

RAD: 13-104490- -2	FECHA: 2014-06-12 14:27:57
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto:	Radicación:	13-104490- 2
	Trámite:	11
	Evento:	379
	Actuación:	519
	Oficio:	6997
	Folios:	7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/056511				
Fecha de Presentación Internacional	12/11/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

Descripción:	Radicado No. 13-104490-00000-0000	24/Abril/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-104490-00000-0000	24/Abril/2013

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-104490-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “”Producto de cuidado oral y métodos de uso y fabricación de los mismos.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agentes preservativos mejorados para uso en enjuagues bucales.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de un aminoácido básico y un preservativo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 8/34, 8/44, 8/49; A61Q 11/00.

3. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 11 no es patentable de acuerdo con el Art citado porque hace referencia a un método de tratamiento.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4 – 7, 9 y 10 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “una cantidad efectiva”, “un aminoácido básico en forma libre o su sal”, “combinaciones de los mismos”, “un pirofosfato”, “un polímero policarboxilato aniónico sintético”, “una fuente de ion fluoruro”, “humectantes, sabores y tensioactivos”, “una cantidad efectiva para proporcionar control antimicrobiano”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma. Asimismo, se requiere definir el tipo de aminoácido, el pirofosfato, el polímero, la fuente de ion fluoruro y los excipientes por sus características técnicas esenciales.

La reivindicación 1 utiliza el término “bencil alcohol”. Se requiere a la solicitante aclarar si este excipiente corresponde a alcohol bencílico.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Enjuague bucal que comprende una solución acuosa de un aminoácido básico y fenoxietanol. Reivindicaciones 1 – 10, parcialmente.

2° Enjuague bucal que comprende una solución acuosa de un aminoácido básico y alcohol bencílico. Reivindicaciones 1 – 10, parcialmente.

3° Enjuague bucal que comprende una solución acuosa de un aminoácido básico y metilisotiazolinona (MIT). Reivindicaciones 1 – 10, parcialmente.

No se guarda un concepto común inventivo porque los agentes preservativos no comparten una estructura esencial para la actividad común.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: noviembre 12 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009099453	“Oral care product and methods of use and manufacture thereof”	13/Agosto/2009
D2	Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª edición. Pág. 488	“Phenoxyethanol” y “Benzyl alcohol”	2009
D3	Product Information	“Neolone PE”	Octubre/2004

D1¹ divulga un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo, como benzoato de sodio (Pág. 3, Párr. 11 y Pág. 37, Párr. 125).

D2² enseña que el fenoxietanol es utilizado en formulaciones farmacéuticas como desinfectante en membranas mucosas (Pág. 788).

D3³ divulga que la metilisotiazolinona es utilizada en combinación con fenoxietanol como agente preservativo en todo tipo de formulaciones de enjuague (Pág. 1)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de

- a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;
- b. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: a) una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;	Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal; (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33)	El fenoxietanol se utiliza como preservativo antimicrobiano en formulaciones farmacéuticas y como desinfectante en membranas mucosas. (Pág. 488)
b) una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.	Una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: a)

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009099453A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20090813&DB=&locale=en_EP
2 <http://www.pharmpress.com/product/9780857110275/excipients>
3 http://www.pdfio.com/k-569470.html#download_area

una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada por el documento D1 consiste en que el preservativo es seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no presenta una actividad preservativa mejorada, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un enjuague bucal alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo, como benzoato de sodio (Pág. 3, Párr. 11 y Pág. 37, Párr. 125), y que el documento D2 enseña que es bien conocido que agentes preservativos como el fenoxietanol es utilizado en formulaciones farmacéuticas como desinfectante en membranas mucosas (Pág. 788), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, incluir el fenoxietanol como agente preservativo en el enjuague bucal del documento D1, para llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 10 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Grupo Inventivo 2

La reivindicación 1 consiste en un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de

- a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;
- b. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: c) una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;	Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: b. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal; (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33)	El alcohol bencílico se utiliza como preservativo antimicrobiano en formulaciones farmacéuticas orales. (Pág. 64)
d) una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.	Una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: a)

una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada por el documento D1 consiste en que el preservativo es seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no presenta una actividad preservativa mejorada, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un enjuague bucal alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo, como benzoato de sodio (Pág. 3, Párr. 11 y Pág. 37, Párr. 125), y que el documento D2 enseña que el alcohol bencílico es utilizado en formulaciones farmacéuticas orales como preservativo antimicrobiano (Pág. 64), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, incluir el fenoxietanol como agente preservativo en el enjuague bucal del documento D1, para llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 10 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Grupo Inventivo 3

La reivindicación 1 consiste en un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de

- a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;
- b. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: e) una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal;	Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: c. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal; (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33)	La metilisotiazolinona es utilizada en combinación con fenoxietanol como agente preservativo en todo tipo de formulaciones de enjuague. (Pág. 1)
f) una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.	Una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de: a) una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág.

