



SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 13-111-735

TÍTULO SOLICITADO: “COMPOSICIÓN PARA CÁPSULAS ENTÉRICAS DURAS (QUE CONTIENE HPMCP, HPMC, UN ÁLCALI Y UN POLIOL) Y CÁPSULAS PREPARADAS CON ELLA”

PUBLICACIÓN: Gaceta 670 de 28 de junio de 2013, N° de publicación 869.

PRIORIDAD: KO 10-2010-0103053 21/10/2010

SOLICITANTE: SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: REMISION DE INFORMACION

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **FARMACÁPSULAS S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana **13-111-735**, referida a nuevas cláusulas reivindicatorias, como una composición para cápsulas dura entéricas, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

2

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de reiterar que la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, me permito plantear los siguientes argumentos adicionales.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio presentada el 25 de agosto de 2014, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas en relación con la composición para cápsulas, descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

De los Problemas de Claridad

El señor solicitante menciona que ha modificado las reivindicaciones de manera que ahora se han superado todos los problema de claridad mencionados por el Examinador en el Oficio 6229, sin embargo, y con relación al tema de las unidades empleadas para denominar la cantidad de los componentes de la composición, se observa que **NO hay ningún avance en cuanto a la claridad de la solicitud:**

1. Una composición para cápsulas duras entéricas, comprendiendo la composición:

de 50 partes a 90 partes en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP);

de 10 partes a 50 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC);

de 5,5 a 8,5 partes en peso de un agente alcalino; y de 2 partes a 15 partes en peso de un poliol, el cual tiene por lo menos tres grupos hidroxilo,

en donde las cantidades del HPMCP, la HPMC, el agente alcalino y el poliol en partes en peso se basan en 100 partes en peso del peso total del HPMCP y la HPMC.

Como se observa, el solicitante **no modificó la denominación “partes en peso”** pues dice que es necesaria para la comprensión y el alcance razonable de lo que

se pretende proteger, sin embargo, la interpretación de la reivindicación **no es concisa** porque: i) no se puede considerar que esa notación guíe claramente a un técnico medio a la materia que se pretende proteger, ii) las partes NO corresponden a porcentajes, lo cual lleva a un conflicto en la interpretación de tal composición, **pues si no se refiere a porcentajes, tal composición tomaría valores arbitrarios sobre las proporciones de los componentes que se reclaman** y no se estarían definiendo, así:

Una composición para cápsulas duras entéricas que comprende: de 50 partes a 90 partes en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); de 10 partes a 50 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); de 5,5 a 8,5 partes en peso de un agente alcalino; y de 2 partes a 15 partes en peso de un poliol, el cual tiene por lo menos tres grupos hidroxilo, en donde las cantidades del HPMCP, la HPMC, el agente alcalino y el poliol en partes en peso se basan en 100 partes en peso del peso total del HPMCP y la HPMC.	Dadas las partes de HPMCP y HPMC, un experto medio en la materia los combinaría así: $HPMCP > HPMC$, y esto sería suficiente para lograr la composición reclamada: $(HPMCP + HPMC = 100\%)$ Las partes de agente alcalino y un poliol serían adicionales al 100% de la composición, y además los rangos pueden tomar un valor arbitrario: $X = [5,5 \text{ a } 8,5] + [2 \text{ a } 15] = 7,5 \text{ a } 23,5$ Se interpreta que la composición está compuesta así: $(HPMCP + HPMC) + \text{ag.alcalino} + \text{poliol}$ $100 + [5,5 \text{ a } 8,5] + [2 \text{ a } 15]$
--	--

Tal y como se puede observar en el cuadro anterior, no hay claridad sobre cual es el 100% de la composición, y se estaría reclamando **cualquier** composición que contenga HPMCP + HPMC + agente alcalino + poliol (100+X). Según la reivindicación 1, la cantidad de cada componente es indeterminada de manera que no puede considerarse que esto sea una notación clara y concisa, pues todos los componentes variarían en su proporción.

En cuanto a la **tabla 1** que el solicitante incluye en su respuesta al Oficio 6229, en la cual se justifica el uso de tal notación, se observa que esta dentro de las **posibilidades definir la composición mediante sus componentes y las proporciones de los mismos**, ya que se presentan los valores sobre 100 de cada uno de los elementos. Veamos:

Composición para cápsulas duras entéricas según la reivindicación 1	Partes en peso	Cantidad	
		Porcentaje (% en peso, con base en el peso total de la composición reivindicada)	
		Límite inferior	Límite superior
HPMCP	50~90	$50/(50+50+8.5+15)*100=40.5$ * Considerando: HPMCP=50 HPMC=50 Agente alcalino=8.5 Poliol=15	$90/(90+10+5.5+2)*100=83.7$ * Considerando: HPMCP=90 HPMC=10 Agente alcalino=5.5 Poliol=2

