

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00017-0000

Fecha: 2014-07-22 16:07:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 88

Referencia: Expediente No. 10.001.093

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

Solicitante: Troika Pharmaceuticals Ltd.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 17
DEL 29 DE ABRIL DE 2014, OFICIO No. 4759 (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

Su Despacho manifiesta lo siguiente en relación con las reivindicaciones:

1.1.1. *Las reivindicaciones 1 se incluye el término "comprende" el cual es utilizado en reivindicaciones de tipo "abiertas", en donde el producto comprende los elementos citados y cualquier otro elemento no mencionado en la reivindicación (Instructivo examen de forma y fondo de solicitantes de patentes de invención y modelos de utilidad, pág 42, Versión 2, 9 de Enero de 2014); además el parámetro de viscosidad no se*

considera como característica técnica de la composición ya que corresponden a resultados a alcanzar mediante el proceso de formulación, también se utiliza la expresión "aproximadamente", no limita la materia que se desea proteger. Se observa que en la descripción las cantidades de los componentes de la composición están expresados en % P/V las composiciones de la descripción, sin embargo en el capítulo reivindicatorio se presentan en % V/V, se tomara para el análisis según lo soportado.

1.1.2. Las reivindicaciones 10 y 13 caracterizan a las composiciones por su proceso de obtención y no por las características que deben definir una composición como son los componentes y sus proporciones que es la forma correcta de caracterizar una composición.

1.2 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO2007016766 (D1) y el artículo "In vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations" (D2) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 - 13 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

"Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga composiciones de uso tópico no acuosas que comprende diclofenaco sódico y sus sales (Pág. 48), etanol que es un alcohol de bajo peso molecular y propilenglicol (Pág 51); también divulga múltiples ejemplos de composiciones y una gran variedad de excipientes que permiten lograr formulaciones de uso tópico no acuosas con un adecuado perfil de penetración (Pág. 55), y adicionalmente revela el uso de cantidades de propilenglicol acerca de 25% (lo cual contempla cantidades mayores a esta).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones del documento D1 consiste en que la presente solicitud contempla excipientes adicionales en la formulación y que el propilenglicol debe ser en cantidad mayor del 25%.

El efecto que logra incluir vehículos adicionales y una mayor cantidad de propilenglicol no se puede determinar ya que la solicitud carece de información que permita establecer una eventual ventaja con respecto al estado de la técnica.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo lograr composiciones transdérmicas de diclofenaco alternativas a las conocidas en D1?

Sin embargo, D2 enseña una composición que comprende 1.16% P/V de la sal de dietilamina de diclofenaco, propilenglicol, etanol.

Es importante señalar que las cantidades de alcohol reveladas en las composiciones de D1 y D2 ya presentaban buena penetración transdérmica.

En consecuencia una persona normalmente versada en la materia, utilizaría algunos excipientes alternativos y una cantidad mayor del 25% de propilenglicol revelados en D1 e incluiría específicamente la sal de dietilamina de diclofenaco al 1.16% P/V revelada en D2, en las composiciones que se dan a conocer en la anterioridad D1, esperando con certeza, lograr formulaciones transdérmicas no acuosas tales como las de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada. Por lo cual, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

2.1.1. En relación con la objeción presentada al uso de la palabra "comprende" por favor tenga en cuenta que dicha palabra debe ser interpretada en el contexto de la

invención como un todo y no de manera aislada. Aunque el término "comprende" es abierto, se debe notar que la lista de mejoradores de la penetración que opcionalmente se puede incorporar en la presente invención están claramente definidos en la reivindicación principal de la presente invención para suministrar los términos "seleccionado de". Además, es uno de los objetos de la presente invención suministrar formulaciones tópicas no tóxicas al utilizar ingredientes seguros. (Ver página 8, renglón 27 a página 9, renglón 2 y página 21, renglones 4 a 7). Por lo tanto, en vista de los efectos tóxicos del agente sulfóxido orgánico tal como (DMSO) (Ver anexo "A") el término "comprende" no se puede interpretar de ninguna manera para permitir la incorporación del DMSO que es el mejorador de penetración esencial de D1. Aún mas, la formulación de la presente invención se diseña de manera talo que logra la viscosidad en un rango deseado de 10 a 50 CPS con el fin de asegurar la adherencia adecuada (evita el escurrimiento) y al mismo tiempo evita el obstáculo a la penetración transdérmica. Por lo tanto, en vista del dicho objetivo de la presente invención el uso del solvente de alta viscosidad - PEG 300 que es un componente esencial de la formulación en D1 tampoco es permisible en la presente invención. Además, la referencia D2 describe formulaciones de gel acuoso con muy alta viscosidad o describe las formulaciones de lipogel que incorporan lecitina (un material pegajoso lipídico como un emulsificador esencial para mejorar la penetración del fármaco mediante administración tópica. Por el contrario, las presentes formulaciones suministran penetración mejorada del fármaco, mediante las formulaciones no acuosas novedosas con viscosidad en un rango deseado que son de naturaleza no pegajosa. Por lo tanto, el término "comprende" no se debe interpretar como que incluye estos ingredientes adicionales de D2, también.

En relación con el término "aproximadamente", el único término que se encontró se ha eliminado.

Con relación a que la viscosidad que aparece en las reivindicaciones que se objetó como un resultado a alcanzar, el solicitante considera, de manera respetuosa, que aunque la viscosidad es el resultado de la composición, el solicitante ha incluido los dichos valores más allá de la composición novedosa no acuosa (que comprende A) el fármaco, B) alcohol como un mejorador o solubilizante de la penetración, C) el sistema solvente seleccionado de glicofurol, propilenglicol (PG) o combinaciones de los mismos en una cantidad siempre mayor del 25% v/v) descrita en las reivindicaciones de las

formulaciones, los valores de viscosidad están adicionalmente incluidos en la reivindicación 1 de la presente solicitud. El solicitante considera que la dicha característica tiene claramente su base en la descripción tal y como se presentó. (página 21, renglones 19 y 20).

Además, al definir la formulación de la presente invención el solicitante ha suministrado un rango deseado (10 a 50 CPS) para la viscosidad de la formulación y de acuerdo con esto la composición novedosa de la presente invención, se suministra la viscosidad de la formulación en dicho rango deseado. En otras palabras, los componentes que van a ser incorporados en la presente formulación se escogen correspondientemente, por ejemplo, el componente de alta viscosidad (PEG 300) utilizado en D1 no se incorpora en la presente formulación. (Por favor refiérase a la declaración del inventor (presentada con la primera respuesta al examen de fondo) que demuestra que la viscosidad de la formulación en D1 cae fuera del rango reivindicado por la presente solicitud).

De otro lado le ruego tenga en cuenta que el Manual utilizado por los examinadores de esa Superintendencia en relación con los llamados resultados a alcanzar establece claramente que:

" El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención." (resaltado fuera de texto)

Por lo tanto solicito que se de por superada esta objeción.

Con relación a la objeción relacionada con P/V % y V/V %, el solicitante considera, de manera respetuosa, que tal como se describió en las formulaciones reivindicadas así como las descritas, la presente especificación utiliza V/V % como la unidad para etanol (como mejoradores o solubilizadores de la penetración), sin embargo, se debe notar que de manera inadvertida en los ejemplos, las unidades para los dichos ingredientes se mencionan como P/V % debido a errores tipográficos. Por lo tanto, el solicitante desea hacer las dichas correcciones en la especificación al reemplazar % P/V con % V/V (en las páginas 25, renglón 17; página 26, renglón 20; página 27, renglón 11; página 28, renglón 11; página 29, renglón 10; Página 30, renglón 16 y 19; página 31, renglón 4, 15,

18; página 32, renglón 6, 15 y 18) para claridad. En vista de lo anterior, el solicitante solicita retirar esta objeción.

En relación con la objeción a las reivindicaciones 10 y 13, dichas reivindicaciones se han retirado.

2.2 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 los documentos D1 y D2.

En razón a que el documento D2 se cita por primera vez en el estudio de fondo, el solicitante procede a analizar primero dicho documento en detalle para hacer notar las diferencias inventivas de la presente invención con relación a la dicha referencia.

D2 ("Siamak Parsae a, Mohammad N. Sarbolouki a,*, Mohamad Parnianpour Intitute of Biochemistry and Biophysics, Teheran University, P.O. Box 13145 - 1384, Teheran, Iran Hakim Pharmaceutical Company, Teheran, Iran Recibido Diciembre 3 2001; Recibido en forma revisada el 19 de abril de 2002; Aceptado abril 25, 2002. Liberación in vitro de dietilamonio de diclofenaco de las formulaciones a base de lípido." (artículo*))

El artículo describe un estudio que evalúa la liberación in-vitro del dietilamonio de diclofenaco de formulaciones de base de lípido. El solicitante considera que bajo el encabezado de "formulaciones basadas en lípido" el dicho artículo describe el siguiente tipo de formulaciones y compara la liberación y difusión del fármaco de estas formulaciones con la formulación comercializada - Voltaren emulgel (Novartis).

a) Un gel acuoso de diclofenaco que contiene micelas mezcladas

b) Loción de diclofenaco

c) Lipogel de diclofenaco

Es pertinente notar que las formulaciones del citado artículo se describen por ser formulaciones a base de lípido ya que ellas contienen **Lecitina** (una sustancia grasa) como un ingrediente esencial. Sin embargo, estas formulaciones también incorporan agua como uno de los ingredientes esenciales. Esto es claro de la siguiente descripción que corresponde a cada una de las formulaciones mencionadas en el artículo.

A) UN GEL ACUOSO DE DICLOFENACO QUE CONTIENE MICELAS MEZCLADAS:

Página 186, columna derecha, renglones 15 - 34.

"(b) Un gel acuoso que contiene micelas mezcladas se preparó como sigue: colato de sodio y lecitina (proporción molar 0,55, concentración de lípido total 100 mg/ml) se disolvieron en metanol:cloroformo (1:1 v/v) y se secaron en un evaporador rotatorio y se almacenaron en vacío durante 3 días para alcanzar un peso constante. la película seca fue entonces reconstituida con agua purificada; la suspensión resultante se hizo fluir con N₂, se selló y se le permitió equilibrarse durante 2 días a temperatura ambiente para obtener una solución micelar mezclada (Alkan-onyuksel and Son, 1992). Se agregó Diclofenaco a esta solución para dejarla en equilibrio. El tiempo requerido para alcanzar el nuevo estado de equilibrio micelar fue de 34 h, tal como se evidenció por su isotropía y la ausencia de precipitación mediante centrifugación. La solución isotrópica se incorporó entonces en un peso igual de 2% de carbómero 934 mediante titulación."

B) LOCIÓN DE DICLOFENACO

Página 186, columna derecha, renglones 35 - 42.

" (c) Una loción de diclofenaco que contiene lecitina de soya: el diclofenaco se disolvió en etanol absoluto caliente y se disolvió lecitina de soya en la mezcla así obtenida. Una

cantidad suficiente de 0,2 M de amortiguador de fosfato pH=7,4, se agregó entonces en forma de gota (mientras se agitaba vigorosamente) para alcanzar una concentración final de 1% de lecitina de soya y 34% de etanol."

Por la propia naturales de las formulaciones de la "loción" ellas contienen dos faces no miscibles. Una copia de la página relevante del libro de referencia que describe la naturaleza de una formulación de loción se incluye junto con este escrito como anexo "B" . Esto es adicionalmente claro de la anterior descripción mencionada donde el amortiguador de fosfato se agrega en forma de gota al componente aceitoso de la formulación con agitación vigorosa. Un método estándar de preparación de la solución de amortiguador de fosfato se describe en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) en donde, los ingredientes requeridos se disuelven en agua. La tabla relevante que describe la preparación del amortiguador de fosfato se muestra adelante y una copia de la pagina relevante se incluye junto con este como anexo "C".

Phosphate Buffer												
Place 50 ml. of the monobasic potassium phosphate solution in a 200 ml. volumetric flask, add the specified volume of the sodium hydroxide solution, then add water to volume.												
pH	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2 M NaOH, ml.	3.6	5.6	8.1	11.6	16.4	22.4	29.1	34.2	39.1	42.4	44.5	46.1

C) LIPOGEL DE DICLOFENACO

De los tres tipos de formulaciones descritos en D2, esta formulación contiene propilenglicol, y etanol, y etanol, sin embargo, es importante notar lo siguiente:

Pagina 186, columna derecha, renglones 6-13

"A) Un 1,16% de diclofenaco en lipogel: se disolvió lecitina de huevo en una mezcla de isopropil miristato y propilenglicol (2,5: 20 v/p) al cual se le agregó 34% v/p de una solución etanólica de diclofenaco. La solución isotrópica obtenida se mezcló con un peso igual de 2% de geles de carbomero 934 mediante titulación. La concentración final de lecitina de huevo fue de 0,25%".

Pagina 188, columna derecha, renglones 11-18 y página 189 columna izquierda, renglones 1-5.

"En el caso de la formulación de lipogel, se agregó propilenglicol y etanol como cosolventes para incrementar selectivamente la solubilidad del diclofenaco en el medio acuoso" (en lugar de en la porción micelar del gel). Etanol, junto con lecitina, actúan como un mejorador de la permeabilidad (Nishihata et al., 1987; Ho et al., 1994; Kirjavainen et al., 1999a). Isopropil miristato que comprende la fase oleosa también actúa como un mejorador (Arellano et al., 1999). Otro efecto de agregar lecitina a la formulación de lipogel es mejorar el poder emulsificante del medio, mejorando de esta manera el perfil de liberación del fármaco".

El solicitante considera que basado en lo anterior es totalmente claro que las formulaciones de lipogel descritas en la citada referencia incorporan la sal de diclofenaco en el medio acuoso utilizando propilenglicol y etanol como cosolventes del fármaco en el medio acuoso. Además, el Carbopol 934 descrito en la citada referencia es conocido por producir geles de viscosidad extremadamente alta en medio acuoso. Una copia de la página relevante del Handbook of Pharmaceutical Excipients se anexa junto con este escrito como anexo "D". Además, es totalmente claro que la citada referencia D2 enseña que el perfil de liberación deseado del fármaco (penetración) se logra debido al uso de la lecitina que mejora el poder emulsificante del medio.

A diferencia de lo anterior, la formulación de la presente invención excluye el uso del agua o cualquier emulsificante tal como lecitina y logra aún una excelente penetración del fármaco a través de la piel conduciendo a una biodisponibilidad incrementada de manera significativa. Aún más, las formulaciones de la presente solicitud tienen la viscosidad en el rango de 10 a 50 CPS. Esto también se describe en la solicitud tal como se presentó y se reproduce a continuación:

página 21, renglones 15-20.

"La viscosidad de la solución tópica de acuerdo con la presente invención es altamente suficiente para facilitar la aplicación y adherencia de la solución tópica en la piel de un mamífero y asegura que la penetración transdérmica no se deteriore por su viscosidad. Los rangos de viscosidades son de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 cps."

Además, el solicitante reitera que en toda la especificación de la patente, el solicitante ha descrito que en las formulaciones tópicas convencionales de las sales de diclofenaco, se incorporó cierta cantidad de agua en razón a que teóricamente el agua ayuda a la hidratación de la piel y permite la penetración transdérmica mejorada. De manera sorprendente, las formulaciones de la presente invención lograron incremento múltiple en la presión transdérmica del fármaco a pesar de la ausencia de agua en la formulación.

Por lo tanto, aún si D2 describe formulaciones de la sal de amina de dietil diclofenaco, se requiere el uso de cierta cantidad de agua y lípido como emulsificante - lecitina con el fin de lograr la penetración transdérmica mejorada del fármaco. Esto establece de manera concluyente que los elementos esenciales de las formulaciones descritos en D2 son totalmente diferentes de las formulaciones en la presente invención y por lo tanto la novedad de la formulación en la presente solicitud no se afecta por el documento D2.

Además, el efecto sorprendente de la presente formulación es evidente de la siguiente descripción relevante de la presente solicitud tal como se presentó:

Antecedentes de la Invención

Página 2, renglones 14 a 25.

"Robert, S. M y Walker M (1993, In Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, 1-30) describe que la permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo se incrementa en la presencia de agua debido a hidratación de la piel y solvatación de los lípidos intercelulares. Uno de los mecanismos propuestos para la facilitación del transporte es por agua a ser absorbida en el estrato córneo donde este actúa como un plastificante en su estado de unión. En vista de las teorías anteriores, todas las preparaciones tópicas de las sales de diclofenaco, como cremas, geles, lociones y soluciones se fabrica utilizando agua como un componente esencial con el objetivo de ayudar a la permeación del fármaco activo."

Página 3, renglones 15 a 18.

"Adicionalmente, las enseñanzas de Ho Ho, et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42 describen que la velocidad de penetración máxima se encuentra en un vehículo que contiene agua y etanol en una relación de 3:1."

Página 8, renglones 2 a 8

"Entre más grande sea predominantemente un número de las soluciones tópicas con absorción transdérmica mejorada descritas en la técnica anterior, una mayor parte de las soluciones tópicas utilizan agua como un ingrediente esencial en el vehículo con el objeto de lograr alta penetración transdérmica a través de la hidratación del estrato córneo. Más particularmente, se utiliza agua por su propiedad solubilizante."

Página 8, renglones 12 a 16

"En el caso de las soluciones acuosas, se utiliza agua junto con otros codisolventes y tensoactivos para solubilizar los ingredientes solubles en agua de la formulación y también como un agente hidratante para la piel y en algunos casos el agua también ayuda a reducir la viscosidad de la solución."

Página 14, renglón 28 a página 15, renglón 5

"El solubilizante etanol preferible está en el rango de aproximadamente 10 a 30% v/v, más preferiblemente 10 a 20% v/v y más preferiblemente 10% v/v, en donde etanol también sirve como un mejorador de penetración efectiva para mejorar la biodisponibilidad de la solución tópica de sal dietilamina de diclofenaco. El solubilizante o mejorador de la penetración utilizado aquí está libre de agua."