13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo (Pág. 3, Párr. 11).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada por el documento D1 consiste en que el preservativo es seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no presenta una actividad preservativa mejorada, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un enjuague bucal alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal (Pág. 2, Párr. 6 y Pág. 13, línea 33) y una cantidad efectiva de un preservativo, como benzoato de sodio (Pág. 3, Párr. 11 y Pág. 37, Párr. 125), y que el documento D3 enseña que la metilisotiazolinona es utilizada en combinación con fenoxietanol como agente preservativo en todo tipo de formulaciones de enjuague (Pág. 1), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, incluir la metilisotiazolinona sola o en combinación con el fenoxietanol como agente preservativo en el enjuague bucal del documento D1, para llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 10 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009099453	1 – 10	Nivel inventivo
D2	Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª edición. Pág. 488	1 – 10	Nivel inventivo
D3	Product Information	1 – 10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

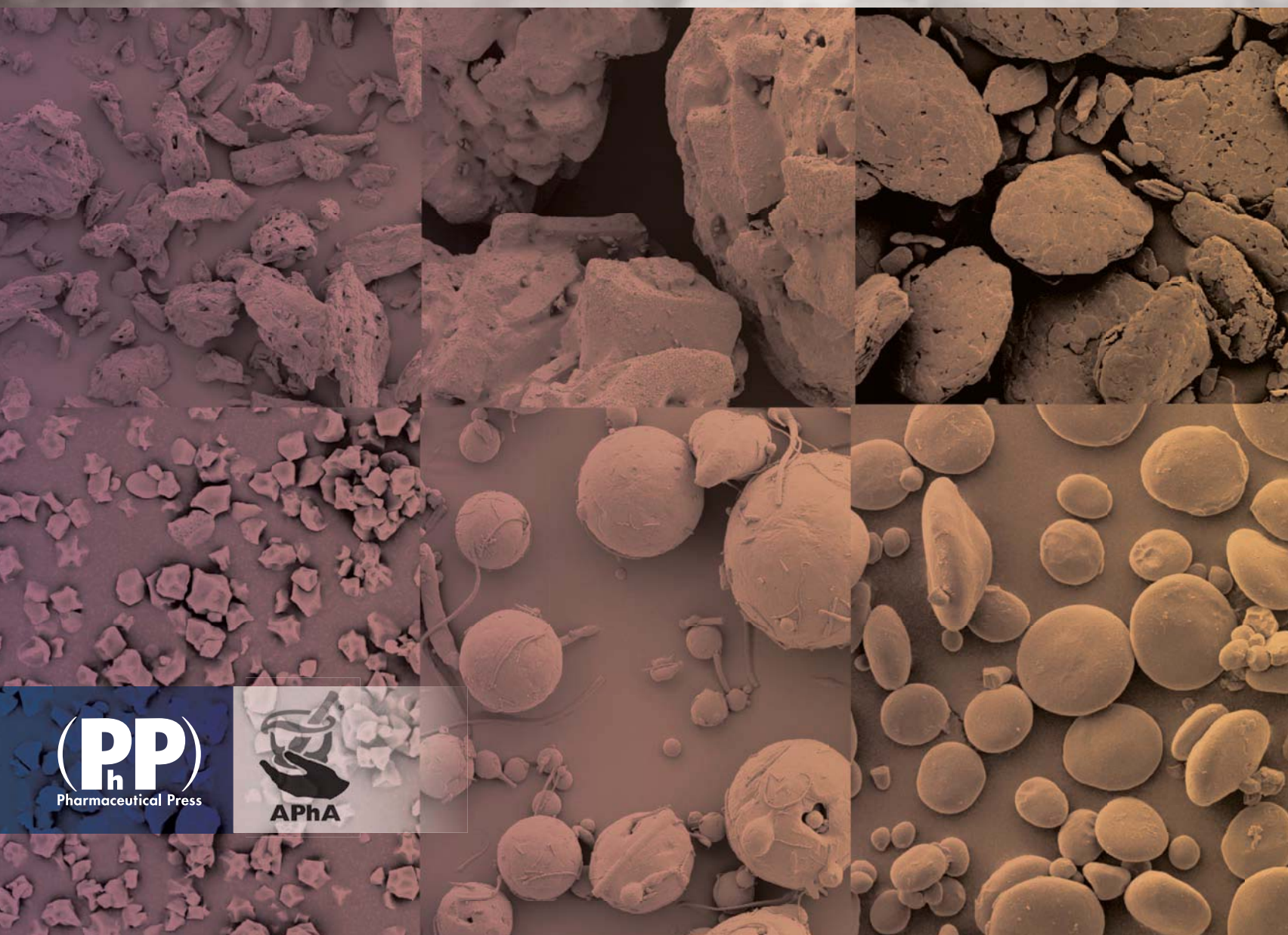
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-06-17

