

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com
clientes@cavelier.com

ASUNTO	Radicación	08-117644
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	S - 19893
	Folios	11

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒ Capítulo I	☒ Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2007/054204		
Fecha de Presentación Internacional	30 de abril de 2007		

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:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 32 a 48	5/11/2008
Reivindicaciones:	Folios 49 a 51	5/11/2008
	Folios 93 a 95	13/09/2012
Respuesta solicitante:	Folios 84 a 89	13/09/2012
Prioridad:	EP 06009201.2	4/05/2006

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria identificada como 08-117644-A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial. Sin embargo, se evidencia que la materia reclamada en la divisional está reivindicada en la solicitud parietal 08-117644, por lo cual se requiere al solicitante para que se retire la materia superpuesta con la solicitud madre.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer composiciones farmacéuticas que resuelvan los problemas asociados con la inesperada potencia de los compuestos inhibidores DPP-IV cuya estructura comprende un grupo amino primario o secundario que presentan incompatibilidad, problemas de degradación o problemas de extracción con excipientes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de dosificación que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante o un lubricante.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K9/16; A61K9/32; A61P3/10.

5. 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: 4/05/2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2004097510	8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions	20/Mayo/2004
D2	libro	Handbook of pharmaceutical excipients. cuarta edición, Editorial Pharmaceutical Press	2003

D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor DPP IV, excipientes, aglutinante, un desintegrante, un lubricante y diluyentes (resumen, ejemplos 4 a 11 y reivindicaciones 1 a 22), en donde el agente activo es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-R-amino-piperidin-1-il)-xantina (párrafo 245). D1 enseña que la composición farmacéutica se encuentra en forma de tableta que comprende 31% de agente activo, 38% de diluyente, 14.5% de desintegrante, 4.1% de aglutinante y 0.61% de lubricante (ejemplo 4).

D2 enseña los excipientes farmacéuticos comúnmente utilizados, sus propiedades y funciones (documento completo).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición de DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante.

1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2004097510A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040520&DB=EPODOC&locale=en_EP

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica que comprende: Un inhibidor de DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo seleccionado de entre doce compuestos. Un primer diluyente que es manitol Un segundo diluyente que es almidón pregelatinizado. Un aglutinante que es copovidona. Un disgregante que es almidón de maíz. Un lubricante que es estearato de magnesio.	Composición que comprende: de 1 a 100 mg de DPP IV, como 1[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-R-amino-piperidin-1-il)xantina (párrafo 245) Diluyentes como almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina. Aglutinante como polivinilpirrolidona (povidona) Disgregante como almidón de maíz. Lubricante como estearato de magnesio (párrafo 300, ejemplo 6)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque dicho documento divulga una composición que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV (párrafos 233 245), que puede contener diluyentes como lactosa, glucosa, un aglutinante, un disgregante como almidón de maíz y un lubricante como estearato de magnesio (pág. 12 párrafo 0300, pág. 66 ejemplo 6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la presente solicitud abarca excipientes adicionales a los divulgados en el estado de la técnica.

Por su parte, el documento D2 enseña los excipientes farmacéuticos como diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes (documento completo).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en D2 consiste en que la anterioridad no divulga composiciones que comprendan un inhibidor DPP IV.

El efecto que logra seleccionar como diluyente la celulosa en polvo, el fosfato de calcio, eritrol, hidroxipropil celulosa, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol, no se puede determinar ya que la solicitud carece de información que permita establecer las ventajas de las composiciones reclamadas con relación a las previamente divulgadas en D1. Los ejemplos 1 a 6.2 presentados por el solicitante en la descripción se refieren exclusivamente a formulaciones preferidas pero la solicitud no evidencia que las formulaciones seleccionadas proporcionen un efecto adicional superior o sorprendente.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones conocidas en D1 para conseguir formulaciones que comprendan inhibidores de DPP IV alternativas a las previamente divulgadas?.

Sin embargo, la utilidad del manitol y el almidón pregelatinizado como agentes diluyentes ya se había divulgado en D2 (págs. 424 y 691). Igualmente, D2 enseña que la copovidona posee propiedades como agente aglutinante (pág. 197).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría otros excipientes de formulación como los descritos en D2 en reemplazo de los divulgados en las composiciones de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-7, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La reivindicación 8 reclama un proceso para la preparación de una composición farmacéutica.

