

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116272- -00006-0000

Fecha: 2012-09-25 16:18:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 18

ASUNTO	Radicación	08 116 272
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	18 17 2 2 8

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2007/064911			
Fecha de Presentación Internacional 26/Marzo/2007			

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 5 a 40	30/Octubre/2008
Reivindicaciones:	Folios 41 a 55	30/Octubre/2008
	Folios 119 a 120	30/Agosto/2012
Respuesta del solicitante	Folios 114 a 118	30/Agosto/2012
Prioridad:	US 60/788,185	31/Marzo/2006
	US 11/688,016	19/Marzo/2007

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "composiciones oftálmicas que comprenden alcaftadina y métodos para administrarlas" (modificado en el folio 71).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar nuevas terapias contra las alergias oculares que sean ventajosas en eficacia y duración de la acción, ofreciendo al mismo tiempo similares perfiles de seguridad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una

Expediente 08 116 272 2do Art 45

composición del compuesto alcaftadina.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/55.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo descriptivo no es claro porque las unidades de peso utilizadas para definir la cantidad de principio activo le indican a una persona versada en la materia que la composición reclamada es sólida (reivindicaciones 3, 4, 9 y 10) pero también es líquida (reivindicaciones 5, 6, 11 y 12) lo cual no es coherente con el soporte brindado en la descripción, que muestra que la composición es líquida.

Las reivindicaciones 1 y 7 caracterizan la composición reclamada en términos de su vía de administración (oftálmica), lo cual no es una manera apropiada de reclamar una composición, teniendo en cuenta que las características que definen una composición son sus componentes y cantidades, mientras que la vía de administración caracteriza un método de tratamiento. Se sugiere al solicitante definir la composición solamente por sus características técnicas esenciales.

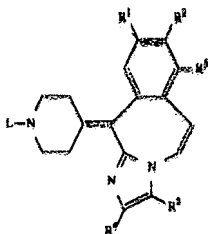
Adicionalmente, el término "vehículo oftálmico" no define indistintamente el componente dentro de la composición, configurando ilimitadas combinaciones que no encuentran soporte en la descripción. Según lo observado en los ejemplos que soportan la descripción, este vehículo corresponde a agua (ejemplo 1, folios 23 y 24) y por lo cual se sugiere al solicitante restringir el término a una razonable generalización respecto de los ejemplos suministrados en la descripción.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: marzo 31 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5'468.743	Imidazo[2,1-b]benzazepine derivatives, compositions and method of use	21/noviembre/1995
D2	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICAN A. (páginas 2406 y 2407)	83. Preparados oftálmicos	1987

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&N=D=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19951121&CC=US&NR=5468743A&KC=A divulga (Abstract) un compuesto utilizado como antialérgicos de fórmula



D2 enseña que las características de los preparados oftálmicos son transparencia, estabilidad, pH, isotonicidad y viscosidad (páginas 2406 y 2407, folios 128 a 133).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición oftálmica que comprende 0.005% a 10% en peso de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio edetato disódico y vehículo oftálmico.