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

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

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



Benzyl Alcohol

B

1 Nonproprietary Names

BP: Benzyl Alcohol
JP: Benzyl Alcohol
PhEur: Benzyl Alcohol
USP-NF: Benzyl Alcohol

2 Synonyms

Alcohol benzylicus; benzenemethanol; α -hydroxytoluene; phenylcarbinol; phenylmethanol; α -toluenol.

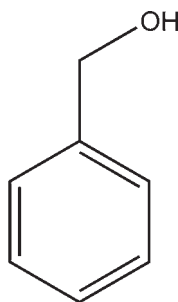
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Benzenemethanol [100-51-6]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C_7H_8O 108.14

5 Structural Formula



6 Functional Category

Antimicrobial preservative; disinfectant; solvent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Benzyl alcohol is an antimicrobial preservative used in cosmetics, foods, and a wide range of pharmaceutical formulations,⁽¹⁻⁴⁾ including oral and parenteral preparations, at concentrations up to 2.0% v/v. The typical concentration used is 1% v/v, and it has been reported to be used in protein, peptide and small molecule products, although its frequency of use has fallen from 48 products in 1996, 30 products in 2001, to 15 products in 2006.⁽⁵⁾ In cosmetics, concentrations up to 3.0% v/v may be used as a preservative. Concentrations of 5% v/v or more are employed as a solubilizer, while a 10% v/v solution is used as a disinfectant.

Benzyl alcohol 10% v/v solutions also have some local anesthetic properties, which are exploited in some parenterals, cough products, ophthalmic solutions, ointments, and dermatological aerosol sprays.

Although widely used as an antimicrobial preservative, benzyl alcohol has been associated with some fatal adverse reactions when administered to neonates. It is now recommended that parenteral products preserved with benzyl alcohol, or other antimicrobial preservatives, should not be used in newborn infants if at all possible; see Section 14.

8 Description

A clear, colorless, oily liquid with a faint aromatic odor and a sharp, burning taste.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I. See also Section 18.

Table I: Pharmacopeial specifications for benzyl alcohol.

Test	JP XV	PhEur 6.5	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Solubility	+	+	—
Acidity	+	+	+
Clarity and color of solution	+	+	+
Specific gravity	1.043–1.049	1.043–1.049	—
Refractive index	1.538–1.541	1.538–1.541	1.538–1.541
Residue on evaporation	≤0.05%	≤0.05%	≤0.05%
Related substances	+	+	+
Benzaldehyde	+	+	0.05–0.15
Peroxide value	≤5	≤5	≤5
Assay	98.0–100.5%	98.0–100.5%	98.0–100.5%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity Aqueous solutions are neutral to litmus.

Antimicrobial activity Benzyl alcohol is bacteriostatic and is used as an antimicrobial preservative against Gram-positive bacteria, molds, fungi, and yeasts, although it possesses only modest bactericidal properties. Optimum activity occurs at pH below 5; little activity is shown above pH 8. Antimicrobial activity is reduced in the presence of nonionic surfactants, such as polysorbate 80. However, the reduction in activity is less than is the case with either hydroxybenzoate esters or quaternary ammonium compounds. The activity of benzyl alcohol may also be reduced by incompatibilities with some packaging materials, particularly polyethylene; see Section 12.

See Table II for reported minimum inhibitory concentrations (MICs).

Table II: Minimum inhibitory concentrations (MICs) of benzyl alcohol.⁽⁴⁾

Microorganism	MIC (μ g/mL)
<i>Aspergillus niger</i>	5000
<i>Candida albicans</i>	2500
<i>Escherichia coli</i>	2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	25

Bacteria Benzyl alcohol is moderately active against most Gram-positive organisms (typical MICs are 3–5 mg/mL), although some Gram-positive bacteria are very sensitive (MICs 0.025–0.05 mg/mL). In general, benzyl alcohol is less active against Gram-negative organisms.