HPMC	10~50	$10/(10+90+8.5+15)*100=8.1$ * Considerando: HPMCP=90 HPMC=10 Agente alcalino=8.5 Poliol=15	$50/(50+50+5.5+2)*100=46.5$ * Considerando: HPMCP=50 HPMC=50 Agente alcalino=5.5 Poliol=2
Agente alcalino	5.5~8.5	$5.5/(100+5.5+15)*100=4.6$ * Considerando: HPMCP+HPMC=100 Agente alcalino=5.5 Poliol=15	$8.5/(100+8.5+2)*100=7.7$ * Considerando: HPMCP+HPMC=100 Agente alcalino=8.5 Poliol=2
Poliol	2~15	$2/(100+8.5+2)*100=1.8$ * Considerando: HPMCP+HPMC=100 Agente alcalino=8.5 Poliol=2	$15/(100+5.5+15)*100=12.4$ * Considerando: HPMCP+HPMC=100 Agente alcalino=5.5 Poliol=15

De manera que la reivindicación 1 persiste en no definir claramente la composición de interés y deliberadamente permite variaciones en el alcance de sus proporciones de acuerdo con la interpretación que se haga de dicha reivindicación, la misma, lo que resulta inaceptable en términos de claridad de la solicitud.

Cabe mencionar, de otro lado, que los límites inferiores mencionados en la tabla anterior están por debajo de los datos referidos a partes en peso que se habían planteado anteriormente, lo que por ser claramente contradictorio, resulta inaceptable para efectos de caracterizar la materia patentable.

Debe advertirse, adicionalmente, que los erróneos parámetros planteados por el solicitante no se han presentado, como en la práctica mundial de patentes corresponde, en "Unidades Internacionales", pues los parámetros en cuestión no constituyen un sistema propio de medidas, sino una arbitraria y por ello, inaceptable referencia que se predica de la reivindicación 1 y todas sus dependientes.

Por último en este punto, cabe mencionar que la referencia porcentual de 20 a 24% incluida en la reivindicación corresponde a datos estándar tomados de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), lo que hace inaceptable su empleo como pretendido fundamento de Nivel Inventivo.

Así pues, deberá concluirse que el señor examinador, al realizar sus objeciones en cuanto a claridad las sustentó en debida forma, y que por ello la aceptación de las tesis planteadas en el recurso violaría la normativa vigente en materia de la claridad y concisión que toda solicitud patente de invención debe presentar durante su trámite:

"Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación

anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

Se concluye, entonces, que la materia definida en las reivindicaciones no es clara, ni concisa, y que adicionalmente incluye materia que no tiene el debido soporte y sustento en la descripción.

Del nivel inventivo de la solicitud

Según el solicitante los documentos D1 y D2 no guían a la persona versada en la materia a las composiciones acá reclamadas:

Anterioridad D1

El solicitante menciona que D1 no menciona el uso conjunto de HPMCP + HPMC para una cápsula dura, lo que es la característica técnica esencial de la invención en estudio, que permite alcanzar cápsulas duras que mantengan la transparencia, que sean poco frágiles y que no pierdan la humedad, se endurezcan o se separen de la sal.

Así mismo, argumenta que D1 tampoco divulga el agente alcalino, y se refiere a polioles como glicerina y propilenglicol, lo que según el solicitante es confuso.

De tal manera, concluye que D1 no soluciona el problema técnico propuesto y que aleja al técnico medio de la materia reclamada:

- Motiva el desarrollo de composiciones de (i) gelatina y HPMCP; (ii) HPMC y CAP o (iii) gelatina y MA que no guardan ninguna concordancia con la composición aquí reclamada, la cual **combina los componentes HPMCP y HPMC**.
- Ignora completamente la inclusión de un **agente alcalino**, por lo que las composiciones derivadas de tales enseñanzas resultarían notoriamente distintas a las reivindicadas por medio de la presente solicitud.
- Sugiere la inclusión de ~~propilenglicol~~ como poliol de preferencia, lo cual no tiene punto de comparación con la presente invención considerando que esta requiere la presencia de un poliol provisto de **por lo menos 3 grupos hidroxilo**.

De acuerdo a lo mencionado por el solicitante, se desea poner de presente que aunque los dos documentos no incluyan exactamente todas las características de la solicitud, motivo por el cual la objeción fundamental es en cuanto al mérito inventivo, los documentos si resolvían el problema técnico objetivo mediante su combinación al derivar de forma obvia la materia que se reclama en la presente solicitud.

