

322

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-008212- -00012-0000

Fecha: 2008-12-02 15:00:36 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII eve: 378 FASENACIONALI
Art: 449 RESPULSOPOSI:CI Folios: 4

P-902

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **07.008.212**

Solicitud de patente a nombre de **ZAMBON GROUP S.P.A.**

Respuesta a la oposición presentada por **TECNOQUIMICAS S.A.**

Yo, **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ZAMBON GROUP S.P.A.** doy respuesta al oficio No. 11286 notificado por fijación en lista el 5 de septiembre de 2008, por medio del cual se corrió traslado de la oposición presentada por la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, contra la solicitud de patente de la referencia, correspondiente a la invención titulada *"Una composición farmacéutica que comprende gabapentina"*:

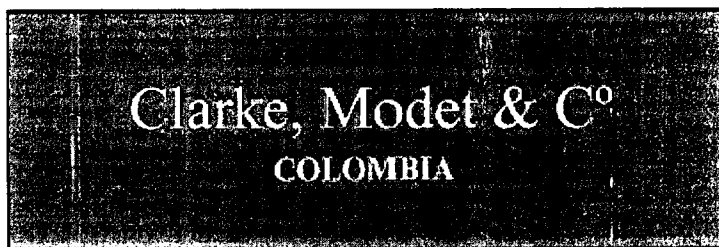
1. PRETENSIONES DE LA OPOSICIÓN:

Me opongo a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, como se demuestra más adelante, la invención presentada por mi mandante cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

1.1 Argumentos presentados por el opositor en el acápite fundamentos de hechos.

El opositor argumenta que la anterioridad WO 2004/014326 "[...] muestra claramente que la inclusión de sales de ácidos débiles en formulaciones que contiene gabapentina previene de manera significativa la formación del derivado lactámico – impureza – de gabapentina, en formulaciones sólidas". Prosigue el opositor argumentando que "[...] en efecto, la anterioridad reseñada reconoce y aplica la misma estrategia que ahora emplea el solicitante: estabilizar la gabapentina en una formulación sólida de administración oral a través de sales de ácidos débiles, entre ellos el fosfato tribásico de sodio, siendo este muy similar en comportamiento al fosfato tribásico cálcico en la solicitud colombiana en trámite".

Por otro lado, el opositor cita la anterioridad WO 02/26263 y dice que "[...] dicha anterioridad revela que la presencia de cierta cantidad de aniones en el contexto donde se



encuentra la pregabalina, favorece la estabilidad de la misma y previene la formación del derivado lactámico, y que dicha estrategia puede utilizarse en la formulación de composiciones sólidas para administración oral, entre las cuales se mencionan explícitamente distintos tipos de cápsulas”.

Finalmente, el opositor proporciona una tabla de la FDA en la que se encuentra la gabapentina en formulaciones orales en cápsula y concluye que “[...] la estabilización de gabapentina mediante uso de sales de ácidos débiles y/U otros excipientes y las formulaciones tipo cápsulas, se han descrito con anterioridad tal como se demostró en los párrafos anteriores, en consecuencia, la obtención de las formulaciones que reivindica la solicitud en trámite, se resume simplemente en la aplicación de los respectivos conocimientos y ensayos de formulación y preformulación que cualquier persona medianamente versada en la materia esta en capacidad de realizar este tipo de formulaciones sólidas orales (cápsulas), y que además, dicha estrategia, busca dar solución a un problema técnico ya resuelto, inclusive de la misma manera que lo reivindica la solicitud colombiana en trámite”.

Al respecto el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se corrige el capítulo reivindicatorio, eliminando la reivindicación 14 para superar la objeción presentada por excepciones a la patentabilidad.

En cuanto a esta modificación, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de pago Nos. 08-86,349, 08-86,408, 08-86,445 y 08-86,446 del 4 de noviembre de 2008, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Por otro lado, respecto a los comentarios del opositor, el solicitante quisiera resaltar el hecho que se ha realizado un análisis de altura inventiva erróneo, basado en las diferencias entre las solicitudes y no en los argumentos técnicos. Como es bien sabido, la altura inventiva no se determina en base a las diferencias con el arte previo, sino en base a las enseñanzas del arte previo y la manera como el técnico con habilidad en la materia puede derivar el objeto de la invención a partir de dichas enseñanzas.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

En otras palabras, no basta con establecer las diferencias, es necesario demostrar que, técnicamente, una persona con habilidad en la materia podría derivar el objeto de la solicitud y la manera como se lograría esto.