Fungi Benzyl alcohol is effective against molds and yeasts; typical MICs are 3–5 mg/mL.

Spores Benzyl alcohol is inactive against spores, but activity may be enhanced by heating. Benzyl alcohol 1% v/v, at pH 5–6, has been claimed to be as effective as phenylmercuric nitrate 0.002% w/v against *Bacillus stearothermophilus* at 100°C for 30 min.

Autoignition temperature 436.5°C

Boiling point 204.7°C

Flammability Flammable. Limits in air 1.7–15.0% v/v.

Flash point

100.6°C (closed cup);

104.5°C (open cup).

Freezing point –15°C

Partition coefficients

Liquid paraffin : water = 0.2;

Octanol : water = 1.10;

Peanut oil : water = 1.3.

Solubility see Table III.

Table III: Solubility of benzyl alcohol.

Solvent	Solubility at 20°C unless otherwise stated
Chloroform	Miscible in all proportions
Ethanol	Miscible in all proportions
Ethanol (50%)	1 in 1.5
Ether	Miscible in all proportions
Fixed and volatile oils	Miscible in all proportions
Water	1 in 25 at 25°C 1 in 14 at 90°C

Surface tension 38.8 mN/m (38.8 dynes/cm)

Vapor density (relative) 3.72 (air = 1)

Vapor pressure

13.3 Pa (0.1 mmHg) at 30°C;

1.769 kPa (13.3 mmHg) at 100°C.

Viscosity (dynamic) 6 mPa s (6 cP) at 20°C

11 Stability and Storage Conditions

Benzyl alcohol oxidizes slowly in air to benzaldehyde and benzoic acid; it does not react with water. Aqueous solutions may be sterilized by filtration or autoclaving; some solutions may generate benzaldehyde during autoclaving.

Benzyl alcohol may be stored in metal or glass containers. Plastic containers should not be used; exceptions to this include polypropylene containers or vessels coated with inert fluorinated polymers such as Teflon; see Section 12.

Benzyl alcohol should be stored in an airtight container, protected from light, in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Benzyl alcohol is incompatible with oxidizing agents and strong acids. It can also accelerate the autoxidation of fats.

Although antimicrobial activity is reduced in the presence of nonionic surfactants, such as polysorbate 80, the reduction is less than is the case with hydroxybenzoate esters or quaternary ammonium compounds.

Benzyl alcohol is incompatible with methylcellulose and is only slowly sorbed by closures composed of natural rubber, neoprene, and butyl rubber closures, the resistance of which can be enhanced by coating with fluorinated polymers.⁽⁶⁾ However, a 2% v/v aqueous solution in a polyethylene container, stored at 20°C, may lose up to 15% of its benzyl alcohol content in 13 weeks.⁽⁷⁾ Losses to polyvinyl chloride and polypropylene containers under similar conditions are usually negligible. Benzyl alcohol can damage polystyrene syringes by extracting some soluble components.⁽⁸⁾

13 Method of Manufacture

Benzyl alcohol is prepared commercially by the distillation of benzyl chloride with potassium or sodium carbonate. It may also be prepared by the Cannizzaro reaction of benzaldehyde and potassium hydroxide.

14 Safety

Benzyl alcohol is used in a wide variety of pharmaceutical formulations. It is metabolized to benzoic acid, which is further metabolized in the liver by conjugation with glycine to form hippuric acid, which is excreted in the urine.

Ingestion or inhalation of benzyl alcohol may cause headache, vertigo, nausea, vomiting, and diarrhea. Overexposure may result in CNS depression and respiratory failure. However, the concentrations of benzyl alcohol normally employed as a preservative are not associated with such adverse effects.

Reports of adverse reactions to benzyl alcohol^(9,10) used as an excipient include toxicity following intravenous administration;^(11–13) neurotoxicity in patients administered benzyl alcohol in intrathecal preparations;^(14,15) hypersensitivity,^(16–18) although relatively rare; and a fatal toxic syndrome in premature infants.^(19–22)

The fatal toxic syndrome in low-birth-weight neonates, which includes symptoms of metabolic acidosis and respiratory depression, was attributed to the use of benzyl alcohol as a preservative in solutions used to flush umbilical catheters. As a result of this, the FDA has recommended that benzyl alcohol should not be used in such flushing solutions and has advised against the use of medicines containing preservatives in the newborn.^(23,24)

The WHO has set the estimated acceptable daily intake of the benzyl/benzoic moiety at up to 5 mg/kg body-weight daily.⁽²⁵⁾