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

Características esenciales	D1	D2
composición oftálmica	Composición (reivindicación 10)	Enseña que las soluciones oftálmicas es el método más común para la administración de una droga en el ojo (página 2399, folio 130, segunda columna).
Alcaftadina al 0.005% a 10%	6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidinylidene)-5-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxaldehyde (reivindicación 5, compuesto 6)	
Cloruro de sodio	No se menciona	Enseña respecto de la isotonicidad de las soluciones oftálmicas ejercida por la presión osmótica de las sales en solución acuosa. (página 2406, folio 132, segunda columna).
Fosfato de sodio	No se menciona	Enseña la necesidad de capacidad buffer en preparaciones oftálmicas con el objetivo de mantener la estabilidad de la preparación (página 2406, folio 132, segunda columna).
Cloruro de benzalconio	No se menciona	Enseña que el uso de surfactantes catiónicos (cloruro de benzalconio) es frecuente en las soluciones oftálmicas (página 2407, folio 132, segunda columna)
Edetato disodico	No se menciona	Enseña que la estabilidad de las preparaciones oftálmicas se consigue con la adición de antioxidantes como quelantes (página 2406, folio 132, ambas columnas)
Vehículo oftálmico	No se menciona	Enseña que las soluciones oftálmicas es el método más común para la administración de una droga en el ojo (página 2399, folio 130, segunda columna).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 enseña el compuesto 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidinylidene)-5-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxaldehyde (tabla 4, compuesto 4.16, reivindicación 5, compuesto 6); las composiciones que lo contienen en una cantidad terapéuticamente activa (reivindicación 10); administración tópica en animales (columna 77, líneas 40 a 44); los compuestos tienen actividad antialérgica (columna 32, líneas 28 a 30) y son útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas que incluyen la conjuntivitis (columna 33, líneas 4 a 6); la cantidad efectiva antialérgica corresponde a 0.001mg/Kg a 20mg/Kg (columna 34, líneas 3 a 6), y las cantidades de las soluciones incluyen 5mg/5ml (0.1% en peso; columna 78, línea 47)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 la presencia adicional de cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico y un vehículo oftálmico.

El documento D2 enseña respecto de las características de las soluciones oftálmicas de estabilidad química y microbiológica, pH neutro e isotonicidad.

No hay evidencia de un efecto o propiedad adicional por la presencia adicional de cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico y un vehículo oftálmico, teniendo en cuenta que la actividad de los compuestos divulgados por el documento D1 ya anticipa su actividad antialérgica útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas que incluyen la conjuntivitis y la solicitud no muestra que la presencia de estos excipientes mejore la actividad antialérgica ya conocida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener una composición de alcaftadina alternativa para administración oftálmica?".

Sin embargo, el documento D2 enseña de las características de una preparación oftálmica, entre las cuales se consideran las soluciones oftálmicas) de estabilidad química y microbiológica, pH neutro e isotonicidad. Adicionalmente, los conocimientos propios de una persona versada en la materia incluyen que el cloruro de sodio es utilizado como agente de tonicidad (folio 136), el fosfato de sodio es utilizado como agente buffer (folio 135), el cloruro de benzalconio es utilizado como tensoactivo cationico antimicrobiano (folio 137), el edetato disódico es utilizado como agente quelantes (folios 138) (Handbook of excipients, sexta edición).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría una motivación razonable de incluir excipientes que permitan la adecuación tecnológica (cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio y edetato disódico), según las enseñanzas del documento D2 y sus conocimientos propios, del fármaco divulgado por el documento D1, en una formulación de alcaftadina con el objetivo de obtener una solución de uso oftálmico de dicho fármaco, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que

haga inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual también se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en una composición oftálmica que comprende 0.005% a 10% en peso del compuesto de fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico y vehículo oftálmico.

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

Características esenciales	D1	D2
composición oftálmica	Composición (reivindicación 10)	Enseña que las soluciones oftálmicas es el método más común para la administración de una droga en el ojo (página 2399, folio 130, segunda columna).
Ácido 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxílico al 0.005% a 10%	Ácido 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxílico (Reivindicación 5, compuesto 7)	
Cloruro de sodio	No se menciona	Enseña respecto de la isotonicidad de las soluciones oftálmicas ejercida por la presión osmótica de las sales en solución acuosa. (página 2406, folio 132, segunda columna).
Fosfato de sodio	No se menciona	Enseña la necesidad de capacidad buffer en preparaciones oftálmicas con el objetivo de mantener la estabilidad de la preparación (página 2406, folio 132, segunda columna).
Cloruro de benzalconio	No se menciona	Enseña que el uso de surfactantes catiónicos (cloruro de benzalconio) es frecuente en las soluciones oftálmicas (página 2407, folio 132, segunda columna)
Edetato disódico	No se menciona	Enseña que la estabilidad de las preparaciones oftálmicas se consigue con la adición de antioxidantes como quelantes (página 2406, folio 132, ambas columnas)
Vehículo oftálmico	No se menciona	Enseña que las soluciones oftálmicas es el método más común para la administración de una droga en el ojo (página 2399, folio 130, segunda columna).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 enseña el compuesto ácido 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxílico (Reivindicación 5, compuesto 7); las composiciones que lo contienen en una cantidad terapéuticamente activa (reivindicación 10); administración tópica en animales (columna 77, líneas 40 a 44); los compuestos tienen actividad antialérgica (columna 32, líneas 28 a 30) y son útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas que incluyen la conjuntivitis (columna 33, líneas 4 a 6); la cantidad efectiva antialérgica corresponde a 0.001mg/Kg a 20mg/Kg (columna 34, líneas 3 a 6), y las cantidades de las soluciones incluyen 5mg/5ml (0.1% en peso; columna 78, línea 47)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 la presencia adicional de cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico y un vehículo oftálmico.