Adicional a lo anterior, se observa que el documento D1, US 4,138,013, incluso sugiere al técnico medio sobre la combinación entre **HPMCP + HPMC**, : **ammonium hydroxide ES UN AGENTE ALCALINO QUE SÍ SE MENCIONABA Y NO ES NOVEDAD.**

*In manufacturing enteric capsules in a series of steps according to the invention, CAP, **HPMCP** or MA acid/ester copolymer is first dissolved in a dilute aqueous solution of ammonium hydroxide. Sufficient ammonium hydroxide is used to effect complete solution; any excess is removed subsequently as described below. Gelatin or **HPMC** is then added to the resulting aqueous solution of the ammonium salt (of CAP, **HPMCP** or MA acid/ester copolymer) and is dissolved in any suitable way, optionally with heating, for a time sufficient to allow complete solution. The ratio of ammonium salt to gelatin or **HPMC** can be varied and is preferably 5 parts of ammonium salt by weight, measured as free acid form, to 1 to 5 parts by weight of gelatin or **HPMC**. Sufficient ammonium salt must be present in the finished capsule to render it insoluble in the stomach acid but the quantity must not be so great as to prevent the rapid dissolution of the capsule when it comes in contact with the alkaline contents of the intestine. The resulting solution, if necessary after*

heating to obtain the desired viscosity, is suitable for the production of capsule parts by the dip-molding procedure. If the solution contains excess ammonia or has foam, the same can be removed by heating the solution under slightly reduced pressure. The pH of the defoamed solution is about 6.4 to 7.8. For capsule production, suitable metal mold pins are dipped into the solution (free of foam) and the wet film thus formed on the pins upon lifting from the solution is dried gradually at 40° C. in the conventional way to obtain the desired hard shell capsule parts. The wall thickness of capsules produced by the dip-molding depends on the viscosity of the dipping solution. If a thin-walled capsule is desired more water is used, whereas if a thick-walled capsule is desired a more concentrated or viscous solution is used.

Dicha combinación, **HPMCP + HPMC**, también era revelada en otro documento de anterioridad citado en mi memorial de oposición, la patente US 6,346,269, "Method for preparing an oral formulation containing acid-sensitive drugs and oral formulation made thereby", publicada el 12 de febrero de 2002, la cual mencionaba:

Optionally, one or more adhesives can be added to prepare the core, which are selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone (PVP), gelatin, hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), vinyl acetate (VA), polyvinyl alcohol (PVA), methyl cellulose (MC), ethyl cellulose (EC), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalates (CAP), xanthan gum, alginic acid, salts of alginic acid, Eudragit®, copolymer of methyl acrylic acid/methyl methacrylate with polyvinyl acetate phthalate (PVAP).

Por lo tanto, la combinación entre **HPMCP + HPMC**, que alega el solicitante como novedosa e inventiva, ya era conocida por D1 y por otros documentos similares, de manera que no se puede considerar que la presente solicitud es la primera en revelar tal combinación.

En cuanto a la inclusión del propilenglicol y la glicerina, se desea mencionar que D1 si guía a un experto medio en la materia hacia alternativas de un glicol con tres hidroxilos, por lo que no se considera que sea confuso o que aleje a la persona versada en la inclusión de polioles con tres grupos hidroxilos en la composición.

En conclusión, los documentos anteriores motivan de forma contundente al técnico medio versado en la materia a la inclusión de polioles de tres hidroxilos en una composición como la reivindicada, por tanto D1 efectivamente anticipaba las características de la presente solicitud.

Anterioridad D2

El solicitante dice que D2 no menciona ningún agente alcalino puntual y que es muy general por lo que a partir de esta enseñanza no es posible llegar a lo reclamado.

Además, menciona que D2 se refiere al uso de un metal alcalino o un ion metálico alcalino como agente co-gelificante, el cual puede ser obtenido de una sal alcalina, lo cual falla en revelar un material alcalino o básico, y que falla en anticipar el uso conjunto de HPMCP+HPMC.

Y que D2 aleja al técnico versado en la materia de los polioles, pues se refiere a metanol, etanol, isopropanol y 1-propanol, que solo comprenden un grupo hidroxilo, mencionando que tal fallo, es irremediable pues los tres polioles tienen un impacto positivo en la estabilidad de la cápsula, pues hay una mayor demora en la separación de la sal.

Frente a los argumentos del solicitante, me permito reiterar que la **reivindicación 1 NO es clara y concisa** al definir el agente alcalino a ser utilizado en la composición reclamada, veamos:

1. Una composición para cápsulas duras entéricas, comprendiendo la composición:

de 50 partes a 90 partes en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP);

de 10 partes a 50 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC);

de 5,5 a 8,5 partes en peso de un agente alcalino; y de 2 partes a 15 partes en peso de un poliol, el cual tiene por lo menos tres grupos hidroxilo,

en donde las cantidades del HPMCP, la HPMC, el agente alcalino y el poliol en partes en peso se basan en 100 partes en peso del peso total del HPMCP y la HPMC.

Como se observa, la reivindicación principal - que define el alcance de la composición que pretende ser protegida - se refiere **a un agente alcalino**, pero no divulga cual es tal agente, lo cual no puede considerarse claro ni conciso, y además incurre en faltar a su propia argumentación sobre la no especificación del agente alcalino que realiza sobre el documento D2.