Página 16, renglones 6 a 14.

"Adicionalmente, es sorprendente encontrar en nuestras investigaciones que la solución tópica no acuosa de las sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco proporciona absorción transdérmica mejorada e incrementa niveles sanguíneos de diclofenaco

cuando se compara con las formulaciones acuosas de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La absorción transdérmica mejorada se relaciona directamente con su cantidad incrementada de diclofenaco que se absorbe cuando se compara con cualesquier forma de dosificación convencional."

Página 25, renglones 11 a 22

"Se ha encontrado sorprendentemente que sal dietilamina de diclofenaco, una composición de solución no acuosa produce penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con aquel de una composición de solución acuosa. Se demuestra al someter la formulación no acuosa No. 11 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, propilenglicol; cantidad suficiente) y la formulación acuosa 14 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, agua purificada 50% p/v, propilenglicol cantidad suficiente,) en su estudio de bioequivalencia respectivo al seguir dicho procedimiento como se describió anteriormente. Los resultados de dicho estudio piloto se muestran en la Tabla I."

En vista de lo anterior es claro que las formulaciones de la presente solicitud demuestran que debido al uso del sistema solvente no acuoso juiciosamente seleccionado en combinación con etanol (10 - 30%), la presente formulación dio como resultado de manera sorprendente una excelente penetración transdérmica del fármaco. Se debe apreciar que las dichas formulaciones del solicitante han logrado esto aún en ausencia de cualquier emulsificante tal como la lecitina lo cual va contra las enseñanzas de la citada referencia.

Con base en los resultados y la conclusión de Parsaee et al (D2), es claro que las formulaciones descritas en el artículo tengan enseñanzas que se alejan de las formulaciones del solicitante al incorporar la sal de diclofenaco en un amortiguador acuoso (loción) o sistema de gel que contiene agua (Lipogel) y que incluye lecitina como una ayuda para incrementar la liberación de fármaco y la difusión. Es, además, importante hacer notar la conclusión derivada de D2 de que el incremento en la liberación/difusión del fármaco se reporte por ser la mas alta en el caso de las lociones con alta concentración (1%) de lecitina (comparada con las formulaciones de lipogel -

BAKER & MCKENZIE

0,25 %) y 34 % de etanol.

En resumidas cuentas, D2 enseña que cuando tres tipos de formulaciones tópicas acuosas (micelas de gel mezclado, lipogel, loción) de sal dietanolamina de diclofenaco se comparan con la formulación comercializada (Voltaren Emulgel) del dicho fármaco, los resultados de la penetración transdérmica muestran la siguiente tendencia:

Loción de Diclofenaco > Lipogel > Voltaren Emulgel > Micelas de gel mezclado

Se enseña además que la razón detrás de la penetración mejorada del fármaco de las formulaciones de lipogel (que contienen propilenglicol, etanol) es la incorporación de un lípido como lecitina emulsificante como un componente esencial. Lo que es mas, aún si consideramos las formulaciones de lipogel descritas en D2, la descripción de D2 misma enseña a una persona experta en la técnica que se puede lograr una penetración transdérmica máxima mediante las formulaciones que están en la forma de lociones que no solo tienen mayor concentración de lecitina comparadas con el lipogel, sino que ellas también utilizan una proporción alta de agua en la formulación por encima de una proporción muy alta de etanol en la formulación.

Por lo tanto, si el objetivo es llegar a la penetración transdérmica mejorada del fármaco las enseñanzas de la dicha referencia conducen claramente a la persona experta en la técnica a alejarse de las formulaciones no acuosas novedosas de la presente invención. En vista de las enseñanzas de D2, es sorprendente que las formulaciones no acuosas de la presente formulación suministren excelente penetración transdérmica a pesar de la ausencia de agua o penetración/emulsificante similar al lípido tal como la lecitina o una alta proporción de etanol. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención no se afecta de ninguna manera por las formulaciones de D2.

D1 (WO 2007016766)

Es importante destacar que su despacho ha retirado las objeciones contra la novedad de la presente invención y a mantenido las objeciones con relación al nivel inventivo de las formulaciones. El solicitante considera y confía en que el análisis detallado del documento D1 y los argumentos presentados en apoyo a la presente invención

suministrados en la respuesta al primer examen de fondo son suficientes y no los reproduce por razones de brevedad.

El solicitante considera que D1 aunque utiliza propilenglicol y etanol como uno de los componentes de la formulación mientras se examina el nivel inventivo de la presente solicitud, si uno considera las formulaciones de dicha referencia como un todo, junto con las enseñanzas consistentes de la misma, es claro que la composición de la presente invención no puede provenir de la descripción/enseñanzas de D1.

Es importante hacer notar que las formulaciones de D1 como se muestran en la Tabla 1 aunque utilizan etanol (11, 79% p/v) en combinación con propilenglicol (11,2% p/v y PEG/300 (q.s). Los resultados de la formulación transdermica reportados en la Tabla 2 (ver control 2-3) muestran que a pesar del uso d etanol en combinación con propilenglicol y PEG 300 y ácido oleico, la penetración transdermica de diclofenaco sodio es pobre si la dicha formulación no se combina con el componente mas esencial - DMSO.

Por lo tanto, la especificación de D1 misma demuestra claramente que el etanol no juega ningún papel en la penetración del diclofenaco sodio en tal sistema solvente que es propilenglicol (11,2% p/v) y PEG 300 (q.s) aún en la presencia de ácido oleico. De esta manera una persona experta en la técnica no estará motivada a desarrollar una formulación en la cual se utilice una combinación de propilenglicol (y/o glicofurol) en una cantidad > 25% y etanol, mucho menos en ausencia del mejorador de penetración esencial (DMSO) de D1.

La presente invención utiliza el sistema solvente novedoso que usa PG glicofurol o combinación de los mismos en una proporción siempre mayor del 25% de la formulación sin utilizar PEG 300 (componente de alta viscosidad) o de DMSO (mejorador de la penetración potencial con efectos colaterales tóxicos) que son los ingredientes esenciales de D1. Además, las formulaciones de la presente solicitud pueden suministrar la viscosidad de la formulación en un rango deseable (10-50 cps) que no solo asegura la adherencia adecuada (evitan el escurrimiento) de la formulación a la piel sino que también evitan la dificultad de la penetración de la piel a través de la piel. Se debe notar además que la formulación de D1 que contiene el sistema solvente tal

como se describió (propilenglicol (hasta un máximo de solo 25%) + PEG 300 + etanol) exhiben alta viscosidad significativa que claramente no se desea en las formulaciones de la presente solicitud. (Ver declaración del inventor presentada con la respuesta al primer examen de fondo).

En vista de lo anterior el solicitante considera que la presente invención realiza un avance técnico significativo con relación a D1 al suministrar formulaciones novedosas en las cuales el ingrediente adicional (obligatorio para D1) no es esencial y se logran aún las propiedades deseadas a saber, penetración transdérmica mejorada de la sal de diclofenaco y viscosidad de 10-50 cps.

De manera sorprendente, las formulaciones novedosas no tóxicas de la presente invención que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante y propilenglicol, glicofurol o mezclas de los mismos para completar el volumen de la formulación hasta 100% (que es siempre > 25% de la formulación) exhibe la penetración transdérmica deseada de la sal de diclofenaco sin el uso de

- DMSO

- DMSO en combinación con ácido oleico

-PEG 300 en combinación con propilenglicol en donde el propilenglicol es siempre $\leq$ 25% de la formulación.

En la presente invención, el uso de ácido oleico es solamente opcional y por lo tanto no es un ingrediente esencial.

Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención se basa en suministrar una formulación (sin el uso del componente tóxico DMSO) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante y propilenglicol y/o glicofurol como solvente (> 25% de la formulación). No son necesarios ingredientes adicionales para lograr la penetración transdérmica deseada.

Además la viscosidad de la formulación de la presente invención también esta en los rangos de 10 a 50 cps.

Ninguna de las enseñanzas de D1 sola o en combinación con D2 pueden conducir a la persona experta en la técnica a llegar a la presente invención tal como se describió y reivindicó en la presente solicitud. Por lo tanto, la presente invención tal como se reivindicó en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de esta es novedosa y posee nivel inventivo sobre los documentos de la técnica anterior citados.

El solicitante considera de manera respetuosa que en vista de los argumentos detallados anteriormente, que se debe observar lo siguiente con referencia a la tabla de comparación suministrada por su despacho.

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
Una composición novedosa de una solución tópica no acuosa que comprende:	Una formulación tópica	lipogel de Diclofenaco	-	Tal como se discutió en el análisis detallado de D2 suministrado anteriormente, las formulaciones de lipogel de Diclofenaco descritas en D2 son formulaciones acuosas. (Ver página 186, columna derecha, renglones 7 - 14 y página 188, columna derecha, renglones 11 - 15 of D2). El 2% de gel de Carbomero utilizado en las formulaciones de las dichas formulaciones de lipogel es acuoso. Además, el carbomero en presencia de agua es conocido por producir geles de alta viscosidad. (Ver Anexo 'D').

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
10 to 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;	11.79 % P/V de etanol	propilenglicol	- El solicitante considera de manera respetuosa que el sistema solvente utilizado en la presente invención aunque utiliza etanol y propilenglicol, no utiliza <i>per se</i> etanol y propilenglicol y por lo tanto con el fin de evaluar el nivel inventivo de la presente formulación, es necesario considerar la formulación como un todo como una sola invención y ver si se puede derivar de las enseñanzas de la citada técnica	- Además, aunque las formulaciones acuosas descritas en D2 describen propilenglicol como uno de los componentes de las mismas, se menciona de manera específica que con el fin de proporcionar la penetración deseada del fármaco a través de la piel, es obligatoria la adición de Lecitina. - Como correctamente lo hace notar su Despacho el Sistema solvente utilizado en la presente invención (Glicofulol, PG or combinaciones de los mismos en una cantidad siempre mayor de 25 % v/v) no se describe en D2.
a solvent selected from propylene glycol, glycofulol or their mixture thereof, wherein the solvent is used in <u>an amount > 25 % v/v</u>	11.2% P/V propylene glycol	It is not mentioned		

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
			anterior o no. - Es claro de los resultados de penetración descritos en la tabla 2, página 52 de D1 que al utilizar el sistema solvente de D1, a menos que se utilice la combinación de ácido oleico y DMSO, la penetración del fármaco a través de la piel es pobre. Por lo tanto, el etanol en la composición de D1 no juega ningún papel en el mejoramiento de la penetración del fármaco en la piel. - Tal como lo menciona correctamente su Despacho,	

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
			la característic a clave contrastante con relación a la composició n novedosa de las formulacion es en la presente invención en frente de aquella de la formulación de D1 es el sistema solvente. Primeramen te, el Sistema solvente en la presente formulación se puede seleccionar de propilenglic ol, glicofurol o combinacio nes de los mismos en donde el solvente es siempre mayor de 25% de la composició n.	

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
opcionalmente un mejorador de la penetración adicional en donde dicho mejorador de la penetración adicional se selecciona de ácidos grasos de cadena larga, saturados e insaturados, ésteres de los mismos, nitrógeno sustituido por alquilo que contiene compuestos heterocíclicos, solos o en combinaciones con los mismos y mas preferiblemente seleccionados de etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, isopropil miristato, isopropil palmitato, N-metil-pirrolidone (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil-pirrolidona, solos o en combinación con los mismos.	ácido oleico (lípido)	la lecitina no se menciona (Fosfolipido)	Además, como se mencionó en la página 1 anterior, ya que la formulación de la presente invención pretende suministrar formulaciones no tóxicas con ingredientes seguros, la presente formulación no incorpora el componente de sulfóxido orgánico (DMSO) que es esencial en D1 y logra aún excelente penetración transdérmica con o sin el mejorador de penetración adicional (e.g. ácido oleico). Esto esta claramente alejado y es sorprendente	La Lecitina ((un material pegajoso) lipidico) que es el ingredient esencial de D2 no se incluye en la lista de mejoradores de penetración adicionales de la presente invención.

CARACTERISTICAS ESENCIALES	COMENTARIOS DEL EXAMINADOR		RESPUESTA DEL SOLICITANTE	
	D1	D2	D1	D2
			emente superior a las formulaciones descritas o enseñadas en la técnica anterior.	

Con relación a la objeción de su despacho sobre el efecto de la diferencia en el portador de la presente invención y que en el documento D1 no se estableció mediante la información en la solicitud tal como se presentó, el solicitante considera de manera respetuosa que es evidente de los resultados suministrados en la especificación de D1 (ver Tabla 2, página 52) que las formulaciones de D1 que utilizan propilenglicol en una cantidad muy inferior a las que se utilizan en la presente formulación, y en su lugar utiliza un componente de alta viscosidad tal como el PEG que suministra una pobre penetración transdermica cuando no se utiliza una combinación de ácido oleico y DMSO.

Por lo tanto, el solicitante considera que en vista de las enseñanzas de las técnicas anteriores citadas D1 o D2 consideradas solas o en combinación la una con la otra, si el problema técnico a ser resuelto es la penetración transdermica mejorada mediante un sistema solvente, no tóxico, no acuoso novedoso no es obvio para una persona medianamente versada llegar a las formulaciones cubiertas por la presente solicitud. Es claro de la anterior descripción que el camino adoptado por los solicitantes de la presente invención no se sugiere y mas aun se descarta por los citados documentos de la técnica anterior.

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

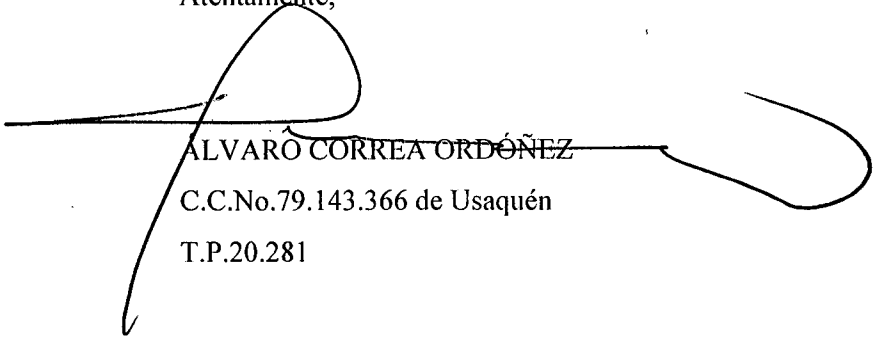
La siguiente tabla muestra los derechos de patente obtenidos por solicitudes paralelas a la presente invención (un total de 55 países):

Sr No	País / Región (número de países)	Solic. no.	Fecha de otorgamiento
1	MIANMAR (1)	1306/2010	23/02/2010
2	SUR AFRICA (1)	2009/8705	09/06/2010
3	ARGELIA (1)	100009	28/08/2011
4	UCRANIA (1)	a201000120	05/12/2011
5	OAPI (16)	1200900407	28/09/2012
6	EURASIA (9)	200971099	23/11/2012
7	AUSTRALIA (1)	2008309170	20/02/2013
8	CHINA (1)	200880018617.9	07/04/2013
9	EUROPA (23)	08838247.8	04/07/2013
10	CUBA (1)	206-2009	17/04/2014

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 del 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,


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

- Anexos: Anexo "A", Anexo "B", Anexo "C", Anexo "D"
Capítulo descriptivo modificado (corrección en ejemplos de p/v por v/v)
Capítulo reivindicatorio modificado (11 reivindicaciones)
Formulario de modificación
Comprobante de pago de la tasa por modificación

ANEXO A

Handbook of Pharmaceutical Excipients

Sixth edition

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

(PP)
Pharmaceutical Press



Handbook of Pharmaceutical Excipients

SIXTH EDITION

Edited by

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

Chief Scientist

Intelligensys Ltd, Stokesley, North Yorkshire, UK

Paul J Sheskey BSc, RPh

Application Development Leader

The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA

Marian E Quinn BSc, MSc

Development Editor

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK



London • Chicago

Published by the Pharmaceutical Press
An imprint of RPS Publishing

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

and the American Pharmacists Association
2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA

© Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009

(PP) is a trade mark of RPS Publishing

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

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

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

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

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

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

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

vi Contents

Cetostearyl Alcohol	150	Erythritol	251
Cetrimide	152	Ethyl Acetate	253
Cetyl Alcohol	155	Ethyl Lactate	256
Cetylpyridinium Chloride	157	Ethyl Maltol	257
Chitosan	159	Ethyl Oleate	259
Chlorhexidine	162	Ethyl Vanillin	261
Chlorobutanol	166	Ethylcellulose	262
Chlorocresol	168	Ethylene Glycol Stearates	267
Chlorodifluoroethane (HCFC)	171	Ethylene Vinyl Acetate	268
Chlorofluorocarbons (CFC)	173	Ethylparaben	270
Chloroxyleneol	176		
Cholesterol	178	F	
Citric Acid Monohydrate	181	Fructose	273
Coconut Oil	184	Fumaric Acid	276
Colloidal Silicon Dioxide	185		
Coloring Agents	189	G	
Copovidone	196	Gelatin	278
Corn Oil	199	Glucose, Liquid	282
Corn Starch and Pregelatinized Starch	200	Glycerin	283
Cottonseed Oil	202	Glyceryl Behenate	286
Cresol	203	Glyceryl Monooleate	288
Croscarmellose Sodium	206	Glyceryl Monostearate	290
Crospovidone	208	Glyceryl Palmitostearate	293
Cyclodextrins	210	Glycine	295
Cyclomethicone	215	Glycofufol	297
		Guar Gum	298
D			
Denatonium Benzoate	217	H	
Dextrates	218	Hectorite	301
Dextrin	220	Heptafluoropropane (HFC)	303
Dextrose	222	Hexetidine	304
Dibutyl Phthalate	225	Hydrocarbons (HC)	306
Dibutyl Sebacate	227	Hydrochloric Acid	308
Diethanolamine	228	Hydrophobic Colloidal Silica	309
Diethyl Phthalate	230	Hydroxyethyl Cellulose	311
Difluoroethane (HFC)	232	Hydroxyethylmethyl Cellulose	314
Dimethicone	233	Hydroxypropyl Betadex	315
Dimethyl Ether	235	Hydroxypropyl Cellulose	317
Dimethyl Phthalate	236	Hydroxypropyl Cellulose, Low-substituted	322
Dimethyl Sulfoxide	238	Hydroxypropyl Starch	325
Dimethylacetamide	241	Hypromellose	326
Disodium Edetate	242	Hypromellose Acetate Succinate	330
Docusate Sodium	244	Hypromellose Phthalate	333
E		I	
Edetic Acid	247	Imidurea	337
Erythorbic Acid	250	Inulin	339



- 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*

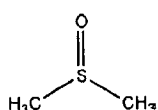
3 Chemical Name and CAS Registry Number

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

- 1 Anighogu 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.
- 2 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.
- 3 McKim AS, Strub R. Dimethyl sulfoxide USP, PhEur in approved pharmaceutical products and medical devices. *Pharm Tech* 2008; 32(5): 74–85.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Soni S *et al.* Effect of penetration enhancers on transdermal delivery of timolol maleate. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18(10): 1127–1135.
- 8 Barry BW. *Dermatological Formulations*. New York: Marcel Dekker, 1983; 162–167.
- 9 Motlekar NA *et al.* Permeation of genistein through human skin. *Pharm Technol* 2003; 27(3): 140–148.
- 10 Lee DK1, Wang D-P. Formulation development of allopurinol suppositories and injectables. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25(11): 1205–1208.
- 11 Komemushi A *et al.* A new liquid embolic material for liver tumors. *Acta Radiol* 2002; 43(2): 186–191.
- 12 Theoharides TC *et al.* Treatment approaches for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Drugs* 2007; 67(2): 215–235.
- 13 Murdoch L-A. Dimethyl sulfoxide (DMSO): an overview. *Can J Hosp Pharm* 1982; 35(3): 79–85.
- 14 Fischer JM. DMSO: a review. *US Pharm* 1981; 6(Sept): 25–28.
- 15 Namaka M, Briggs C. DMSO revisited. *Can Pharm J* 1994; 127(Jun): 248, 249, 255.
- 16 Parker WA, Bailie GR. Current therapeutic status of DMSO. *Can Pharm J* 1982; 115(Jul): 247–251.
- 17 Ely A, Lockwood B. What is the evidence for the safety and efficiency of dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in pain relief? *Pharm J* 2002; 269: 685–687.
- 18 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.
- 19 Bertelli G *et al.* Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents [letter]. *Lancet* 1993; 341: 1098–1099.

