

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creacion

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00010-0000

Fecha: 2013-01-18 16:39:51

Tra: 11 PATENTEIYII

Act: 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 25

Referencia: Expediente No. 10.001.093

Solicitud de Patente de Invención titulada: Solicitud de Patente de Invención titulada: "Una solución tópica no acuosa novedosa de diclofenaco y el proceso para la preparación de la misma"

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 442

DEL 23 DE OCTUBRE DE 2012, OFICIO NO. 18565 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Menciona su Despacho que:

"El término "aproximadamente" que se encuentra a lo largo del capítulo reivindicatorio no

es conciso y no delimita de manera clara la materia que se desea proteger.

El término "cantidad efectiva", de la reivindicación 1, es muy general y puede comprender cantidades que no se encuentran reveladas en la descripción,

El término "alcohol de cadena inferior", "humectante" y "mejorador de la penetración" son muy generales y pueden comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción."

1.2 Oposición

Con relación a la oposición su Despacho menciona que:

"De los argumentos de Lafrancol, queda claro que no se relacionan directamente con el objeto de la presente solicitud, ya que se limitan a presentar la existencia del diclofenaco y ciertas composiciones, de las cuales ninguna es tópica. De otra parte, el documento D1 si enseña composiciones tópicas de diclofenaco no acuosas, no grasosas, de baja viscosidad con una buena penetración del activo, que al ser comparadas con lo reivindicado, si afectan la patentabilidad de las composiciones que se pretenden proteger.

En conclusión, el documento adjuntado por Procaps es relevante para afectar la patentabilidad de la materia reclamado y los argumentos de Lafrancol no son relevantes para el análisis de la presente solicitud."

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 16 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos WO 2007018768 (D1) afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

"La reivindicación 1 de la presente solicitud se relaciona con una composición que contiene una sal de diclofenaco, 10-30% de un alcohol, PPG o PEG.

Comparación de las características esenciales

Característica esencial	DI
Diclofenaco	Diclofenaco 1.5%
10 - 30% de un etanol	11.79 % etanol
PPG o PEG	11.2 % propilenglicol
Opcionalmente humectante, mejorador penetración	Ácido oleico

Comparando elemento por elemento, las características esenciales de las composición de las reivindicaciones 1-16 ya fueron revelados en DI, afectando la novedad de la presente solicitud”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las objeciones presentadas por su Despacho en relación con el capítulo reivindicatorio el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio el cual es más limitado.

Adicionalmente la palabra "aproximadamente" se ha eliminado del texto de acuerdo con lo solicitado.

En relación con el término "cantidad efectiva" esta se ha redefinido como "cantidad terapéuticamente efectiva". El rango preferido se encuentra claramente definido en la reivindicación 2.

El término "alcohol de cadena inferior" se define de manera clara en la reivindicación 4 donde se dice que corresponde a una longitud de 2 a 5 átomos de carbono.

Con relación a las expresión "mejorador de la penetración", este compuesto es opcional en las formulación de la presente solicitud pero de todas formas se define en las reivindicación

7. En referencia al término "humectante" el solicitante ha decidido limitar la reivindicación 1 modificando el término humectante por su definición en la reivindicación 9.

En relación con el soporte de la solicitud, el solicitante desea manifestar que existe una notoria diferencia entre las viscosidades de las formulaciones farmacéuticas de la anterioridad y las viscosidades de las formulaciones de la presente invención tal y como se explicó en la respuesta a la oposición de Procaps:

"Estas composiciones incluyen un porcentaje muy alto de PEG (indicado como Qs. Hasta completar el volumen final de la formulación) y por lo tanto la viscosidad de estas formulaciones nunca puede estar en el rango reivindicado por la reivindicación 13 de la presente solicitud (es decir, 10 – 50 CPS)."

y, además se dijo que:

"La viscosidad de la formulación farmacéutica se determina mediante los ingredientes y sus contenidos detallados. Por lo tanto, de acuerdo con la formulación de control 2 y 3 en la WO2007016766A, nosotros podemos obtener fácilmente los datos de viscosidad. El resumen de los datos es como sigue:

Serie No.	Formulación							
	DMSO	Propilenglicol	Glicerol	Etanol	Diclofenaco sodio	Ácido oleico	PEG 300	Viscosidad (cps)
Control 2	0,0	11,2	11,2	11,79	1,5	5,0	Qs.	57,4
Control 3	0,0	11,2	11,2	11,79	1,5	10,0	Qs.	57,8

Con base en los anteriores resultados, la viscosidad del control 2 y el control 3 está por fuera del rango de viscosidad de la formulación de la presente invención (10~50 cps). Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 cuya solución técnica es diferente de la del control 2 y 3, posee novedad."

En vista de que el solicitante desea ratificar esta importante afirmación desea presentar una

declaración juramentada del inventor en la cual se certifica este importante hecho,

Como resumen de la esencia de la invención se puede mencionar que tal como se menciona en la descripción, era de conocimiento general en el campo de acción de la presente invención al momento de presentar la solicitud en comento que es necesaria cierta cantidad de agua como ayuda de hidratación para lograr una penetración transdérmica deseada. Es decir, la persona medianamente versada en la materia sabría que excluir el agua daría como resultado la disminución de la penetración del fármaco.

En sentido opuesto a tal conocimiento, el solicitante efectuó una experimentación exhaustiva (múltiples estudios de bioequivalencia (BE, por sus siglas en inglés) en personas voluntarias) comparando la penetración transdérmica de las formulaciones que contienen agua contra las formulaciones no acuosas de la presente solicitud. Tal como lo confirmaron los resultados de éste investigación exhaustiva, las actuales formulaciones, de manera sorprendente, lograron un drástico mejoramiento de dicha penetración transdérmica del fármaco en ausencia de agua.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante considera que las actuales formulaciones de las sales de diclofenaco suministran una penetración transdérmica excelente en donde dos de los ingredientes esenciales son:

- a) el alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración/solubilizante en aproximadamente 10 a 30 % v/v de la formulación (< 10 % no es suficiente y > 30 % no es necesario / se evita) y
- b) el sistema solvente (propilenglicol/glicofurol o mezclas de los mismos) desprovisto de agua.

(Es muy importante mencionar que el sistema solvente de la presente invención es propilenglicol o glicofurol o una combinación de los mismos. Éste no incluye PEG tal como se refleja en la tabla bajo el argumento de novedad (mas adelante). El glicofurol es poli (etilenglicol) tetrahidrofurfuril éter y varía significativamente del PEG 300 utilizado en D1. Copia de las páginas relevantes para estos ingredientes del "Handbook of Pharmaceutical Excipients" se anexa junto con este escrito como Anexos A1 y Anexo A2. Se puede apreciar de manera fácil que además de la diferencia en estructura química de ambos compuestos, posee características drásticamente diferentes. El glicofurol tiene una viscosidad de 8 - 18

Cps mientras que el PEG 300 utilizado en D1 tiene viscosidad de 80 - 105 Cps).

El solicitante considera que la formulación de la presente invención utiliza una proporción cuidadosa de alcohol de cadena inferior (10-30%) la cual en combinación sinérgica con el sistema solvente no acuoso de la presente invención, proporciona un mejoramiento drástico en la penetración del fármaco aún en ausencia de cualquier mejorador de la penetración adicional. (Ver tablas 1, 3 y 5 de la presente solicitud que describe los resultados para la formulación 1 y la formulación 11 que no incluye ningún mejorador de la penetración adicional tal como ácido oleico). Es bien conocido en la técnica que el dimetil sulfóxido (DMSO) es un mejorador potente de la penetración y mejora de esta manera la penetración tópica de los fármacos. El solicitante considera además que el dimetil sulfóxido es conocido como un irritante primario de la piel originando enrojecimiento, picazón y sensación de quemado produciendo así efectos tóxicos locales. Una referencia relevante que describe tal propiedad del dimetil sulfóxido se anexa junto con este escrito como anexo B.

El solicitante desea ahora resumir las enseñanzas de la citada referencia D1, WO 2007/016766. (Singh et al.) El documento citado se relaciona con la formulación transdérmica para el suministro de al menos un agente activo en donde:

- a) un primer compuesto que comprende un sulfóxido orgánico, y
- b) un segundo compuesto seleccionado de un ácido graso, un éster de ácido graso, un compuesto relacionado con azona y mezclas de los mismos,

Son los ingredientes esenciales de las formulaciones descritas allí.

D1 enseña que el sulfóxido orgánico y el compuesto que es un ácido graso, éster de ácido graso, un compuesto relacionado con azona son esenciales para lograr el flujo mejorado del fármaco y continua suministrando evidencia (en la página No. 52, Tabla 2, renglones 11 a 14 de B1) para sugerir que el solvente tal como el etanol juega un papel en el mejoramiento de la penetración. Por lo tanto, la simple presencia de etanol en los ingredientes esenciales en la formulación enseñada por Singh et al no tiene ninguna consecuencia.

Se debe apreciar que el solicitante, siendo consiente del efecto irritante del dimetil sulfóxido

para la piel y el efecto deshidratante para la piel de la alta proporción de alcohol, intentaría evitar el uso de dimetil sulfóxido e identificaría la cantidad mínima de alcohol que suministre un mejoramiento significativo en la penetración transdérmica. De acuerdo con esto, el solicitante inicio experimentos con una cantidad de alcohol tan baja como el 3% y continuó incrementando la misma hasta que se observó un mejoramiento significativo en la penetración del fármaco. Como se evidencia de los estudios BE presentados en las tablas 6, 7 y 8 de la solicitud, la dicha cantidad deseada de alcohol se encontró que estaba en el rango del 10 al 30%, y preferiblemente del 10%. Además, el solicitante considera que la formulación de la presente invención no contiene los ingredientes esenciales del citado documento tal como el sulfóxido orgánico (DMSO), ácido graso o éster de ácido graso o un compuesto relacionado con azona como prerequisite para suministrar la penetración efectiva de la sal de diclofenaco.

En vista de la explicación anterior, es claro que si una persona que se esfuerza para lograr una penetración transdérmica mejorada de sal de diclofenaco, adopta las enseñanzas de la citada referencia D1, las formulaciones resultantes de sal de diclofenaco tendrán:

- a) el dicho mejorador de la penetración DMSO desde aproximadamente 25% a 90% P / P,
- b) el mejorador de la penetración adicional azona / ácido oleico desde aproximadamente 1% a 10 % P/P.
- c) polietilenglicol 300 en una proporción de 1 % aproximadamente 80 % P/P.

Como contraste a lo anterior la presente invención:

- a) no utiliza el mejorador clave de la citada referencia D1. En su lugar utiliza una proporción cuidadosa de nunca mas del 30 % y preferiblemente 10 % de alcohol de cadena baja como mejorador de la penetración, y
- b) y utiliza un mejorador de la penetración adicional como un ingrediente opcional,
- c) no utiliza el solvente altamente viscoso PEG 300,

y de manera aún más sorprendente esto da como resultado una penetración transdérmica significativamente mejorada de la sal de diclofenaco.