Características esenciales	D1
Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende:	Proceso para preparar las tabletas que comprende:
a. Disolver un aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;	Preparar una solución acuosa de aglutinante (polivinilpirrolidona) (ejemplo 5)
b. Mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante para producir una premezcla;	Mezclar el agente activo (DPP-IV), un diluyente (lactosa) y un desintegrante (almidón) (ejemplo 5)
c. Humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla humedecida;	Humedecer uniformemente con la solución acuosa del aglutinante. (ejemplo 5)
d. Opcionalmente, tamizar la premezcla;	Tamizar la composición húmeda (2.0 mm tamaño malla) (ejemplo 5)
e. Secar el granulado a una temperatura de aproximadamente 40 a 75 °C hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, en el intervalo de 1-5%;	Secar la mezcla en un secador tipo rack a 50°C (ejemplo 5)
f. Tamizar el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6mm	Tamizar a través de malla de 1.5 mm (ejemplo 5)
g. Añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.	Adicionar un lubricante (ejemplo 5)
h. Comprimir la mezcla final para formar núcleos de los comprimidos.	Comprimir la mezcla para formar tabletas (ejemplo 5)
i. Preparar una suspensión de revestimiento.	Cubrir las tabletas comprimida con una mezcla de recubrimiento (ejemplo 4).
j. Revestir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4%, para producir comprimidos revestidos por una película.	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque dicho documento divulga un proceso para preparar una forma farmacéutica que comprende un inhibidor DPP IV, que consiste en las etapas de: preparar una solución acuosa de aglutinante (polivinilpirrolidona), mezclar el agente activo (DPP-IV) un diluyente (lactosa) y un desintegrante (almidón), humedecer uniformemente con la solución acuosa del aglutinante, tamizar la composición húmeda (2.0 mm tamaño malla), adicionar un lubricante, comprimir la mezcla para formar tabletas y cubrir las tabletas comprimida con una mezcla de recubrimiento (ejemplos 5 y 6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que el proceso de la presente solicitud divulga excipientes alternativos a los divulgados en el estado de la técnica.

Por su parte, el documento D2 enseña los excipientes farmacéuticos como diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes (documento completo).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en D2 consiste en que la anterioridad no divulga el conjunto de actividades que permite lograr un producto.

El efecto que logra seleccionar dentro de las actividades del proceso excipientes específicos como la celulosa en polvo, el fosfato de calcio, eritrol, hidroxipropil celulosa, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol, no se puede determinar ya que la solicitud carece de información que permita establecer las ventajas del proceso reclamado con relación al previamente divulgado en D1 estando caracterizado esencialmente por el mismo conjunto de etapas.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los excipientes divulgados en las etapas del proceso de producción conocidas en D1 para conseguir un proceso para lograr formulaciones que comprendan inhibidores de DPP IV alternativo al previamente divulgado?.

Sin embargo, la utilidad de excipientes adicionales como manitol y almidón pregelatinizado como agentes diluyentes ya se había divulgado en D2 (págs. 424 y 691). Igualmente, D2 enseña que la copovidona posee propiedades como agente aglutinante (pág. 197).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría otros excipientes de formulación como los descritos en D2 en reemplazo de los divulgados en las etapas de fabricación de las composiciones que enseña D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 8 y sus dependientes 9 a 14, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En respuesta al oficio No. 7207, el solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio (fls. 93 a 95) y solicita que sea tenido en cuenta en el estudio de patentabilidad. Al respecto, esta Superintendencia encuentra que el nuevo pliego reivindicatorio cumple con los requisitos establecidos en el Art. 34 de la Decisión 486 y es aceptado para estudio de patentabilidad.

Con respecto a la afectación por falta de novedad, la sociedad solicitante afirma que con las modificaciones presentadas, D1 no revela o sugiere una composición farmacéutica o la preparación de esta composición combinando específicamente un inhibidor de DPP-IV, manitol, almidón pregelatinizado, copovidona, almidón de maíz y estearato de magnesio, por lo cual la presente solicitud es novedosa frente a D1.