- 20 de Lemos ML. Role of dimethyl sulfoxide for management of chemotherapy extravasation. *J Oncol Pharm Pract* 2004; 10(4): 197–200.
- 21 Reeves D. Management of anthracycline extravasation injuries. *Ann Pharmacother* 2007; 41(7–8): 1238–1242.
- 22 Higgins J *et al.* A comparative investigation of glycinebetaine and dimethylsulphoxide as liposome cryoprotectants. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 577–582.
- 23 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.
- 24 MacGregor WS. The chemical and physical properties of DMSO. *Ann NY Acad Sci* 1967; 141: 3–12.
- 25 Jacob SW *et al.*, ed. *Dimethyl Sulfoxide*, vol. 1: New York: Marcel Dekker, 1971; 81.
- 26 Brobyn RD. The human toxicology of dimethyl sulfoxide. *Ann NY Acad Sci* 1975; 243: 497–506.
- 27 Willhite CC, Katz PI. Toxicology updates: dimethyl sulfoxide. *J Appl Toxicol* 1984; 4: 155–160.
- 28 Mottu F *et al.* Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embotic liquids: a review of toxicity data. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000; 54(6): 456–469.
- 29 Yellowlees P *et al.* Dimethylsulphoxide-induced toxicity. *Lancet* 1980; ii: 1004–1006.
- 30 Bond GR *et al.* Dimethylsulphoxide-induced encephalopathy [letter]. *Lancet* 1989; i: 1134–1135.
- 31 Knott LJ. Safety of intravenous dimethylsulphoxide [letter]. *Lancet* 1980; ii: 1299.
- 32 Topacoglu H *et al.* Massive intracranial hemorrhage associated with the ingestion of dimethyl sulfoxide. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46(3): 138–140.
- 33 Creus N *et al.* Toxicity to topical dimethyl sulfoxide (DMSO) when used as an extravasation antidote. *Pharm World Sci* 2002; 24(5): 175–176.
- 34 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 1466.
- 35 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.
- 36 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.

ANEXO B



21 ST EDITION

Remington

**The Science and Practice
of Pharmacy**



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
A **Wolters Kluwer** Company
Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Remington: The Science and Practice of Pharmacy . . . *A treatise on the theory and practice of the pharmaceutical sciences, with essential information about pharmaceutical and medicinal agents; also, a guide to the professional responsibilities of the pharmacist as the drug information specialist of the health team . . . A textbook and reference work for pharmacists, physicians, and other practitioners of the pharmaceutical and medical sciences.*

EDITORIAL BOARD

Paul Beringer	Pardeep K. Gupta
Ara DerMarderosian	John E. Hoover
Linda Felton	Nicholas G. Popovick
Steven Gelone	William J. Reilly, Jr
Alfonso R. Gennaro	Randy Hendrickson, Chair

AUTHORS

The 133 chapters of this edition of *Remington* were written by the editors, by members of the Editorial Board, and by the authors listed on pages xi to xv.

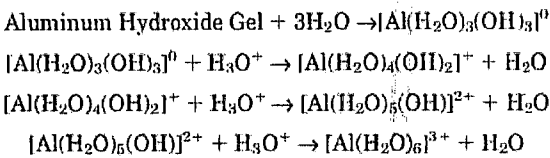
Director

Philip P Gerbino 1995-2005

Twenty-first Edition—2005

Published in the 185th year of the
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Aluminum Hydroxide Gel is soluble in acidic (or very strongly basic) media. The mechanism in acidic media is



It is unlikely that the last reaction given proceeds to completion. Because the activity of the gel is controlled by its insolubility. Further, because a certain quantity of insoluble gel always is available, the neutralizing capability of the gel extends over a considerable period of time.

Aluminum hydroxide gels also may contain peppermint oil, glycerin, sorbitol, sucrose, saccharin, and various preservatives. Sorbitol improves the acid-consuming capacity by inhibiting a secondary polymerization that takes place on aging. In addition, polyols such as mannitol, sorbitol, and inositol have been shown to improve the stability of aluminum hydroxide and aluminum hydroxycarbonate gels.¹⁰¹

Single-Phase Gels

Single-phase gels are used more frequently in pharmacy for several reasons: semisolid state, high degree of clarity, ease of application, and ease of removal and use. The gels often provide a faster release of drug substance, independent of the water solubility of the drug, as compared to creams and ointments.

Some recent gel formulations include ophthalmic preparations of pilocarpine, carbachol, and betamethasone valerate; topical preparations for burn therapy, anti-inflammatory treatment, musculoskeletal disorders, and acne; peptic ulcer treatment with sucralfate gel; and bronchoscopy using lidocaine. Gels may be used as lubricants for catheters and bases for patch testing, and sodium chloride gels are used for electrocardiography.

Some gel formulation examples are provided below.

Methylcellulose and Carbomer Gel Base

Methylcellulose, 4000 cps	1.0 %
Carbomer 934	0.35 %
1 N Sodium hydroxide solution	qs to pH 7
Propylene glycol	16.7 %
Methyl paraben	0.015%
Purified water,	qs 100%

Disperse the methylcellulose in a portion of hot (80–90°C) water. Cool to room temperature, and disperse the Carbomer 934 in the gel using a bladed impeller. Adjust the pH of the dispersion to 7.0 by adding sufficient 1 N sodium hydroxide solution. Dissolve the methylparaben in the propylene glycol. Mix the methylcellulose, Carbopol 934 and propylene glycol fractions using caution to avoid incorporating air.

Sodium Alginate Gel Base

Sodium Alginate	10 g
Glycerin	10 g
Methyl Hydroxybenzoate	0.2 g
A soluble calcium salt (calcium gluconate)	0.5 g
Purified Water,	to make 100 mL

Place a portion of water in a beaker and add the glycerin and preservative. Stir this solution with a high speed mixer and add the sodium alginate. The calcium salt is added next, which increases the viscosity. Continue mixing until the preparation is homogeneous. The preparation should be stored in a tightly sealed wide mouth jar or tube.

Carbomer Gel

Carbomer 934	2 g
Triethanolamine	1.65 mL
Methyl Paraben	0.2 g

Propyl Paraben	0.05 g
Purified Water,	to make 100 mL

The parabens are dissolved in 95 mL of water with the aid of heat and allowed to cool. Carbomer 934 is added in small amounts to the solution using a high speed mixer until a smooth dispersion is obtained. The preparation is allowed to stand, permitting entrapped air to separate. Then the neutralizing agent, triethanolamine, is added very slowly to avoid entrapping air. Finally, the remaining water is then incorporated.

LOTIONS

Lotions are not defined specifically in the USP, but a broad definition describes them as either liquid or semi-liquid preparations that contain one or more active ingredients in an appropriate vehicle. Lotions may contain antimicrobial preservatives and other appropriate excipients such as stabilizers. Lotions are intended to be applied to the unbroken skin without friction. Lotions are usually suspensions of solids in an aqueous medium. Some lotions are, in fact, emulsions or solutions.

Even though lotions usually are applied without friction, the insoluble matter should be divided very finely. Particles approaching colloidal dimensions are more soothing to inflamed areas and effective in contact with infected surfaces. A wide variety of ingredients may be added to the preparation to produce better dispersions or to accentuate its cooling, soothing, drying, or protective properties. Bentonite is a good example of a suspending agent used in the preparation of lotions. Methylcellulose or sodium carboxymethylcellulose, for example, will localize and hold the active ingredient in contact with the affected site and at the same time be rinsed off easily with water. A formulation containing glycerin will keep the skin moist for a considerable period of time. The drying and cooling effect of a lotion may be accentuated by adding alcohol to the formula.

Dermatologists frequently prescribe lotions containing anesthetics, antipruritics, antiseptics, astringents, germicides, protectives, or screening agents, to be used in treating or preventing various types of skin diseases and dermatitis. Antihistamines, benzocaine, calamine, resorcin, steroids, sulfur, zinc oxide, betamethasone derivatives, salicylic acid, safflower oil, minoxidil, and zirconium oxide are ingredients common in lotions.

Lotions may be prepared by triturating the ingredients to a smooth paste and then adding the remaining liquid phase with trituration. High-speed mixers or colloid mills produce better dispersions and, therefore, are used in the preparation of larger quantities of lotion. Calamine Lotion USP is the classic example of this type of preparation and consists of finely powdered, insoluble solids held in more or less permanent suspension by the presence of suspending agents and/or surface-active agents. The formula and the method of preparation of Calamine Lotion, USP follows.

Calamine Lotion, USP

Calamine	80 g
Zinc Oxide	80 g
Glycerin	20 mL
Bentonite Magma	250 mL
Calcium Hydroxide Topical Solution	qs 1,000 mL

Dilute the bentonite magma with an equal volume of calcium hydroxide topical solution. Mix the powder intimately with the glycerin and about 100 mL of the diluted magma, triturating until a smooth, uniform paste is formed. Gradually incorporate the remainder of the diluted magma. Finally add enough calcium hydroxide topical solution to make 1000 mL, and shake well. If a more viscous consistency in the Lotion is desired, the quantity of bentonite magma may be increased to not more than 400 mL.

Many investigators have studied Calamine Lotion, and this has led to the publication of many formulations, each possessing certain advantages over the others, but none satisfying the col-

lective needs of all dermatologists. Formulations containing hydrated microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose have a slower rate of sedimentation than the official preparation.

Although most lotions are prepared by trituration, some lotions are formed by chemical interaction in the liquid. White Lotion, USP is an example.

White Lotion	
Zinc Sulfate	40 g
Sulfurated Potash	40 g
Purified Water,	qs 1,000 mL

Dissolve the zinc sulfate and the sulfurated potash separately, each in 450 mL of purified water, and filter each solution. Add slowly the sulfurated potash solution to the zinc sulfate solution with constant stirring. Then add the required amount of purified water, and mix.

Benzyl Benzoate Lotion USP is an example of a lotion that is also an emulsion. The formula and method of preparation are:

Benzyl Benzoate	250 mL
Triethanolamine	5 g
Oleic Acid	20 g
Purified Water	qs 1,000 mL

Mix the triethanolamine with the oleic acid, add the benzyl benzoate, and mix. Transfer the mixture to a suitable container of about 2000 mL capacity, add 250 mL of purified water, and

shake the mixture thoroughly. Finally add the remaining purified water, and again shake thoroughly.

Triethanolamine forms a soap with the oleic acid and functions as the emulsifying agent to form a stable product. This type of emulsifying agent is almost neutral in water and gives a pH of about 8 and thus should not irritate the skin.

Certain lotions tend to separate or stratify on long standing, and they require a label directing that they be shaken well before each use. All lotions should be labeled "For External Use Only." Microorganisms may grow in certain lotions if no preservative is included. Care should be taken to avoid contaminating the lotion during preparation, even if a preservative is present.

Milk of Magnesia USP is a suspension of magnesium hydroxide containing approximately 80 mg of $Mg(OH)_2$ per milliliter. The specifications for double strength or triple strength are that these products should contain approximately 160 mg or 240 mg of $Mg(OH)_2$ per mL, respectively. It has an unpleasant, alkaline taste that can be masked with 0.1% citric acid (to reduce alkalinity) and 0.05% of a volatile oil or a blend of volatile oils. Magnesium hydroxide is prepared by the hydration of magnesium oxide.

For the most part, magmas are intended for internal use, although Bentonite Magma is used primarily as a suspending agent for insoluble substances for local application and occasionally for internal use. All magmas require a "Shake Well" label and "Avoid Freezing."

EXTRACTS

Extraction, as the term is used pharmaceutically, involves the separation of medicinally active portions of plant or animal tissues from the inactive or inert components by using selective solvents in standard extraction procedures. The products obtained from plants are relatively impure liquids, semisolids, or powders intended only for oral or external use. These include classes of preparations known as decoctions, infusions, fluid extracts, tinctures, pilular (semisolid) extracts, and powdered extracts. Such preparations popularly have been called galenicals, after Galen, the 2nd century Greek physician.

Extraction continues to be of considerable interest in order to obtain improved yields of drugs derived from plant and animal sources. For example, extraction of digitalis glycosides has been carried out using super critical carbon dioxide.¹⁰² Other techniques include ultrasonics, rotary-film evaporators, hydrodistillation, liquid chromatography, multiple-solvent extraction, countercurrent extraction, and gravitation dynamics.

This discussion is concerned primarily with basic extraction procedures for crude drugs to obtain the therapeutically desirable portion and eliminate the inert material by treatment with a selective solvent, known as the menstruum. Extraction differs from solution in that the presence of insoluble matter is implied in the former process. The principal methods of extraction are maceration, percolation, digestion, infusion, and decoction. The quality of the finished product can be enhanced by standardizing primary extracts and carrying out analytical assays during production on the raw materials, intermediate products, and manufacturing procedures.

The processes of particular importance, insofar as the USP is concerned, are those of maceration and percolation, as described specifically for Belladonna Extract USP and Cascara Sagrada Extract USP. Most pharmacopeias refer to such processes for extraction of active principles from crude drugs. The USP provides general directions for both maceration and percolation under the heading of *Tinctures*.

Techniques of extraction continue to be investigated and applied to obtain higher yields of the active substance from natural sources. Some of these methods include the use of different grinding and shearing processes of plants, use of specific mem-

branes for extraction, and different extraction procedures such as distillation, digestion, percolation, and microwaves.

MACERATION—In this process the solid ingredients are placed in a stoppered container with 750 mL of the prescribed solvent and allowed to stand for a period of at least 3 days in a warm place with frequent agitation, until soluble matter is dissolved. The mixture is filtered and, after most of the liquid has drained, the residue on the filter is washed with sufficient quantity of the prescribed solvent or solvent mixture; the filtrates are combined to produce 1000 mL.

PERCOLATION—The ground solids are mixed with the appropriate quantity of the prescribed solvent to make it evenly and uniformly damp. It is allowed to stand for 15 min, then transferred to a percolator and packed. Sufficient prescribed solvent is added to saturate the solids. The top is placed on the percolator, and when the liquid is about to drip from the apparatus, the lower opening is closed. The solids are allowed to macerate for 24 hours or for the specified time. If no assay is directed, the percolation is allowed to proceed slowly or at the specified rate gradually adding sufficient solvent to produce 1000 mL of solution. If an assay is required, only 950 mL of percolate are collected and mixed and a portion assayed as directed. The rest of the percolate is diluted with the solvent to produce a solution that conforms to the required standard and then mixed.

DIGESTION—This is a form of maceration in which gentle heat is used during the process of extraction. It is used when moderately elevated temperature is not objectionable and the solvent efficiency of the menstruum is increased thereby.

INFUSION—An infusion is a dilute solution of the readily soluble constituents of crude drugs. Fresh infusions are prepared by macerating the solids for a short period of time with either cold or boiling water. The USP has not included infusions for some time.

DECOCTION—This once popular process extracts water-soluble and heat stable constituents from crude drugs by boiling in water for 15 min, cooling, straining, and passing sufficient cold water through the drug to produce the required volume.

2011

USP 34

NF 29

1 | SUPPLEMENT

U.S. Pharmacopeia and National Formulary

Pages 4639–5060 | Official: August 1, 2011

- 4 New and 8 Revised General Chapters
- 31 New and 58 Revised *USP* Monographs
- 6 Revised *NF* Monographs
- 3 New and 2 Revised Dietary Supplement Monographs



U.S. PHARMACOPEIA
The Standard of QualitySM

First Supplement to USP 34–NF 29

The United States
Pharmacopeia
THIRTY-FOURTH REVISION



The National
Formulary
TWENTY-NINTH EDITION

Released February 1, 2011 Official August 1, 2011, except where otherwise noted

By authority of the United States Pharmacopeial Convention (USP).
Prepared by the Council of Experts and published by the Board of Trustees.