De acuerdo con esto las presentes formulaciones al utilizar la proporción cuidadosa de

alcohol de cadena baja en la combinación sinérgica con el sistema solvente no acuoso, no solo logran una excelente penetración transdérmica aún en ausencia de mejoradores de la penetración potentes y adicionales, sino que también son de naturaleza no deshidratante; y no utilizan un ingrediente de alta viscosidad tal como el PEG 300 para la adherencia adecuada de la formulación a la piel.

Como se mencionó anteriormente, en razón a que las formulaciones enseñadas por la citada referencia D1 estarían desprovistas de estas características esenciales de la presente formulación, es claro que la invención de la presente solicitud no se podría derivar y no sería obvia a partir de las enseñanzas de la citada referencia D1.

2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

El solicitante considera que se requiere analizar el documento D1 para identificar si todos los ingredientes esenciales se describen en la técnica anterior en el contexto de la invención de la presente solicitud de patente.

El citado documento de la anterioridad D1 se debe leer en el contexto de la invención descrita y reivindicada en la presente solicitud de patente.

El citado documento D1 (WO 2007/016766) se relaciona con la formulación transdérmica para el suministro de al menos un agente activo.

El documento D1 en la página 2 renglones 1 a 4 menciona que: *“un ejemplo de una*

formulación transdérmica comercializada se describe en la patente estadounidense 4, 575, 515 (Sandborn). Sandborn enseña una formulación que incluye una medicina y dimetil sulfóxido (DMSO), y que supuestamente permite la penetración rápida y profunda de la medicina en el tejido subyacente".

El objeto de la invención tal como se da de manera explícita en la página 2, renglones 11 a 13 de D1 establece: *"Es otro objeto de la presente invención suministrar una formulación transdérmica que tenga propiedades de flujo mejoradas a través de la piel comparadas con la formulación transdérmica enseñada por Sandborn"*

De acuerdo con lo anterior, la invención de D1 se centra en mejorar las propiedades de flujo transdérmico utilizando un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste de un éster de ácido graso, un ácido graso, un compuesto relacionado con azona y mezclas de los mismos.

Una lectura completa de la especificación que incluya los ejemplos de las reivindicaciones indica de manera clara que la mejora sobre la invención de Sandborn es completa en razón de la combinación de DMSO y ácido oleico (por favor, revisar la figura dada en el resumen y los resultados dados en las tablas 1 - 2 y la figura 1).

D1 enseña que el sulfóxido orgánico y el compuesto que es un ácido graso, éster de ácido graso, un compuesto relacionado con azona, son esenciales para lograr el flujo mejorado y un solvente tal como etanol juega un papel en el mejoramiento. Por lo tanto la simple presencia de etanol sin los ingredientes esenciales no tiene ninguna consecuencia de acuerdo con el documento D1 (por favor, ver página 3, renglones 25 - 26, página 4, renglones 1 - 11).

El examinador en IPRP (Internation Preliminary Report on Patentability) se ha referido a la tabla 1 de la página 51 de la citada referencia D1 que describe formulaciones transdérmica no acuosa que comprenden diclofenaco sodio, etanol, propilenglicol y ácido oleico.

Table 1

Formulation	Composition (% w/v)						
	DMSO	Propylene Glycol	Glycerine	Ethanol	Diclofenac Na	Oleic Acid	PEG 300
Control 1	45.5	11.2	11.2	11.79	1.5	0.0	qs
Control 2	0.0	11.2	11.2	11.79	1.5	5.0	qs
Control 3	0.0	11.2	11.2	11.79	1.5	10.0	qs
A	45.5	11.2	11.2	11.79	1.5	5.0	qs
B	45.5	11.2	11.2	11.79	1.5	10.0	qs

La tabla 1 indica que los ingredientes esenciales son DMSO, propilenglicol, glicerina, etanol, ácido oleico y PEG 300; o DMSO, propilenglicol, glicerina, etanol y PEG 300; o propilenglicol, glicerina, etanol, ácido oleico y PEG 300.

Se considera por parte del solicitante que las formulaciones de la invención en la presente solicitud no contienen los ingredientes esenciales tales como el ácido graso / éster de ácido graso tal como ácido oleico, ni contienen DMSO, glicerina, PEG 300 para lograr la penetración deseada (por favor referirse a la formulación No. 1 y 11 en la especificación de la presente solicitud de patente reproducida adelante para una rápida referencia). La comparación de los ingredientes esenciales de la formulación de D1 y los ingredientes esenciales de las formulaciones 1 y 11 de la presente solicitud de patente indican de manera clara que las formulaciones 1 y 11 en la presente solicitud no poseen los ingredientes esenciales adicionales.

De manera similar, la formulación No. 2 y la formulación No. 9 contienen 2 % de ácido oleico pero no contienen los otros ingredientes esenciales tales como DMSO, glicerina, Azona, PEG 300 tal como en la tabla 1 de D1.

Formulación	Formulaciones de la presente solicitud sin DMSO, glicerina, ácido oleico, Azona y PEG 300 (% P/V)								
	DMSO	propilenglicol	glicerina	etanol	sal DEA de diclofenaco	ácido oleico	Azona	PEG 300	Otros ingredientes
1	-	c.s.	-	10	2,32	-	-	-	metil salicilato (20); mentol (10)
11	-	c.s.	-	10	2,32	-	-	-	-

Formulación	Formulaciones de la presente solicitud que cponiene opcionalmente ácido oleico pero sin DMSO, glicerina, Azona y PEG 300 (% P/V)								
	DMSO	propilenglicol	glicerina	etanol	sal DEA de diclofenaco	ácido oleico	Azona	PEG 300	Otros ingredientes
2	-	c.s.	-	10	2,32	2,0	-	-	-
9	-	c.s.	-	20	2,32	2,0	-	-	-

Una comparación ingrediente por ingrediente de la formulación de D1 y la formulación de la presente solicitud da como resultado que no son idénticas en términos de sus ingredientes esenciales. Se reitera que las formulaciones 1 y 11 de la invención en la presente solicitud de patente están desprovistas de ácido oleico y de cualquiera de los otros ingredientes esenciales necesarios para la penetración del ingrediente farmacéutico activo, a saber, la sal de diclofenaco. De manera similar cuando el ácido oleico esta presente de manera opcional, los otros ingredientes esenciales tales como el DMSO, glicerina, Azona y PEG 300 están ausentes.

El solicitante considera que es claro de la anteior explicación que los ingredientes de las formulaciones cubiertas por D1 son completamente diferentes de los descritos en la presente solicitud. Por lo tanto, la novedad de la presente invención no puede estar afectada por las divulgaciones de D1.

De manera más específica, la reivindicación 1 de la presente solicitud esta soportada por la especificación en cuanto a los ingredientes y sus porcentajes de las composiciones y son completamente diferentes de aquellos divulgados por D1.

La reivindicación 1 se diferencia, además, del documento D1 al evitar completamente el uso del potente mejorador de la penetración DMSO (sulfóxido orgánico) y el solvente altamente viscoso PEG 300.

Por lo tanto el solicitante considera que la novedad de la presente invención no se puede ver afectada por las divulgaciones hechas por el documento D1.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento D1.

En relación con el nivel inventivo es pertinente anotar que los resultados de las formulaciones se demostraron en la tabla 1 (discutidos anteriormente) se reportan en la tabla 2 de la página 52 de la referencia D1.

Table 2

Formulation	Flux @24hrs (µg/hr/cm ²)	Flux @ 48hrs (µg/hr/cm ²)
Control 1	0.003	0.004
Control 2	0.03	0.07
Control 3	0.08	0.11
A	0.07	0.39
B	0.14	0.87

El solicitante considera que las siguientes son las enseñanzas derivadas de las tablas 1 y 2:

- En el control 1 que solo tiene DMSO y no ácido oleico, el flujo es pobre.
- En el control 2 que solo tiene ácido oleico pero no DMSO, el flujo es pobre.
- En el control 3 que tiene mayor cantidad de ácido oleico comparado con el control 2 pero no tiene DMSO, el flujo es pobre.

- En los controles 1 - 3 que tienen un sistema solvente común de propilgenglicol, glicerina, etanol, PEG para diclofenaco pero solo con DMSO o ácido oleico, el flujo es pobre enseñando de manera clara que el sistema solvente no juega ningún papel en la disolución del activo.
- En las muestras A y B con el mismo sistema solvente como en los controles 1 - 3 pero que contiene DMSO y ácido oleico se observa un incremento significativo en el flujo pero requiere 45,5 % P/V de DMSO y 10% P/V de ácido oleico para mostrar grandes cambios en el flujo.
- Como se puede ver de las formulaciones de los controles 2 y 3 descritas en D1, el DMSO se describe, eventualmente, de manera esencial para mejorar la penetración transdérmica del fármaco de acuerdo con las enseñanzas de D1. Por lo tanto los controles 2 y 3 sirven como controles negativos en la técnica anterior. De acuerdo con esto, las enseñanzas de la técnica anterior se alejan del desarrollo de una formulación similar al excluir DMSO y al utilizar una base diferente de la formulación.

D1 demuestra y enseña de manera clara que los simples sistemas de solventes con etanol y sal de diclofenaco no producen la penetración deseada.

Sin embargo el DMSO (al menos el 45,5%) con ácido oleico (10%) actúa sinérgicamente para producir la penetración deseada.

Con base en las enseñanzas de D1, una persona experta en la técnica estaría desanimada de considerar formulaciones sin la suficiente cantidad de sulfóxidos orgánicos (DMSO) en combinación con la cantidad suficiente de ácido graso/ésteres de ácido graso (ácido oleico) para lograr la penetración requerida de la sal de diclofenaco.

En oposición a dichas enseñanzas la presente invención logra alta penetración de sal de diclofenaco utilizando la formulación en la cual no hay DMSO ni combinaciones de DMSO y ácido oleico. Esta es la característica contrastante clave de la invención al comparar la presente invención con D1. La invención en la presente solicitud de patente ha tomado una ruta que resulta totalmente carente de motivación por las enseñanzas de D1.

Aún mas, el solicitante también ha mostrado la penetración mejorada del fármaco mediante las formulaciones de la presente invención cuando se compara con las formulaciones que

contienen un mejorador potencial de la penetración como DMSO (ver table 2 de la presente solicitud).

La elección cuidadosa de la combinación del sistema solvente no acuoso que comprende 10 - 30 % v/v de alcohol de cadena inferior con propilenglicol, glicofurol o mezclas de los mismos, suministra de manera muy sorprendente la penetración deseada de la sal de diclofenaco la cual no se había contemplado por ninguna técnica anterior ni es derivable de ninguna técnica anterior incluyendo el documento D1. Además, la invención demuestra que el ácido oleico se utiliza en este sistema de solvente novedoso e inventivo (aún sin el uso de DMSO que es un conocido irritante de la piel), es posible suministrar efectivamente la sal de diclofenaco.