Ahora, en cuanto a las anterioridades citadas, la anterioridad D1 hace una referencia general a composiciones de gabapentina sólida con estabilidad mejorada y un "compuesto básico" que puede ser la sal de un ácido débil. Sales de ácidos débiles hay muchas, de las cuales un gran número son aplicables a composiciones farmacéuticas y, como se puede apreciar, la anterioridad selecciona de manera específica las sales de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y fosfato de sodio tribásico.

Más aún, al parecer las composiciones preferidas de D1 son tabletas obtenidas por la compresión de un granulado, donde el "compuesto básico", que es supuesto estabilizante, se agrega a la solución aglutinante, como un ingrediente empleado en el proceso de granulación en húmedo. Por el contrario, la composición preferida del solicitante comprende cápsulas obtenidas por mezcla directa de los excipientes apropiados, en donde la sal de calcio de un ácido débil, en particular fosfato de calcio tribásico, tiene propiedades deslizantes óptimas las cuales permiten mejorar las características técnicas de toda la mezcla activa, de tal forma que el uso de las sales de calcio se relaciona tanto con la estabilidad de la gabapentina como con sus propiedades deslizantes.

Es nuestra opinión, no existe indicación alguna en D1 que lleve al uso de una sal de calcio de un ácido débil (agente deslizante) y, en particular, a una sal de calcio en combinación con un lubricante específico seleccionado de aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo para estabilizar composiciones de gabapentina. Además, la información en D1 no le enseñaba al técnico con habilidad en la materia a seleccionar una sal de calcio específica con propiedades deslizantes ya que, como regla, no tiene ningún sentido agregar un agente deslizante en un proceso de granulación.

D2 es un documento relacionado con la estabilidad de formulaciones de aminoácidos, por lo que su carácter es muy amplio y un técnico con habilidad ordinaria en la materia no encuentra en dicho documento ninguna enseñanza o sugerencia que lo lleve a inclinarse por uno u otro compuesto, menos aun a seleccionar de manera particular una sal que no es enseñada ni sugerida por la anterioridad D1 y que se conoce en el campo de las formulaciones farmacéuticas por poseer propiedades completamente diferentes.

De hecho, el técnico con habilidad en la materia no consideraría el fosfato de calcio tribásico como una sal de ácido débil sino como un adyuvante en la producción de formas farmacéuticas sólidas. Es claro que su naturaleza como sal

725

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

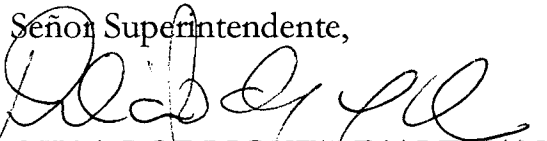
4

de ácido básico solo resulta evidente tras la lectura de la presente solicitud, como se puede apreciar a la luz de lo divulgado por D1, donde se mencionan diferentes sales de ácidos débiles pero no se incluye la sal de fosfato de calcio tribásico.

En este caso estamos ante una solicitud cuya altura inventiva esta dada por la simplicidad de la solución propuesta y por la modificación hecha en contra de todo lo establecido en el campo previo al desarrollo de la invención. Cabe anotar que la anterioridad D2 es demasiado amplia para ser considerada una guía y la anterioridad D3 solo se limita a citar las composiciones sólidas de gabapentina, sin hacer referencia alguna a procesos de estabilización de las mismas. Si la anterioridad D3 pudiera ser considerada como válida esto equivaldría a admitir un listado de tornillos como prueba para negar la altura inventiva de cualquier cosa que emplee tornillos, simplemente porque los tornillos ya existen.

En consecuencia, solicito a ese despacho no tener presente la argumentación del opositor y continuar con el trámite administrativo en el presente caso.

Señor Superintendente,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable que comprende gabapentina como ingrediente activo, caracterizado en que esta también comprende una mezcla de excipientes capaces de no promover la conversión de gabapentina en la impureza lactámica correspondiente, que comprende:

- (i) un agente de deslizamiento seleccionado a partir de sal de calcio de un ácido débil,
- (ii) un agente de lubricación seleccionado de aceite de castor hidrogenado y de behenato de glicerilo; y opcionalmente
- (iii) un agente de dilución, solo o mezclado con uno o más de otros agentes de dilución, seleccionados a partir de azúcar monosacarídico tal como sorbitol, xilitol, manitol, fructosa, dextrosa y eritritol y derivados de polisacaridos como sacarosa, manitol, isomalt, maltitol, un galactomanan, ácido algínico o una de sus sales, una pectina, un carragenanos y maltodextrina.