En atención a los anteriores argumentos, esta Superintendencia encuentra que a la luz del nuevo pliego reivindicatorio, la anterioridad D1 no afecta la novedad de la presente reclamación y por lo tanto se retira dicha afectación.

Por otra parte, la solicitante argumenta en relación con el nivel inventivo de la solicitud que D1 no revela o sugiere composiciones de acuerdo a la nueva reivindicación 1, o composiciones similares que con algunas modificaciones lleguen a la invención de la presente solicitud. Por lo anterior, las reivindicaciones modificadas presentan nivel inventivo.

Al respecto esta oficina presenta un nuevo requerimiento en relación con la ausencia de nivel inventivo de la presente solicitud con respecto a los documentos D1 y D2, encontrándose que las modificaciones de las formulaciones realizadas por el solicitante a las composiciones de D1 resultan evidentes al conocerse en D2 los excipientes alternativos seleccionados. Igualmente la presente solicitud carece de un efecto técnico sorprendente o inesperado por lo cual las composiciones farmacéuticas y el proceso de preparación son una alternativa evidente y carente de nivel inventivo como se discutió en el numeral 6 del presente requerimiento.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2004097510	1-14	Nivel Inventivo
D2	libro	1-14	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 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.

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 06 NOV. 2012

Elaborado por : Emilce Cano Urrego. *oku*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo.

HANDBOOK OF

PHARMACEUTICAL

EXCIPIENTS

THIRD EDITION

EDITED BY
ARTHUR H. KIBBE



18 Comments

Titanium dioxide is used extensively to impart a white color to film-coated tablets, sugar-coated tablets, and gelatin capsules. It is also used in lakes as an opacifier, to 'extend' the color. See Titanium dioxide for further information.

In the EU, colors used in pharmaceutical formulations and colors used in cosmetics are controlled by separate regulations. Cosmetic colors are also classified according to their use, e.g. those that may be used in external products that are washed off after use.

19 Specific References

- Hess H, Schrank J. Coloration of pharmaceuticals: possibilities and technical problems. *Acta Pharm Technol* 1979; 25(Suppl. 3): 77-87.
- Aulton ME *et al*. The mechanical properties of hydroxypropylmethyl-cellulose films derived from aqueous systems part 1: the influence of solid inclusions. *Drug Dev Ind Pharm* 1984; 10: 541-561.
- Rowe RC. The opacity of tablet film coatings. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 569-572.
- Wozniak LJ, Schoneker DR. Coloring agents for use in pharmaceuticals. Swarbrick J, Boylan JC, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker; 1990; 65-100.
- Porter SC. Tablet coating. *Drug Cosmet Ind* 1981; 128(5): 46, 48, 50, 53, 86-93.
- Marmion DM. *Handbook of US Colorants for Foods, Drugs and Cosmetics*. 3rd edn. New York: Wiley-Interscience; 1991.
- European Commission. *Official Journal EC*. 1995; L226/1.
- Delonca H *et al*. [Stability of principal tablet coating colors II: effect of adjuvants on color stability.] *Pharm Acta Helv* 1983; 58: 332-337[in French].
- Walford J, ed. *Developments in Food Colors*. 1. New York: Elsevier; 1980.
- Walford J, ed. *Developments in Food Colors*. 2. New York: Elsevier; 1980.
- Weiner M, Bernstein IL. *Adverse Reactions to Drug Formulation Agents: a Handbook of Excipients*. New York: Marcel Dekker; 1989; 159-165.
- Smolinske SC. *Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1992.
- McCann D *et al*. Food additives and hyperactive behaviour in 3 and 8/9 year old children in the community. *Lancet* 2007; 370(9598): 1560-1567.
- Blumenthal D. Red No. 3 and other colorful controversies. *FDA Consumer* 1990; 21: 18.
- Bell T. Colourants and drug reactions [letter]. *Lancet* 1991; 338: 55-56.
- Lévesque H *et al*. Reporting adverse drug reactions by proprietary name [letter]. *Lancet* 1991; 338: 393.
- Dietemann-Molard A *et al*. Extrinsic allergic alveolitis secondary to carmine [letter]. *Lancet* 1991; 338: 460.
- Pollock I *et al*. Survey of colourings and preservatives in drugs. *Br Med J* 1989; 299: 649-651.
- European Commission. *Official Journal EC*. 1978; L11/18.
- European Commission. *Official Journal EC*. 1994; L237/13.
- European Commission (1998). *Opinion on toxicological data on colouring agents for medicinal products: amaranth, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 21 October 1998*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/dochtml/scmp_out09_en.print.html (accessed 16 December 2008).
- European Commission (1998). *Opinion on toxicological data on colouring agents for medicinal products: erythrosin, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 21 October 1998*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/dochtml/scmp_out08_en.print.html (accessed 16 December 2008).
- European Commission (1998). *Opinion on toxicological data colouring agents for medicinal products: canthaxanthine, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 21 October 1998*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/dochtml/scmp_out10_en.print.html (accessed 16 December 2008).
- European Commission (1999). *Opinion on toxicological data on colouring agents for medicinal products: aluminum, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 14 April 1999*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/dochtml/scmp_out21_en.print.html (accessed 16 December 2008).
- European Commission (2000). *Opinion on toxicological data on colouring agents for medicinal products: E174 silver, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 27 June 2000*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/dochtml/scmp_out30_en.pdf (accessed 16 December 2008).
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product*. London, 6 November 2006; EMEA/CMP/QWP/396951/2006.
- Code of Federal Regulations. Title 21 Parts 74, 81, 82.