El nivel inventivo de la presente invención, teniendo en cuenta el documento D1 se establece claramente en vista de los anteriores resultados técnicos. Además, las formulaciones inventivas evitan el uso del conocido irritante para la piel DMSO que es otro avance técnico significativo sobre la técnica anterior.

Las reivindicaciones 3, 6 y 7 son dependientes de la reivindicación 1 que ha mostrado por tener nivel inventivo frente al documento D1. Ellas reivindican modalidades específicas de la reivindicación 1. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención no se afecta por la citada referencia D1.

El solicitante, por lo tanto, considera de la anterior explicación que las formulaciones sinérgicas de la presente invención evitan el uso de un mejorador de la penetración clave - DMSO- y/o el ácido oleico de la citada referencia D1 y logra aún la alta penetración de sal de diclofenaco.

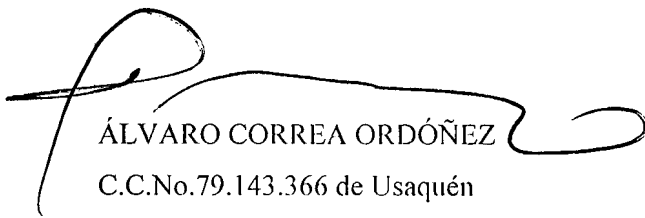
En vista de lo anterior el solicitante considera que se debe reconsiderar la posición de su despacho frente a la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, en vista de que se ha demostrado que ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud se ven afectados por las divulgaciones del documento D1.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que patentes en Sur África, Ucrania, y la región OAPI, equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. También se ha recibido comunicación por parte de la oficina de patentes euroasiática de la concesión de dicha patente. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad y nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Declaración juramentada (Affidavit)
 Anexos A1, A2 y B en medio magnético
 Recibo reivindicaciones adicionales a la 10

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco; aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; en donde el disolvente se utiliza en una cantidad hasta completar el 100% del volumen de la composición; en donde dicha composición tiene una viscosidad en el rango de 10 a 50 cps;

opcionalmente un humectante que se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente se selecciona de glicerol y/o urea, solos o en combinación con los mismos, y opcionalmente un mejorador

de la penetración adicional en donde dicho mejorador de la penetración adicional se selecciona de ácidos grasos de cadena larga saturada e insaturada, ésteres de los mismos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos por alquilo, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato isopropilo, N-metilpirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil- pirrolidona, solos o en combinación con los mismos.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco está en el rango de 1.16% a 5% P/V, preferiblemente 1.16% a 2.32% p/v.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco es preferiblemente sal dietilamina de diclofenaco.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior tienen longitud de cadena de carbono de C₂ a C₅, preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol y más preferiblemente etanol.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior preferiblemente está en el rango de 10% a 20% v/v.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende opcionalmente un antioxidante, preferiblemente seleccionado de monotioglicerol y tocoferol.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho mejorador de la penetración adicional se utiliza en cantidad de 1 a 5 % p/v.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho humectante se utiliza en una cantidad de 2% a 5% p/v.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se caracteriza por tener penetración efectiva de diclofenaco en las partes afectadas del cuerpo sin irritar, sin deshidratar o sin dejar una película grasosa en la piel de un mamífero cuando la solución se aplica tópicamente.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

a) preparar una solución de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;

b) preparar una solución del mejorador de la penetración y solubilizante;

c) opcionalmente agregar un mejorador de la penetración adicional en la solución resultante de la etapa (b);

d) agregar, bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a);

e) opcionalmente agregar un humectante a la solución resultante de la etapa (d); y

f) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende adicionalmente uno o más contrairritantes.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho contrairritante se selecciona del grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, eucalipto, plastificantes de mostaza y aceite de turpentina y más preferiblemente se selecciona de salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor, solos o en combinación con los mismos.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:
 - a) preparar una solución de cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;
 - b) preparar una solución de contrairritante en el mejorador de la penetración y solubilizante;

c) opcionalmente disolver el mejorador adicional de la penetración y antioxidante en la solución obtenida en la etapa (b);

d) agregar bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de diclofenaco en disolvente para obtener la solución homogénea transparente clara; y

e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

RAC/BOGDMS-#1348578-VI-P2009_000271-NUEVO_CAPÍTULO_REIVINDICATORIO.DOCX

AFFIDAVIT

I hereby certify that the viscosities of the formulations of the present invention do not correspond to the viscosities of the prior art document WO2007016766A and then the viscosities of the present application are novel and inventive in front of the cited prior art document, as follows:

The viscosity of pharmaceutical formulation is determined by the ingredients and their detailed contents. Therefore, according to the formulation of Control 2 and 3 in WO 2007016766A, we can readily obtain their viscosity data. Summary of the data is as follows:

Serial No.	Formulation							
	DMSO	Propylene glycol	Glycerol	Ethanol	diclofenac sodium	Oleic acid	PEG 300	viscosity (cps)
Control2	0.0	11.2	11.2	11.79	1.5	5.0	qs.	57.4
Control3	0.0	11.2	11.2	11.79	1.5	10.0	qs.	57.8

Based on the above results, the viscosity of both, Control 2 and 3, are outside the viscosity range of the formulation of our invention (10 – 50cps). Therefore, the new Claim 1, of which technical solution is different from the compositions of (Control 2 and 3), and possesses novelty / inventiveness.

We have also obtained the viscosity data of Formulation No. 2, 9 and 10 in the present invention, and the data are as follows:

Formulation	Viscosity (Cps)
No. 2	41.7
No. 9	18.1
No. 10	10.35

According to the above table, the viscosity of all these formulation fall within the viscosity range of 10 – 50cps. Therefore, the embodiments of the previous disclosure of the present invention could be adopted to demonstrate that the technical solution in new Claim 1 has significantly enhanced transdermal penetration.

In other words, unlike the compositions (control 2 or 3) in table 1 of WO 2007016766A, the inventors of present invention were able to achieve good transdermal penetration even after excluding a known penetration enhancer DMSO resulting in a non-irritant transdermal formulation with enhanced therapeutic efficacy.

The inventor,



(Signature)

Kelan R. Patel

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020	Fecha: 2020/01/18/ AAAA MM DD	Recorrido: 03	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	10-1093	10	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
☒	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones: Folio 24 anexan CD contiene un total de 3 archivos: 3 en formato PDF, los cuales fueron procesados
--

1 Nonproprietary Names

None adopted.

2 Synonyms

Glycofurol 75; tetraglycol; α -(tetrahydrofuranyl)- ω -hydroxy-poly(oxyethylene); tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether; THFP.

Note: tetraglycol is also used as a synonym for tetrahydrofurfuryl alcohol.

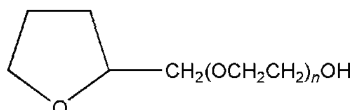
3 Chemical Name and CAS Registry Number

α -[(Tetrahydro-2-furanyl)methyl]- ω -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethanediyl) [31692-85-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_9H_{18}O_4$ (average) 190.24 (average)

5 Structural Formula



Glycofurol 75; $n = 1-2$

6 Functional Category

Penetration agent; solvent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Glycofurol is used as a solvent in parenteral products for intravenous or intramuscular injection in concentrations up to 50% v/v.⁽¹⁻⁵⁾ It has also been investigated, mainly in animal studies, for use as a penetration enhancer and solvent in topical⁽⁶⁾ and intranasal formulations.⁽⁷⁻¹¹⁾ *Glycofurol* has also been used at 20% v/v concentration in a rectal formulation.⁽¹²⁾

8 Description

Glycofurol is a clear, colorless, almost odorless liquid, with a bitter taste; it produces a warm sensation on the tongue.

9 Pharmacopeial Specifications

10 Typical Properties

Boiling point 80–100°C for *Glycofurol* 75

Density 1.070–1.090 g/cm³ at 20°C

Hydroxyl value 300–400

Moisture content 0.2–5% at ambient temperature and 30% relative humidity.

Refractive index $n_D^{40} = 1.4545$

Solubility see Table I.

Table I: Solubility of glycofurol.

Solvent	Solubility at 20°C
Arachis oil	Immiscible
Castor oil	Miscible ^(a)
Ethanol (95%)	Miscible in all proportions
Glycerin	Miscible in all proportions
Isopropyl ether	Immiscible
Petroleum ether	Immiscible
Polyethylene glycol 400	Miscible in all proportions
Propan-2-ol	Miscible in all proportions
Propylene glycol	Miscible in all proportions
Water	Miscible in all proportions ^(a)

(a) Cloudiness may occur.

Viscosity (dynamic) 8–18 mPa s (8–18 cP) at 20°C for *Glycofurol* 75.

11 Stability and Storage Conditions

Stable if stored under nitrogen in a well-closed container protected from light, in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Incompatible with oxidizing agents.

13 Method of Manufacture

Glycofurol is prepared by the reaction of tetrahydrofurfuryl alcohol with ethylene oxide (followed by a special purification process in the case of *Glycofurol* 75).

14 Safety

Glycofurol is mainly used as a solvent in parenteral pharmaceutical formulations and is generally regarded as a relatively nontoxic and nonirritant material at the levels used as a pharmaceutical excipient. *Glycofurol* can be irritant when used undiluted; its tolerability is approximately the same as propylene glycol.^(1,2)

Glycofurol may have an effect on liver function and may have a low potential for interaction with hepatotoxins or those materials undergoing extensive hepatic metabolism.⁽⁴⁾

LD₅₀ (mouse, IV): 3.5 mL/kg^(1,2)

15 Handling Precautions

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

16 Regulatory Status

Included in parenteral medicines licensed in Europe.

17 Related Substances

18 Comments

Grades other than *Glycofurol* 75 may contain significant amounts of tetrahydrofurfuryl alcohol and other impurities. *Glycofurol* 75 meets an analytical specification which includes a requirement that the fraction in which $n = 1$ or 2 amounts to a minimum of 95%; see Section 5.

The EINECS number for glycofurol is 227-407-8. The PubChem Compound ID (CID) for glycofurol is 110717.

19 Specific References

- 1 Spiegelberg H *et al.* [A new injectable solvent (glycofurol).] *Arznei-mittelforschung* 1956; 6: 75–77[in German].
- 2 Spiegel AJ, Noseworthy MM. Use of non-aqueous solvents in parenteral products. *J Pharm Sci* 1963; 52: 917–927.
- 3 Ansel J. Solvents and solubilisers in injections. *Pharm Ind* 1965; 27: 781–787.
- 4 Bury RW *et al.* Disposition of intravenous glycofurol: effect of hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(1): 82–84.
- 5 Taubill E *et al.* A new injectable carbamazepine solution: anti-epileptic effects and pharmaceutical properties. *Epilepsy Res* 1990; 7(1): 59–64.
- 6 Lashmar UT *et al.* Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: a histopathological study. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41(2): 118–122.
- 7 Bindseil E *et al.* Morphological examination of rabbit nasal mucosa after exposure to acetylsalicylic acid, glycofurol 75 and ephedrine. *Int J Pharm* 1995; 119(1): 37–46.
- 8 Bechgaard E *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic response after intranasal administration of diazepam to rabbits. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49(8): 747–750.