2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la gabapentina está presente en una cantidad variable entre el 50% y 99% del total en peso en la composición.

3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde agente deslizante está presente en una cantidad variable entre 0.5% y 5% del total en peso en la composición.

4. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde un agente de lubricación está presente en una cantidad variable entre 0.1 % y 8% del total en peso en la composición.

5. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el agente de dilución está presente en una cantidad variable entre el 0% y 50% del total en peso de la composición.

6. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la sal de calcio de un ácido débil es fosfato de calcio tribásico.

7. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde un agente de dilución está presente en una mezcla con uno o más agentes de dilución seleccionados de aquellos descritos en la reivindicación 1.

8. Una composición como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el agente de dilución en la mezcla es sorbitol y ácido algínico.

9. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde un galactomanan es goma guar.

10. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde una sal de ácido algínico es alginato de sodio, potasio o calcio.

11. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la pectina es pectina de cítrico.

12. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el carragenanos es carragenanos kappa, iota, lambda o ksi, o sal de calcio, de amonio o de potasio de estos.

13. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la sal de calcio de un ácido débil es fosfato de calcio tribásico, el lubricante es aceite de castor hidrogenado, y el sorbitol como un agente de dilución está presente en una mezcla con otro agente de dilución que es ácido algínico.

14. Cápsulas que contienen una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1.

Castor Oil, Hydrogenated

1 Nonproprietary Names

PhEur: Hydrogenated Castor Oil
 PhEur: Castor Oil, Hydrogenated
 USP-NF: Hydrogenated Castor Oil

2 Synonyms

Castorwax; *Castorwax* MP 70; *Castorwax* MP 80; *Croduret*; *Curona* MK; *Fancel*; ricini oleum hydrogenatum.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

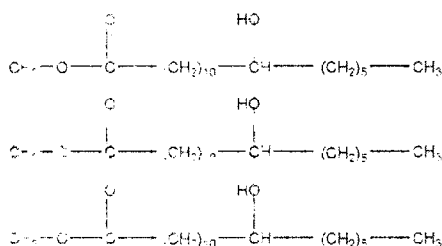
(Glycerol tri-12-hydroxystearate) [8001-78-3]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_{57}H_{103}O_{11}$ 939.50

The USP32-NF27 describes hydrogenated castor oil as the refined, bleached, hydrogenated, and deodorized castor oil, consisting mainly of the triglyceride of hydroxystearic acid.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Extended release agent; stiffening agent; tablet and capsule lubricant.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Hydrogenated castor oil is a hard wax with a high melting point used in oral and topical pharmaceutical formulations; see Table I.

In topical formulations, hydrogenated castor oil is used to provide stiffness to creams and emulsions.^{1,2} In oral formulations, hydrogenated castor oil is used to prepare sustained-release tablet and capsule formulations;³⁻⁵ the hydrogenated castor oil may be dispersed in a polymer to form a solid matrix.

Hydrogenated castor oil is additionally used to lubricate the die walls of tablet presses;^{4,6} and is similarly used as a lubricant in machine pressing.

Hydrogenated castor oil is also used in cosmetics.

Table I: Typical hydrogenated castor oil.

Use	Concentration (%)
Stiffening agent in creamed ointment	5.0-20.0
Stiffening agent in ointment	5.0-10.0
Stiffening agent in tablet	0.1-2.0

8 Description

Hydrogenated castor oil occurs as a fine, almost white or pale yellow powder or flakes. The PhEur 6.0 describes hydrogenated castor oil as the oil obtained by hydrogenation of virgin castor oil. It consists mainly of the triglyceride of 12-hydroxystearic acid.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II: Pharmacopeial specifications for hydrogenated castor oil.

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Character	—	—
Identification	—	—
Acid value	≤ 4.0	—
Hydroxyl value	145-165	154-162
Iodine value	≤ 5.0	≤ 5.0
Saponification value	—	176-182
Alkaline impurities	—	—
Composition of fatty acids	—	—
Palmitic acid	≤ 2.0%	—
Stearic acid	7.0-14%	—
Arachidic acid	≤ 1.0%	—
12-Oxostearic acid	≤ 5.0%	—
12-Hydroxystearic acid	78.0-91.0%	—
Any other fatty acid	≤ 3.0%	—
Free fatty acids	—	—
Nickel	≤ 1 ppm	—
Heavy metals	—	≤ 0.001%
Melting range	83-88 °C	85-88 °C

10 Typical Properties

Acid value ≤ 5

Density 0.98-1.10 g/cm³

Flash point 316 °C (open cup)

Moisture content ≤ 0.1%

Particle size distribution 97.7% ≥ 1000 μm in size for flakes.

