueous slurry is spray-dried to form dry, porous particles of a broad size distribution.

## 14 Safety

Microcrystalline cellulose is widely used in oral pharmaceutical formulations and food products and is generally regarded as a relatively nontoxic and nonirritant material.

Microcrystalline cellulose is not absorbed systemically following oral administration and thus has little toxic potential. Consumption of large quantities of cellulose may have a laxative effect, although this is unlikely to be a problem when cellulose is used as an excipient in pharmaceutical formulations.

Deliberate abuse of formulations containing cellulose, either by inhalation or by injection, has resulted in the formation of cellulose granulomas.<sup>(13)</sup>

**Table III:** Properties of selected commercially available grades of microcrystalline cellulose.

| Grade                                  | Nominal mean particle size (μm) | Particle size analysis |                     | Moisture content (%) |
|----------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
|                                        |                                 | Mesh size              | Amount retained (%) |                      |
| <i>Avicel PH-101</i> <sup>(a)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Avicel PH-102</i> <sup>(a)</sup>    | 100                             | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
| <i>Avicel PH-103</i> <sup>(a)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 3.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Avicel PH-105</i> <sup>(a)</sup>    | 20                              | 400                    | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
| <i>Avicel PH-112</i> <sup>(a)</sup>    | 100                             | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 1.5                |
| <i>Avicel PH-113</i> <sup>(a)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 1.5                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Avicel PH-200</i> <sup>(a)</sup>    | 180                             | 60                     | ≥ 10.0              | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 100                    | ≥ 50.0              |                      |
| <i>Avicel PH-301</i> <sup>(a)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Avicel PH-302</i> <sup>(a)</sup>    | 100                             | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
| <i>Celex 101</i> <sup>(b)</sup>        | 75                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 30.0              |                      |
| <i>Ceolus KG-802</i> <sup>(c)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 0.5               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Emcocel 50M</i> <sup>(d)</sup>      | 50                              | 60                     | ≤ 0.25              | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>Emcocel 90M</i> <sup>(d)</sup>      | 91                              | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq 101</i> <sup>(e)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq 102</i> <sup>(e)</sup>    | 100                             | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq 200</i> <sup>(e)</sup>    | 180                             | 60                     | ≥ 10.0              | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 100                    | ≥ 50.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq 301</i> <sup>(e)</sup>    | 50                              | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 30.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq 302</i> <sup>(e)</sup>    | 100                             | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
| <i>MCC Sanaq UL-002</i> <sup>(e)</sup> | 50                              | 60                     | < 0.5               | ≤ 6.0                |
|                                        |                                 | 100                    | < 5.0               |                      |
| <i>Vivapur 101</i> <sup>(d)</sup>      | 50                              | 200                    | < 5.0–30.0          |                      |
|                                        |                                 | 60                     | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
| <i>Vivapur 102</i> <sup>(d)</sup>      | 90                              | 200                    | ≤ 30.0              |                      |
|                                        |                                 | 60                     | ≤ 8.0               | ≤ 5.0                |
| <i>Vivapur 12</i> <sup>(d)</sup>       | 160                             | 200                    | ≥ 45.0              |                      |
|                                        |                                 | 38                     | ≤ 1.0               | ≤ 5.0                |
|                                        |                                 | 94                     | ≤ 50.0              |                      |

Suppliers:

(a) FMC Biopolymer

(b) International Specialty Products

(c) Asahi Kasei Corporation

(d) JRS Pharma

(e) Pharmatrans Sanaq AG

## 15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Microcrystalline cellulose may be irritant to the eyes. Gloves, eye protection, and a dust mask are recommended. In the UK, the workplace exposure limits for cellulose have been set at 10 mg/m<sup>3</sup> long-term (8-hour TWA) for total inhalable dust and 4 mg/m<sup>3</sup> for respirable dust; the short-term limit for total inhalable dust has been set at 20 mg/m<sup>3</sup>.<sup>(14)</sup>

## 16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (inhalations; oral capsules, powders, suspensions, syrups, and tablets; topical and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

## 17 Related Substances

Microcrystalline cellulose and carrageenan; microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium; microcrystalline cellulose and guar gum; powdered cellulose; silicified microcrystalline cellulose.

### Microcrystalline cellulose and carrageenan

**Synonyms** *Lustre Clear*.

**Comments** *Lustre Clear* (FMC Biopolymer) is an aqueous film coating combining microcrystalline cellulose and carrageenan.

### Microcrystalline cellulose and guar gum

**Synonyms** *Avicel CE-15*.

**Comments** *Avicel CE-15* (FMC Biopolymer) is a coprocessed mixture of microcrystalline cellulose and guar gum used in chewable tablet formulations.

## 18 Comments

Microcrystalline cellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the 'State of Work' document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

Several different grades of microcrystalline cellulose are commercially available that differ in their method of manufacture,<sup>(15,16)</sup> particle size, moisture, flow, and other physical properties.<sup>(17–29)</sup> The larger-particle-size grades generally provide better flow properties in pharmaceutical machinery. Low-moisture grades are used with moisture-sensitive materials. Higher-density grades have improved flowability.

Several coprocessed mixtures of microcrystalline cellulose with other excipients such as carrageenan, carboxymethylcellulose sodium, and guar gum are commercially available; see Section 17.