Duane M. Kirking, Pharm.D., Ph.D.
Chair
USP Board of Trustees
Roger L. Williams, M.D.
Chief Executive Officer
Chair, USP Council of Experts

Notice

The texts of the United States Pharmacopeia and the National Formulary are fully copyrighted. Authors and others wishing to use portions of the text should request permission to do so from the Secretary of the USP Board of Trustees, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852.

This Supplement comprises revised and new text pertaining to USP 34–NF 29.
IMPORTANT—Save the First Supplement and all succeeding supplements. Changes and additions listed in the First Supplement are effective from August 1, 2011, except where otherwise noted.

Supplement	IRA*	Release Date	Official Date	Incorporated Into
USP 34–NF 29	—	November 1, 2010	May 1, 2011	1st Supplement to USP 34–NF 29
First Supplement	January 2011 IRA	May 27, 2011	July 1, 2011	USP 35–NF 30
	—	February 1, 2011	August 1, 2011	2nd Supplement
	March 2011 IRA	July 29, 2011	September 1, 2011	1st Supplement to USP 35–NF 30
Second Supplement	May 2011 IRA	September 30, 2011	November 1, 2011	1st Supplement to USP 35–NF 30
	—	June 1, 2011	December 1, 2011	USP 35–NF 30
	July 2011 IRA	November 30, 2011	January 1, 2012	2nd Supplement to USP 35–NF 30
	September 2011 IRA	January 27, 2012	March 1, 2012	2nd Supplement to USP 35–NF 30
	November 2011 IRA	March 30, 2012	May 1, 2012	USP 36–NF 31

* Interim Revision Announcements (IRAs) are proposed in *Pharmacopeial Forum* and become official on the USP Web site. They are incorporated into the next Supplement or Annual Edition.

Inquiries and comments regarding USP–NF text should be addressed to the Executive Secretariat, U.S. Pharmacopeia, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852.

©2011 The United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form, or by any means including electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission of the USP.

Contents

People	
Officers (2010–2015)	4641
Board of Trustees (2010–2015)	4641
Council of Experts (2010–2015)	4641
Expert Committees (2010–2015)	4642
Expert Panels (2010–2015)	4643
Advisory Groups (2010–2015)	4644
Admissions	
New Articles Appearing in This Supplement	4646
Annotated List: Monographs, General Chapters, Reagents, and Tables Affected by Changes Appearing in This Supplement	4647
Introduction	
Introduction	4651
Errata	
Errata to <i>USP 34–NF 29</i>	4653
General Chapters	
General Tests and Assays	4661
Chemical Tests and Assays	4661
Physical Tests and Determinations	4670
General Information	4678
Reagents, Indicators, and Solutions	
Reagents, Indicators, and Solutions	4733
Reagent Specifications	4737
Indicators and Indicator Test Papers	4804
Solutions	4806
Buffer Solutions	4806
Colorimetric Solutions	4807
Test Solutions	4808
Volumetric Solutions	4815
Chromatographic Columns	4824
Reference Tables	
Containers for Dispensing Capsules and Tablets	4828
Description and Relative Solubility of <i>USP</i> and <i>NF</i> Articles	4837
Dietary Supplements	
Official Monographs	4894

Monographs, NF 29	
Official Monographs for NF 29	4901

Monographs, USP 34	
Official Monographs for USP 34	4908

Index	I-1
--------------------	-----

Methyl Green–Iodomercurate Paper—Immerse thin strips of suitable filter paper in a 40 g per L solution of methyl green, and allow to air-dry. Immerse the strips for 1 hour in a solution containing 140 g per L of potassium iodide and 200 g per L of mercuric iodide. Wash with water until the washings are practically colorless, and allow to air-dry. Store protected from light, and use within 48 hours.

Methyl Yellow Paper—Use a 1 in 2000 solution of methyl yellow in alcohol.

pH Indicator Paper, Short-Range—Use a suitable grade.

Phenolphthalein Paper—Use a 1 in 1000 solution of phenolphthalein in diluted alcohol.

Starch Iodate Paper—Use a mixture of equal volumes of starch TS and potassium iodate solution (1 in 20).

Starch Iodide Paper—Use a solution of 500 mg of potassium iodide in 100 mL of freshly prepared starch TS.

Thiazole Yellow Paper—Use a 1 in 2000 solution of thiazole yellow in water.

Turmeric Paper—Use a solution prepared as follows: Macerate 20 g of powdered turmeric, the dried root of *Curcuma longa* Linné (Fam. Zingiberaceae), with four 100-mL portions of cold water, decanting the clear liquid portion each time and discarding it. Dry the residue at a temperature not over 100°. Macerate with 100 mL of alcohol for several days, and filter.

Sensitiveness—Dip a strip of the paper, of about 1.5-cm length, in a solution of 1.0 mg of boric acid in 5 mL of water, previously mixed with 1 mL of hydrochloric acid. After 1 minute remove the paper from the liquid, and allow it to dry: the yellow color changes to brown. Then moisten the paper with ammonia TS: the color of the paper changes to greenish black.

Solutions

BUFFER SOLUTIONS

The successful completion of many Pharmacopeial tests and assays requires adjustment to or maintenance of a specified pH by the addition of buffer solutions. In pH measurements, standard buffer solutions are required for reference purposes. For convenience, the preparation of these solutions is in some instances described in the sections in which their use is specified; i.e., five separate phosphate buffers are described under *Antibiotics—Microbial Assays* (81), and several miscellaneous single-purpose solutions are described in the individual monographs.

A solution is said to be buffered if it resists changes in the activity of an ion on the addition of substances that are expected to change the activity of that ion. Buffers are substances or combinations of substances that impart this resistance to a solution. Buffered solutions are systems in which the ion is in equilibrium with substances capable of removing or releasing the ion.

Buffer capacity refers to the amount of material that may be added to a solution without causing a significant change in ion activity. It is defined as the ratio of acid or base added (in gram-equivalents per liter) to the change in pH (in pH units). The capacity of a buffered solution is adjusted to the conditions of use, usually by adjustment of the concentrations of buffer substances.

Buffers are used to establish and maintain an ion activity within narrow limits. The most common systems are used (a) to establish hydrogen-ion activity for the calibration of pH meters, (b) in the preparation of dosage forms that approach isotonicity, (c) in analytical procedures, and (d) to maintain stability of various dosage forms. Buffers used in physiological systems are carefully chosen so as not to interfere with pharmacological activity of the medicament or normal function of the organism. It is essential that buffers used in chemical analysis be compatible with the substance determined and the reagents used.

Standard Buffer Solutions—Standard solutions of definite pH are readily available in buffer solutions prepared from the appropriate reagents. In addition, buffer solutions, buffer

tablets, and buffer solids may be obtained from commercial sources in convenient prepackaged form. Such preparations are available for the entire working range in pharmaceutical analysis, but are not recommended for pH meter standardization (see pH (791)).

The required reagents are described in the section, *Reagents*. Previously dry the crystalline reagents, except the boric acid, at 110° to 120° for 1 hour.

[NOTE—Where water is specified for solution or dilution of test substances in pH determinations, use carbon dioxide-free water.]

Store the prepared solutions in chemically resistant, tight containers such as Type I glass bottles. Use the solutions within 3 months.

Standard Buffer Solutions for various ranges between pH 1.2 and 10.0 may be prepared by appropriate combinations of the solutions described herein, used in the proportions shown in the accompanying table. The volumes shown in the table are for 200 mL of buffer solution, except that the volumes shown for *Acetate Buffer* are used to prepare 1000 mL of buffer solution.

- Hydrochloric Acid, 0.2 M*, and *Sodium Hydroxide, 0.2 M*—Prepare and standardize as directed under *Volumetric Solutions*.
- Potassium Biphthalate, 0.2 M*—Dissolve 40.85 g of potassium biphthalate [KHC₈H₄(COO)₂] in water, and dilute with water to 1000 mL.
- Potassium Phosphate, Monobasic 0.2 M*—Dissolve 27.22 g of monobasic potassium phosphate (KH₂PO₄) in water, and dilute with water to 1000 mL.
- Boric Acid and Potassium Chloride, 0.2 M*—Dissolve 12.37 g of boric acid (H₃BO₃) and 14.91 g of potassium chloride (KCl) in water, and dilute with water to 1000 mL.
- Potassium Chloride, 0.2 M*—Dissolve 14.91 g of potassium chloride (KCl) in water, and dilute with water to 1000 mL.
- Acetic Acid, 2 N*—Prepare and standardize as directed under *Volumetric Solutions*.

Composition of Standard Buffer Solutions											
Hydrochloric Acid Buffer											
Place 50 mL of the potassium chloride solution in a 200-mL volumetric flask, add the specified volume of the hydrochloric acid solution, then add water to volume.											
pH	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
0.2 M HCl, mL	85.0	67.2	53.2	41.4	32.4	26.0	20.4	16.2	13.0	10.2	7.8

Acid Phthalate Buffer										
Place 50 mL of the potassium biphthalate solution in a 200-mL volumetric flask, add the specified volume of the hydrochloric acid solution, then add water to volume.										
pH	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0
0.2 M HCl, mL	49.5	42.2	35.4	28.9	22.3	15.7	10.4	6.3	2.9	0.1

Neutralized Phthalate Buffer										
Place 50 mL of the potassium biphthalate solution in a 200-mL volumetric flask, add the specified volume of the sodium hydroxide solution, then add water to volume.										
pH	4.2	4.4	4.6	4.8	5.0	5.2	5.4	5.6	5.8	
0.2 M NaOH, mL	3.0	6.6	11.1	16.5	22.6	28.8	34.1	38.8	42.3	

Phosphate Buffer										
Place 50 mL of the monobasic potassium phosphate solution in a 200-mL volumetric flask, add the specified volume of the sodium hydroxide solution, then add water to volume.										
pH	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6
0.2 M NaOH, mL	3.6	5.6	8.1	11.6	16.4	22.4	29.1	34.7	39.1	42.4

Alkaline Borate Buffer										
Place 50 mL of the boric acid and potassium chloride solution in a 200-mL volumetric flask, add the specified volume of the sodium hydroxide solution, then add water to volume.										
pH	8.0	8.2	8.4	8.6	8.8	9.0	9.2	9.4	9.6	9.8
0.2 M NaOH, mL	3.9	6.0	8.6	11.8	15.8	20.8	26.4	32.1	36.9	40.6

Acetate Buffer										
Place the specified amount of sodium acetate $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in a 1000-mL volumetric flask, add the specified volume of the acetic acid solution, then add water to volume, and mix.										
pH	4.1	4.3	4.5	4.7	4.9	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
pH (measured)	4.10	4.29	4.51	4.70	4.90	5.11	5.18	5.30	5.40	5.48
$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, g	1.5	1.99	2.99	3.59	4.34	5.08	5.23	5.61	5.76	5.98
2 N CH_3COOH , mL	19.5	17.7	14.0	11.8	9.1	6.3	5.8	4.4	3.8	3.0

COLORIMETRIC SOLUTIONS (CS)

(For the Preparation of Matching Fluids, see *Color and Achromicity* (631).)

These solutions are used in the preparation of the colorimetric standards for certain drugs, and for the carbonization tests with sulfuric acid that are specified in several monographs. Store the solutions in suitably resistant, tight containers.

Comparison of colors as directed in the Pharmacopeial tests preferably is made in matched color-comparison tubes or in a suitable colorimeter under conditions that ensure that the colorimetric reference solution and that of the specimen under test are treated alike in all respects. The comparison of colors is best made in layers of equal depth, and viewed transversely against a white background (see also *Visual Comparison under Spectrophotometry and Light-Scattering* (851)). It is particularly important that the solutions be compared at the same temperature, preferably 25°.

Cobaltous Chloride CS—Dissolve about 65 g of cobaltous chloride ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) in enough of a mixture of 25 mL of hydrochloric acid and 975 mL of water to make 1000 mL. Pipet 5 mL of this solution into a 250-mL iodine flask, add 5 mL of hydrogen peroxide TS and 15 mL of sodium hydroxide solution (1 in 5), boil for 10 minutes, cool, and add 2 g of potassium iodide and 20 mL of dilute sulfuric acid (1 in 4). When the precipitate has dissolved, titrate the liberated iodine with 0.1 N sodium thiosulfate VS, adding 3 mL of starch TS as the indicator. Perform a blank determination with the same quantities of the same reagents, and make any necessary correction. Each mL of 0.1 N sodium thiosulfate is equivalent to 23.79 mg of $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Adjust the final volume of the solution by the addition of enough of the mixture of hydrochloric acid and water so that each mL contains 59.5 mg of $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Cupric Sulfate CS—Dissolve about 65 g of cupric sulfate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) in enough of a mixture of 25 mL of hydrochloric acid and 975 mL of water to make 1000 mL. Pipet 10 mL of this solution into a 250-mL iodine flask, add 40 mL of water, 4 mL of acetic acid, 3 g of potassium iodide, and 5 mL of hydrochloric acid, and titrate the liberated iodine with 0.1 N sodium thiosulfate VS, adding 3 mL of starch TS as the indicator. Perform a blank determination with the same quantities of the same reagents, and make any necessary correction. Each mL of 0.1 N sodium thiosulfate is equivalent to 24.97 mg of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Adjust the final volume of the solution by the addition of enough of the mixture of hydrochloric acid and water so that each mL contains 62.4 mg of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Ferric Chloride CS—Dissolve about 55 g of ferric chloride ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) in enough of a mixture of 25 mL of hydrochloric acid and 975 mL of water to make 1000 mL. Pipet 10 mL of this solution into a 250-mL iodine flask, add 15 mL of water, 3 g of potassium iodide, and 5 mL of hydrochloric acid, and allow the mixture to stand for 15 minutes. Dilute with 100 mL of water, and titrate the liberated iodine with 0.1 N sodium thiosulfate VS, adding 3 mL of starch TS as the indicator. Perform a blank determination with the same quantities of the same reagents, and make any necessary correction. Each mL of 0.1 N sodium thiosulfate is equivalent to 27.03 mg of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Adjust the final volume of the solution by the addition of enough of the mixture of hydrochloric acid and water so that each mL contains 45.0 mg of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

INDICATOR SOLUTIONS

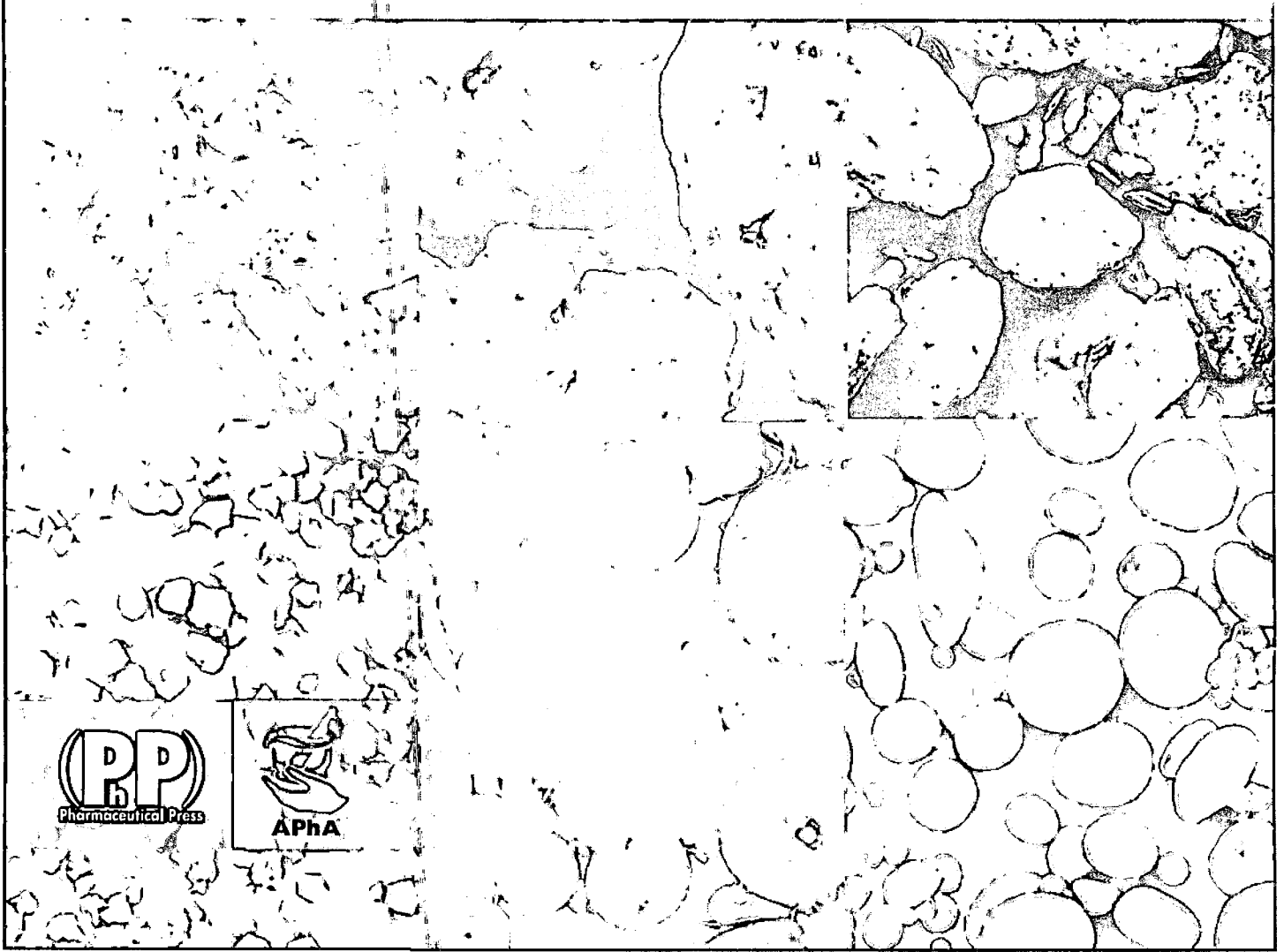
SEE TEST SOLUTIONS

ANEXO D

Handbook of Pharmaceutical Excipients

Sixth edition

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



Handbook of Pharmaceutical Excipients

SIXTH EDITION

Edited by

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

Chief Scientist

Intelligensys Ltd, Stokesley, North Yorkshire, UK

Paul J Sheskey BSc, RPh

Application Development Leader

The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA

Marian E Quinn BSc, MSc

Development Editor

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK



London • Chicago

Published by the Pharmaceutical Press
An imprint of RPS Publishing

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

and the American Pharmacists Association
2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA

© Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009

(PP) is a trade mark of RPS Publishing

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

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

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

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

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

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

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

Contents

Preface x
Arrangement xi
Acknowledgments xiii
Notice to Readers xiii
International Steering Committee xiv
Editorial Staff xv
Contributors xvi
About the Editors xx
New Monographs xxi
Related Substances xxii
Bibliography xxiv
Abbreviations xxv
Units of Measurement xxvii

Monographs

A

Acacia	1
Acesulfame Potassium	3
Acetic Acid, Glacial	5
Acetone	7
Acetyltributyl Citrate	8
Acetyltriethyl Citrate	10
Adipic Acid	11
Agar	13
Albumin	14
Alcohol	17
Alginic Acid	20
Aliphatic Polyesters	23
Alitame	28
Almond Oil	29
Alpha Tocopherol	31
Aluminum Hydroxide Adjuvant	34
Aluminum Monostearate	35
Aluminum Oxide	37
Aluminum Phosphate Adjuvant	38
Ammonia Solution	39
Ammonium Alginate	41
Ammonium Chloride	42
Ascorbic Acid	43
Ascorbyl Palmitate	46
Aspartame	48
Attapulgit	51

B

Bentonite	53
-----------	----

Benzalkonium Chloride	56
Benzethonium Chloride	59
Benzoic Acid	61
Benzyl Alcohol	64
Benzyl Benzoate	66
Boric Acid	68
Bronopol	70
Butylated Hydroxyanisole	73
Butylated Hydroxytoluene	75
Butylene Glycol	77
Butylparaben	78

C

Calcium Acetate	82
Calcium Alginate	83
Calcium Carbonate	86
Calcium Chloride	89
Calcium Hydroxide	91
Calcium Lactate	92
Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous	94
Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate	96
Calcium Phosphate, Tribasic	99
Calcium Silicate	101
Calcium Stearate	103
Calcium Sulfate	105
Canola Oil	108
Carbomer	110
Carbon Dioxide	115
Carboxymethylcellulose Calcium	117
Carboxymethylcellulose Sodium	118
Carrageenan	122
Castor Oil	126
Castor Oil, Hydrogenated	128
Cellulose, Microcrystalline	129
Cellulose, Microcrystalline and Carboxymethylcellulose Sodium	134
Cellulose, Powdered	136
Cellulose, Silicified Microcrystalline	139
Cellulose Acetate	141
Cellulose Acetate Phthalate	143
Ceratonia	146
Ceresin	148

Carbomer



1 Nonproprietary Names

BP: Carbomers
PhEur: Carbomers
USP-NF: Carbomer

Note that the USP32–NF27 contains several individual carbomer monographs; see Sections 4 and 9.

2 Synonyms

Acrypol; *Acritamer*; acrylic acid polymer; carbomera; *Carbopol*; carboxy polymethylene; polyacrylic acid; carboxyvinyl polymer; *Pemulen*; *Tego Carbomer*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

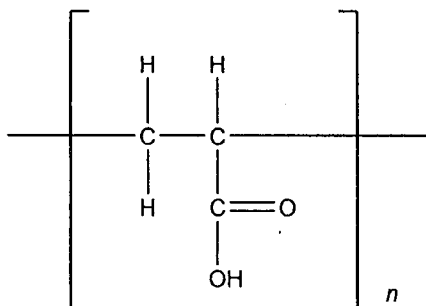
Carbomer [9003-01-4]

Note that alternative CAS registry numbers have been used for carbomer 934 ([9007-16-3]), 940 ([9007-17-4]) and 941 ([9062-04-08]). The CAS registry number [9007-20-9] has also been used for carbomer.

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Carbomers are synthetic high-molecular-weight polymers of acrylic acid that are crosslinked with either allyl sucrose or allyl ethers of pentaerythritol. They contain between 52% and 68% of carboxylic acid (COOH) groups calculated on the dry basis. The BP 2009 and PhEur 6.4 have a single monograph describing carbomer; the USP32–NF27 contains several monographs describing individual carbomer grades that vary in aqueous viscosity, polymer type, and polymerization solvent. The molecular weight of carbomer is theoretically estimated at 7×10^5 to 4×10^9 . In an effort to measure the molecular weight between crosslinks, M_c , researchers have extended the network theory of elasticity to swollen gels and have utilized the inverse relationship between the elastic modulus and M_c .^(1–3) Estimated M_c values of 237 600 g/mol for *Carbopol* 941 and of 104 400 g/mol for *Carbopol* 940 have been reported.⁽⁴⁾ In general, carbomer polymers with lower viscosity and lower rigidity will have higher M_c values. Conversely, higher-viscosity, more rigid carbomer polymers will have lower M_c values.

5 Structural Formula



Acrylic acid monomer unit in carbomer polymers.

Carbomer polymers are formed from repeating units of acrylic acid. The monomer unit is shown above. The polymer chains are

crosslinked with allyl sucrose or allyl pentaerythritol. See also Section 4.

6 Functional Category

Bioadhesive material; controlled-release agent; emulsifying agent; emulsion stabilizer; rheology modifier; stabilizing agent; suspending agent; tablet binder.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Carbomers are used in liquid or semisolid pharmaceutical formulations as rheology modifiers. Formulations include creams, gels, lotions and ointments for use in ophthalmic,^(5–7) rectal,^(8–10) topical^(11–20) and vaginal^(21,22) preparations. Carbomer grades with residual benzene content greater than 2 ppm do not meet the specifications of the PhEur 6.4 monograph. However, carbomer having low residuals of other solvents than the ICH-defined 'Class I OVI solvents' may be used in Europe. Carbomer having low residuals of ethyl acetate, such as *Carbopol* 971P NF or *Carbopol* 974P NF, may be used in oral preparations, in suspensions, capsules or tablets.^(23–35) In tablet formulations, carbomers are used as controlled release agents and/or as binders. In contrast to linear polymers, higher viscosity does not result in slower drug release with carbomers. Lightly crosslinked carbomers (lower viscosity) are generally more efficient in controlling drug release than highly crosslinked carbomers (higher viscosity). In wet granulation processes, water, solvents or their mixtures can be used as the granulating fluid. The tackiness of the wet mass may be reduced by including talc in the formulation or by adding certain cationic species to the granulating fluid.⁽³⁶⁾ However, the presence of cationic salts may accelerate drug release rates and reduce bioadhesive properties. Carbomer polymers have also been investigated in the preparation of sustained-release matrix beads,^(26–39) as enzyme inhibitors of intestinal proteases in peptide-containing dosage forms,^(40–42) as a bioadhesive for a cervical patch⁽⁴³⁾ and for intranasally administered microspheres,⁽⁴⁴⁾ in magnetic granules for site-specific drug delivery to the esophagus,⁽⁴⁵⁾ and in oral mucoadhesive controlled drug delivery systems.^(46–49) Carbomers copolymers are also employed as emulsifying agents in the preparation of oil-in-water emulsions for external administration. Carbomer 951 has been investigated as a viscosity-increasing aid in the preparation of multiple emulsion microspheres.⁽⁵⁰⁾ Carbomers are also used in cosmetics. Therapeutically, carbomer formulations have proved efficacious in improving symptoms of moderate-to-severe dry eye syndrome.^(51,52) See Table I.

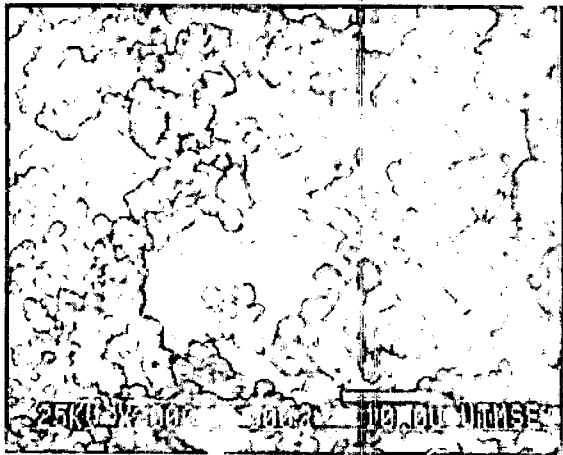
Table I: Uses of carbomers.

Use	Concentration (%)
Emulsifying agent	0.1–0.5
Gelling agent	0.5–2.0
Suspending agent	0.5–1.0
Tablet binder	0.75–3.0
Controlled-release agent	5.0–30.0

8 Description

Carbomers are white-colored, 'fluffy', acidic, hygroscopic powders with a characteristic slight odor. A granular carbomer is also available (*Carbopol* 71G).

SEM 1: Excipient: Carbopol 971P; manufacturer: Lubrizol Advanced Materials, Inc.; magnification: 2000x; voltage: 25 kV.



SEM 2: Excipient: Carbopol 971P; manufacturer: Lubrizol Advanced Materials, Inc.; magnification: 6000x; voltage: 25 kV.

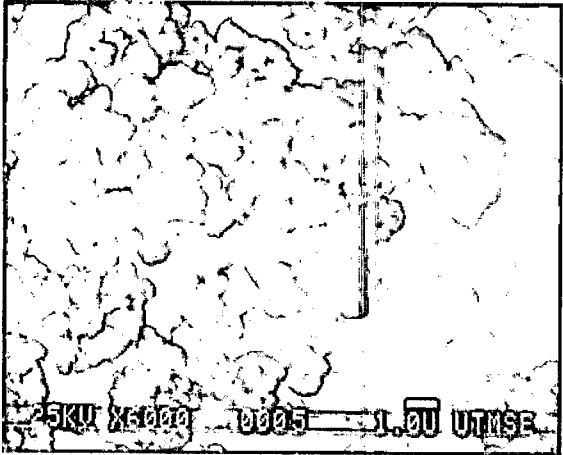


Table II: Pharmacopeial specifications for carbomers.

Test	PhEur 6.4	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
Aqueous viscosity (mPas)	300–115 000	+
Carbomer 934 (0.5% w/v)	—	30 500–39 400
Carbomer 934P (0.5% w/v)	—	29 400–39 400
Carbomer 940 (0.5% w/v)	—	40 000–60 000
Carbomer 941 (0.5% w/v)	—	4 000–11 000
Carbomer 1342 (1.0% w/v)	—	9 500–26 500
Carbomer copolymer (1% w/v)	—	—
Type A	—	4 500–13 500
Type B	—	10 000–29 000
Type C	—	25 000–45 000
Carbomer homopolymer (0.5% w/v)	—	—
Type A	—	4 000–11 000
Type B	—	25 000–45 000
Type C	—	40 000–60 000
Carbomer interpolymers	—	—
Type A (0.5% w/v)	—	45 000–65 000
Type B (1% w/v)	—	47 000–77 000
Type C (0.5% w/v)	—	8 500–16 500
Loss on drying	≤3.0%	≤2.0%
Sulfated ash	≤4.0%	—
Residue on ignition	—	≤4.0% ^(a)
Heavy metals	≤20 ppm	≤0.002%
Benzene	≤2 ppm	+
Carbomer 934	—	≤0.5%
Carbomer 934P	—	≤0.01%
Carbomer 940	—	≤0.5%
Carbomer 941	—	≤0.5%
Carbomer 1342	—	≤0.2%
Carbomer copolymer	—	≤0.0002%
Carbomer homopolymer	—	≤0.0002%
Carbomer interpolymers	—	≤0.0002%
Free acrylic acid	≤0.25%	≤0.25% ^(b)
Ethylacetate	—	+
Carbomer copolymer	—	≤0.5%
Carbomer homopolymer	—	≤0.5%
Carbomer interpolymers	—	≤0.35%
Cyclohexane	—	+
Carbomer copolymer	—	≤0.3%
Carbomer homopolymer	—	≤0.3%
Carbomer interpolymers	—	≤0.15%
Assay (COOH content)	56.0–68.0%	56.0–68.0% ^(c)

(a) For carbomer homopolymer only.
(b) For carbomer copolymer, carbomer homopolymer and carbomer interpolymers only.
(c) Except for carbomer 1342, carbomer copolymer, and carbomer interpolymers, where the limits are 52.0–62.0%.

9 Pharmacopeial Specifications

The USP32–NF27 has several monographs for different carbomer grades, while the BP 2009 and PhEur 6.4 have only a single monograph.

The USP32–NF27 lists three umbrella monographs, carbomer copolymer, carbomer homopolymer and carbomer interpolymers, which separate carbomer products based on polymer structure and apply to products not polymerized in benzene. The differentiation within each umbrella monograph is based on viscosity characteristics (Type A, Type B and Type C).

The USP32–NF27 also lists monographs for carbomer 934, 934P, 940 and 941, which are manufactured using benzene. Currently these monographs can apply to products manufactured both with and without the use of benzene. Effective from January 1 2011, products manufactured without the use of benzene will be officially titled Carbomer Homopolymer provided they comply with the carbomer homopolymer monograph. The USP32–NF27 also includes carbomer 1342, which applies to carbomer copolymers manufactured using benzene.

Carbomer polymers are also covered either individually or together in other pharmacopeias.

See Table II. See also Section 18.

Note that unless otherwise indicated, the test limits shown above apply to all grades of carbomer.

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity

- pH = 2.5–4.0 for a 0.2% w/v aqueous dispersion;
- pH = 2.5–3.0 for Acrypol 1% w/v aqueous dispersion.
- Density (bulk) 0.2 g/cm³ (powder); 0.4 g/cm³ (granular).
- Density (tapped) 0.3 g/cm³ (powder); 0.4 g/cm³ (granular).
- Dissociation constant pK_a = 6.0±0.5
- Glass transition temperature 100–105°C
- Melting point Decomposition occurs within 30 minutes at 260°C. See Section 11.

Moisture content Typical water content is up to 2% w/w. However, carbomers are hygroscopic and a typical equilibrium moisture content at 25°C and 50% relative humidity is 8–10% w/w. The moisture content of a carbomer does not affect its thickening efficiency, but an increase in the moisture content makes the carbomer more difficult to handle because it is less readily dispersed.

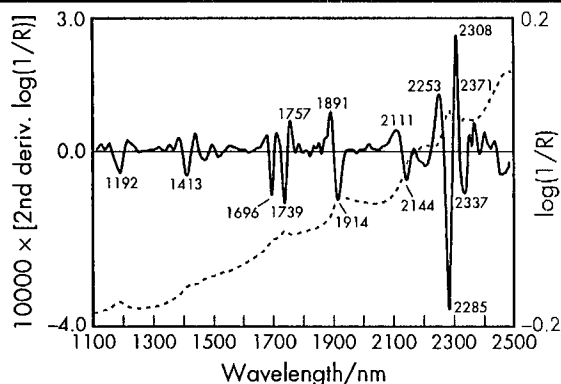


Figure 1: Near-infrared spectrum of carbomer measured by reflectance.

NIR spectra see Figure 1.

Particle size distribution Primary particles average about 0.2 μm in diameter. The flocculated powder particles average 2–7 μm in diameter and cannot be broken down into the primary particles. A granular carbomer has a particle size in the range 150–425 μm .

Solubility Swellable in water and glycerin and, after neutralization, in ethanol (95%). Carbomers do not dissolve but merely swell to a remarkable extent, since they are three-dimensionally crosslinked microgels.

Specific gravity 1.41

Viscosity (dynamic) Carbomers disperse in water to form acidic colloidal dispersions that, when neutralized, produce highly viscous gels. Carbomer powders should first be dispersed into vigorously stirred water, taking care to avoid the formation of indispersible agglomerates, then neutralized by the addition of a base. The *Carbopol ETD* and *Ultraz* series of carbomers were introduced to overcome some of the problems of dispersing the powder into aqueous solvents. These carbomers wet quickly yet hydrate slowly, while possessing a lower unneutralized dispersion viscosity. Agents that may be used to neutralize carbomer polymers include amino acids, potassium hydroxide, sodium bicarbonate, sodium hydroxide, and organic amines such as triethanolamine. One gram of carbomer is neutralized by approximately 0.4 g of sodium hydroxide. During preparation of the gel, the solution should be agitated slowly with a broad, paddlelike stirrer to avoid introducing air bubbles. Neutralized aqueous gels are more viscous at pH 6–11. The viscosity is considerably reduced at pH values less than 3 or greater than 12, or in the presence of strong electrolytes.^(36,53) Gels rapidly lose viscosity on exposure to ultraviolet light, but this can be minimized by the addition of a suitable antioxidant. See also Section 11.

11 Stability and Storage Conditions

Carbomers are stable, hygroscopic materials that may be heated at temperatures below 104°C for up to 2 hours without affecting their thickening efficiency. However, exposure to excessive temperatures can result in discoloration and reduced stability. Complete decomposition occurs with heating for 30 minutes at 260°C. Dry powder forms of carbomer do not support the growth of molds and fungi. In contrast, microorganisms grow well in unpreserved aqueous dispersions, and therefore an antimicrobial preservative such as 0.1% w/v chlorocresol, 0.18% w/v methylparaben–0.02% w/v propylparaben, or 0.1% w/v thimerosal should be added. The addition of certain antimicrobials, such as benzalkonium chloride or sodium benzoate, in high concentrations (0.1% w/v) can cause cloudiness and a reduction in viscosity of carbomer dispersions. Aqueous gels may be sterilized by autoclaving⁽⁷⁾ with minimal

changes in viscosity or pH, provided care is taken to exclude oxygen from the system, or by gamma irradiation, although this technique may increase the viscosity of the formulation.^(54,55) At room temperature, carbomer dispersions maintain their viscosity during storage for prolonged periods. Similarly, dispersion viscosity is maintained, or only slightly reduced, at elevated storage temperatures if an antioxidant is included in the formulation or if the dispersion is stored protected from light. Exposure to light causes oxidation that is reflected in a decrease in dispersion viscosity. Stability to light may be improved by the addition of 0.05–0.1% w/v of a water-soluble UV absorber such as benzophenone-2 or benzophenone-4 in combination with 0.05–0.1% w/v edetic acid.