Solubility Practically insoluble in water; soluble in acetone, chloroform, and methylene chloride.

11 Stability and Storage Conditions

Hydrogenated castor oil is stable at temperatures up to 150 °C.

Clear, stable, chloroform solutions containing up to 15% hydrogenated castor oil may be produced. Hydrogenated castor oil may also be dissolved at temperatures greater than 90 °C in some solvents and mixtures of aromatic and polar solvents, although hydrogenated castor oil precipitates out on cooling below 90 °C.

Hydrogenated castor oil should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Hydrogenated castor oil is compatible with most natural, mineral, and animal waxes.

13 Method of Manufacture

Hydrogenated castor oil is prepared by the hydrogenation of castor oil using a catalyst.

14 Safety

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

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

LD₅₀ (rat, oral): >10 g/kg

15 Handling Precautions

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

16 Regulatory Status

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

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

17 Related Substances

Castor oil; vegetable oil, hydrogenated.

18 Comments

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

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

The EINECS number for hydrogenated castor oil is 232-427-7.

19 Specific References

- 1 Kline CH. Thixcin R-thixotrope. *Drug Cosmet Ind* 1964; 95: 895-897.
- 2 Yonezawa Y *et al*. Release from or through a wax matrix system. III: Basic properties of release through the wax matrix layer. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2002; 50(6): 814-817.
- 3 Vergote GJ *et al*. An oral controlled release matrix pellet formulation containing microcrystalline ketoprofen. *Int J Pharm* 2002; 219: 87-87.
- 4 Danish FQ, Parrott EL. Effect of concentration and size of fibrous flow rate of granules. *J Pharm Sci* 1971; 60: 752-754.
- 5 Hölzer AW, Sjögren J. Evaluation of some lubricants by the measurement of friction coefficients and tablet properties. *Acta Pharm Scand* 1978; 139-148.

20 General References

21 Author

RT Guest.

22 Date of Revision

11 February 2009.

Cellulose, Microcrystalline

1 Nonproprietary Names

EP: Microcrystalline Cellulose
IP: Microcrystalline Cellulose
Ph Eur: Cellulose, Microcrystalline
USP NF: Microcrystalline Cellulose

2 Synonyms

see also PH; *Cellulose*; *Colax*; cellulose gel; hellulosum microcristallinum; *Colphere*; *Ceolus KG*; crystalline cellulose; E460; *Emcocel*; *Ethospheres*; *Fibracel*; MCC Sanaq; *Pharmacel*; *Tabulose*; *Vivapur*.

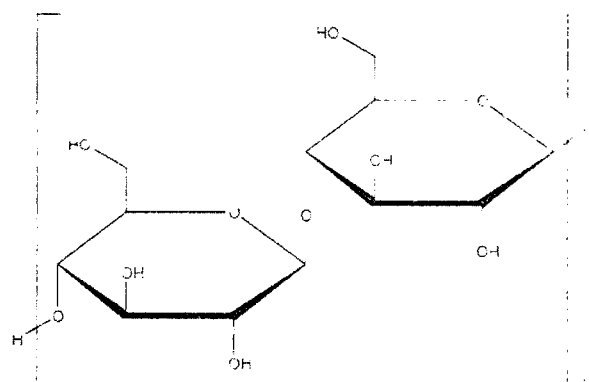
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose (8000-434-4)

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$(C_6H_{10}O_5)_n$, where n is the degree of polymerization, which is 100-1000.

5 Structural Formula



6 Functional Category

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

- 19 CDC National Institute for Occupational Safety and Health. *Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS)*, 1993–2008.
- 20 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).
- 21 *Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 407.

20 General References

European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/sitc/614.html> (accessed 5 February 2009).

Grissom CB *et al.* Use of viscosogens to stabilize vitamin B₁₂ solutions against photolysis. *J Pharm Sci* 1993; 82(6): 641–643.

Jungermann F, Sonntag NOV, eds. *Glycerine: A Key Cosmetic Ingredient*. New York: Marcel Dekker, 1991.

Smolinske SC. *Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992; 199–204.