Por lo tanto, se concluye que D2 anticipaba el uso de un agente alcalino, tal como ha sido reclamado en la reivindicación principal e incluso cita algunos de los componentes y sales opcionales como agentes alcalinos susceptibles a ser empleados en la composición, veamos:

*[0032] Specific anionic surfactants which may be selected include linear alkylbenzene and alkane sulfates or sulfonates, such as decylbenzenesulfonate, undecylbenzenesulfonate, dodecylbenzenesulfonate, tridecylbenzenesulfonate, nonylbenzenesulfate, lauryl sulfate and the sodium, potassium, **ammonium**, and triethanol ammonium salts thereof.*

De manera tal que D2 sí guía efectivamente al técnico medio versado en la materia sobre la adición de agentes alcalinos a las composiciones de cápsulas duras.

Tablas 1 y 3 – Efecto técnico sorprendente de la composición reclamada

Se menciona en la respuesta al Oficio que al usar glicerina como poliol, se demoraba o se evitaba la separación de la sal, lo cual demuestra la estabilidad,

resistencia al impacto y transparencia superiores de las composiciones reclamadas:

Asimismo, los Ejemplos 1 a 6 y 9 ilustrados en dichas Tablas 1 y 3 revelan que la composición reivindicada alcanzar **propiedades de resistencia al impacto y transparencia superiores** a las logradas por los Ejemplos comparativos 1 y 2, hecho que ratifica una vez más la patentabilidad de la presente invención pese a las cápsulas de gelatina pertenecientes al estado de la técnica.

Teniendo en cuenta entonces que la presente invención, además de proponer una formulación completamente novedosa y sin precedentes en el estado de la técnica, logra alcanzar **resultados superiores** en términos de estabilidad, resistencia al impacto y transparencia, solicitamos sea reconocido que la objeción emitida por su Despacho carece de total fundamento dada la manifiesta patentabilidad de la materia reclamada a lo largo del actual pliego reivindicatorio.

Sin embargo, D1 mencionaba que era un objetivo de dicha anterioridad mejorar la elasticidad y quebrajosidad de las formulaciones, y además señalaba el mantenimiento de las propiedades de la misma en almacenamientos prolongados de las cápsulas, en los términos que se observan a continuación:

It is an object of the present invention to provide improved enteric capsules.

It is also an object of the invention to provide enteric capsules having improved elasticity, i.e., freedom from brittleness.

It is a further object of the invention to provide enteric capsules having improved retention of enteric properties when subjected to prolonged storage.

It is still a further object of the invention to provide methods for manufacturing such improved enteric capsules.

The enteric capsules of the present invention, which advantageously meet these objects, have capsule body and cap portions formed by dip-molding using a homogeneous film-forming mixture comprising (1) gelatin and an ammonium salt of hydroxylpropyl methylcellulose phthalate polymer, or (2) hydroxypropyl methylcellulose and an ammonium salt of cellulose acetate phthalate polymer, or (3) gelatin and an ammonium salt of a copolymer of methacrylic acid and methacrylic acid alkyl ester optionally in combination with additional ingredients such as plasticizer and/or coloring agent.

Y también se menciona en el ejemplo 2 de D1, que las cápsulas allí descritas gozan de mayor elasticidad, transparencia y brillo, y debe mencionarse que hay múltiples revelaciones en el arte anterior en cuanto al uso de agentes plastificantes en cápsulas duras, conocidas *per se* en el arte anterior:

*In other tests designed to show the enteric characteristics on aging, it was found that the capsules of the invention using ammonium salt as exemplified, unlike prior art enteric capsules, all pass the described enteric dissolution test. Thus, in the aging test simulating one year aging after manufacture (storage for 4 weeks at 40° C. under 40% relative humidity), the capsules of the present invention did not dissolve in gastric fluid but dissolved promptly in intestinal fluid. **Also, these capsules when produced with coloring agents in the dipping solution did not undergo adverse color change under aging conditions. Moreover, the capsules had excellent retention of elasticity, transparency and lustre under aging. Significantly, the capsules were free of any tendency to generate any odor of ammonia under aging.***

Deberá concluirse, entonces, que en tanto las cápsulas de D1, a partir de una prueba convencional de estabilidad, ya demostraban los parámetros de estabilidad ahora mencionados como sorprendentes en la solicitud, ésta carece por completo del requisito de Nivel Inventivo y deberá por ello ser negada en todas sus reivindicaciones.

Por su parte, D2 revela una composición de cápsulas duras usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como una base que comprende (1) HPMC de baja viscosidad, (2) un componente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, acetona y/o acetato de etilo, (3) un agente tensioactivo, (4) un co-gelificante que es una sal alcalina (Párr. [0052]) y (5) agua; la cual es capaz de proveer cápsulas con mejores características para su manipulación y estabilidad.

A este respecto cabe mencionar que las características y efectos de la formulación cuando se administra por vía entérica no está probados o siquiera sugeridos en la solicitud, pues en esta se echan de menos la prueba de entericidad y demás requisitos habituales para soportar científicamente las propiedades referidas.