LD₅₀ (mouse, IV): 0.32 g/kg⁽²⁶⁾

LD₅₀ (mouse, oral): 1.36 g/kg

LD₅₀ (rat, IP): 0.4 g/kg

LD₅₀ (rat, IV): 0.05 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 1.23 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Benzyl alcohol (liquid and vapor) is irritant to the skin, eyes, and mucous membranes. Eye protection, gloves, and protective clothing are recommended. Benzyl alcohol should be handled in a well-ventilated environment; a self-contained breathing apparatus is recommended in areas of poor ventilation. Benzyl alcohol is flammable.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (dental injections, oral capsules, solutions and tablets, topical, and vaginal preparations). Included in parenteral and nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

—

18 Comments

Benzyl alcohol is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the ‘State of Work’ document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

The EINECS number for benzyl alcohol is 202-859-9. The PubChem Compound ID (CID) for benzyl alcohol is 244.

19 Specific References

- 1 Croshaw B. Preservatives for cosmetics and toiletries. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 3–16.

Phenoxyethanol

1 Nonproprietary Names

BP: Phenoxyethanol

PhEur: Phenoxyethanol

USP-NF: Phenoxyethanol

2 Synonyms

Arosol; Dowanol Eph; Emeressence 1160; ethyleneglycol mono-phenyl ether; β -hydroxyethyl phenyl ether; 1-hydroxy-2-phenoxyethane; *Phenoxen*; *Phenoxetol*; phenoxyethanolum; β -phenoxyethyl alcohol; *Phenyl Cellosolve*.

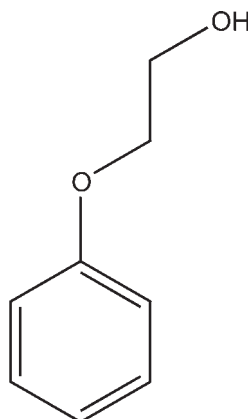
3 Chemical Name and CAS Registry Number

2-Phenoxyethanol [122-99-6]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₈H₁₀O₂ 138.16

5 Structural Formula



6 Functional Category

Antimicrobial preservative; disinfectant.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Phenoxyethanol is an antimicrobial preservative used in cosmetics and topical pharmaceutical formulations at a concentration of 0.5–1.0%; it may also be used as a preservative and antimicrobial agent for vaccines.^(1,2) Therapeutically, a 2.2% solution or 2.0% cream has been used as a disinfectant for superficial wounds, burns, and minor infections of the skin and mucous membranes.^(3–5)

Phenoxyethanol has a narrow spectrum of activity and is thus frequently used in combination with other preservatives, *see* Section 10.

8 Description

Phenoxyethanol is a colorless, slightly viscous liquid with a faint pleasant odor and burning taste.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for phenoxyethanol.

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
Refractive index	1.537–1.539	—
Relative density	1.105–1.110	1.105–1.110
Phenol	≤0.1%	≤0.1%
Chromatographic purity	—	+
Related substances	+	—
Assay	99.0–100.5%	98.0–102.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 6.0 for a 1% v/v aqueous solution.

Antimicrobial activity Phenoxyethanol is an antibacterial preservative effective over a wide pH range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* and to a lesser extent against *Proteus vulgaris* and other Gram-negative organisms. It is most frequently used in combination with other preservatives, such as parabens, to obtain a wider spectrum of antimicrobial activity.^(6–8) *See also* Section 12. For reported minimum inhibitory concentrations (MICs) *see* Table II.^(9,10)

Table II: Minimum inhibitory concentrations (MICs) of phenoxyethanol.

Microorganism	MIC (μg/mL)
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	3300
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	5400
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	3600
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	3200
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	8500

Autoignition temperature 135°C

Boiling point 245.2°C

Dissociation constant pK_a = 15.1⁽¹¹⁾

Flash point 121°C (open cup)

Melting point 14°C

Partition coefficients

Octanol : water = 1.16;⁽¹²⁾

Isopropyl palmitate : water = 2.9;⁽¹³⁾

Mineral oil : water = 0.3;⁽¹³⁾

Peanut oil : water = 2.6.⁽¹³⁾

Refractive index n_D²⁰ = 1.537–1.539

Solubility *see* Table III.

Table III: Solubility of phenoxyethanol.