- 9 Nielson HW *et al.* Intranasal administration of different liquid formulations of bumetanide to rabbits. *Int J Pharm* 2000; 204: 35–41.
- 10 Bagger MA *et al.* Nasal bioavailability of peptide T in rabbits: absorption enhancement by sodium glycocholate and glycofurol. *Eur J Pharm Sci* 2001; 14(1): 69–74.
- 11 Hou H, Siegel RA. Enhanced permeation of diazepam through artificial membranes from supersaturated solutions. *J Pharm Sci* 2006; 95: 896–905.
- 12 Dale O *et al.* Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(2): 156–162.

20 General References

Mottu F *et al.* Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embolic liquids: a review of toxicity data. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000; 54(6): 456–469.

21 Author

PJ Weller.

22 Date of Revision

8 January 2009.

Guar Gum

1 Nonproprietary Names

BP: Guar Galactomannan

PhEur: Guar Galactomannan

USP-NF: Guar Gum

2 Synonyms

E412; *Galactosol*; guar flour; guar galactomannanum; jaguar gum; *Meyprogat*; *Meyprodor*; *Meyprofin*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Galactomannan polysaccharide [9000-30-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$(C_6H_{12}O_6)_n \approx 220\,000$

See Section 5.

5 Structural Formula

Guar gum consists of linear chains of (1→4)-β-D-mannopyranosyl units with α-D-galactopyranosyl units attached by (1→6) linkages. The ratio of D-galactose to D-mannose is between 1:1.4 and 1:2. See also Section 8.

6 Functional Category

Suspending agent; tablet binder; tablet disintegrant; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Guar gum is a galactomannan, commonly used in cosmetics, food products, and pharmaceutical formulations. It has also been

investigated in the preparation of sustained-release matrix tablets in the place of cellulose derivatives such as methylcellulose.⁽¹⁾

In pharmaceuticals, guar gum is used in solid-dosage forms as a binder and disintegrant,^(2–4) see Table I; in oral and topical products as a suspending, thickening, and stabilizing agent; and also as a controlled-release carrier. Guar gum has also been examined for use in colonic drug delivery.^(5–9) Guar-gum-based three-layer matrix tablets have been used experimentally in oral controlled-release formulations.⁽¹⁰⁾

Therapeutically, guar gum has been used as part of the diet of patients with diabetes mellitus.^(11,12) It has also been used as an appetite suppressant, although its use for this purpose, in tablet form, is now banned in the UK;^(12–14) see Section 14.

Table I: Uses of guar gum.

Use	Concentration (%)
Emulsion stabilizer	1
Tablet binder	Up to 10
Thickener for lotions and creams	Up to 2.5

8 Description

The USP32–NF27 describes guar gum as a gum obtained from the ground endosperms of *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. (Fam. Leguminosae). It consists chiefly of a high-molecular-weight hydrocolloidal polysaccharide, composed of galactan and mannan units combined through glycoside linkages, which may be described chemically as a galactomannan. The PhEur 6.3 similarly describes guar galactomannan as being obtained from the seeds of *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. by grinding the endosperms and subsequent partial hydrolysis.

The main components are polysaccharides composed of D-galactose and D-mannose in molecular ratios of 1:1.4 to 1:2. The

- preparation of biodegradable nanoparticles. *J Pharm Sci* 2007; 96(7): 1763–1775.
- 16 Joo MK *et al.* Stereoisomeric effect on reverse thermal gelation of poly(ethylene glycol)/poly(lactide) multiblock copolymer. *Macromolecules* 2007; 40(14): 5111–5115.
 - 17 Jovanovic I *et al.* Preparation of smallest microparticles of poly-D,L-lactide by modified precipitation method: influence of the process parameters. *Microsc Res Tech* 2008; 71(2): 86–92.
 - 18 Cui F *et al.* Preparation and characterization of melittin-loaded poly (DL-lactic acid) or poly (DL-lactic-co-glycolic acid) microspheres made by the double emulsion method. *J Control Rel* 2005; 107(2): 310–319.
 - 19 Martino VP *et al.* Thermal and mechanical characterization of plasticized poly (L-lactide-co-D,L-lactide) films for food packaging. *J Therm Anal Calorim* 2006; 86(3): 707–712.

20 General References

Durect Corporation. *Lactel* Absorbable Polymers. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/bp (accessed 10 March 2009).

Purac Biomaterials. *Purasorb*. <http://www.puracbiomaterials.com> (accessed 10 March 2009).

21 Authors

RT Forbes, M Isreb.

22 Date of Revision

10 March 2009.

Polyethylene Glycol

1 Nonproprietary Names

BP: Macrogols
 JP: Macrogol 400
 Macrogol 1500
 Macrogol 4000
 Macrogol 6000
 Macrogol 20000
 PhEur: Macrogols
 USP-NF: Polyethylene Glycol

2 Synonyms

Carbowax; *Carbowax Sentry*; *Lipoxol*; *Lutrol E*; macrogola; PEG; *Pluriol E*; polyoxyethylene glycol.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

α -Hydro- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl) [25322-68-3]

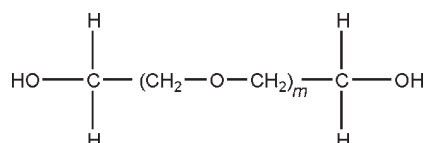
4 Empirical Formula and Molecular Weight

$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ where m represents the average number of oxyethylene groups.

Alternatively, the general formula $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ may be used to represent polyethylene glycol, where n is a number m in the previous formula + 1.

See Table I for the average molecular weights of typical polyethylene glycols. Note that the number that follows PEG indicates the average molecular weight of the polymer.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Ointment base; plasticizer; solvent; suppository base; tablet and capsule lubricant.

Table I: Structural formula and molecular weight of typical polyethylene glycol polymers.

Grade	m	Average molecular weight
PEG 200	4.2	190–210
PEG 300	6.4	285–315
PEG 400	8.7	380–420
PEG 540 (blend)	—	500–600
PEG 600	13.2	570–613
PEG 900	15.3	855–900
PEG 1000	22.3	950–1 050
PEG 1450	32.5	1 300–1 600
PEG 1540	28.0–36.0	1 300–1 600
PEG 2000	40.0–50.0	1 800–2 200
PEG 3000	60.0–75.0	2 700–3 300
PEG 3350	75.7	3 000–3 700
PEG 4000	69.0–84.0	3 000–4 800
PEG 4600	104.1	4 400–4 800
PEG 8000	181.4	7 000–9 000

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Polyethylene glycols (PEGs) are widely used in a variety of pharmaceutical formulations, including parenteral, topical, ophthalmic, oral, and rectal preparations. Polyethylene glycol has been used experimentally in biodegradable polymeric matrices used in controlled-release systems.⁽¹⁾

Polyethylene glycols are stable, hydrophilic substances that are essentially nonirritant to the skin; see Section 14. They do not readily penetrate the skin, although the polyethylene glycols are water-soluble and are easily removed from the skin by washing, making them useful as ointment bases.⁽²⁾ Solid grades are generally employed in topical ointments, with the consistency of the base being adjusted by the addition of liquid grades of polyethylene glycol.

Mixtures of polyethylene glycols can be used as suppository bases,⁽³⁾ for which they have many advantages over fats. For example, the melting point of the suppository can be made higher to withstand exposure to warmer climates; release of the drug is not dependent upon melting point; the physical stability on storage is better; and suppositories are readily miscible with rectal fluids. Polyethylene glycols have the following disadvantages: they are

chemically more reactive than fats; greater care is needed in processing to avoid inelegant contraction holes in the suppositories; the rate of release of water-soluble medications decreases with the increasing molecular weight of the polyethylene glycol; and polyethylene glycols tend to be more irritating to mucous membranes than fats.

Aqueous polyethylene glycol solutions can be used either as suspending agents or to adjust the viscosity and consistency of other suspending vehicles. When used in conjunction with other emulsifiers, polyethylene glycols can act as emulsion stabilizers.

Liquid polyethylene glycols are used as water-miscible solvents for the contents of soft gelatin capsules. However, they may cause hardening of the capsule shell by preferential absorption of moisture from gelatin in the shell.

In concentrations up to approximately 30% v/v, PEG 300 and PEG 400 have been used as the vehicle for parenteral dosage forms.

In solid-dosage formulations, higher-molecular-weight polyethylene glycols can enhance the effectiveness of tablet binders and impart plasticity to granules.⁽⁴⁾ However, they have only limited binding action when used alone, and can prolong disintegration if present in concentrations greater than 5% w/w. When used for thermoplastic granulations,⁽⁵⁻⁷⁾ a mixture of the powdered constituents with 10–15% w/w PEG 6000 is heated to 70–75°C. The mass becomes pastelike and forms granules if stirred while cooling. This technique is useful for the preparation of dosage forms such as lozenges when prolonged disintegration is required.

Polyethylene glycols can also be used to enhance the aqueous solubility or dissolution characteristics of poorly soluble compounds by making solid dispersions with an appropriate polyethylene glycol.⁽⁸⁾ Animal studies have also been performed using polyethylene glycols as solvents for steroids in osmotic pumps.

In film coatings, solid grades of polyethylene glycol can be used alone for the film-coating of tablets or can be useful as hydrophilic polishing materials. Solid grades are also widely used as plasticizers in conjunction with film-forming polymers.⁽⁹⁾ The presence of polyethylene glycols in film coats, especially of liquid grades, tends to increase their water permeability and may reduce protection against low pH in enteric-coating films. Polyethylene glycols are useful as plasticizers in microencapsulated products to avoid rupture of the coating film when the microcapsules are compressed into tablets.

Polyethylene glycol grades with molecular weights of 6000 and above can be used as lubricants, particularly for soluble tablets. The lubricant action is not as good as that of magnesium stearate, and stickiness may develop if the material becomes too warm during compression. An antiadherent effect is also exerted, again subject to the avoidance of overheating.

Polyethylene glycols have been used in the preparation of urethane hydrogels, which are used as controlled-release agents. Polyethylene glycol has also been used in insulin-loaded micro-particles for the oral delivery of insulin;^(10,11) it has been used in inhalation preparations to improve aerosolization;⁽¹²⁾ polyethylene glycol nanoparticles have been used to improve the oral bioavailability of cyclosporine;⁽¹³⁾ it has been used in self-assembled polymeric nanoparticles as a drug carrier;⁽¹⁴⁾ and copolymer networks of polyethylene glycol grafted with poly(methacrylic acid) have been used as bioadhesive controlled drug delivery formulations.⁽¹⁵⁾

8 Description

The USP32–NF27 describes polyethylene glycol as being an addition polymer of ethylene oxide and water. Polyethylene glycol grades 200–600 are liquids; grades 1000 and above are solids at ambient temperatures.

Liquid grades (PEG 200–600) occur as clear, colorless or slightly yellow-colored, viscous liquids. They have a slight but characteristic odor and a bitter, slightly burning taste. PEG 600 can occur as a solid at ambient temperatures.