Staples R *et al.* Gastrointestinal irritant effect of glycerin as compared with sorbitol and propylene glycol in rats and dogs. *J Pharm Sci* 1967; 56(3): 398–400.

The HallStar Company. Product data sheet: *RTD Glycerine 99.5%*, 2008.

21 Authors

FA Alvarez-Núñez, C Medina.

22 Date of Revision

5 February 2009.

Glyceryl Behenate

1 Nonproprietary Names

BP: Glycerol Dibehenate
PhEur: Glycerol Dibehenate
USP-NF: Glyceryl Behenate

2 Synonyms

Compritrol 888 ATO; 2,3-dihydroxypropyl docosanoate; docosanoic acid, 2,3-dihydroxypropyl ester; E471; glycerol behenate; glyceroli dibehenas; glyceryl monobehenate.

Note that tribehenin is used as a synonym for glyceryl tribehenate.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Docosanoic acid, monoester with glycerin [30233-64-8] (glyceryl behenate)
Docosanoic acid, diester with glycerin [94201-62-4] (glyceryl dibehenate)
Docosanoic acid, triester with glycerin [18641-57-1] (glyceryl tribehenate)

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Glyceryl dibehenate is a mixture of glycerol esters. The PhEur 6.0 describes glyceryl dibehenate as a mixture of diacylglycerols, mainly dibehenoylglycerol, together with variable quantities of mono- and triacylglycerols (*see* Section 9). The USP32–NF27 describes glyceryl behenate as a mixture of glycerides of fatty acids, mainly behenic acid. It specifies that the content of 1-monoglycerides should be 12.0–18.0%.

5 Structural Formula

See Section 4.

6 Functional Category

Coating agent; tablet binder; tablet and capsule lubricant; thickening agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Glyceryl behenate is used in cosmetics, foods, and oral pharmaceutical formulations; *see* Table I.

In pharmaceutical formulations, glyceryl behenate is mainly used as a lubricant in the preparation of oral tablets and capsules.^(1–3) It has good binding properties, it does not affect tablet hardness and is unaffected by mixing or production parameters. Glyceryl behenate has been investigated for the encapsulation of various drugs such as retinoids.⁽⁴⁾ It has also been investigated for use in the preparation of sustained-release tablets;^(5–10) as a matrix-forming agent for the controlled release of water-soluble drugs;⁽¹⁰⁾ and it can also be used as a hot-melt coating agent sprayed onto a powder or drug-loaded sugar beads and granules.^(11,12) It may also be incorporated via extrusion/spheronization into pellets, which can be further compressed into tablets.

Glyceryl behenate is used in oral enteric-coated pellets, powders and suspensions. It is also used in controlled, extended-release and orally disintegrating tablets. For oral preparations, glyceryl behenate forms a lipidic matrix for sustained-release formulations. It has been used along with acid-soluble or swellable polymers to mask the bitter or unpleasant taste of the medicament with improved palatability.⁽¹³⁾

Glyceryl behenate has been used for the preparation of ophthalmic inserts.^(14,15)

In cosmetics, glyceryl behenate is used as a skin conditioning agent, emollient and viscosity-increasing agent in emulsions. It also improves the heat stability of emulsions and is a gelifying agent for various oils. For topical formulations, it is used as a thickening agent for oily phases. It is also used as a surfactant or emulsifying agent.

See also Section 18.

Table I: Uses of glyceryl behenate.

Use	Concentration (%)
Lipophilic matrix or coating for sustained-released tablets and capsules	>10.0
Tablet and capsule lubricant	1.0–3.0
Viscosity-increasing agent in silicon gels (cosmetics)	1.0–15.0
Viscosity-increasing agent in w/o or o/w emulsions (cosmetics)	1.0–5.0

8 Description

Glyceryl behenate occurs as a fine white-yellow powder, as a hard waxy mass or pellet, or as white or almost white unctuous flakes. It has a faint odor.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II: Pharmacopeial specifications for glyceryl behenate

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	—	—
Characters	—	—
Acid value	≤ 4.0	≤ 4
Iodine value	≤ 3.0	≤ 3
Saponification value	145–165	145–165
Residue on ignition	≤ 0.1%	≤ 0.1%
Nickel	≤ 1 ppm	—
Water	≤ 1.0%	—
Heavy metals	—	≤ 0.001%
Melting point	65–77°C	—
Content of 1-monoglycerides	—	12.0–18.0%
Content of acylglycerols [glycerides]	—	—
Monoacylglycerols	15.0–23.0%	—
Diacylglycerols	40–60%	—
Triacylglycerols	21–35%	—
Free glycerin	≤ 1.0%	≤ 1.0%
Composition of fatty acids	—	—
Arachidic acid	≤ 10.0%	—
Behenic acid	≥ 83.0%	—
Erucic acid	≤ 3.0%	—
Lignoceric acid	≤ 3.0%	—
Palmitic acid	≤ 3.0%	—
Stearic acid	≤ 5.0%	—