Solvent	Solubility at 20°C
Acetone	Miscible
Ethanol (95%)	Miscible
Glycerin	Miscible
Isopropyl palmitate	1 in 26
Mineral oil	1 in 143
Olive oil	1 in 50
Peanut oil	1 in 50
Water	1 in 43

Specific gravity 1.11 at 20°C

11 Stability and Storage Conditions

Aqueous phenoxyethanol solutions are stable and may be sterilized by autoclaving. The bulk material is also stable and should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

The antimicrobial activity of phenoxyethanol may be reduced by interaction with nonionic surfactants and possibly by absorption by polyvinyl chloride.⁽¹⁴⁾ The antimicrobial activity of phenoxyethanol against *Pseudomonas aeruginosa* may be reduced in the presence of cellulose derivatives (methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose)).⁽¹⁵⁾

13 Method of Manufacture

Phenoxyethanol is prepared by treating phenol with ethylene oxide in an alkaline medium.

14 Safety

Phenoxyethanol produces a local anesthetic effect on the lips, tongue, and other mucous membranes. The pure material is a moderate irritant to the skin and eyes. In animal studies, a 10% v/v solution was not irritant to rabbit skin and a 2% v/v solution was not irritant to the rabbit eye.⁽¹⁰⁾ Long-term exposure to phenoxyethanol may result in CNS toxic effects similar to other organic solvents.⁽¹⁶⁾ Safety issues related to preservatives used in vaccines, including 2-phenoxyethanol have been reviewed.⁽¹⁷⁾ Contact urticaria has been reported upon exposure to 2-phenoxyethanol-containing cosmetics.⁽¹⁸⁾

The US FDA has recommended avoiding at least one topical product containing phenoxyethanol due to concerns over inadvertent exposure to nursing infants.⁽¹⁹⁾

LD₅₀ (rabbit, skin): 5 g/kg⁽²⁰⁾

LD₅₀ (rat, oral): 1.26 g/kg⁽¹²⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Phenoxyethanol may be irritant to the skin and eyes; eye protection and gloves are recommended.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (topical preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

Under European regulations for cosmetics (76/768/EEC), the maximum authorized concentration (MAC) of 2-phenoxyethanol is 1.0%.⁽²¹⁾

17 Related Substances

Chlorobutanol; chlorophenoxyethanol; phenoxypropanol.

Chlorophenoxyethanol

Empirical formula C₈H₉ClO₂

Molecular weight 172.60

CAS number [29533-21-9]

Phenoxypropanol

Empirical formula C₉H₁₂O₂

Molecular weight 152.18

CAS number [4169-04-4]

Synonyms 1-Phenoxypropan-2-ol.

18 Comments

Aqueous solutions are best prepared by shaking phenoxyethanol with hot water until dissolved, followed by cooling and adjusting the volume to the required concentration.

The EINECS number for phenoxyethanol is 204-589-7. The PubChem Compound ID (CID) for phenoxyethanol is 31236.

19 Specific References

- 1 Meyer BKH *et al.* Antimicrobial preservative use in parenteral products. *J Pharm Sci* 2007; 96: 3155–3167.
- 2 Lowe I, Southern J. The antimicrobial activity of phenoxyethanol in vaccines. *Lett Appl Microbiol* 1994; 18(2): 115–116.
- 3 Thomas B *et al.* Sensitivity of urine-grown cells of *Providencia stuartii* to antiseptics. *J Clin Pathol* 1978; 31: 929–932.
- 4 Lawrence JC *et al.* Evaluation of phenoxetol-chlorhexidine cream as a prophylactic antibacterial agent in burns. *Lancet* 1982; 1(8280): 1037–1040.
- 5 Bollag U. Phenoxetol–chlorhexidine cream as a prophylactic antibacterial agent in burns [letter]. *Lancet* 1982; 2(8289): 106.
- 6 Abdelaziz AA, El-Nakeeb MA. Sporicidal activity of local anaesthetics and their binary combinations with preservatives. *J Clin Pharm Ther* 1988; 13: 249–256.
- 7 Denyer SP *et al.* Synergy in preservative combinations. *Int J Pharm* 1985; 25: 245–253.
- 8 Onawunmi GO. *In vitro* studies on the antibacterial activity of phenoxyethanol in combination with lemon grass oil. *Pharmazie* 1988; 43: 42–44.
- 9 Hall AL. Cosmetically acceptable phenoxyethanol. Kabara JJ, ed. *Cosmetic and Drug Preservation Principles and Practice*. New York: Marcel Dekker, 1984; 79–108.
- 10 Clariant UK Ltd. Nipa Biocides. Technical literature: *Phenoxetol*, the universal solution, 2002. <http://www.clariant.com> (accessed 4 February 2009).
- 11 Serjeant EP, Dempsey B. *IUPAC Chemical Data Series*, No. 23: Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, 1979.
- 12 *The Hazardous Substances Data Bank*. US National Library of Medicine (2008). <http://toxnet.nlm.nih.gov> (accessed 4 February 2009)
- 13 Anonymous. Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. *J Amer Col Toxicol* 1990; 9: 259–277.
- 14 Lee MG. Phenoxyethanol absorption by polyvinyl chloride. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9: 353–355.
- 15 Kurup TRR *et al.* Interaction of preservatives with macromolecules. Part II: cellulose derivatives. *Pharm Acta Helv* 1995; 70(2): 187–193.
- 16 Morton WE. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases. *J Occup Med* 1990; 32(1): 42–45.
- 17 Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005; 16: 115–120.
- 18 Birnie AJ, English JS. 2-phenoxyethanol induced contact urticaria. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 349.
- 19 US FDA. FDA warns consumers against using Mommy's Bliss nipple cream (*FDA News* online, 2008). <http://www.fda.gov/> (accessed 4 February 2009).
- 20 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2904.
- 21 European Commission (2008). Consolidated version of Cosmetics Directive 76/768/EEC: Annex VI. *List of preservatives which cosmetics products may contain*, 2008: 112. http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/html/consolidated_dir.htm (accessed 4 February 2009).