Carbomer powder should be stored in an airtight, corrosion-resistant container and protected from moisture. The use of glass, plastic, or resin-lined containers is recommended for the storage of formulations containing carbomer.

12 Incompatibilities

Carbomers are discolored by resorcinol and are incompatible with phenol, cationic polymers, strong acids, and high levels of electrolytes. Certain antimicrobial adjuvants should also be avoided or used at low levels, see Section 11. Trace levels of iron and other transition metals can catalytically degrade carbomer dispersions.

Certain amino-functional actives form complexes with carbomer; often this can be prevented by adjusting the pH of the dispersion and/or the solubility parameter by using appropriate alcohols and polyols.

Carbomers also form pH-dependent complexes with certain polymeric excipients. Adjustment of pH and/or solubility parameter can also work in this situation.

13 Method of Manufacture

Carbomers are synthetic, high-molecular-weight, crosslinked polymers of acrylic acid. These acrylic acid polymers are crosslinked with allyl sucrose or allyl pentaerythritol. The polymerization solvent used previously was benzene; however, some of the newer commercially available grades of carbomer are manufactured using either ethyl acetate or a cyclohexane–ethyl acetate cosolvent mixture. The *Carbopol ETD* and *Carbopol Ultraz* polymers are produced in the cosolvent mixture with a proprietary polymerization aid.

14 Safety

Carbomers are used extensively in nonparenteral products, particularly topical liquid and semisolid preparations. Grades polymerized in ethyl acetate may also be used in oral formulations; see Section 18. There is no evidence of systemic absorption of carbomer polymers following oral administration.⁽⁵⁶⁾ Acute oral toxicity studies in animals indicate that carbomer 934P has a low oral toxicity, with doses up to 8 g/kg being administered to dogs without fatalities occurring. Carbomers are generally regarded as essentially nontoxic and nonirritant materials;⁽⁵⁷⁾ there is no evidence in humans of hypersensitivity reactions to carbomers used topically.

- LD₅₀ (guinea pig, oral): 2.5 g/kg for carbomer 934⁽⁵⁸⁾
- LD₅₀ (guinea pig, oral): 2.5 g/kg for carbomer 934P
- LD₅₀ (guinea pig, oral): 2.5 g/kg for carbomer 940
- LD₅₀ (mouse, IP): 0.04 g/kg for carbomer 934P
- LD₅₀ (mouse, IP): 0.04 g/kg for carbomer 940
- LD₅₀ (mouse, IV): 0.07 g/kg for carbomer 934P
- LD₅₀ (mouse, IV): 0.07 g/kg for carbomer 940
- LD₅₀ (mouse, oral): 4.6 g/kg for carbomer 934P
- LD₅₀ (mouse, oral): 4.6 g/kg for carbomer 934
- LD₅₀ (mouse, oral): 4.6 g/kg for carbomer 940
- LD₅₀ (rat, oral): 10.25 g/kg for carbomer 910

LD₅₀ (rat, oral): 2.5 g/kg for carbomer 934P
 LD₅₀ (rat, oral): 4.1 g/kg for carbomer 934
 LD₅₀ (rat, oral): 2.5 g/kg for carbomer 940
 LD₅₀ (rat, oral): > 1g/kg for carbomer 941
 No observed adverse effect level (NOAEL) (rat, dog, oral): 1.5 g/kg for carbomer homopolymer type B.⁽⁵⁹⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Excessive dust generation should be minimized to avoid the risk of explosion (lowest explosive concentration is 130 g/m³). Carbomer dust is irritating to the eyes, mucous membranes, and respiratory tract. In the event of eye contact with carbomer dust, saline should be used for irrigation purposes. Gloves, eye protection, and a dust respirator are recommended during handling.

A solution of electrolytes (sodium chloride) is recommended for cleaning equipment after processing carbomers.

16 Regulatory Acceptance

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral suspensions, tablets; ophthalmic, rectal, topical, transdermal preparations; vaginal suppositories). Included in nonparenteral medicines licensed in Europe. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Polycarbophil.

18 Comments

A specification for carbomer is contained in the *Japanese Pharmaceutical Excipients (JPE)*.⁽⁶⁰⁾

A number of different carbomer grades are commercially available that vary in their chemical structure, degree of cross-linking, and residual components. These differences account for the specific rheological, handling, and use characteristics of each grade. Carbomer grades that have the polymer backbone modified with long-chain alkyl acrylates are used as polymeric emulsifiers or in formulations requiring increased resistance to ions.

Polycarbophils, poly(acrylic acid) polymers crosslinked with divinyl glycol, are available for bioadhesive or medicinal applications. In general, carbomers designated with the letter 'P', e.g. *Carbopol 971P*, are the pharmaceutical grade polymers for oral or mucosal contact products.

Carbomer copolymer (or homopolymer or interpolymer) obtained from different manufacturers or produced in different solvents with different manufacturing processes may not have identical properties with respect to its use for specific pharmaceutical purposes, e.g. as tablet controlled release agents, bioadhesives, topical gellants, etc. Therefore, types of carbomer copolymer (or homopolymer or interpolymer) should not be interchanged unless performance equivalency has been ascertained.

19 Specific References

- Taylor A, Bagley A. Tailoring closely packed gel-particles systems for use as thickening agents. *J Appl Polym Sci* 1977; 21: 113–122.
- Taylor A, Bagley A. Rheology of dispersions of swollen gel particles. *J Polym Sci* 1975; 13: 1133–1144.
- Nae HN, Reichert WW. Rheological properties of lightly crosslinked carboxy copolymers in aqueous solutions. *Rheol Acta* 1992; 31: 351–360.
- Carnali JO, Naser MS. The use of dilute solution viscosity to characterize the network properties of carbopol microgels. *Colloid Polym Sci* 1992; 270: 183–193.
- Amin PD *et al.* Studies on gel tears. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22(7): 735–739.
- Ünlü N *et al.* Formulation of carbopol 940 ophthalmic vehicles, and *in vitro* evaluation of the influence of simulated lacrimal fluid on their physico-chemical properties. *Pharmazie* 1991; 46: 784–788.
- Deshpande SG, Shirolkar S. Sustained release ophthalmic formulations of pilocarpine. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 197–200.
- Dal Zotto M *et al.* Effect of hydrophilic macromolecular substances on the drug release rate from suppositories with lipophilic excipient. Part 1: use of polyacrylic acids. *Farmaco* 1991; 46: 1459–1474.
- Morimoto K, Morisaka K. *In vitro* release and rectal absorption of barbital and aminopyrine from aqueous polyacrylic acid gel. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13(7): 1293–1305.
- Green JT *et al.* Nicotine carbomer enemas—pharmacokinetics of a revised formulation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 260–265.
- Tamburic S, Craig DQM. Investigation into the rheological, dielectric and mucoadhesive properties of poly(acrylic acid) gel systems. *J Control Release* 1995; 37: 59–68.
- Ferrari F *et al.* Description and validation of an apparatus for gel strength measurements. *Int J Pharm* 1994; 109: 115–124.
- Chu JS *et al.* Viscoelastic properties of polyacrylic acid gels in mixed solvents. *Pharm Res* 1992; 9: 1659–1663.
- Amselem E *et al.* *In vitro* studies on the influence of carbomers on the availability and acceptability of estradiol gels. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 492–496.
- Jimenez-Kairuz A *et al.* Mechanism of lidocaine release from carbomer-lidocaine hydrogels. *J Pharm Sci* 2002; 91: 267–272.
- Tanna S *et al.* Covalent coupling of concanavalin to a carbopol 934P and 941P carrier in glucose-sensitive gels for delivery of insulin. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1461–1469.
- Tas C *et al.* *In vitro* and *ex vivo* permeation studies of chlorpheniramine maleate gels prepared by carbomer derivatives. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30: 637–647.
- Jimenez M *et al.* The influence of cosolvent polarity on the flow properties of hydroalcoholic gels: empirical models. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53(9): 1097–1102.
- Oppong F *et al.* Microrheology and structure of a yield-stress polymer gel. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2006; 73(4–1): 041405/1–041405/9.
- A-sasutjarit R *et al.* Viscoelastic properties of Carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases. *Pharm Res* 2005; 22(12): 2134–2140.
- Fiorilli A *et al.* Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(2): 202–205.
- Baloglu E *et al.* Bioadhesive controlled release systems of ornidazole for vaginal delivery. *Pharm Dev Technol* 2006; 11(4): 477–484.
- Meshali MM *et al.* Preparation and evaluation of theophylline sustained release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22(4): 373–376.
- Huang LI, Schwartz JB. Studies on drug release from a carbomer tablet matrix. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21(13): 1487–1501.
- Pérez-Marcos B *et al.* Mechanical and drug-release properties of atenolol-carbomer hydrophilic matrix tablets. *J Control Release* 1991; 17: 267–276.
- Graf E *et al.* Studies on the direct compression of pharmaceuticals part 20: timed release of tablets of diphenhydramine and dexchlorpheniramine. *Pharm Ind* 1986; 48: 661–665.
- Choulis NH *et al.* Long acting methadone. *Pharmazie* 1976; 31: 466–470.
- Khan GM, Zhu JB. Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J Control Rel* 1999; 57(2): 197–203.
- Khan GM, Jiabi Z. Formulation and *in vitro* evaluation of ibuprofen-Carbopol 974P-NF controlled release matrix tablets III: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J Control Rel* 1998; 54(2): 185–190.
- Parojic J *et al.* An investigation into the factors influencing drug release from hydrophilic matrix tablets based on novel carbomer polymers. *Drug Deliv* 2004; 11(1): 59–65.
- Samani SM *et al.* The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. *Eur J Phar Biopharm* 2003; 55: 351–355.
- Singh B, Ahuja N. Development of controlled-release buccoadhesive hydrophilic matrices of diltiazem hydrochloride: optimization of bioadhesion, dissolution, and diffusion parameters. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(4): 431–442.



- 33 Efentakis M *et al.* Dimensional changes, gel layer evolution and drug release studies in hydrophilic matrices loaded with drugs of different solubility. *Int J Pharm* 2007; 339(1–2): 66–75.
- 34 Xu X *et al.* Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: *in vitro* and *in vivo* evaluation in healthy volunteers. *Int J Pharm* 2006; 310(1–2): 139–145.
- 35 El-Malah Y, Nasal S. Hydrophilic matrices: application of Plackett-Burman screening design to model the effect of Polyox-Carbopol blends on drug release. *Int J Pharm* 2006; 309(1–2): 163–170.
- 36 Neau SH, Chow MY. Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P-NF resin. *Int J Pharm* 1996; 131: 47–55.
- 37 Bommarreddy GS *et al.* Extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P to deliver nonelectrolytes and salts of weakly basic drugs. *Int J Pharm* 2006; 321(1–2): 62–71.
- 38 Gomez-Carracedo A *et al.* Extrusion-spheronization of blends of Carbopol 934 and microcrystalline cellulose. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(5): 381–391.
- 39 Mezreh N *et al.* Production of Carbopol 974P and Carbopol 971P pellets by extrusion-spheronization: optimization of the processing parameters and water content. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30(5): 481–490.
- 40 Luessen HL *et al.* Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. Part 1: influence of mucoadhesive excipients on the proteolytic activity of intestinal enzymes. *Eur J Pharm Sci* 1996; 4: 117–128.
- 41 Luessen HL *et al.* Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. Part 2: carbomer and polycarbophil are potent inhibitors of the intestinal proteolytic enzyme trypsin. *Pharm Res* 1995; 12: 1293–1298.
- 42 Vaidya AP *et al.* Protective effect of Carbopol on enzymatic degradation of a peptide-like substrate I: effect of various concentrations and grades of Carbopol and other reaction variables on trypsin activity. *Pharm Dev Technol* 2007; 12(1): 89–96.
- 43 Woolfson AD *et al.* Bioadhesive patch cervical drug delivery system for the administration of 5-fluorouracil to cervical tissue. *J Control Release* 1995; 35: 49–58.
- 44 Vidgren P *et al.* *In vitro* evaluation of spray-dried mucoadhesive microspheres for nasal administration. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18(5): 581–597.
- 45 Ito R *et al.* Magnetic granules: novel system for specific drug delivery to esophageal mucosa in oral administration. *Int J Pharm* 1990; 61: 109–117.
- 46 Singla AK *et al.* Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26: 913–924.
- 47 Llabor JM *et al.* Drug release from carbomer:carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system. *Int J Pharm* 2004; 276: 59–66.
- 48 Ikinci G *et al.* Development and *in vitro/in vivo* evaluations of bioadhesive buccal tablets for nicotine replacement therapy. *Pharmazie* 2006; 61(3): 203–207.
- 49 Surapaneni M *et al.* Effect of excipient and processing variables on adhesive properties and release profile of pentoxifylline from mucoadhesive tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2006; 32(3): 377–387.
- 50 Wang HT *et al.* Influence of formulation methods on the *in vitro* controlled release of protein from poly(ester) microspheres. *J Control Release* 1991; 17: 23–32.
- 51 Sullivan LJ *et al.* Efficacy and safety of 0.3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate-to-severe dry eye syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402–1408.
- 52 Marner K *et al.* Viscous carbomer eye drops in patients with dry eyes. Efficacy and safety. A randomized, open, cross-over, multicentre study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 249–252.
- 53 Charman WN *et al.* Interaction between calcium, a model divalent cation, and a range of poly(acrylic acid) resins as a function of solution pH. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17(2): 271–280.
- 54 Adams I, Davis SS. Formulation and sterilization of an original lubricant gel base in carboxypolyethylene. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 640–646.
- 55 Adams I *et al.* Formulation of a sterile surgical lubricant. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24(Suppl. 178P): .
- 56 Riley RG *et al.* The gastrointestinal transit profile of C14 labelled poly(acrylic acids): an *in vitro* study. *Biomaterials* 2001; 22: 1861–1867.
- 57 Anonymous. Final report on the safety assessment of carbomers. *J Am Coll Toxicol* 1982; 1(2): 109–141.
- 58 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 71.
- 59 Lubrizol Advanced Materials, Inc. Technical data sheet TDS-328, Carbopol 971P NF polymer & Carbopol 71G NF polymer: October 2007.
- 60 Japanese Pharmaceutical Excipients Council. *Japanese Pharmaceutical Excipients* 2004. Tokyo: Yakuji Nippo, 2004; 138–141.

20 General References

- Alexander P. Organic rheological additives. *Manuf Chem* 1986; 57: 81, 83–84.
- Corel Pharm Chem. Product data sheet: *Acrypol*. <http://www.corelpharmachem.com/pdf/acrypol.pdf> (accessed 20 February 2009).
- Evonik Goldschmidt GmbH. Product data sheet: *TEGO Carbomer 134, TEGO Carbomer 140, TEGO Carbomer 141*, 2008.
- Islam MT *et al.* Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharm Res* 2004; 21: 1192–1199.
- Jimenez-Kairuz AF *et al.* Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM). Characterization and delivery properties. *Int J Pharm* 2005; 288: 87–99.
- Lubrizol Advanced Materials, Inc. Technical literature: *Carbopol and Penulen* polymers, 2008.
- Pérez-Marcos B *et al.* Interlot variability of carbomer 934. *Int J Pharm* 1993; 100: 207–212.
- Secard DL. Carbopol pharmaceuticals. *Drug Cosmet Ind* 1962; 90: 28–30113, 115–116.

21 Authors

E Draganoiu, A Rajabi-Siahboomi, S Tiwari.

22 Date of Revision

20 February 2009.

UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL
PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA

Campo de la Invención

5

En general, esta invención se relaciona con una composición tópica novedosa de diclofenaco. Más particularmente, la presente invención proporciona una composición de la solución tópica no acuosa que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco y el proceso para preparar la misma.

Antecedente de la Invención

El desarrollo de formas de dosificación mejorada o novedosa y sistema de suministro para fármacos terapéuticamente activos han sido y continuarán siendo el objeto de la investigación y desarrollo para fármacos novedosos y existentes. Más frecuentemente, un sistema de suministro particular suministra la cantidad excesiva de fármaco que se requiere actualmente, que conduce a la concentración incrementada del fármaco en plasma de sangre y es responsable para sus efectos colaterales respectivos. Las razones para tales dosis teóricamente excesivas son muchas e incluyen, inter alia, el modo de administración de los ingredientes fisiológicamente activos.

25

Las recientes investigaciones con respecto al sistema de suministro de fármaco tópico o transdérmico han resultado en un incremento del número de productos comercialmente viables para la administración de varios agentes antiinflamatorios

fisiológicamente activos con biodisponibilidad y absorción mejoradas. El diclofenaco es uno de tales anti-inflamatorios y analgésicos utilizado ampliamente en el manejo del dolor. El diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables están presentes más comúnmente en la forma de comprimidos, inyectables, geles y recientemente como solución acuosa clara para uso tópico. Cuando se administran oralmente preparaciones de diclofenaco se sabe que producen efectos colaterales en el GI. Se ha conducido trabajo de investigación y desarrollo en formas de dosificación tópicas de diclofenaco con el fin de ofrecer acción localizada en el sitio del dolor a través de varios sistemas de suministro tópicos.