20 General References

- Jones BE. Colours for pharmaceutical products. *Pharm Technol Int* 1993; 5(4): 14-1618-20.

21 Author

C Mroz.

22 Date of Revision

16 December 2008.

Copovidone

1 Nonproprietary Names

BP: Copovidone

PhEur: Copovidone

USP-NF: Copovidone

2 Synonyms

Acetic acid vinyl ester, polymer with 1-vinyl-2-pyrrolidinone; copolymer of 1-vinyl-2-pyrrolidinone and vinyl acetate in a ratio of 3:2 by mass; copolyvidone; copovidonum; *Kollidon VA 64*; *Luviskul VA*; *Plasdone S-630*; poly(1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate); polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer; PVP/VA; PVP/VA copolymer.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Acetic acid ethenyl ester, polymer with 1-ethenyl-2-pyrrolidinone [25086-89-9]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$(C_6H_9NO)_m(C_4H_7O_2)_n$ (111.1) m + (86.1) n

The ratio of n to m is approximately $n = 1.2m$. Molecular weights of 45 000-70 000 have been determined for *Kollidon VA 64*. The average molecular weight of copovidone is usually expressed as a K -value.

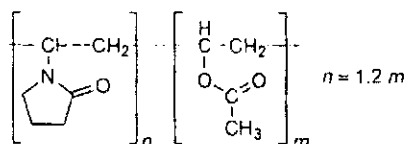
The K -value of *Kollidon VA 64* is nominally 28, with a range of 25.2-30.8. The K -value of *Plasdone S 630* is specified between 25.4

and 34.2. *K*-values are calculated from the kinematic viscosity of a 1% aqueous solution. Molecular weight can be calculated with the formula:

$$M = 22.22 (K + 0.075K^2)^{1.65}$$

The PhEur 6.0 and USP32-NF27 describe copovidone as a copolymer of 1-ethenylpyrrolidin-2-one and ethenyl acetate in the mass proportion of 3:2.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Film-forming agent; granulation aid; tablet binder.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Copolovidone is used as a tablet binder, a film-former, and as part of the matrix material used in controlled-release formulations. In tableting, copovidone can be used as a binder for direct compression¹⁻³ and as a binder in wet granulation.^{4,5} Copovidone is often added to coating solutions as a film-forming agent. It provides good adhesion, elasticity, and hardness, and can be used as a moisture barrier.

See Table I.

Table I: Uses of copovidone.

Use	Concentration (%)
Film-forming agent	0.5–5.0 ^[a]
Tablet binder, direct compression	2.0–5.0
Tablet binder, wet granulation	2.0–5.0

[a] This corresponds to the % w/w copovidone in the film-forming solution formulation, before spraying.

8 Description

Copolovidone is a white to yellowish-white amorphous powder. It is typically spray-dried with a relatively fine particle size. It has a slight odor and a faint taste.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

10 Typical Properties

Density (bulk) 0.24–0.28 g/cm³

Density (tapped) 0.35–0.45 g/cm³

Flash point 215 °C

Flowability Relatively free-flowing powder.