El documento D2 enseña respecto de las características de las soluciones oftálmicas de estabilidad química y microbiológica, pH neutro e isotonicidad.

No hay evidencia de un efecto o propiedad adicional por la presencia adicional de cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico y un vehículo oftálmico, teniendo en cuenta que la actividad de los compuestos divulgados por el documento D1 ya anticipa su actividad antialérgica útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas que incluyen la conjuntivitis y la solicitud no muestra que la presencia de estos excipientes mejore la actividad antialérgica ya conocida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener una composición del ácido 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b] [3] benzazepine-3-carboxílico alternativa para administración oftálmica?".

Sin embargo, el documento D2 enseña de las características de una preparación oftálmica, entre las cuales se consideran las soluciones oftálmicas) de estabilidad química y microbiológica, pH neutro e isotonicidad. Adicionalmente, los conocimientos propios de una persona versada en la materia incluyen que el cloruro de sodio es utilizado como agente de tonicidad (folio 136), el fosfato de sodio es utilizado como agente buffer (folio 135), el cloruro de benzalconio es utilizado como tensioactivo catiónico antimicrobiano (folio 137), el edetato disódico es utilizado como agente quelantes (folios 138) (Handbook of excipients, sexta edición).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría una motivación razonable de incluir excipientes que permitan la adecuación tecnológica (cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio y edetato disódico), según las enseñanzas del documento D2 y sus conocimientos propios, del fármaco divulgado por el documento D1, en una formulación del compuesto de fórmula II con el objetivo de obtener una solución de uso oftálmico de dicho fármaco, llegando así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 8 a 12 no mencionan alguna característica que haga inventiva a la composición de la reivindicación 7, por lo cual también se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

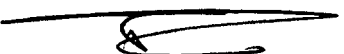
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item.	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5'468.743	1-12	Nivel Inventivo
D2	FARMACIA PRÁCTICA	1-12	Nivel Inventivo

	REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. (páginas 2406 y 2407)		
--	---	--	--

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

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

02 OCT. 2012

Elaborado por: María del Pilar Obando P.
Revisado por: Consuelo Leguizamón 

Remington **2**

FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.
 © 1985. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
 Publicado en su 165º aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 efectuada por el
Dr. MARIO ARNALDO MARINO
 y la Dra. **LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO**
 Supervisión a cargo del
Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
 Profesor adjunto interino de la Cátedra
 de Farmacotecnia III de la
 Facultad de Farmacia y Bioquímica
 de la Universidad Nacional
 de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el *USP Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
 950-06-1846-X (Tomo 2)
 950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes
 no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
 ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
 ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
 grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
 de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir
 en el mes de julio de 1987
 en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
 San José 831, Buenos Aires

corneal es mucho más eficaz que la absorción por la esclerótica o la conjuntiva, donde se produce la remoción por los vasos sanguíneos hacia la circulación general.