Robert, S. M y Walker M (1993, In Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, 1-30) describe que la permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo se incrementa en la presencia de agua debido a hidratación de la piel y solvatación de los lípidos intercelulares. Uno de los mecanismos propuestos para la facilitación del transporte es por agua a ser absorbida en el estrato córneo donde este actúa como un plastificante en su estado de unión. En vista de las teorías anteriores, todas las preparaciones tópicas de las sales de diclofenaco, como cremas, geles, lociones y soluciones se fabrica utilizando agua como un componente esencial con el objetivo de ayudar a la permeación del fármaco activo. Las investigaciones ex-vivo por Minghetti, P. et.al. J. Pharm. Sci. 2007, Apr; 96(4):814-23 revelan que las formulaciones acuosas que contienen sal de diclofenaco con una base orgánica parece ser la mejor combinación para, promover la permeación en aplicaciones tópicas. En donde, se llevan a cabo

estudios empleando piel humana para diferentes sales de diclofenaco a saber sodio, potasio, dietilamina y epolamina y disolventes a saber agua, propilenglicol, ácido oleico y transcutol.

5

En una otra investigación, Nishihata, T. et al. Int. J. Pharm.; 1988; 46; 1-7 revela que la absorción de diclofenaco de sodio percutánea dorsal en ratas se incrementa con un aumento en la concentración de diclofenaco de sodio en una solución acuosa aplicada, pero la biodisponibilidad es pobre. Adicionalmente, la adición de 10% p/p de etanol en la solución acuosa que contiene diclofenaco de sodio incrementa evidentemente la absorción percutánea del diclofenaco y se atribuye al incremento en la concentración de diclofenaco de sodio presente en la solución aplicada. Adicionalmente, las enseñanzas de Ho Ho, et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42 describen que la velocidad de penetración máxima se encuentra en un vehículo que contiene agua y etanol en una relación de 3:1.

20 La Patente Estadounidense No. 4,353,896 describe una penetración de medicamento tópico útil en tratamiento de lesiones atléticas u otras afecciones subdérmicas dolorosas. En donde, la formulación es una forma de dosificación basada en un acuoso que contiene hidrocortisona, DMSO, salicilato de metilo y alcohol.

25

La Patente Estadounidense No. 4,933,184 describe formulaciones acuosas que contienen mentol que producen el suministro de fármaco transdérmico mejorado.

La Patente Estadounidense No. 4,652,557 describe soluciones farmacéuticas que contienen ingredientes farmacéuticos activos, que incluyen diclofenaco, en una solución que comprende DMSO como mejorador de la penetración junto con glicerol, propilenglicol y
5 agua.

La Patente Estadounidense 7,026,360 describe composiciones farmacéuticas que no contienen fármacos antiinflamatorios esteroides que incluyen diclofenaco con absorción mejorada de los
10 ingredientes activos. La fosfatidilcolina se utiliza para el mejoramiento de la absorción de los ingredientes activos. El mejoramiento de la absorción para el ingrediente activo se busca mediante la incorporación de 0.1% - 20% en peso de fosfatidilcolina.

15 La Patente Estadounidense No. 5,093,133 enseña el método cercano para preparar gel hidroalcohólico de ibuprofeno para el suministro percutáneo. En donde, el gel comprende ibuprofeno junto con alcohol, disolventes no volátiles, agentes
20 gelificantes, base suficiente y agua.

La Patente Estadounidense No. 5,318,960 y 5,985,860 describe una composición para el suministro transdérmico de NSAID que alivia el dolor como ibuprofeno, metotrexato, capsaicina,
25 difenhidramina, metilnicotinato, indometacina, quetoprofeno, aspirina, diclofenaco de sodio, etc. y sus combinaciones. Las composiciones se fabrican al mezclar una cantidad apropiada de tensoactivo y co-solubilizante es decir alcohol para establecer una fase no acuosa. Después de esto, se agrega lentamente una

cantidad apropiada de agua destilada para formar una solución continua aceitosa clara.

La Patente Estadounidense No. 5,654,337 se relaciona con una
5 composición de sustancia farmacéuticamente activa que incluye un agente antiinflamatorio en una formulación, que se absorbe rápidamente a través de la piel. La formulación comprende una lecitina similar a lípido polar, tensoactivo, agua y urea con un pH de aproximadamente 6-8.

10

La Patente Estadounidense No. 6,054,484 describe la solución acuosa transparente de diclofenaco de sodio disuelto en una mezcla de disolvente de dialquilolamida de ácido graso y agua. La solución acuosa se reivindica por tener alta penetración.

15

La Patente Estadounidense No. 6,193,996 describe un adhesivo de la piel sensible a la presión para el suministro transdérmico de diclofenaco. La formulación incorpora la cantidad efectiva de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables en la mezcla
20 de adhesivos con mejorador de la penetración.

La W09857624 enseña sobre una invención se relaciona con la preparación farmacéutica para aplicación tópica que contiene alcohol junto con n-alquilpirrolidona de cadena corta y por lo
25 menos una pirrolidona sustituida con el radical alquilo de cadena larga con una cantidad suficiente de agua.

La Patente Estadounidense No. 5,665,378 establece el uso de formulaciones que contienen capsaicina y pamabrom para aliviar el

dolor. Las formulaciones acuosas se utilizan como parches o en forma de cremas.

La Patente Estadounidense No. 4,704,406 describe una
5 composición de solución no acuosa de ácido arilalcanoico o sus sales como líquidos rociables. Este objetivo se logra al utilizar un sistema portador de dos componentes que comprende disolventes no volátiles y volátiles y en donde la concentración de los disolventes volátiles (etanol, alcohol isopropílico y, propanol)
10 es alta cuando se compara con los disolventes no volátiles. De acuerdo con lo anterior, la relación de rango volátil con los disolventes no volátiles varía de 1: 1 a 20: 1 en peso. Las características esenciales de esta invención proporcionan enfriamiento rápido y formación de película en el sitio de la
15 aplicación, a través de la evaporación rápida del disolvente volátil.

El diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y otros NSAID producen su acción analgésica anti-inflamatoria a
20 través de la inhibición de la síntesis de prostaglandina. Por otra parte, los contrairritantes similares a mentol y salicilato de metilo producen la sensación de calor en el sitio de aplicación debido al aumento de la circulación sanguínea en el tejido. Teniendo en cuenta el mecanismo diverso de acción de
25 diclofenaco y contrairritantes, la combinación de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables con contrairritantes también se ha formulado en la forma de cremas, geles y aerosoles para tomar ventaja de los diversos mecanismos de acción del diclofenaco y los contrairritantes. Este mecanismo de acción

ayuda a aliviar el dolor y la inflamación. Todas estas preparaciones de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco con contrairritantes reportados en la técnica anterior incorporan agua como un componente esencial de la
5 formulación.

Adicionalmente es obvio de la técnica anterior que cada inventor se ha enfocado en alcanzar el mejoramiento de la penetración a través del uso de uno o más mejoradores de la
10 penetración y presentándolos en una o más de las formas de dosificación anteriores a saber, cremas, geles, aerosoles, loción, emulsiones, soluciones acuosas y soluciones no acuosas. Desafortunadamente, nada de la técnica anterior describe aproximadamente la elección de la forma de dosificación deseada
15 adecuada para la sal de diclofenaco a través del suministro tópico con penetración y biodisponibilidad mejoradas.

En la mayoría de las invenciones, los inventores han ensayado una o más de las formas de dosificación para una
20 composición transdérmica dada, en donde, es evidente que los inventores tienen certeza del requerimiento de la naturaleza de la dosificación necesitada para la penetración transdérmica mejorada y por lo tanto él/ella intentan preparar una o más de las formas de dosificación para una composición única. Más aún,
25 las invenciones que se han descrito acerca de múltiples formas de dosificación para una única composición no han descrito ninguna evidencia de su superioridad entre las formas de dosificación designadas, al comparar aquellas formas de dosificación con los productos disponibles en el mercado.

Entre más grande sea predominantemente un número de las soluciones tópicas con absorción transdérmica mejorada descritas en la técnica anterior, una mayor parte de las soluciones tópicas
5 utilizan agua como un ingrediente esencial en el vehículo con el objeto de lograr alta penetración transdérmica a través de la hidratación del estrato córneo. Más particularmente, se utiliza agua por su propiedad solubilizante. Se preparan cremas típicas al disolver ingredientes solubles en agua en la fase acuosa y los
10 ingredientes solubles en aceite en la fase aceitosa. Las dos fases se mezclan junto con el tensoactivo adecuado para formar una crema. En el caso de las soluciones acuosas, se utiliza agua junto con otros codisolventes y tensoactivos para solubilizar los ingredientes solubles en agua de la formulación y también como un
15 agente hidratante para la piel y en algunos casos el agua también ayuda a reducir la viscosidad de la solución.

Adicionalmente, las soluciones tópicas no acuosas descritas en la Patente Estadounidense No. 4,704,406 excluyen agua ya que
20 la naturaleza inherente de las formulaciones no justifica el uso de agua en la formulación. Los objetivos principales de estas patentes es proporcionar el enfriamiento rápido y la formación de película rápida en el sitio de aplicación a través de la evaporación de la solución presente en la solución tópica
25 descrita que se puede rociar.

Por lo tanto, existe la necesidad de formular una formulación tópica estable, no tóxica, viscosa baja, non acuosa, no grasosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco

con una penetración mejorada de diclofenaco en la piel en el sitio de aplicación de dicha formulación tópica.

Resumen de la Invención

5

Es un aspecto principal de la presente invención proporciona una solución tópica no acuosa, no grasosa, viscosa baja, no irritante y no deshidratante que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, que exhibe
10 penetración transdérmica mejorada que resulta en altos niveles de plasma de sangre de dicho fármaco.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa con penetración, absorción y
15 biodisponibilidad mejoradas.

El aspecto adicional de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco junto con aditivos
20 farmacéuticamente aceptables. Los anteriores y otros aspectos se logran de acuerdo con las siguientes modalidades. Sin embargo, la presente invención no se limita a las modalidades preferidas descritas aquí adelante.

25 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona una solución tópica no acuosa que comprende la cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16%

a aproximadamente 5% p/v y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16% a aproximadamente 2.32% p/v.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona una solución tópica no acuosa de sal dietilamina de diclofenaco junto con 10 aditivos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende una cantidad efectiva de la 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 y opcionalmente un humectante, antioxidante y un mejorador de la penetración adicional. En donde dicho alcohol de cadena inferior tiene longitud de cadena de carbono de C₂-C₅ como mejorador de la penetración y solubilizante, y en donde el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de aproximadamente 10 a 20% v/v.

De acuerdo con todavía otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende una cantidad efectiva de la 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, uno o más contrairritantes y opcionalmente un humectante, antioxidante y un

mejorador de la penetración adicional. En donde dicho alcohol de cadena inferior tiene longitud de cadena de carbono de C₂-C₅ como mejorador de la penetración y solubilizante, y en donde el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de 5 aproximadamente 10 a 20% v/v.

De acuerdo con todavía otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición de la solución tópica no acuosa, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso 10 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 mejorador de la penetración y solubilizante, (c) opcionalmente agregar un mejorador de la penetración adicional en la solución 15 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) para obtener la solución homogénea transparente clara, y (f) agregar una cantidad 20 suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición de la solución tópica no acuosa, en 25 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 empleando un solubilizante, (c) opcionalmente

agregar un mejorador de la penetración adicional 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 la etapa (d) para obtener la solución homogénea
5 transparente clara, y (e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

Descripción Detallada de la Invención

10 Aunque esta especificación concluye con reivindicaciones particularmente destacadas y afirmando claramente, que lo que se relaciona con la invención se anticipa, que la invención se entiende en más fácilmente a través de la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención y el estudio de los
15 ejemplos incluidos.

De acuerdo con la presente invención, se describe la solución tópica no acuosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La composición de solución tópica no es grasosa,
20 no irritante y no deshidratante cuando se aplica a la piel de un mamífero.

Adicionalmente, la solución tópica exhibe penetración transdérmica mejorada resulta en niveles mayores de plasma de
25 sangre de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco que cualquiera otra formulación existente conocida en la técnica anterior. Adicionalmente, se emplea la cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco para la preparación de la composición de solución tópica junto

61

con varios aditivos farmacéuticamente aceptables, en donde, la cantidad terapéuticamente efectiva de sal de diclofenaco está en el rango de aproximadamente 1.16% a aproximadamente 5% p/v y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16% a 5 aproximadamente 2.32 % p/v.

El término "cantidad terapéuticamente activa" como se utiliza aquí es la cantidad o la cantidad de un ingrediente activo que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica deseada.

El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí está destinado a denotar cualquier material, que proporciona sustancialmente cualquier mejora terapéutica y/o profiláctica de la composición farmacéutica actual o el aditivo empleado puede ser inerte. Se agrega tal un aditivo con el propósito de hacer posible obtener una composición farmacéutica, que tiene propiedades técnicas aceptables y que mejoran la biodisponibilidad.

De acuerdo con la presente invención, los aditivos farmacéuticamente aceptables empleados para preparar la solución tópica de sal de diclofenaco se selecciona a partir de solubilizantes, mejoradores de la penetración, disolventes, contrairritantes, humectantes anti-oxidantes y así sucesivamente.

Los contrairritantes empleados en la presente invención se seleccionan preferiblemente 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.

5 El término "opcional" o "opcionalmente" o "con o sin" significa que los aditivos posteriormente descritos o circunstancias pueden o no pueden estar presentes, ya que la descripción incluye instantes donde los excipientes o circunstancias pueden o no pueden estar presentes.

10

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" como se utiliza aquí se refiere a sales no tóxicas del compuesto de la presente invención que se preparan generalmente al hacer reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica
15 adecuada, o que se preparan al hacer reaccionar la base libre con un ácido adecuado. Las sales representativas incluyen sales de metal álcali tal como derivados alquilo o dialquilo, sales de sodio, potasio y alcalinotérreas tal como calcio y magnesio. Preferiblemente la sal empleada de diclofenaco para la
20 preparación de dicha solución tópica de la sal de diclofenaco es sal dietilamina de diclofenaco.

El solubilizante farmacéuticamente aceptable adecuado empleado para la preparación de la solución tópica de diclofenaco
25 se selecciona del grupo que comprende alcohol de cadena inferior que tiene longitud de cadena de carbono de C₂ a C₅, más preferiblemente se selecciona del grupo que comprende etanol, propanol y isopropanol. El solubilizante etanol preferible está en el rango de aproximadamente 10 a 30% v/v, más preferiblemente

10 a 20% v/v y más preferiblemente 10% v/v, en donde etanol también sirve como un mejorador de penetración efectiva para mejorar la biodisponibilidad de la solución tópica de sal dietilamina de diclofenaco. El solubilizante o mejorador de la
5 penetración utilizado aquí está libre de agua.

El mejorador adicional de la penetración utilizado aquí se selecciona del grupo que comprende ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, su éster, compuestos heterocíclicos que
10 contienen nitrógeno sustituidos por alquilo solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente seleccionado de ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato isopropilo, N-metil-pirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1 -metil
pirrolidona solo o en combinación de los mismos. El mejorador
15 adicional de la penetración tal como ácido oleico se emplea preferiblemente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% p/v.

El humectante utilizado aquí agregado opcionalmente en la
20 composición de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solo o su mezcla y más preferiblemente
seleccionado de glicerol y/o urea, solos o en combinación con los
25 mismos. El humectante se utiliza en la concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% p/v.

El disolvente empleado para hacer el volumen de la composición de solución tópica no acuosa preferiblemente se

selecciona del grupo que comprende otro derivado de polietilenglicol o dioles alcano y más preferiblemente seleccionado de glicofurol o propilenglicol, solos o en combinación con los mismos.

5

Adicionalmente, es sorprendente encontrar en nuestras investigaciones que la solución tópica no acuosa de las sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco proporciona absorción transdérmica mejorada e incrementa niveles sanguíneos de diclofenaco cuando se compara con las formulaciones acuosas de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La absorción transdérmica mejorada se relaciona directamente con su cantidad incrementada de diclofenaco que se absorbe cuando se compara con cualesquier forma de dosificación convencional.

15

La biodisponibilidad y penetración mejoradas de la solución tópica de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se caracteriza por la acción analgésica superior en el sitio de aplicación. La biodisponibilidad superior se evalúa por varios parámetros farmacocinéticos que incluyen pero no se limitan a valores incrementados de AUC y C_{max} .

El término " C_{max} " como se utiliza aquí se refiere a la concentración máxima de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptable en plasma sanguíneo alcanzada después de la administración tópica de dicha composición.

El término "AUC" (Área Bajo la Curva) como se utiliza aquí indica la cantidad total de diclofenaco o sus sales

farmacéuticamente aceptables absorbidas por el torrente sanguíneo en un tiempo predeterminado, generalmente 24 horas. El AUC es una medición de la biodisponibilidad y se calcula al integrar los niveles de concentración de plasma de la sal de diclofenaco con
5 respecto a un tiempo.

La composición de la solución tópica no acuosa típica de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se describe como Tipo-I y Tipo-II. En donde el tipo I es una composición novedosa
10 de la solución tópica no acuosa que comprende:

a) una cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;

15 (b) aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

(c) un disolvente se selecciona de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y

20

(d) opcionalmente un humectante, antioxidante y un mejorador de la penetración adicional. T

El tipo II distintivo es otra composición novedosa de la
25 solución tópica no acuosa que comprende:

(a) una cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;

(b) por lo menos uno o más contrairritantes;

(c) aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

5

(d) un disolvente se selecciona de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y

(e) .opcionalmente un humectante, antioxidante y un
10 mejorador de la penetración adicional.

El proceso para preparar la composición tipo I comprende las etapas de a) preparar una solución de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, b) preparar una
15 solución de 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
20 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%.