De manera que, el efecto técnico reivindicado por esta solicitud de patente no es inesperado a la luz de lo que ya se conocía en el estado del arte, no solamente por los documentos citados D1 y D2 en el Oficio 6229 sino también por otros documentos como el US 6346269, y como se observa, **no existe información que demuestre que la relación entre los componentes de la reivindicación 1 provean a la composición con efectos sorprendentes.**

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

II. PRUEBAS.

Ruego que se tengan como pruebas de este escrito, los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito y obrante en el expediente.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

USP34–NF29 Page 1550

Pharmacopeial Forum: Volume No. 30(3) Page 984

Hypromellose Phthalate

(hye proe' me lose thal' ate).

» Hypromellose Phthalate is a monophthalic acid ester of hydroxypropyl methylcellulose. It contains methoxy ($-\text{OCH}_3$), hydroxypropoxy ($-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$), and phthalyl (*o*-carboxybenzoyl, $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3$) groups. It contains not less than 21.0 percent and not more than 35.0 percent of phthalyl groups, calculated on the anhydrous basis.

Packaging and storage— Preserve in tight containers.

Labeling— Label it to indicate its viscosity and its nominal phthalyl content.

USP REFERENCE STANDARDS $\langle 11 \rangle$

USP Hypromellose Phthalate RS

IDENTIFICATION, Infrared Absorption $\langle 197\text{K} \rangle$ — Do not dry specimens.

VISCOSITY $\langle 911 \rangle$ — Dissolve 10 g, previously dried at 105° for 1 hour, in 90 g of a mixture of equal weights of methanol and methylene chloride by mixing and shaking: the viscosity, determined at $20 \pm 0.1^\circ$ (see *Procedure for Cellulose Derivatives* under Viscosity $\langle 911 \rangle$), is not less than 80% and not more than 120% of that indicated by the label.

WATER, Method I $\langle 921 \rangle$: not more than 5.0%.

RESIDUE ON IGNITION $\langle 281 \rangle$: not more than 0.20%.

CHLORIDE $\langle 221 \rangle$ — Dissolve 1.0 g in 40 mL of 0.2 N sodium hydroxide, add 1 drop of phenolphthalein TS, and add 2 N nitric acid dropwise, with stirring, until the red color is discharged. Add an additional 20 mL of 2 N nitric acid with stirring. Heat on a water bath, with stirring, until the gel-like precipitate formed becomes granular. Cool the mixture, and centrifuge. Separate the liquid phase, and wash the residue

16

with three successive 20-mL portions of water, separating the washings by centrifuging. Dilute the combined liquids with water to 200 mL, mix, and filter. A 50-mL portion of the filtrate so obtained shows no more chloride than a control solution made by treating 0.50 mL of 0.01 N hydrochloric acid with 10 mL of 0.2 N sodium hydroxide, adding 7 mL of 2 N nitric acid, and diluting with water to 50 mL (0.07%).

HEAVY METALS, Method II (231): 0.001%.

Limit of free phthalic acid—

Mobile phase— Prepare a filtered and degassed mixture of 0.1 M cyanoacetic acid and acetonitrile (85:15). Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under *Chromatography* (621)).

Standard solution— Transfer about 12.5 mg of phthalic acid, accurately weighed, to a 250-mL volumetric flask, add about 125 mL of acetonitrile, and mix to dissolve. Add 25 mL of water, dilute with acetonitrile to volume, and mix.

Test solution— Transfer about 200 mg of Hypromellose Phthalate, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, add about 50 mL of acetonitrile, and sonicate to dissolve partially. Add 10 mL of water, and sonicate to dissolve. Cool to room temperature, dilute with acetonitrile to volume, and mix.

Chromatographic system— The liquid chromatograph is equipped with a 235-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L1 with a high carbon load. The flow rate is about 2.0 mL per minute. Chromatograph the *Standard solution*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative standard deviation for replicate injections is not more than 1.0%.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 10 µL) of the *Standard solution* and the *Test solution* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the peak responses. Calculate the percentage of phthalic acid in the portion of Hypromellose Phthalate taken by the formula:

$$10(C / W)(r_u / r_s)$$

18

in which C is the concentration, in μg per mL, of phthalic acid in the *Standard solution*; W is the weight, in mg, on the anhydrous basis, of Hypromellose Phthalate taken to prepare the *Test solution*; and r_u and r_s are the phthalic acid peak responses obtained from the *Test solution* and the *Standard solution*, respectively: not more than 1.0% is found.