10 Typical Properties

HLB value 2

Melting point 65–77°C

Solubility Soluble, when heated, in chloroform and dichloromethane and in many organic solvents; slightly soluble in hot ethanol (96%); practically insoluble in cold ethanol (95%), hexane, mineral oil, and water.

11 Stability and Storage Conditions

Glyceryl behenate should be stored in a tightly closed container, at a temperature less than 35°C.

12 Incompatibilities

13 Method of Manufacture

Glyceryl behenate is prepared by the esterification of glycerin by behenic acid (C₂₂ fatty acid) without the use of catalysts. In the case of *Compritol* 888 ATO (Gattefossé), raw materials used are of vegetable origin, and the esterified material is atomized by spray-cooling.

14 Safety

Glyceryl behenate is used in cosmetics, foods and oral pharmaceutical formulations, and is generally regarded as a relatively nonirritant and nontoxic material. The US Cosmetic Ingredients Review Expert Panel evaluated glyceryl behenate and concluded that it is safe for use in cosmetic formulations in present practices of use and concentration.

I.D₅₀ (mouse, oral): 5 g/kg⁽¹⁶⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantities of material handled. Glyceryl behenate emits acrid smoke and irritating fumes when heated to decomposition.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules, tablets, and suspensions). Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Glyceryl palmitostearate.

18 Comments

Glyceryl behenate is an amphiphilic material with a high melting point and, therefore, has been investigated in the preparation of aqueous colloidal dispersions such as solid lipid microparticles (SLM), nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for the entrapment of lipophilic drugs.⁽¹⁷⁾ For example, SLM of ibuprofen have been prepared with a high drug-loading capacity.^(18–20) Glyceryl behenate SLM for the sunscreen agent octyl-dimethylaminobenzoate (ODAB), showed enhanced sunscreen photostability, and SLM loaded with the polar adenosine A1 receptor agonist N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) have shown improved drug stability.^(21,22) SLM have been prepared using glyceryl behenate as carriers for pulmonary delivery.⁽²³⁾ SLN prepared from glyceryl behenate have been investigated for oral and mucosal delivery with enhanced bioavailability;^(24,25) for topical and transdermal delivery of vitamin A,⁽²⁶⁾ retinoic acid,⁽²⁷⁾ ketoconazole,⁽²⁸⁾ ketorolac,⁽²⁹⁾ and for parenteral drug administration of drugs such as tetracaine, etomidate and prednisolone.^(30–33) NLC have been prepared by replacing part of solid lipid by oil for improved encapsulation of drugs.⁽³⁴⁾

The EINECS numbers are: 250-097-0 for glyceryl behenate; 303-650-6 for glyceryl dibehenate; 242-471-7 for glyceryl tribehenate. The PubChem Compound ID (CID) for glyceryl behenate includes 62726 and 121658.

19 Specific References

- Shah NH *et al.* Evaluation of two new tablet lubricants – sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate. Measurement of physical parameters (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 1329–1346.
- Baichwal AR, Augsburg L.L. Variations in the friction coefficients of tablet lubricants and relationship to their physicochemical properties. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 569–571.
- Brossard C *et al.* Modelling of theophylline compound release from hard gelatin capsules containing *Gelucire* matrix granules. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17: 1267–1277.
- Jenning V, Gohla SH. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). *J Microencapsul* 2001; 18(2): 149–158.
- El-Sayed GM *et al.* Kinetics of theophylline release from different tablet matrices. *STP Pharma Sci* 1996; 6: 390–397.
- Prinderre P *et al.* Evaluation of some protective agents on stability and controlled release of oral pharmaceutical forms by fluid bed technique. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23: 817–826.
- Achanta AS *et al.* Thermodynamic analysis of water interaction with excipient films. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(3): 227–240.
- Achanta AS *et al.* Hot-melt coating: water sorption behaviour of excipient films. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(3): 241–250.
- Hariharan M *et al.* Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compression. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30(6): 565–572.
- Obaidat AA, Obaidat RM. Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 52(2): 231–235.