Solid grades (PEG >1000) are white or off-white in color, and range in consistency from pastes to waxy flakes. They have a faint, sweet odor. Grades of PEG 6000 and above are available as free-flowing milled powders.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

Table II: Pharmacopeial specifications for polyethylene glycol.

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32–NF27
Identification	+	+	—
Characters	—	+	—
Acidity or alkalinity	+	+	—
Appearance of solution	+(a)	+	+
Density	1.110–1.140 ^(b)	—	—
Freezing point	See Table IV	See Table IV	—
Viscosity	—	See Table IV	See Table V
Average molecular weight	See Table III	—	See Table V
pH (5% w/v solution)	See Table III	—	4.5–7.5
Hydroxyl value	—	See Table IV	—
Reducing substances	—	+	—
Residue on ignition	See Table III	—	≤0.1%
Sulfated ash	—	≤0.2%	—
Limit of ethylene glycol and diethylene glycol	≤0.25%	≤0.4%	≤0.25%
Ethylene oxide	—	≤1 ppm	≤10 µg/g
1,4-Dioxane	—	≤10 ppm	≤10 µg/g
Heavy metals	—	≤20 ppm	≤5 µg/g
Water	≤1.0%	≤2.0%	—
Formaldehyde	—	≤30 ppm	—

(a) For PEG 1500, 4000, 6000, 20000.

(b) For PEG 400.

Table III: Specifications from JP XV.

Type of PEG	Average molecular weight	Freezing point (°C)	pH (5% w/v solution)	Residue on ignition
400	380–420	4–8	4.0–7.0	≤0.1%
1500	—	37–41	4.0–7.0	≤0.1%
4000	—	—	—	—
2 600–3 800	53–57	4.0–7.5	≤0.2%	—
6000	—	—	—	—
7 300–9 300	56–61	4.5–7.5	≤0.2%	—
20000	—	—	—	—
15 000–25 000	56–64	4.5–7.5	≤0.2%	—

10 Typical Properties

Density

1.11–1.14 g/cm³ at 25°C for liquid PEGs;

1.15–1.21 g/cm³ at 25°C for solid PEGs.

Flash point

182°C for PEG 200;

213°C for PEG 300;

238°C for PEG 400;

250°C for PEG 600.

Freezing point

<–65°C PEG 200 sets to a glass;

–15 to –8°C for PEG 300;

4–8°C for PEG 400;

15–25°C for PEG 600.

Melting point

37–40°C for PEG 1000;

44–48°C for PEG 1500;

Table IV: Specifications from PhEur 6.0.

Type of PEG	Density (g/cm ³)	Freezing point (°C)	Hydroxyl value	Viscosity (dynamic) [mPa s (cP)]	Viscosity (kinematic) [mm ² /s (cSt)]
300	1.120	—	340–394	80–105	71–94
400	1.120	—	264–300	105–130	94–116
600	1.080	15–25	178–197	15–20	13.9–18.5
1000	1.080	35–40	107–118	22–30	20.4–27.7
1500	1.080	42–48	70–80	34–50	31–46
3000	1.080	50–56	34–42	75–100	69–93
3350	1.080	53–57	30–38	83–120	76–110
4000	1.080	53–59	25–32	110–170	102–158
6000	1.080	55–61	16–22	200–270	185–250
8000	1.080	55–62	12–16	260–510	240–472
20000	1.080	≥ 57	—	2700–3500	2500–3200
35000	1.080	≥ 57	—	11000–14000	10000–13000

Table V: Specification for viscosity of polyethylene glycol of the given nominal molecular weight at 98.9°C ± 0.3°C from the USP32–NF27.

Type of PEG (nominal average molecular weight)	Viscosity (kinematic) [mm ² /s (cSt)]
200	3.9–4.8
300	5.4–6.4
400	6.8–8.0
500	8.3–9.6
600	9.9–11.3
700	11.5–13.0
800	12.5–14.5
900	15.0–17.0
1000	16.0–19.0
1100	18.0–22.0
1200	20.0–24.5
1300	22.0–27.5
1400	24–30
1450	25–32
1500	26–33
1600	28–36
1700	31–39
1800	33–42
1900	35–45
2000	38–49
2100	40–53
2200	43–56
2300	46–60
2400	49–65
2500	51–70
2600	54–74
2700	57–78
2800	60–83
2900	64–88
3000	67–93
3250	73–105
3350	76–110
3500	87–123
3750	99–140
4000	110–158
4250	123–177
4500	140–200
4750	155–228
5000	170–250
5500	206–315
6000	250–390
6500	295–480
7000	350–590
7500	405–735
8000	470–900

40–48°C for PEG 1540;
 45–50°C for PEG 2000;
 48–54°C for PEG 3000;
 50–58°C for PEG 4000;

55–63°C for PEG 6000;

60–63°C for PEG 8000;

60–63°C for PEG 20000.

Moisture content Liquid polyethylene glycols are very hygroscopic, although hygroscopicity decreases with increasing molecular weight. Solid grades, e.g. PEG 4000 and above, are not hygroscopic. See Figures 1, 2, and 3.

Particle size distribution see Figures 4 and 5.

Refractive index

$n_D^{25} = 1.459$ for PEG 200;

$n_D^{25} = 1.463$ for PEG 300;

$n_D^{25} = 1.465$ for PEG 400;

$n_D^{25} = 1.467$ for PEG 600.

Solubility All grades of polyethylene glycol are soluble in water and miscible in all proportions with other polyethylene glycols (after melting, if necessary). Aqueous solutions of higher-molecular-weight grades may form gels. Liquid polyethylene glycols are soluble in acetone, alcohols, benzene, glycerin, and glycols. Solid polyethylene glycols are soluble in acetone, dichloromethane, ethanol (95%), and methanol; they are slightly soluble in aliphatic hydrocarbons and ether, but insoluble in fats, fixed oils, and mineral oil.

Surface tension Approximately 44 mN/m (44 dynes/cm) for liquid polyethylene glycols; approximately 55 mN/m (55 dynes/cm) for 10% w/v aqueous solution of solid polyethylene glycol.

Viscosity (kinematic) see Tables IV, V, and VI.

Table VI: Viscosity of selected polyethylene glycols at 25°C and 99°C.

Type of PEG	Viscosity [mm ² /s (cSt)]	
	25°C	99°C
PEG 200	39.9	4.4
PEG 300	68.8	5.9
PEG 400	90.0	7.4
PEG 600	131	11.0
PEG 1000 solid	19.5	—
PEG 2000 solid	47	—
PEG 4000 solid	180	—
PEG 6000 solid	580	—
PEG 20000 solid	6900	—

11 Stability and Storage Conditions

Polyethylene glycols are chemically stable in air and in solution, although grades with a molecular weight less than 2000 are hygroscopic. Polyethylene glycols do not support microbial growth, and they do not become rancid.

Polyethylene glycols and aqueous polyethylene glycol solutions can be sterilized by autoclaving, filtration, or gamma irradiation.⁽¹⁶⁾

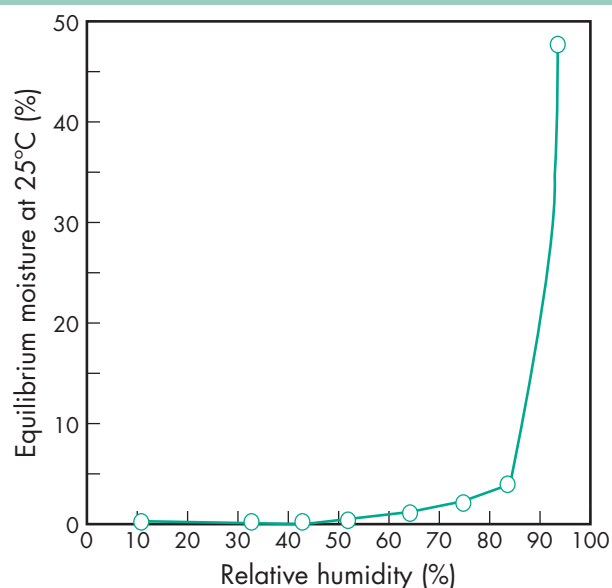


Figure 1: Equilibrium moisture content of PEG 4000 (McKesson, Lot No. B192-8209) at 25°C.

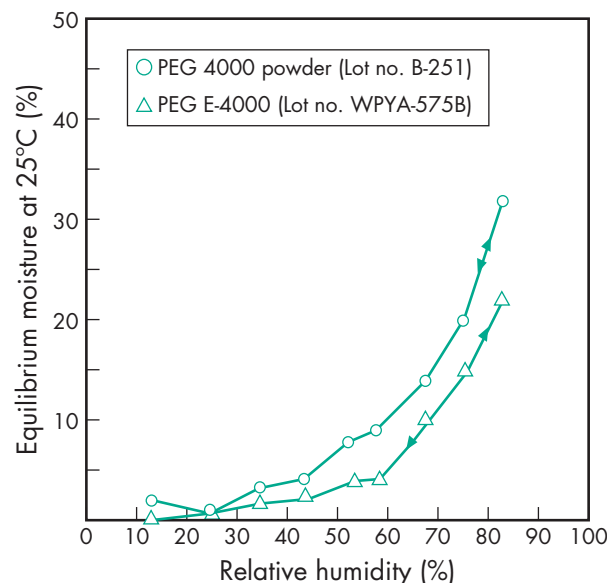


Figure 2: Equilibrium moisture content of PEG 4000 (Dow Chemical Company) and PEG E-4000 (BASF) at 25°C.

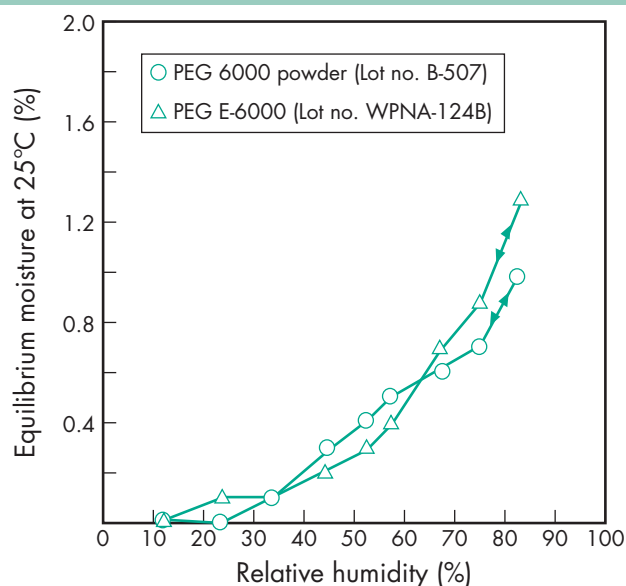


Figure 3: Equilibrium moisture content of PEG 6000 (Dow Chemical Company) and PEG E-6000 (BASF) at 25°C.