Glass transition temperature 106 °C for Plasdone S-630.⁶

Hygroscopicity At 50% relative humidity, copovidone gains less than 10% weight.

K-value 25.4–34.2 for Plasdone S-630.^{6,1}

Melting point 140 °C

Solubility Greater than 10% solubility in 1,4-butanediol, glycerol, butanol, chloroform, dichloromethane, ethanol (95%), glycerol, methanol, polyethylene glycol 400, propan-2-ol, propanol, propylene glycol, and water. Less than 1% solubility in cyclohexane, diethyl ether, liquid paraffin, and pentane.

SEM 1: Excipient: copovidone (Kollidon VA 64); manufacturer: BASF; magnification: 400×; voltage: 10 kV

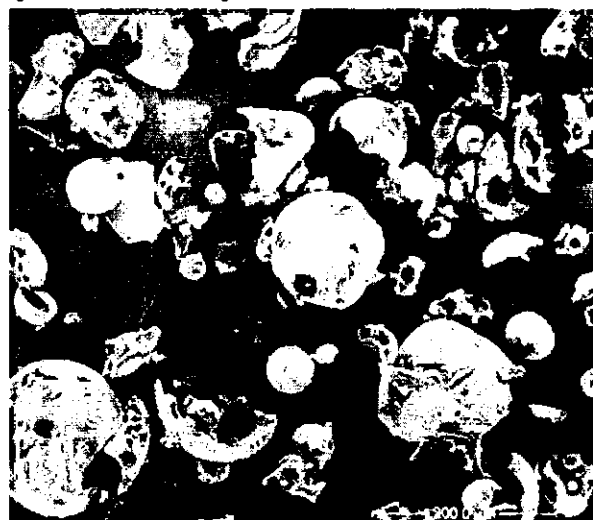


Table II: Pharmacopeial specifications for copovidone.

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Aldehydes	≤ 500 ppm	≤ 0.05%
Appearance of solution	—	—
Characters	—	—
Ethenyl acetate	35.3–42.0%	35.3–41.4%
Heavy metals	≤ 20 ppm	—
Hydrazine	≤ 1 ppm	≤ 1 µg/g
Identification	+	—
K-value	90.0–110.0%	90.0–110.0%
Loss on drying	≤ 5.0%	≤ 5.0%
Monomers	≤ 0.1%	≤ 0.1%
Nitrogen content	7.0–8.0%	7.0–8.0%
Peroxides	≤ 400 ppm	≤ 0.04%
2-Pyrrolidone	≤ 0.5%	—
Sulfated ash	≤ 0.1%	—
Residue on ignition	—	≤ 0.1%
Viscosity, expressed as K-value	—	—

Viscosity (dynamic) The viscosity of aqueous solutions depends on the molecular weight and the concentration. At concentrations less than 10%, the viscosity is less than 10 mPa s (25 °C).

11 Stability and Storage Conditions

Copolovidone is stable and should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Copolovidone is compatible with most organic and inorganic pharmaceutical ingredients. When exposed to high water levels, copovidone may form molecular adducts with some materials: see Crospovidone and Povidone.

13 Method of Manufacture

Copolovidone is manufactured by free-radical polymerization of vinylpyrrolidone and vinyl acetate in a ratio of 6:4. The synthesis is conducted in an organic solvent owing to the insolubility of vinyl acetate in water.

gloves, and a dust respirator are recommended. When heated to decomposition, maltose emits acrid smoke and irritating fumes.

16 Regulatory Status

In the USA, maltose is considered as a food by the FDA and is therefore not subject to food additive and GRAS regulations. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral solutions). Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients. Included in parenteral products available in a number of countries worldwide.

17 Related Substances

Glucose, liquid.

18 Comments

Crystalline maltose, e.g. *Advantose 100* (SPI Pharma Group), is spray-dried to produce spherical particles with good flow properties. The material is also nonhygroscopic and is highly compressible.

A specification for maltose syrup powder is contained in the *Japanese Pharmaceutical Excipients* (JPE).¹⁷ The EINECS number for maltose is 200-716-5. The PubChem Compound ID (CID) for maltose includes 6255 and 23724983.