Phthalyl content— Transfer about 1 g, accurately weighed, to a conical flask, dissolve in 50 mL of a mixture of alcohol, acetone, and water (2:2:1), add phenolphthalein TS, and titrate with 0.1 N sodium hydroxide VS. Perform a blank determination, and make any necessary correction. Calculate the percentage of phthalyl taken by the formula:

$$0.01(149.1)(V/W) - 2(149.1/166.1)(P)$$

in which 149.1 and 166.1 are the molecular weights of the phthalyl group and phthalic acid, respectively; V is the volume, in mL, of 0.1 N sodium hydroxide consumed after correction for the blank; W is the weight, in g, calculated on the anhydrous basis, of Hypromellose Phthalate taken; and P is the percentage of free phthalic acid found as directed in the test for *Limit of free phthalic acid*.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Kevin T. Moore, Ph.D. Senior Scientific Liaison 1-301-816-8369	(EXC2010) Monographs - Excipients
Reference Standards	RS Technical Services 1-301-816-8129 rstech@usp.org	

USP34–NF29 Page 1550

Pharmacopeial Forum: Volume No. 30(3) Page 984

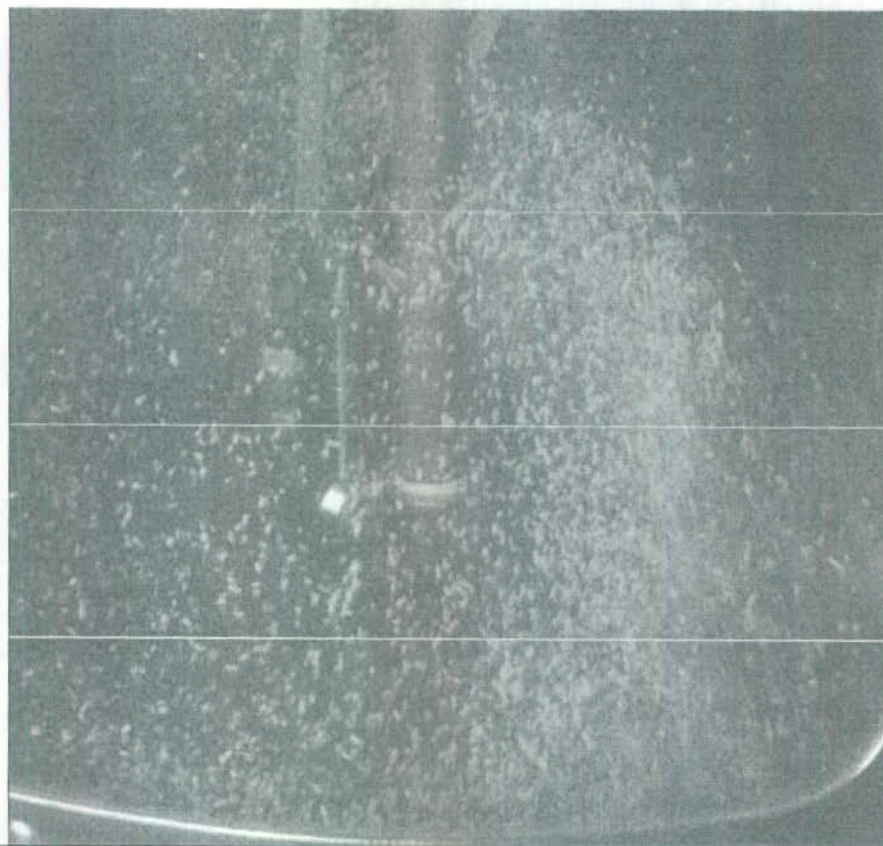
12

ShinEtsu

USP
Hypromellose Phthalate

HPMCP

Enteric Coating Material



Preface	3
Designation and structural formula of HPMCP	4
Designation, Admissions to compendia,	
Chemical name	
Trade name	
Structural formula	
Physico-chemical properties	5-6
1) Real specific gravity	5
2) Apparent density	
3) Equilibrium moisture content	
4) Molecular weight and molecular weight distribution	6
5) Solubility in organic solvents	
6) Properties of HPMCP film	7
Specifications	8
Application examples	
1) Selection of HPMCP type	
2) Concentration of coating solution	9
Packaging, Outline of applications	

Please note:

- The information and data contained herein are believed to be correct and are given in good faith. However, no liability is accepted therefore, and no warranty or freedom from any patent is to be inferred.
- The general specifications for the products are those in use at the time of printing of this brochure and are subject to change in the future.
- Please contact us if you have any questions or require more information.

An enteric coating agent is used to protect drugs from degradation by gastric acid or to present them from causing side effects in the stomach. HPMCP (hydroxypropyl methylcellulose phthalate), since its introduction into the market in 1971 as a cellulose derivative for enteric coating, has been demonstrated to be effective by many researchers and is widely used as an enteric coating agent by the pharmaceutical industry. HPMCP has been admitted into the U.S. National Formulary (US/NF), European Pharmacopeia (EP), and Japanese Pharmacopeia (JP).

The chemical structure of HPMCP is a phthalic half ester of hydroxypropyl methylcellulose, and the threshold pH value for rapid disintegration of HPMCP can be controlled by varying the phthalyl content. Two types of HPMCP with different solubility, HP-55 and HP-50, are available. Moreover HP-55S, a special type of HP-55 which is distinguished by its higher molecular weight, higher film strength and higher resistance to simulated gastric fluid, has also been introduced. A suitable grade of HPMCP for a particular purpose should be selected in accordance with the properties of the formulations.