20 General References

- Baird RM. Proposed alternative to calamine cream BPC. *Pharm J* 1974; 213(5781): 153–154.
- Denyer SP, Baird RM, eds. *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals*. Chichester: Ellis Horwood, 1990.
- Fitzgerald KA *et al.* Effect of chlorhexidine and phenoxyethanol, alone and in combination, on leakage from Gram-negative bacteria. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42(Suppl.): 104P.
- Gilbert P *et al.* The action of phenoxyethanol upon respiration and dehydrogenase enzyme systems in *Escherichia coli*. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28(Suppl.): 51P.
- Hall AL. Phenoxyethanol: a cosmetically acceptable preservative. *Cosmet Toilet* 1981; 96(3): 83–85.

21 Author

MA Mitchell.

22 Date of Revision

4 February 2009.

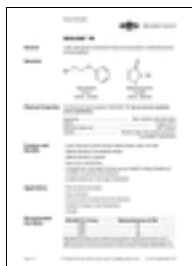
[Home](#) [Documents](#) [Upload](#) [Account](#) [Contact us](#)

Upload Your Documents

Search:

GO

pdf.io >> Brochures and Catalogs >> Neolone PE--Technical Data Sheet.pdf

Neolone PE--Technical Data Sheet

FileName: neolone_pe.pdf [read-online]

FileSize: 162 KB download

Share |

Shared by: dow_com 53 month ago

Category: Brochures and Catalogs

Report us: delete it

Abstract: Based on Methylisothiazolinone and Phenoxyethanol. Features and Benefits. Activity versus ... Phenoxyethanol. 122-99-6. C. 8. H. 10. O. 2. Methylisothiazolinone. 2682-20-4. C. 4. H. 5. NOS. Typical ...

 2.3k
Download the ebook

5926 KB/s

2312 KB/s

1847 KB/s

Personal Care
 NEOLONE™ PE A Safe, Broad Spectrum Preservative for Leave-on Products
 Based on Methylisothiazolinone and Phenoxyethanol
 Features and Benefits
 Activity versus gram positive and gram negative bacteria, yeasts, and molds
 Effective alternative to formaldehyde releasers
 Effective alternative to parabens
 Ease of use in manufacturing
 Compatible with a wide range of personal care raw materials including surfactants and emulsifiers, zinc pyrithione and avobenzone
 Excellent stability over a wide range of pH (2 to 12) and temperature
 Applications
 Skin care lotions and creams
 Body moisturizers
 Suncare products (including those with avobenzone)
 Suitable for all types of rinse-off applications
 Hair gels

Chemical Identification

CTFA/INCI Name CAS Number Empirical Formula

Phenoxyethanol 122-99-6 C₈H₁₀O₂Methylisothiazolinone 2682-20-4 C₄H₅NOS**Typical Properties**

Appearance: clear, colorless to pale yellow liquid

Density: 1.10 g/ml (20°C)

pH (10% in deionized water): 4 to 6

Flash point (closed cup): 126°C (solvent)

Solubility: miscible in water, lower alcohols and glycols; low solubility in hydrocarbons

(These typical values do not constitute specifications)

Recommended Use Rates

NEOLONE PE Methylisothiazolinone

% Product At PPM

0.30% 50

0.45% 75

0.60% 100

NEOLONE PE preservative should be added as the last ingredient and at the lowest temperature (45°C if possible). Since the components of personal care formulations vary considerably and may have impact on the effect of preservatives, we urge each manufacturer to confirm the efficacy and stability of NEOLONE PE in use.