19 Specific References

- 1 SPI Pharma Group. Technical literature: *Advantose 100* maltose, 2004.
- 2 Bowe KE *et al.* Crystalline maltose: a direct compression pharmaceutical excipient. *Pharm Technol Eur* 1998; 10(5): 40.
- 3 Mulderrig KB. Placebo evaluation of selected sugar-based excipients in pharmaceutical and nutraceutical tableting. *Pharm Technol* 2000; 24(5): 34, 36, 38, 40, 42, 44.
- 4 Palevsky PM *et al.* Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1993; 118(7): 526-528.
- 5 Mundt S, Wedzicha BL. Role of glucose in the Maillard browning of maltose and glycine: a radiochemical approach. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 6798-6803.
- 6 Lewis RJ, ed. *Six's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2275.
- 7 Japan Pharmaceutical Excipients Council. *Japan Pharmaceutical Excipients*, 2004. Tokyo. Yakuji Nippo: 2004; 516-518.

20 General References

21 Author

CK Tye.

22 Date of Revision

19 February 2009.

Mannitol

1 Nonproprietary Names

BP: Mannitol
JP: D-Mannitol
PhEur: Mannitol
USP: Mannitol

2 Synonyms

Cordycepic acid; C*PharmMannidex; E421; *Emprove*; manna sugar; D-mannite; mannite; mannitolium; *Mannogem*; *Pearlitol*.

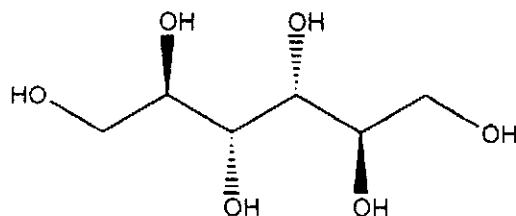
3 Chemical Name and CAS Registry Number

D-Mannitol [69-65-8]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₆H₁₄O₆ 182.17

5 Structural Formula



6 Functional Category

Diluent; plasticizer; sweetening agent; tablet and capsule diluent; therapeutic agent; tonicity agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Mannitol is widely used in pharmaceutical formulations and food products. In pharmaceutical preparations it is primarily used as a diluent (10-90% w/w) in tablet formulations, where it is of particular value since it is not hygroscopic and may thus be used with moisture-sensitive active ingredients.^{1,2}

Mannitol may be used in direct-compression tablet applications,^{3,4} for which the granular and spray-dried forms are available, or in wet granulations.^{5,6} Granulations containing mannitol have the advantage of being dried easily. Specific tablet applications include antacid preparations, glyceryl trimyristate tablets, and vitamin preparations. Mannitol is commonly used as an excipient in the manufacture of chewable tablet formulations because of its negative heat of solution, sweetness, and 'mouth feel'.^{6,7}

In lyophilized preparations, mannitol (20-90% w/w) has been included as a carrier to produce a stiff, homogeneous cake that improves the appearance of the lyophilized plug in a vial.⁸⁻¹⁰ A pyrogen-free form is available specifically for this use.

Mannitol has also been used to prevent thickening in aqueous antacid suspensions of aluminum hydroxide (<7% w/v). It has been suggested as a plasticizer in soft-gelatin capsules, as a component of sustained-release tablet formulations,¹¹ and as a carrier in dry powder inhalers.^{12,13} It is also used as a diluent in rapidly

dispersing oral dosage forms.^(14,15) It is used in food applications as a bulking agent.

Therapeutically, mannitol administered parenterally is used as an osmotic diuretic, as a diagnostic agent for kidney function, as an adjunct in the treatment of acute renal failure, and as an agent to reduce intracranial pressure, treat cerebral edema, and reduce intraocular pressure. Given orally, mannitol is not absorbed significantly from the gastrointestinal tract, but in large doses it can cause osmotic diarrhea; *see* Section 14.