*Celphere* (Asahi Kasei Corporation) is a pure spheronized microcrystalline cellulose available in several different particle size ranges. *Balocel Sanaq* (Pharmatrans Sanaq AG) is an excipient used mainly in the production of pellets and granulates in direct tableting, which contains lactose, microcrystalline cellulose, and sodium carboxymethylcellulose.

According to PhEur 6.3, microcrystalline cellulose has certain functionality related characteristics that are recognised as being relevant control parameters for one or more functions of the substance when used as an excipient. Non-mandatory testing procedures have been described for particle size distribution (2.9.31 or 2.9.38) and powder flow (2.9.36).

A specification for microcrystalline cellulose is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).<sup>(30)</sup> The PubChem Compound ID (CID) for microcrystalline cellulose is 14055602.

## 19 Specific References

- Enézian GM. [Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose.] *Pharm Acta Helv* 1972; 47: 321–363[in French].
- Lerk CF, Bolhuis GK. Comparative evaluation of excipients for direct compression I. *Pharm Weekbl* 1973; 108: 469–481.
- Lerk CF *et al.* Comparative evaluation of excipients for direct compression II. *Pharm Weekbl* 1974; 109: 945–955.
- Lamberson RF, Raynor GE. Tableting properties of microcrystalline cellulose. *Manuf Chem Aerosol News* 1976; 47(6): 55–61.

- 5 Lerk CF *et al.* Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. *J Pharm Sci* 1979; 68: 205–211.
- 6 Chilamkurti RN *et al.* Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized instrumented press. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 63–86.
- 7 Wallace JW *et al.* Performance of pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization. *Pharm Technol* 1983; 7(9): 94–104.
- 8 Omray A, Omray P. Evaluation of microcrystalline cellulose as a glidant. *Indian J Pharm Sci* 1986; 48: 20–22.
- 9 Celik M, Okutgen E. A feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data bank. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 2309–2334.
- 10 Parker MD *et al.* Binder–substrate interactions in wet granulation 3: the effect of excipient source variation. *Int J Pharm* 1992; 80: 179–190.
- 11 Sun CC. True density of microcrystalline cellulose. *J Pharm Sci* 2005; 94(10): 2132–2134.
- 12 Callahan JC *et al.* Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 355–369.
- 13 Cooper CB *et al.* Cellulose granulomas in the lungs of a cocaine sniffer. *Br Med J* 1983; 286: 2021–2022.
- 14 Health and Safety Executive. *EH40/2005: Workplace Exposure Limits*. Sudbury: HSE Books, 2005 (updated 2007). <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf> (accessed 5 February 2009).
- 15 Jain JK *et al.* Preparation of microcrystalline cellulose from cereal straw and its evaluation as a tablet excipient. *Indian J Pharm Sci* 1983; 45: 83–85.
- 16 Singla AK *et al.* Evaluation of microcrystalline cellulose prepared from absorbent cotton as a direct compression carrier. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 1131–1136.
- 17 Doelker E *et al.* Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13: 1847–1875.
- 18 Bassam F *et al.* Effect of particle size and source on variability of Young's modulus of microcrystalline cellulose powders. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 68P.
- 19 Dittgen M *et al.* Microcrystalline cellulose in direct tableting. *Manuf Chem* 1993; 64(7): 17, 19, 21.
- 20 Landin M *et al.* Effect of country of origin on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1993; 91: 123–131.
- 21 Landin M *et al.* Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1993; 91: 133–141.
- 22 Landin M *et al.* Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on tableting behavior and stability of prednisone formulations. *Int J Pharm* 1993; 91: 143–149.
- 23 Podczek F, Révész P. Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *Int J Pharm* 1993; 91: 183–193.
- 24 Rowe RC *et al.* The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1994; 101: 169–172.
- 25 Hasegawa M. Direct compression: microcrystalline cellulose grade 12 versus classic grade 102. *Pharm Technol* 2002; 26(5): 50, 52, 54, 56, 58, 60.
- 26 Kothari SH *et al.* Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int J Pharm* 2002; 232: 69–80.
- 27 Levis SR, Deasy PB. Production and evaluation of size-reduced grades of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 2001; 213: 13–24.
- 28 Wu JS *et al.* A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Sci* 2001; 12: 417–425.
- 29 Suzuki T, Nakagami H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47: 225–230.
- 30 *Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 187.

## 20 General References

- Asahi Kasei Corporation. *Ceolus KG, Celphere*. <http://www.ceolus.com> (accessed 6 November 2008).
- Doelker E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 2399–2471.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 5 February 2009).
- FMC Biopolymer. Problem Solver: *Avicel PH*, 2000.
- International Specialty Products. Material Safety data sheet: *Celex 101*, 2003.
- JRS Pharma LP. Technical literature: *Emcocel*, 2003.
- Pharmatrans Sanaq AG. Product literature: *Cellets*. <http://www.cellets.com> (accessed 6 November 2008).
- Pharmatrans Sanaq AG. Product literature: *MCC Sanaq*. <http://www.pharmatrans-sanaq.com/prod.html> (accessed 6 November 2008).
- Smolinske SC. *Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992; 71–74.
- Staniforth JN *et al.* Effect of addition of water on the rheological and mechanical properties of microcrystalline celluloses. *Int J Pharm* 1988; 41: 231–236.

## 21 Author

A Guy.

## 22 Date of Revision

5 February 2009.