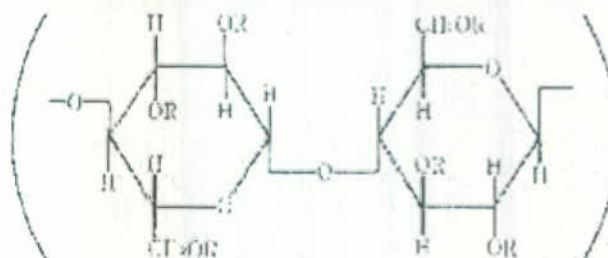
We are continuing our efforts to improve the quality of our products and to develop new application technologies to satisfy the needs of our customers. For further technical information, refer to a separate publication "Technical Information".



Designation	Hypromellose Phthalate (HPMCP)
Admissions to Compendia	NF, EP, JP
Chemical name	Cellulose, 2-hydroxypropyl methyl ether, phthalic acid ester (CAS 9050-31-1)
Trade name	HPMCP

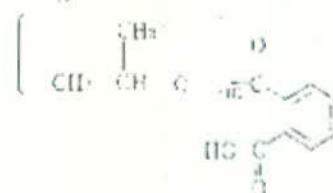
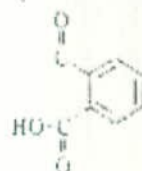
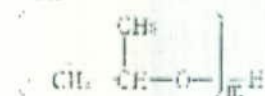
	Grade	Nominal Phthalyl Content	pH solubility in McIlvaine's Buffer Solution	Labelled Viscosity (cSt)*
HPMCP	50	24%	IV 5.0	55
	55	31%	IV 5.5	40
	55S			170

Structural formula



R= H

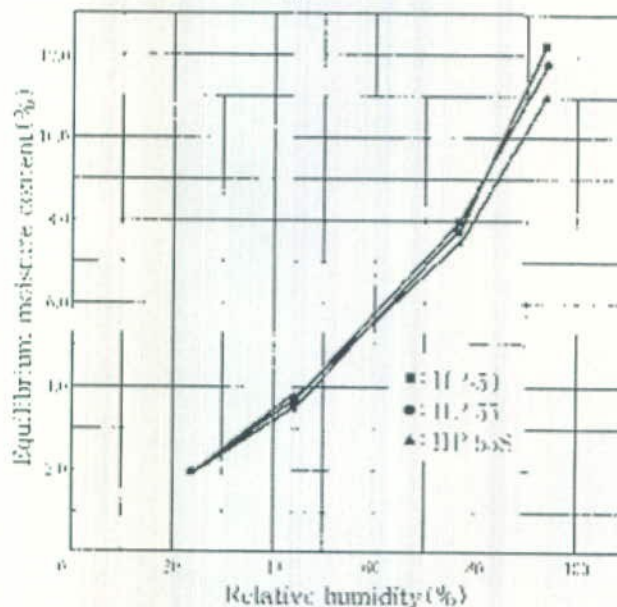
CH₃



- 1) True specific gravity 1.28
- 2) Apparent density 0.20-0.40g/cm³ tapped

The relationship between relative humidity and equilibrium moisture content of each type of HPMCP is shown in Fig. 1.

Fig. 1: Relationship between Relative Humidity and Equilibrium Moisture Content at 25°C for Each Type of HPMCP



3) Equilibrium moisture content

4) Molecular weight and molecular weight distribution

The weight-average molecular weight (Mw), number-average molecular weight (Mn) and the ratio of Mw to Mn (Mw/Mn) of HPMCP determined by the gel-permeation chromatography (GPC) method are shown in Table 1.

Table 1: Molecular Weight of Each Type of HPMCP Evaluated by GPC

	HP-55	HP-55S	HP-50
MwX10 ⁻⁴	8.4	13.2	7.8
MnX10 ⁻⁴	2.1	3.6	2.4
Mw/Mn	4.1	4.0	3.3

Note: Polystyrene was used as a standard material

5) Solubility in organic solvents

HPMCP dissolves in many kinds of organic solvents. The solubilities of each type of HPMCP at room temperature in typical organic solvents are compared with those of CAP and Shin-Etsu AQOAT (HPMCAS; Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate) in Table 2. HPMCP is different from CAP in that it is soluble in an ethanol/water mixed solvent.

Table 2 Solubility of HPMCP in Organic Solvent

	HPMCP		Shin-Etsu AQOAT	CAP
	HP-55 HP-55S	HP-50	AS-MG	
Acetone	○	△	○	○
Acetone/water(95:5)*	○	○	○	○
Acetone/ethanol(1:1)*	○	○	○	○
Methylene chloride	△	△	△	△
Methylene chloride/ ethanol(1:1)*	○	○	○	○
Dioxane	○	○	○	○
Methanol	△	△	○	X
Iso-propanol	△	X	X	X
Ethanol (dehydrated)	X	X	X	X
Ethanol/water(8:2)*	○	○	○	X
Ether	X	X	X	X

Note △:soluble ○:swelling or partially soluble
X:insoluble *:mixing ratio by weight

6) Properties of HPMCP film

The tensile strength, elongation, surface hardness and water vapour permeability of HPMCP films prepared by the casting method are shown in Table 3. Film of 100 μm in thickness, die-cut in the No.1 dumbbell model, was tested after 3 days of conditioning at 25 C and 50% relative humidity (RH.). The tests were carried out according to JIS K-6301 under conditions of 25°C and 50% R.H. The water vapour permeability was measured at 25°C and 0-75% R.H. Compared with the other HPMCP types, HP-55S had a higher tensile strength due to its higher degree of polymerization.