El proceso para preparar la composición tipo II comprende
25 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 que emplea un solubilizante, c) opcionalmente disolver un mejorador de la penetración adicional 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 la etapa (a), y e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

5

El proceso completo para la preparación de la solución tópica de la composición I y II se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

10 De acuerdo con una modalidad alternativa de la presente invención, la solución tópica de sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de diclofenaco dietilamina en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver contrairritantes mentol en otros contrairritantes
15 tal como salicilato de metilo y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) agregar la solución obtenida en la etapa (b) a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente clara, y (d) hacer el volumen de la solución final con propilenglicol para
20 obtener la solución tópica. El proceso completo de preparación de la solución tópica de sal de diclofenaco con contrairritantes descritos aquí se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

De acuerdo con todavía otra modalidad alternativa de la
25 presente invención la solución tópica de sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de diclofenaco dietilamina en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver un contrairritante mentol en otro contrairritante tal como salicilato de metilo bajo agitación

continua y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) disolver un mejorador de la penetración adicional tal como ácido oleico, miristato de isopropilo y/o n-metilpirrolidona en la solución etanólica obtenida en la etapa 5 (c), para obtener la solución de contrairritantes y mejorador adicional de las penetraciones en etanol, (d) agregar las soluciones obtenidas en la etapa (c) bajo agitación continua, a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente clara, y (e) hacer el volumen de la 10 solución final obtenida en la etapa (d) con propilenglicol para obtener la solución tópica. El proceso completo de la preparación de la solución tópica de sal de diclofenaco con contrairritantes descritos aquí se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Los varios tipos de las formulaciones de solución tópica descritas 15 aquí se encuentran para esparcir uniformemente en la piel de un mamífero y en donde dicha solución tópica forma una película no grasosa lisa sobre la piel para obtener penetración en el estrato córneo. La cantidad adecuada de propilenglicol y humectantes tal como glicerol y urea asegura que la piel no se deshidrate cuando 20 se aplica. La evaporación de alcohol de la composición de solución tópica no acuosa resulta en la formación de una película en la superficie de la piel estabilizada por la presencia de una gran cantidad de disolvente de propilenglicol empleado aquí. Esto asegura la penetración constante de sal de diclofenaco disuelto 25 en propilenglicol en la piel de un mamífero.

La composición de solución tópica no acuosa de la presente invención se proporciona con alta biodisponibilidad que cualquier otra forma de dosificación de sal dietilamina de diclofenaco

conocido en la técnica, en donde se prepara dicha composición de acuerdo con la presente invención sin ningunas adición de agua.

Adicionalmente, los aditivos de excipiente farmacéuticamente
5 aceptables empleados en la presente invención son seguros y se utilizan ampliamente varias formas de dosificación de fármacos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una
10 composición que tiene soluciones que penetran rápidamente (QPS) de fármacos activos para uso tópico, que no deshidratan la piel y que tienen óptima viscosidad y consistencia para el esparcido uniforme sobre la superficie de la piel.

15 La viscosidad de la solución tópica de acuerdo con la presente invención es altamente suficiente para facilitar la aplicación y adherencia de la solución tópica en la piel de un mamífero y asegura que la penetración transdérmica no se deteriore por su viscosidad. Los rangos de viscosidades son de
20 aproximadamente 10 a aproximadamente 50 cps.

Ejemplo 1

Método para evaluar la absorción transdérmica de diferentes
25 formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de
diclofenaco:

Objetivo del estudio

Para evaluar la absorción transdérmica de la composición tópica de solución de sal dietilamina farmacéuticamente aceptable (Tipo 1 y Tipo 11) empleando tres o cinco sujetos adultos macho humanos saludables bajo condición de ayuno, en donde dicha
5 evaluación es ciego o doble ciego, balanceada, aleatorizada, de doble tratamiento, de dos secuencias, de dos periodos, de dosis única, bioequivalencia cruzada.

Diseño del estudio

10

La evaluación de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se lleva a cabo en 3 o 5 voluntarios macho saludables de edades entre 18 y 40 años. Su historia médica, se hace examen de sangre y orina dentro de los 15 días antes de participar en el
15 estudio de ensayo clínico. Después de revisión de los reportes médicos requeridos por los 15 médicos, se certifican los voluntarios saludables humanos para su aptitud física para participar en este estudio de evaluación.

20 Estos estudios se dividen en dos partes diferentes, Periodo 1 y Periodo 11. El proyecto total para cada estudio se completa en 15 a 20 días del día de revisión del Periodo 1. Adicionalmente, existe un espacio de por lo menos 7 días entre estos dos periodos. Durante cada periodo a los sujetos se les
25 solicita permanecer en nuestras instalaciones clínicas. En cada periodo, a los sujetos se les solicita permanecer en nuestras instalaciones clínicas de por lo menos 12 hr antes de la administración del fármaco de estudio a por lo menos 24 hr después de la administración del fármaco de estudio. Durante este

periodo ellos tienen restricción de dejar las instalaciones de ensayo clínico y se restringen de adherir a los términos y condiciones de los procedimientos de ensayo clínico.

5 Cada estudio consiste de la administración de dos formulaciones en dos periodos diferentes (Periodo 1 y Periodo 11). En ambos periodos, se aplican a los sujetos una de las formulaciones, Prueba o Referencia, según el esquema de aleatorización. Las dos formulaciones se aplican en las
10 cantidades apropiadas con el fin de asegurar que se aplique la cantidad igual del ingrediente activo. Ambas formulaciones se esparcen en la espalda completa de los voluntarios humanos y se frota suavemente durante 40 segundos para tener esparcimiento igual en la piel de los voluntarios.

15 Después de aplicar las formulaciones o composiciones de dicho fármaco en cada periodo, se recolectan muestras sanguíneas en diferentes intervalos de tiempo para evaluar la presencia del ingrediente activo. También se toman muestras sanguíneas antes de
20 la aplicación de la formulación en la piel de los voluntarios. Adicionalmente, se toman muestras sanguíneas después de 15min, 30min, 45min, 1hr, 2 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 9 hr, 10 hr, 11 hr, 12 hr, 14 hr y 16 hr luego de la aplicación de la formulación de fármaco en cada periodo.

25 Con el fin de hacer el proceso de recolección de la sangre menos dolorosa, se inserta una cánula en la vena del antebrazo de los voluntarios. La cánula se mantiene permanentemente hasta la terminación del estudio al inyectar 0.5 ml de solución salina y

0.2 ml de heparina después de cada recolección de la muestra. Los primeros 0.2 ml de la sangre heparinizada se descarga en todo el muestreo posterior. Se recolectan muestras sanguíneas mediante punción de vena separada donde la inserción de la cánula no es posible.

Durante el estudio, el médico monitorea continuamente los signos vitales de sus voluntarios tal como la temperatura oral, presión sanguínea y presión sanguínea radial para proporcionar seguridad a los voluntarios. El monitoreo de los voluntarios se desarrolla antes de la aplicación de la dosis de muestra y a 2hr, 4hr, 8hr y 12hr después de la aplicación de la muestra en cada periodo. Adicionalmente, el examen clínico del voluntario se desarrolla en el tiempo de revisión y también la revisión durante cada periodo. Se interroga a todos los sujetos por su bienestar en el tiempo de los exámenes clínicos.

Se proporcionan comidas estandarizadas por los requerimientos del estudio durante su participación en la evaluación o periodo de estudio. A los voluntarios se les proporcionan magazines, periódicos, televisión/películas, música, y juegos de billar, ajedrez y cartas durante su permanencia en las instalaciones clínicas.

Todas las muestras así recolectadas se centrifugan inmediatamente, se recolecta plasma en recipientes plásticos (3ml) y se almacena inicialmente a -20°C, posteriormente a - 80°C hasta que se ha analizado por Cromatografía Líquida de Alto

Desempeño (HPLC) para encontrar la concentración del fármaco de prueba o referencia.

Se extrae sal de diclofenaco de una alícuota de plasma humano utilizando procedimiento de extracción Líquido- Líquido y se inyecta en el HPLC. Se utiliza un método estándar interno para cuantificación de diclofenaco. Un modelo de regresión lineal de mínimos cuadrados ($Y = 14 Ax + b$, sin 0, 0) se utiliza para determinar la concentración del fármaco de prueba o referencia.

Se ha encontrado sorprendentemente que sal dietilamina de diclofenaco, una composición de solución no acuosa produce penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con aquel de una composición de solución acuosa. Se demuestra al someter la formulación no acuosa No. 11 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% v/v, propilenglicol; cantidad suficiente) y la formulación acuosa 14 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% v/v, agua purificada 50% p/v, propilenglicol cantidad suficiente,) en su estudio de bioequivalencia respectivo al seguir dicho procedimiento como se describió anteriormente. Los resultados de dicho estudio piloto se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Estudio de Ligado Único

Sr. No.	Formulación 11 (Prueba No Acuosa)			Formulación 14 (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	1482.47	213.45	8	1572.66	206.39	7
2.	534.83	52.42	9	405.00	47.19	9
3.	1207.00	153.08	9	845.03	111.52	7
4	480.74	55.90	11	366.10	35.54	9
5	1123.35	139.44	11	707.81	81.81	7
Promedio	965.66	122.86	9.60	779.32	96.49	7.80

Los resultados obtenidos en el estudio anterior demuestran que la composición de solución acuosa no promedio muestra penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con la composición acuosa. El AUC de la composición no acuosa es alrededor de 24% mayor que la composición acuosa correspondiente. Adicionalmente, el Cmax AUC de la composición no acuosa es alrededor de 28% mayor cuando se compara con aquella de la composición de solución no acuosa.

En otro estudio de bioequivalencia, se demuestra que la composición de solución no acuosa muestra penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con aquella de la composición de solución acuosa disponible en el mercado bajo el nombre de Pennsaid (Nuvo Research Inc., Canadá). En donde dicha composición de solución tópica contiene 45% p/v de agua. La composición de solución no acuosa descrita (es decir Fórmula No. 2) que comprende sal de dietilamina de diclofenaco 2.32% P/V, etanol 10% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Sr. No.	Formulación No. 2 (Prueba No Acuosa)			PENNSAID (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1	312.14	75.99	7	580.55	105.39	8
2	1014.93	245.99	9	214.51	47.58	8
3	821.46	141.09	6	557.42	82.47	7
Promedio	716.18	154.33	7.33	450.83	78.48	7.66

5

Se conduce una bioequivalencia para comparar el PENNSAID transdérmico de una formulación de gel hídrico (por ejemplo Voveran, Novartis) con una composición de solución no acuosa (Formulación No.11) preparada de acuerdo con la presente invención que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% v/v, propilenglicol, cantidad suficiente Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 3.

10

Tabla 3

15

Sr. No.	Formulación No.11 (Prueba No Acuosa)			Gel Voveran (Referencia Acuosa)		
	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ hr	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ Hr
1.	2622.6	438.01	5	68.95	9.88	8
2.	1254.9	173.84	6	15.63	6.54	7
3.	2570.8	410.59	6	149.68	20.85	4
4.	1305.2	207.14	6	121.59	15.06	6
Promedio	1938.38	307.40	5.75	88.96	13.08	6.25

76

Llega a ser obvio de los resultados obtenidos anteriormente que la composición de solución no acuosa descrita en la presente invención tiene mucha mejor penetración transdérmica cuando se compara con aquella de la composición de gel anhidro disponible en el mercado, Gel Voveran.

Otro estudio de bioequivalencia se conduce para comparar la penetración transdérmica de una formulación de gel hidro (Voveran) con una composición de solución no acuosa, es decir la Formulación No. 2 que comprende diclofenaco dietilamina 2.32% p/v, etanol 10% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente. Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Sr. No.	Formulación No.2 (Prueba No Acuosa)			Voveran Emulgel (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	2100.2	341.6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2.	747.3	109.99	8			
3.	1833.3	278.61	7			
4.	1319.9	199.58	7			
5.	1245.2	207.06	6			
Promedio	1449.18	227.36	6.8			

*BDL – Por debajo de los niveles detectables

Los resultados obtenidos en el estudio anterior muestran que este grupo particular de voluntarios tiene probablemente una barrera fuerte y espesa del estrato córneo. En donde, la composición de solución tópica no acuosa demuestra penetración

transdérmica significativa a pesar de la barrera del estrato córneo fuerte o espesa; pero la formulación de hidrogel acuosa (por ejemplo gel Voveran) falla en producir los niveles detectables del fármaco de ingrediente activo.

5

Se conduce todavía otro estudio de bioequivalencia para comparar la penetración transdérmica de una solución no acuosa (Formulación No.1; preparada de acuerdo con la presente invención que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, 10 salicilato metilo 20% p/v, mentol 10% p/v, etanol 10% v/v, propilenglicol cantidad suficiente) con una crema (Formulación No. 3; que comprende dietilamina diclofenaco 1.16 % p/v, salicilato de metilo 10 % p/v, mentol 5% p/v en una base de crema). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

15

Tabla 5

Sr. No.	Formulación No.1 (Prueba No Acuosa)			Formulación No.3 (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1.	975.82	167.19	4	532.73	75.8	7
2.	1091.55	154.5	8	415.83	53.61	6
3	2751.84	353.49	4	985.66	89.06	9
Promedio	1606.40	225.06	5.33	644.74	72.82	7.33

20

Los resultados obtenidos para este estudio muestran que el AUC de diclofenaco producido por la solución no acuosa preparada de acuerdo con la presente invención es casi tres veces aquella de la crema convencional con el ingrediente de la Formulación

No.3 activo similar que está presente en dicha composición de solución no acuosa.

Aunque se conoce que el etanol mejora la absorción transdérmica de los fármacos similares a diclofenaco en soluciones acuosas, es necesario encontrar el rango de concentraciones de etanol efectivas que producirían absorción transdérmica óptima de diclofenaco en las soluciones no acuosas novedosas.

10

De acuerdo con lo anterior, se conducen estudios adicionales de bioequivalencia para encontrar los efectos de concentración incrementada de etanol en la composición de solución no acuosa. Inicialmente, una composición de solución no acuosa de la formulación No. 4 comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 3% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con una composición de solución no acuosa de la Formulación No. 2 que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Sr. No.	Formulación No.2 (No acuosa)			Formulación No.4 (No acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr
1	488.62	91.7	7	1002.42	122.35	12
2	822.44	174.76	4	491.44	66.86	6
3	736.81	199.84	4	431.96	73.95	5
4	808.99	113.51	7	963.4	128.69	8
5	1834.76	295.72	6	575.19	69.99	7
Promedio	938.32	175.10	5.6	692.88	92.36	7.6

Los resultados demuestran claramente que reducir la concentración de etanol de 10 % v/v a 3% v/v reduciría significativamente la penetración transdérmica. Por lo tanto, la concentración de etanol se relaciona directamente con la solución tópica de penetración transdérmica de dicha composición.

Adicionalmente, se conduce el estudio de bioequivalencia con el objetivo de hallar la relación entre la concentración incrementada de etanol y la penetración transdérmica de la composición de solución tópica que contiene sales de diclofenaco. Una composición de la solución tópica no acuosa de la Formulación No. 9 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 20% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con aquella de la composición de solución tópica no acuosa de la Formulación No. 2 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente. Los resultados de este estudio de bioequivalencia se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Sr.No.	Formulación No.2 (No acuosa)			Formulación No.9 (No acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1053.32	148.53	7	1429.95	260.73	7
2	3063.59	527.61	4	3702.53	767.56	4
Promedio	2058.45	225.38	5.5	2566.24	514.14	5.5

5 Los anteriores resultados revelados demuestran definitivamente que el incremento de la concentración etanol de 10% v/v a 20% v/v incrementaría la penetración transdérmica de la composición de solución tópica de sal de diclofenaco.

10 El objetivo adicional del estudio de bioequivalencia es descubrir si el incremento adicional en la concentración de etanol beneficiaría la penetración transdérmica de la solución tópica de sal de diclofenaco o no. Los resultados del estudio de bioequivalencia de la composición de solución tópica no acuosa de
15 la Formulación No. 9 comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 20% v/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con aquella de la composición de solución tópica no acuosa de la Formulación No. 10 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 30% v/v, ácido oleico
20 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente

Los resultados obtenidos para este estudio de bioequivalencia han indicado claramente que el incremento en la concentración de etanol de 20 % a 30% no produce ningún

81

incremento en su penetración transdérmica de la composición de solución tópica. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Sr. No.	Formulación No.9			Formulación No.10		
	(No acuosa)			(No acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1246.82	187.6	5	839.23	139.5	7
2	2046.85	373.36	4	942.72	140.88	7
3	1586.42	304.44	6	3002.02	577.72	5
4	944.0	120.02	7	827.72	129.3	8
5	669.32	99.51	6	765.25	93.04	8
Promedio	1298.68	216.98	5.6	1275.38	216.08	7

Indudablemente, serán fácilmente evidentes numerosas variaciones y modificaciones de la invención para aquellos familiarizados con el fármaco transdérmico y el sistema de suministro de medicación. De acuerdo con lo anterior, el alcance de la invención no se debe construir como limitante de los ejemplos específicos desarrollados y descritos, pero se define en las reivindicaciones adjuntas a ésta.

REIVINDICACIONES (para respuesta segundo fondo)

Reivindicamos:

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

una cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco; 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 comprende adicionalmente uno o más contrairritantes.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, 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.

RAC/BOGDMS-#2245627-V1-P2009_000271-NUEVO_CAPITULO_REIVINDICATORIO_(FONDO).DOCX

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☒ **Error material**

☐ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ **Patente de Invención**

☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

☐ **Registro de Diseño Industrial**

☐ **Esquema de Trazado de Circuitos Integrados**

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
India	Commerce House 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380054, Gujarat, India	Gujarat,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐

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

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
AV. 82 No. 10 62 Piso 5	Bogota	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

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

87

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.001.093

Aparece

Debe ser

Modificación:

☐

Modificación al capítulo reivindicatorio.

☐

Modificación al capítulo descriptivo.

Capítulo descriptivo modificado (corrección en ejemplos para etanol donde aparece p/v cuando debería ser v/v)

☐

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

Alvaro Correa Ordoñez

C.C. 79.143.366

Firma

Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2014, 047

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0059136

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 12:56:08

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597481	04/06/2014	105.078.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00017-0000

Fecha: 2014-07-22 16:07:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 88

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

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

Junio 4 de 2014 - 12:56:37