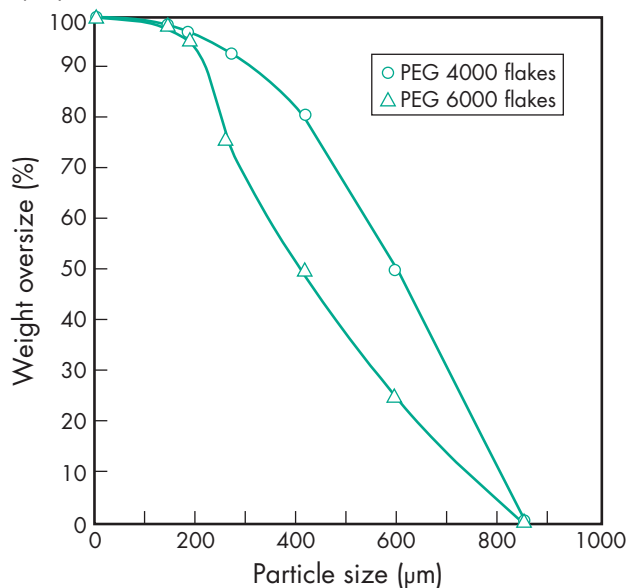


Figure 4: Particle size distribution of PEG 4000 and PEG 6000 flakes.

Sterilization of solid grades by dry heat at 150°C for 1 hour may induce oxidation, darkening, and the formation of acidic degradation products. Ideally, sterilization should be carried out in an inert atmosphere. Oxidation of polyethylene glycols may also be inhibited by the inclusion of a suitable antioxidant.

If heated tanks are used to maintain normally solid polyethylene glycols in a molten state, care must be taken to avoid contamination with iron, which can lead to discoloration. The temperature must be kept to the minimum necessary to ensure fluidity; oxidation may occur if polyethylene glycols are exposed for long periods to temperatures exceeding 50°C. However, storage under nitrogen reduces the possibility of oxidation.

Polyethylene glycols should be stored in well-closed containers in a cool, dry place. Stainless steel, aluminum, glass, or lined steel containers are preferred for the storage of liquid grades.

12 Incompatibilities

The chemical reactivity of polyethylene glycols is mainly confined to the two terminal hydroxyl groups, which can be either esterified or etherified. However, all grades can exhibit some oxidizing activity owing to the presence of peroxide impurities and secondary products formed by autooxidation.

Liquid and solid polyethylene glycol grades may be incompatible with some coloring agents.

The antibacterial activity of certain antibiotics is reduced in polyethylene glycol bases, particularly that of penicillin and bacitracin. The preservative efficacy of the parabens may also be impaired owing to binding with polyethylene glycols.

Physical effects caused by polyethylene glycol bases include softening and liquefaction in mixtures with phenol, tannic acid, and salicylic acid. Discoloration of sulfonamides and dithranol can also occur, and sorbitol may be precipitated from mixtures. Plastics, such as polyethylene, phenolformaldehyde, polyvinyl chloride, and

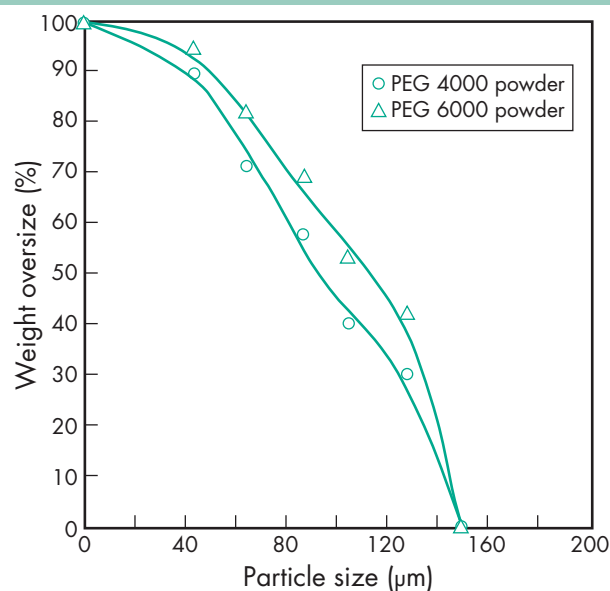


Figure 5: Particle size distribution of PEG 4000 and PEG 6000 powder.

cellulose-ester membranes (in filters) may be softened or dissolved by polyethylene glycols. Migration of polyethylene glycol can occur from tablet film coatings, leading to interaction with core components.

13 Method of Manufacture

Polyethylene glycol polymers are formed by the reaction of ethylene oxide and water under pressure in the presence of a catalyst.

14 Safety

Polyethylene glycols are widely used in a variety of pharmaceutical formulations. Generally, they are regarded as nontoxic and nonirritant materials.^(17–19)

Adverse reactions to polyethylene glycols have been reported, the greatest toxicity being with glycols of low molecular weight. However, the toxicity of glycols is relatively low.

Polyethylene glycols administered topically may cause stinging, especially when applied to mucous membranes. Hypersensitivity reactions to polyethylene glycols applied topically have also been reported, including urticaria and delayed allergic reactions.⁽²⁰⁾

The most serious adverse effects associated with polyethylene glycols are hyperosmolarity, metabolic acidosis, and renal failure following the topical use of polyethylene glycols in burn patients.⁽²¹⁾ Topical preparations containing polyethylene glycols should therefore be used cautiously in patients with renal failure, extensive burns, or open wounds.

Oral administration of large quantities of polyethylene glycols can have a laxative effect. Therapeutically, up to 4 L of an aqueous mixture of electrolytes and high-molecular-weight polyethylene glycol is consumed by patients undergoing bowel cleansing.⁽²²⁾

Liquid polyethylene glycols may be absorbed when taken orally, but the higher-molecular-weight polyethylene glycols are not significantly absorbed from the gastrointestinal tract. Absorbed polyethylene glycol is excreted largely unchanged in the urine, although polyethylene glycols of low molecular weight may be partially metabolized.

The WHO has set an estimated acceptable daily intake of polyethylene glycols at up to 10 mg/kg body-weight.⁽²³⁾

In parenteral products, the maximum recommended concentration of PEG 300 is approximately 30% v/v as hemolytic effects have been observed at concentrations greater than about 40% v/v.

For animal toxicity data, see Table VII.⁽²⁴⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Eye protection is recommended.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (dental preparations; IM and IV injections; ophthalmic preparations; oral capsules, solutions, syrups, and tablets; rectal, 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

Polyoxyethylene alkyl ethers; polyethylene oxide; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene stearates; suppository bases.

18 Comments

Polyethylene glycol 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.

A specification for polyethylene glycol is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽²⁵⁾

19 Specific References

- Mohl S, Winter G. Continuous release of rh-interferon alpha-2a from triglyceride matrices. *J Control Release* 2004; 97(1): 67–78.
- Hadia IA *et al.* Formulation of polyethylene glycol ointment bases suitable for tropical and subtropical climates I. *Acta Pharm Hung* 1989; 59: 137–142.

Table VII: Animal toxicity data (LD₅₀) for various grades of polyethylene glycol.⁽²⁴⁾

PEG grade	LD ₅₀ (g/kg)								
	Guinea pig (oral)	Mouse (IP)	Mouse (IV)	Mouse (oral)	Rabbit (oral)	Rabbit (IV)	Rat (IP)	Rat (IV)	Rat (oral)
PEG 200	—	7.5	—	34	19.9	—	—	—	28.0
PEG 300	19.6	—	—	—	17.3	—	—	—	27.5
PEG 400	15.7	10.0	8.6	28.9	26.8	—	9.7	7.3	—
PEG 600	—	—	—	47	—	—	—	—	38.1
PEG 1000	—	20	—	—	—	—	15.6	—	32
PEG 1500	28.9	—	—	—	28.9	8	17.7	—	44.2
PEG 4000	50.9	—	16	—	76	—	11.6	—	50
PEG 6000	50	—	—	—	—	—	6.8	—	—

- 3 Kellaway IW, Marriott C. Correlations between physical and drug release characteristics of polyethylene glycol suppositories. *J Pharm Sci* 1975; **64**: 1162–1166.
- 4 Wells JI *et al.* Improved wet massed tableting using plasticized binder. *J Pharm Pharmacol* 1982; **34**(Suppl.): 46P.
- 5 Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci* 1971; **60**: 1281–1302.
- 6 Ford JL, Rubinstein MH. Formulation and ageing of tablets prepared from indomethacin–polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Pharm Acta Helv* 1980; **55**: 1–7.
- 7 Vila-Jato JL *et al.* The effect of the molecular weight of polyethylene glycol on the bioavailability of paracetamol–polyethylene glycol solid dispersions. *J Pharm Pharmacol* 1986; **38**: 126–128.
- 8 Miralles MJ *et al.* Combined water-soluble carriers for coprecipitates of tolbutamide. *J Pharm Sci* 1982; **71**: 302–304.
- 9 Okhamafe AO, York P. Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats. *J Pharm Pharmacol* 1982; **34**(Suppl.): 53P.
- 10 Marishita M *et al.* Mucosal insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. *J Control Release* 2004; **97**(1): 67–78.
- 11 Marcel T *et al.* Calcium phosphate-PEG-insulin-casein (CAPIC) particles as oral delivery systems for insulin. *Int J Pharm* 2004; **277**(1–2): 91–97.
- 12 Fiegel J *et al.* Poly(ether-anhydride) dry powder aerosols for sustained drug delivery in the lungs. *J Control Release* 2004; **96**(3): 411–423.
- 13 Jaiswal J *et al.* Preparation of biodegradable cyclosporine nanoparticles by high-pressure emulsion-solvent evaporation process. *J Control Release* 2004; **96**(1): 169–178.
- 14 Jung SW *et al.* Self-assembled polymeric nanoparticles of poly(ethylene glycol) grafted pullulan acetate as a novel drug carrier. *Arch Pharmacol Res* 2004; **27**(5): 562–569.
- 15 Peppas NA. Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery. *Int J Pharm* 2004; **277**(1–2): 11–17.
- 16 Bhalla HL *et al.* Radiation sterilization of polyethylene glycols. *Int J Pharm* 1983; **17**: 351–355.
- 17 Smyth HF *et al.* The toxicology of the polyethylene glycols. *J Am Pharm Assoc (Sci)* 1950; **39**: 349–354.
- 18 Tusing TW *et al.* The chronic dermal toxicity of a series of polyethylene glycols. *J Am Pharm Assoc (Sci)* 1954; **43**: 489–490.
- 19 Smyth HF *et al.* The chronic oral toxicology of the polyethylene glycols. *J Am Pharm Assoc (Sci)* 1955; **44**: 27–30.
- 20 Fisher AA. Immediate and delayed allergic contact reactions to polyethylene glycol. *Contact Dermatitis* 1978; **4**: 135–138.
- 21 Anonymous. Topical PEG in burn ointments. *FDA Drug Bull* 1982; **12**: 25–26.
- 22 Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th edn. London: Pharmaceutical Press, 2009; 2336.
- 23 FAO/WHO. Evaluation of certain food additives. Twenty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980; No. 648.
- 24 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 3001.
- 25 *Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 779.