8 Description

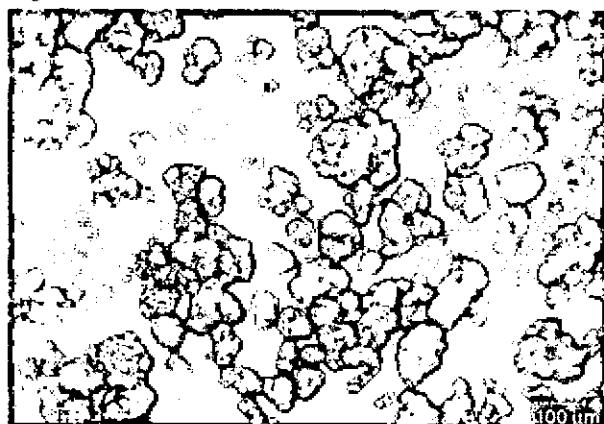
Mannitol is D-mannitol. It is a hexahydric alcohol related to mannose and is isomeric with sorbitol.

Mannitol occurs as a white, odorless, crystalline powder, or free-flowing granules. It has a sweet taste, approximately as sweet as glucose and half as sweet as sucrose, and imparts a cooling sensation in the mouth. Microscopically, it appears as orthorhombic needles when crystallized from alcohol. Mannitol shows polymorphism.⁽¹⁶⁾

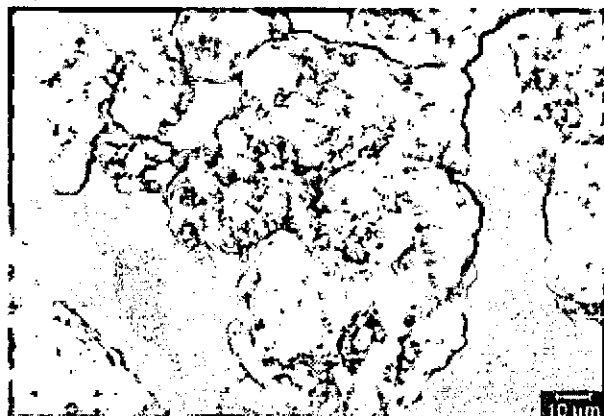
9 Pharmacopeial Specifications

See Table I. *See also* Section 18.

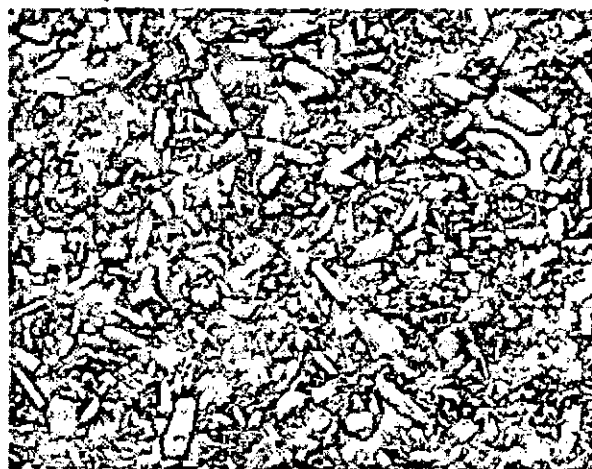
SEM 1: Excipient: mannitol; manufacturer: Merck; magnification: 50 $\times$; voltage: 3.5 kV.



SEM 2: Excipient: mannitol; manufacturer: Merck; magnification: 500 $\times$; voltage: 3.5 kV.



SEM 3: Excipient: mannitol powder; manufacturer: SPI Polyols Inc.; lot no: 3140G8; magnification: 100 $\times$.



SEM 4: Excipient: mannitol granular; manufacturer: SPI Polyols Inc.; lot no: 2034F8; magnification: 100 $\times$.



10 Typical Properties

Compressibility *see* Figure 1.

Density (bulk)

0.430 g/cm³ for powder;

0.7 g/cm³ for granules.

Density (tapped)

0.734 g/cm³ for powder;

0.8 g/cm³ for granules.

Density (true) 1.514 g/cm³

Dissociation constant pK_a = 13.5 at 18 °C

Flash point <150 °C

Flowability Powder is cohesive, granules are free flowing.

Heat of combustion 16.57 kJ/g (3.96 kcal/g)

Heat of solution -120.9 J/g (-28.9 cal/g) at 25 °C

Melting point 166–168 °C

Moisture content *see* Figure 2.

NIR spectra *see* Figure 3.

Osmolarity A 5.07% w/v aqueous solution is isoosmotic with serum.

Particle size distribution

Pearlitol 300 DC: maximum of 0.1% greater than 500 μm and minimum of 90% greater than 200 μm in size;