Table 3 Mechanical Strength, Surface Hardness and Water Vapour Permeability of HPMCP Film

	Tensile strength (kg/mm ²)	Elongation (%)	Surface hardness (as pencil hardness)	Water vapour permeability (g/m ² 24hr)
HP-55	7.9	5.6	2H-3H	86
HP-55S	8.5	8.3	2H-3H	95
HP-50	7.7	6.1	2H-3H	99

The specifications for HPMCP are listed in Table 4 . HPMCP meets all the requirements of US/NF Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate, EP Hypromellose Phthalate or JP Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate.

Shin-Etsu Chemical performs strict quality control to meet GMP guidelines.

Table 4: Specifications of HPMCP

Item/Grade	HP-55	HP-55S	HP-50
Labelled viscosity (cst)	40	170	55
Description and solubility	conforms		
Identification (Infrared Absorption)	conforms		
Viscosity (cst)	32-48	136-204	44-66
Water	not more than 5.0%		
Residue on ignition	not more than 0.20%		
Chloride	not more than 0.07%		
Heavy Metals	not more than 0.001%		
Free phthalic acid	not more than 1.0%		
Phthalyl content	27.0-35.0%		21.0-27.0%
Methoxy content	18.0-22.0%		20.0-24.0%
Hydroxypropoxyl content	5.0-9.0%		6.0-10.0%

The test methods of items 1. through 9. are in accordance with the US/NF monograph for Hypromellose Phthalate. Items 10. and 11. are Shin-Etsu specifications in which the test methods are in accordance with the US/NF monograph for Hypromellose .

Although HPMCP was developed and used originally as an enteric coating agent, its favourable properties have led to extension of its range of applications into other fields, including sustained-release preparations, binders and microcapsule bases. In the above-mentioned applications, HPMCP is usually used alone, but can be used in combination with other polymers, as in the case of the sustained-release preparations. The descriptions of HPMCP given here apply mainly to coating applications.

• **Solvents for HPMCP**

The following mixed solvents are used in general: methylene chloride/ethanol, acetone/ethanol (1:1 by weight), ethanol/water (8:2 for HP-55, 8.5:1.5 for HP-55S, 7:3 for HP-50 by weight).

• **Pigment**

Pigments such as titanium dioxide and lakes are usually used. A remarkable decrease in the simulated gastric fluid resistance may sometimes be observed, especially when titanium dioxide is added to HPMCP in an amount of 10 wt. or more (based on HPMCP).

• **Plasticizer**

Triethyl citrate is effective, but other plasticizers including polyethylene glycol, cetanol, fats and oils such as olive oil, castor oil and monoglycerides of fatty acids can also be used, alone or in combination. The addition of these plasticizers in the amount of 5-10 wt.% (based on HPMCP) may be effective to delay crack generation in the film or to improve the simulated gastric fluid resistance of the coating agent.

• **Others**

During the coating operation on granules, the fluidity of particles is often impaired by static electricity. This may be greatly improved by the addition of about 10 wt.% of water to the solvent.

The addition of talc is effective to prevent adhesion of granules and tablets during coating, and may shorten the coating time.

1) Selection of HPMCP type

In selecting the type of HPMCP, it is recommended to take the following points into account

- a. HP-55 is applicable as a general enteric coating agent.
- b. HP-55S, because of its higher degree of polymerization compared with HP-55, tends to have higher solution viscosity, higher mechanical strength of the film and higher simulated gastric fluid resistance of the coating formulation. These characteristics are effective in reducing the necessary amount for coating and in preventing crack generation in film applied to fragile tablets and granules.
- c. HP-50 can be dissolved at a lower pH value and is therefore applicable to preparations which are designed to disintegrate in the upper part of the small intestine.

2) Concentration of coating solution

The optimal concentration of the coating solution is different depending on the type of solvent, coating apparatus, dosage form, etc. However, the concentration ranges shown in Table 5 are generally appropriate for coating.

Table 5: Suitable Concentration Ranges of Coating Solution

Type of Coating/Agent	HP-55 or HP-50	HP-55S
Tablet Coating	6-10 wt. %	5-8 wt. %
Granule Coating	5-7 wt. %	4-6 wt. %

Packaging

- 25kg net: Double layered polythene bag in fibre drum
- 1 kg net: Double layered polythene bag

26

Shin-Etsu

Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd

Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department

6-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-0004
Japan

TEL: 8 1-3-3246-5261 FAX: 81-3-3246-5372

<http://www.metolose.jp/e>

2002.09/