20 General References

- Buggins T *et al.* The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition. *Adv Drug Del Rev* 2007; **59**: 1482–1503.
- Donovan MD *et al.* Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption. *Pharm Res* 1990; **7**: 863–867.
- 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 3 February 2009).
- Mi YI, Wood J. The application and mechanisms of polyethylene glycol 8000 on stabilizing lactate dehydrogenase during lyophilization. *PDA J Pharm Sci Technol* 2004; **58**(4): 192–202.
- Dow Chemical Company. Technical literature: *Carbowax* and *Carbowax Sentry*, March 2006.
- Van Dam J, Daenens P. Molecular weight identification of polyethylene glycols in pharmaceutical preparations by gel permeation chromatography. *J Pharm Sci* 1993; **82**: 938–941.
- Yamaoka T *et al.* Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *J Pharm Sci* 1994; **83**: 601–606.

21 Author

D Wallick.

22 Date of Revision

3 February 2009.

Polyethylene Oxide

1 Nonproprietary Names

USP-NF: Polyethylene Oxide

2 Synonyms

Polyox; polyoxiante; polyoxirane; polyoxyethylene.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Polyethylene oxide [25322-68-3]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

See Table I.

5 Structural Formula

The USP32–NF27 describes polyethylene oxide as a nonionic homopolymer of ethylene oxide, represented by the formula $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, where n represents the average number of oxyethy-

lene groups. It may contain up to 3% of silicon dioxide or suitable antioxidant.

6 Functional Category

Mucoadhesive; coating agent; tablet binder; thickening agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

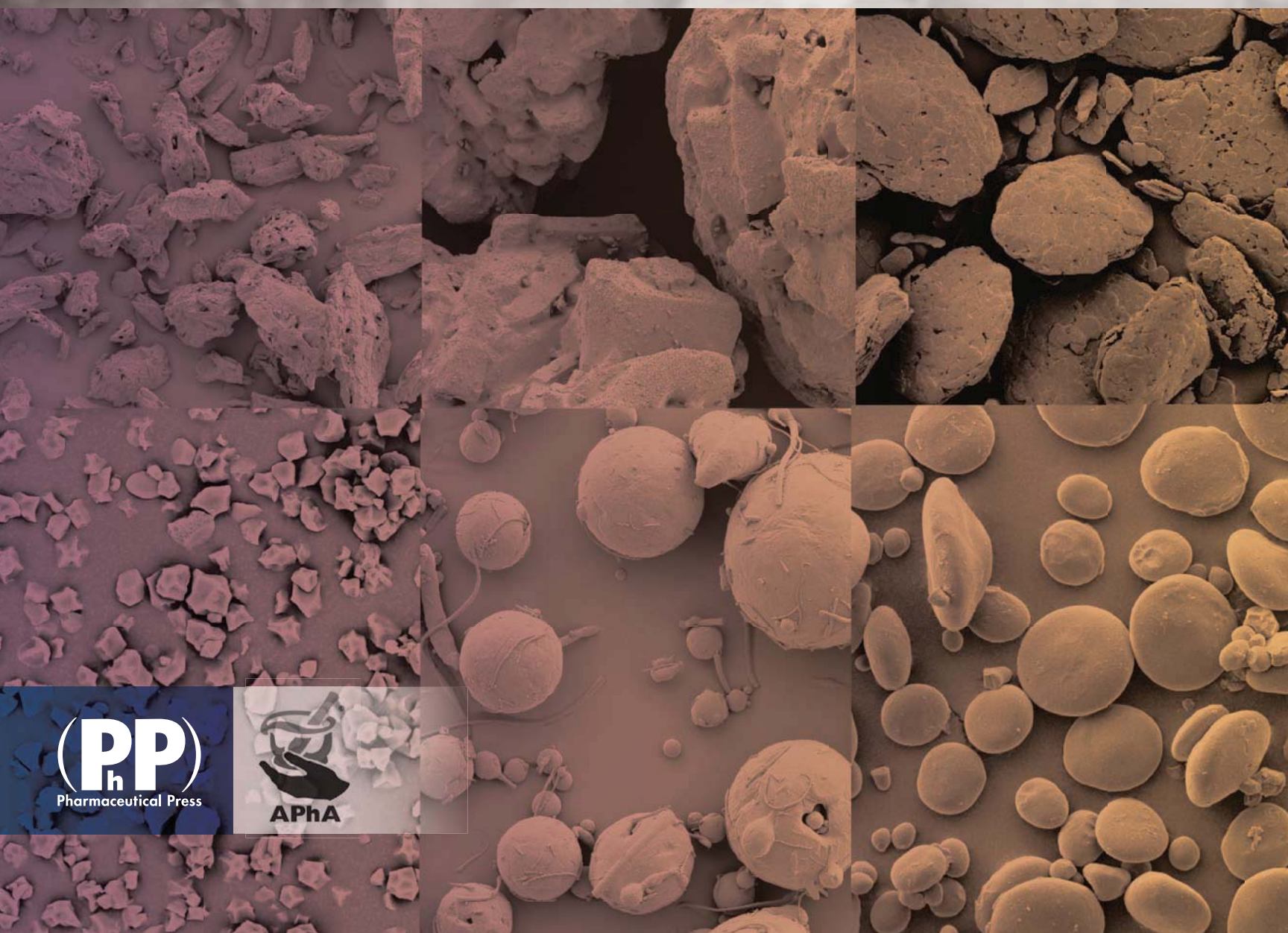
Polyethylene oxide can be used as a tablet binder at concentrations of 5–85%. The higher molecular weight grades provide delayed drug release via the hydrophilic matrix approach;^(1,2) see Table I. Polyethylene oxide has also been shown to facilitate coarse extrusion for tableting⁽³⁾ as well as being an aid in hot-melt extrusion.^(4,5)

The relationship between swelling capacity and molecular weight is a good guide when selecting products for use in immediate- or sustained-release matrix formulations; see Figure 1.

Handbook of Pharmaceutical Excipients

Sixth edition

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



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

- 3 Schreck CE. Permethrin and dimethyl phthalate as tent fabric treatments against *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc* 1991; 7(4): 533–535.
- 4 Ellington JJ, Floyd TL. *EPA/600/5–96: Octanol/water Partition Coefficients for Eight Phthalate Esters*. Athens, GA: US Environmental Protection Agency, 1996.
- 5 Kozumbo WJ, Rubin RJ. Mutagenicity and metabolism of dimethyl phthalate and its binding to epidermal and hepatic macromolecules. *J Toxicol Environ Health* 1991; 33(1): 29–46.
- 6 Niazi JH *et al*. Initial degradation of dimethyl phthalate by esterases from *Bacillus* species. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 196(2): 201–205.
- 7 Field EA *et al*. Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology* 1993; 48(1): 33–44.
- 8 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 1460.

- 9 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).

20 General References

Eastman. Product data sheet: *Eastman DMP Plasticizer*, 2008.

21 Author

RT Guest.

22 Date of Revision

5 February 2009.

Dimethyl Sulfoxide

1 Nonproprietary Names

BP: Dimethyl Sulfoxide

PhEur: Dimethyl Sulfoxide

USP: Dimethyl Sulfoxide

2 Synonyms

Deltan; dimexide; dimethylis sulfoxidum; dimethyl sulphoxide; DMSO; *Kemsol*; methylsulfoxide; *Procipient*; *Rimso-50*; sulphinylbismethane

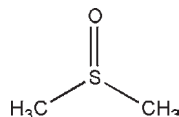
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Sulfinylbismethane [67-68-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₂H₆OS 78.13

5 Structural Formula



6 Functional Category

Penetration agent; solvent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Dimethyl sulfoxide is a highly polar substance that is aprotic, therefore lacking acidic and basic properties. It has exceptional solvent properties for both organic and inorganic components, which are derived from its capacity to associate with both ionic species and neutral molecules that are either polar or polarizable. Dimethyl sulfoxide enhances the topical penetration of drugs owing to its ability to displace bound water from the stratum corneum; this is accompanied by the extraction of lipids and configurational changes of proteins.⁽¹⁾ The molecular interactions between dimethyl sulfoxide and the stratum corneum, as a function of depth and time, have been described.⁽²⁾ Much of the enhancement capacity is lost if

the solvent is diluted. Increases in drug penetration have been reported with dimethyl sulfoxide concentrations as low as 15%, but significant increases in permeability generally require concentrations higher than 60–80%. Furthermore, while low molecular weight substances can penetrate quickly into the deep layers of the skin, the appreciable transport of molecules with a molecular weight of more than 3000 is difficult.

Dimethyl sulfoxide is now incorporated into a number of regulated products for healthcare and drug delivery applications, including stabilizing product formulations, sustained-release applications, and for the delivery of medical polymers.⁽³⁾

The use of dimethyl sulfoxide to improve transdermal delivery has been reported for diclofenac,^(4,5) ciclosporin,⁽⁶⁾ timolol,⁽⁷⁾ and a wide range of other drugs.^(8,9) Dimethyl sulfoxide has also been used in the formulation of an injection containing allopurinol.⁽¹⁰⁾ It has also been investigated for use in an experimental parenteral preparation for the treatment of liver tumors.⁽¹¹⁾

In paint formulations of idoxuridine, dimethyl sulfoxide acts both as a solvent to increase drug solubility and a means of enabling penetration of the antiviral agent to the deeper levels of the epidermis. *See* Table I.

Dimethyl sulfoxide has also been investigated as a potential therapeutic agent in conditions such as scleroderma, interstitial cystitis,⁽¹²⁾ rheumatoid arthritis, and acute musculoskeletal injuries, and as an analgesic.^(13–17) It has also been recommended for the treatment of anthracycline extravasation^(18–21) and has been investigated as a potential cryoprotectant.^(22,23)

Table I: Uses of dimethyl sulfoxide.

Use	Concentration (%)
Solvent	≤ 100
Topical penetration enhancer	≥ 80

8 Description

Dimethyl sulfoxide occurs as a colorless, viscous liquid, or as colorless crystals that are miscible with water, alcohol, and ether. The material has a slightly bitter taste with a sweet aftertaste, and is odorless, or has a slight odor characteristic of dimethyl sulfoxide.

Dimethyl sulfoxide is extremely hygroscopic, absorbing up to 70% of its own weight in water with evolution of heat.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II: Pharmacopeial specifications for dimethyl sulfoxide.