NEOLONE PE Performance in a Nonionic Body Lotion (pH 5.4)

Related pdf books

Innovations in Polyalkylene Glycol Based Lubricants

DALPAD™ A Ethylene Glycol Phenyl Ether OCH CH OH

Packaging and Converting

ROBOND™ L-330/□CR 9□-101

D.E.H. 20 -- Technical Data Sheet - Chinese

PARALOID™ □B□-67MT (□45□%) Thermoplastic Solution Resin PARALOID □B□ ...

ECOSURF™ □EH-3□ Product Information Chemical Descriptio

PARALOID™ Acrylic Impact Modifier Platform for Profiles

Popular epubs

All Participating Physicians

2001 mazda

Araucanas and their Awesome Eggs

BUSINESS704 Course Outline 2011 amalgamatedforweb

Cesium Chloride

DR SJ DR Time 51 32 3 Libby Edwards Quicksilver 0

2007 Health Care Cost Survey

manual for lincoln navigator 1998

Inseguridad Alimentaria y Nutricional Hasta

moving school poems

Community Services Needs Analysis Community Report

Performance Data

Efficacy on Bacteria

Concentration Estimated CFU/g after day:

Preservative (% Product) 3 7 14 17 21 28

5 5 5 7 6

Unpreserved Control - 10 10 10 10 10 106

NEOLONE PE 0.45 102 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

0.60 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

Phenonip™ 0.3 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

0.7 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

Germaben™ II 1.0 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

Glydant™ Plus 0.3 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

B. cepacia (ATCC 17765), E. coli 8739, K. pneumoniae (ATCC 17765),

P. aeruginosa (ATCC 15442), P. aeruginosa (ATCC 9027), S. aureus (ATCC 6538),

S. epidermidis (ATCC 12228) inoculated at 0 and 14 days

Efficacy on Fungi

Concentration Estimated CFU/g after day:

Preservative (% Product) 3 7 14 17 21 28

Unpreserved Control - 105 105 104 105 105 105

NEOLONE PE 0.45 103 10 < 10 103 10 < 10

0.60 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

3 4 2 4 3

Phenonip 0.3 10 10 10 10 10 102

0.7 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

Germaben II 1.0 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

Glydant Plus 0.3 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10

A. niger (ATCC 16404), C. albicans (ATCC 10231) inoculated at 0 and 14 days

Rohm and Haas typically uses a modification of the CTFA Preservative Efficacy Test Method (REFERENCE:

Determination of the Efficacy of Preservation of Non-Eye Area Water Miscible Cosmetic and Toiletry Formulations:

Collaborative Study. Machtiger et al. 2001. Journal of AOAC International Vol. 84, NO.1: 101-109).

Analytical Procedures

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analysis is the preferred method for determining low levels of Methylisothiazolinone. This method can be used to determine Methylisothiazolinone levels in many personal care products. If you require detailed information on HPLC methods, please contact your local Rohm and Haas sales office.

Storage

NEOLONE PE should be stored at room temperature in tightly closed original containers, protected from heat and frost.

NEOLONE is a trademark of Rohm and Haas Company, or of its subsidiaries or affiliates. The Company's policy is to register its trademarks

where products designated thereby are marketed by the Company, its subsidiaries or affiliates.

These suggestions and data are based on information we believe to be reliable. They are offered in good faith, but without guarantee, as

conditions and methods of use of our products are beyond our control.

We recommend that the prospective user determine the suitability of our materials and suggestions before adopting them on a commercial

scale. Suggestions for use of our products, or the inclusion of descriptive material from patents and the citation of specific patents in this

publication, should not be understood as recommending the use of our products in violation of any patents or as permission or license to use

any patent of the Rohm and Haas Company.

PHENONIP a trademark of Clariant International Ltd.

GERMABEN a trademark of ISP

GLYDANT a trademark of Lonza Inc.

Material Safety Data Sheets outlining safety hazards and handling methods for our products are available on request.

Rohm and Haas Co. has patent applications pending for NEOLONE PE and other similar products.

©Rohm and Haas, 2006 All rights reserved. October 2004

PC0032004

About: [About PDFIO.com](#) [Link us](#) [Archive](#) [Contact](#)

©2009-2010 Pdf.io Inc. All Rights Reserved

Use: 0.0201