Test	PhEur 6.0	USP 32
Characters	+	—
Identification	+	+
Specific gravity	1.100–1.104	1.095–1.101
Freezing point	≥ 18.3°C	—
Refractive index	1.478–1.479	1.4755–1.4775
Acidity	+	+
Water	≤ 0.2%	≤ 0.1%
Ultraviolet absorbance	+	+
Limit of nonvolatile residue	—	≤ 0.01%
Related substances	+	+
Assay	—	≥ 99.9%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 8.5 (for a 50:50 mixture with water)

Autoignition temperature 215°C

Boiling point 189°C

Density 1.0955 g/cm³ at 25°C for *Procipient*

Dielectric constant 48.9 at 20°C

Dipole moment (D) 4.3 at 20°C⁽²⁴⁾

Dissociation constant pK_a = 31.3⁽²⁴⁾

Enthalpy of fusion 3.43 cal/mol⁽²⁴⁾

Enthalpy of vaporization 12.64 cal/mol at 25°C⁽²⁴⁾

Flash point 95°C (open cup)

Partition coefficient log (octanol/water) = −2.03

Specific heat 0.7 cal/g (liquid)

Solubility Miscible with water with evolution of heat; also miscible with ethanol (95%), ether and most organic solvents; immiscible with paraffins, hydrocarbons. Practically insoluble in acetone, chloroform, ethanol (95%), and ether.

Vapor pressure 0.37 mm at 20°C

Viscosity (dynamic)

1.1 mPa s (1.1 cP) at 27°C;

2.0 mPa s (2.0 cP) at 25°C for *Procipient*;

2.47 mPa s (2.47 cP) at 20°C.

11 Stability and Storage Conditions

Dimethyl sulfoxide is reasonably stable to heat, but upon prolonged reflux it decomposes slightly to methyl mercaptan and bis-methylthiomethane. This decomposition is aided by acids, and is retarded by many bases. When heated to decomposition, toxic fumes are emitted.

At temperatures between 40 and 60°C, it has been reported that dimethyl sulfoxide suffers a partial breakdown, which is indicated by changes in physical properties such as refractive index, density, and viscosity.⁽²⁵⁾

Dimethyl sulfoxide should be stored in airtight, light-resistant containers. The PhEur 6.0 states that glass containers should be used. Contact with plastics should be avoided.

12 Incompatibilities

Dimethyl sulfoxide can react with oxidizing materials.

13 Method of Manufacture

Dimethyl sulfoxide is prepared by air oxidation of dimethyl sulfide in the presence of nitrogen oxides. It can also be obtained as a by-

product of wood pulp manufacture for the paper and allied industries.

14 Safety

Dimethyl sulfoxide has low systemic toxicity but causes local toxic effects.^(26–28) It is readily absorbed after injection or after oral or percutaneous administration and is widely distributed throughout the body. Dimethyl sulfoxide acts as a primary irritant on skin, causing redness, burning, itching, and scaling; it also causes urticaria. Systemic symptoms include nausea, vomiting, chills, cramps, and lethargy; dimethyl sulfoxide can also cause increases in intraocular pressure. Administration of dimethyl sulfoxide by any route is followed by a garlic-like odor on the breath.

Intravascular hemolysis and biochemical changes⁽²⁹⁾ and reversible neurological deterioration⁽³⁰⁾ have been reported following intravenous administration; however, it has been questioned whether these findings were directly attributable to dimethyl sulfoxide rather than to concomitant drug therapy or contaminants.⁽³¹⁾ One report describes massive intracranial hemorrhage associated with ingestion of dimethyl sulfoxide.⁽³²⁾ Recently, a hypersensitivity reaction attributed to dimethyl sulfoxide has been reported.⁽³³⁾

In 1965, the FDA banned investigation in humans of dimethyl sulfoxide owing to the appearance of changes in the refractive index of the lens of the eye in experimental animals. However, in 1966, the FDA allowed the study of dimethyl sulfoxide in serious conditions such as scleroderma, persistent herpes zoster, and severe rheumatoid arthritis, and in 1968 permitted studies using short-term topical application of the solvent. By 1980, the FDA no longer specifically regulated investigations of dimethyl sulfoxide.⁽¹⁴⁾

Dimethyl sulfoxide enhances the skin penetration of several drugs, which may result in producing the adverse effects associated with those drugs.

LD₅₀ (dog, IV): 2.5 g/kg⁽³⁴⁾

LD₅₀ (rat, IP): 8.2 g/kg

LD₅₀ (rat, IV): 5.3 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 14.5 g/kg

LD₅₀ (rat, SC): 12 g/kg

LD₅₀ (mouse, IP): 2.5 g/kg

LD₅₀ (mouse, IV): 3.8 g/kg

LD₅₀ (mouse, oral): 7.9 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Dimethyl sulfoxide may cause irritation to the skin. Gloves and eye protection are recommended.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (IV infusions, SC implants, and topical preparations). Available in the USA as a 50% solution for irrigation in the treatment of interstitial cystitis. Also available in Canada as a 70% solution for use as a topical antifibrotic, and in Germany as a topical gel containing 10% dimethyl sulfoxide for the treatment of musculoskeletal and joint disorders. Included in topical formulations of idoxuridine and diclofenac licensed in the UK.

17 Related Substances

—

18 Comments

A 2.16% dimethyl sulfoxide solution in water is iso-osmotic with serum. Dimethyl sulfoxide has been used as a 50% aqueous solution for instillation into the bladder in the treatment of

interstitial cystitis; it has also been tried clinically for a wide range of indications, including cutaneous and musculoskeletal disorders, but with little evidence of beneficial effects.

Dimethyl sulfoxide has been shown to have bactericidal,⁽³⁵⁾ bacteriostatic,^(35,36) and fungistatic⁽³⁶⁾ activity, although the concentration required is dependent on the organism present.

The EINECS number for dimethyl sulfoxide is 200-664-3. The PubChem Compound ID (CID) for dimethyl sulfoxide is 679.

19 Specific References

- Anigbogu ANC *et al.* Fourier transform Raman spectroscopy of interactions between the penetration enhancer dimethyl sulfoxide and human stratum corneum. *Int J Pharm* 1995; **125**: 265–282.
- Caspers PJ *et al.* Monitoring the penetration enhancer dimethyl sulfoxide in human stratum corneum *in vivo* by confocal Raman spectroscopy. *Pharm Res* 2002; **19**(10): 1577–1580.
- McKim AS, Strub R. Dimethyl sulfoxide USP, PhEur in approved pharmaceutical products and medical devices. *Pharm Tech* 2008; **32**(5): 74–85.
- Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee – a randomised, double blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Int Med* 2004; **164**(18): 2017–2023.
- Bookman AA *et al.* Effect of topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *CMAJ* 2004; **171**(4): 333–338.
- Wang D-P *et al.* Effect of various physical/chemical properties on the transdermal delivery of ciclosporin through topical application. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; **23**(1): 99–106.
- Soni S *et al.* Effect of penetration enhancers on transdermal delivery of timolol maleate. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; **18**(10): 1127–1135.
- Barry BW. *Dermatological Formulations*. New York: Marcel Dekker, 1983; 162–167.
- Motlekar NA *et al.* Permeation of genistein through human skin. *Pharm Technol* 2003; **27**(3): 140–148.
- Lee DKT, Wang D-P. Formulation development of allopurinol suppositories and injectables. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; **25**(11): 1205–1208.
- Komemushi A *et al.* A new liquid embolic material for liver tumors. *Acta Radiol* 2002; **43**(2): 186–191.
- Theoharides TC *et al.* Treatment approaches for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Drugs* 2007; **67**(2): 215–235.
- Murdoch L-A. Dimethyl sulfoxide (DMSO): an overview. *Can J Hosp Pharm* 1982; **35**(3): 79–85.
- Fischer JM. DMSO: a review. *US Pharm* 1981; **6**(Sept): 25–28.
- Namaka M, Briggs C. DMSO revisited. *Can Pharm J* 1994; **127**(Jun): 248, 249, 255.
- Parker WA, Bailie GR. Current therapeutic status of DMSO. *Can Pharm J* 1982; **115**(Jul): 247–251.
- Ely A, Lockwood B. What is the evidence for the safety and efficiency of dimethyl sulfoxide and methylsulfanylmethane in pain relief? *Pharm J* 2002; **269**: 685–687.
- Bingham JM, Dooley MJ. EXTRA – Extravasation Treatment Record Database: a database to record and review cytotoxic drug extravasation events. *Aust J Hosp Pharm* 1998; **28**(2): 89–93.
- Bertelli G *et al.* Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents [letter]. *Lancet* 1993; **341**: 1098–1099.
- de Lemos ML. Role of dimethyl sulfoxide for management of chemotherapy extravasation. *J Oncol Pharm Pract* 2004; **10**(4): 197–200.
- Reeves D. Management of anthracycline extravasation injuries. *Ann Pharmacother* 2007; **41**(7–8): 1238–1242.
- Higgins J *et al.* A comparative investigation of glycinebetaine and dimethylsulphoxide as liposome cryoprotectants. *J Pharm Pharmacol* 1987; **39**: 577–582.
- den Brok MW *et al.* Pharmaceutical development of a lyophilised dosage form for an investigational anticancer agent Imexon using dimethyl sulfoxide as a solubilising and stabilising agent. *J Pharm Sci* 2005; **94**(5): 1101–1114.
- MacGregor WS. The chemical and physical properties of DMSO. *Ann NY Acad Sci* 1967; **141**: 3–12.
- Jacob SW *et al.*, ed. *Dimethyl Sulfoxide*, vol. 1: New York: Marcel Dekker, 1971; 81.
- Brobyn RD. The human toxicology of dimethyl sulfoxide. *Ann NY Acad Sci* 1975; **243**: 497–506.
- Willhite CC, Katz PI. Toxicology updates: dimethyl sulfoxide. *J Appl Toxicol* 1984; **4**: 155–160.
- Mottu F *et al.* Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embolic liquids: a review of toxicity data. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000; **54**(6): 456–469.
- Yellowlees P *et al.* Dimethylsulphoxide-induced toxicity. *Lancet* 1980; **ii**: 1004–1006.
- Bond GR *et al.* Dimethylsulphoxide-induced encephalopathy [letter]. *Lancet* 1989; **i**: 1134–1135.
- Knott LJ. Safety of intravenous dimethylsulphoxide [letter]. *Lancet* 1980; **ii**: 1299.
- Topacoglu H *et al.* Massive intracranial hemorrhage associated with the ingestion of dimethyl sulfoxide. *Vet Hum Toxicol* 2004; **46**(3): 138–140.
- Creus N *et al.* Toxicity to topical dimethyl sulfoxide (DMSO) when used as an extravasation antidote. *Pharm World Sci* 2002; **24**(5): 175–176.
- Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 1466.
- Ansel HC *et al.* Antimicrobial activity of dimethyl sulfoxide against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacillus megaterium*. *J Pharm Sci* 1969; **58**(7): 836–839.
- Placencia AM *et al.* Sterility testing of fat emulsions using membrane filtration and dimethyl sulfoxide. *J Pharm Sci* 1982; **71**(6): 704–705.

20 General References

- Gaylord Chemical Company. Technical literature: *Procipient*, October 2007.
- Mottu F *et al.* Comparative haemolytic activity of undiluted organic water-miscible solvents for intravenous and intra-arterial injection. *PDA J Pharm Sci Technol* 2001; **55**(1): 16–21.

21 Author

CG Cable.

22 Date of Revision

26 January 2009.