Muchas drogas oftálmicas son bases débiles y se aplican en el ojo como soluciones acuosas de sus sales. La base libre y la sal se encontrarán en un equilibrio que dependerá del pH y de las características individuales de la molécula de la droga. Para ayudar a mantener la estabilidad y la solubilidad durante el almacenamiento, el medicamento puede ser ácido en el momento de la instilación pero usualmente la acción neutralizante del líquido lagrimal la hace pasar rápidamente al intervalo de pH fisiológico (aproximadamente 7,4), en el cual habrá suficiente base libre presente como para comenzar la penetración en el epitelio corneal. Una vez dentro del epitelio, la base libre no disociada se disocia de inmediato y hasta cierto grado. Luego la fracción disociada tenderá a penetrar en el estroma porque es hidrosoluble. En la unión del estroma y el endotelio debe ocurrir otra vez el mismo proceso que se desarrolló en la superficie externa del epitelio. Por último, la droga disociada deja el endotelio para dirigirse al humor acuoso. Allí puede difundirse fácilmente hasta el iris y el cuerpo ciliar, sitio de su acción farmacológica.

La córnea puede ser penetrada por los iones hasta un grado pequeño pero mensurable. En condiciones comparables, la permeabilidad es similar para todos los iones de pequeño peso molecular, lo cual sugiere que el pasaje se hace a través de espacios extracelulares. El diámetro de las partículas más grandes que pueden atravesar las capas celulares parece estar en el rango de 10-25 Angstrom (Å). Una droga instilada está sujeta a la unión de proteínas en el líquido lagrimal y a la degradación metabólica por enzimas como la lisozima, además de las pérdidas por simple desbordamiento y drenaje lagrimal.

Como la córnea es una membrana que incluye capas hidrófilas y lipófilas, la penetración más eficiente se obtiene con las drogas que poseen tanto propiedades lipídicas como hidrófilas. Las drogas muy hidrosolubles penetran con menor facilidad. Por ejemplo, los ésteres muy hidrosolubles de fosfato y esteroides penetran escasamente en la córnea. Se logra una mejor penetración con el alcohol del esteroide que es menos soluble pero más lipófilo y una absorción todavía mayor se observa con la forma acetato del esteroide.

Lee y Robinson⁴ en 1976 y Lee⁵ en 1990 presentaron un resumen de los factores que controlan la distribución precorneal de la pilocarpina y la biodisponibilidad de la pilocarpina en el ojo del conejo. Combinando el trabajo experimental y la simulación con computadora, estos investigadores comentaron los mecanismos relacionados con la absorción corneal de pilocarpina. Estos mecanismos comprendieron el drenaje de la solución, la vasodilatación inducida por la droga, la pérdida no conjuntival incluida la captación por la membrana nictitante, la absorción conjun-

tival, el lagrimeo inducido y el recambio normal de las lágrimas. Sometida a condiciones experimentales, la eficacia relativa de los factores involucrados en la remoción precorneal de las drogas es: drenaje $\approx$ vasodilatación > pérdida no conjuntival > lagrimeo inducido $\approx$ absorción conjuntival > recambio normal de las lágrimas.

Los autores comentaron las implicaciones de los mecanismos de la pérdida precorneal de drogas en el diseño de sistemas para la administración de drogas oculares, incluido el efecto del volumen de drogas instilado sobre la concentración en el humor acuoso y sobre la cantidad de droga disponible para absorción sistémica. Sobre la base de un criterio absoluto, un volumen menor permite que se absorba más droga. Para una concentración instilada dada, sucede lo contrario; sin embargo, un volumen más pequeño instilado es más eficaz, es decir, la fracción de la dosis absorbida es mayor. Lang⁶ se refiere a la vía de absorción precorneal de una droga en el ojo como la vía más eficaz para llevar una droga determinada a la porción anterior del ojo. Esta vía de absorción es intensificada por el gradiente hidrolipídico que se halla en la córnea. Como ya se ha dicho, la córnea está compuesta por tres capas: el epitelio rico en lípidos, el estroma pobre en lípidos y el endotelio rico en lípidos.

Los estudios diferenciales acerca del contenido relativo de lípidos de estas tres capas han demostrado que tanto el epitelio como el endotelio de la córnea contienen aproximadamente 100 veces más lípidos que el estroma corneal. Esto, sumado al pH fisiológico de $7,2 \pm 0,2$ y a su efecto sobre moléculas ionizables de drogas, desempeña el papel más importante en la penetración corneal.

Las pomadas oftálmicas suelen tener mayor biodisponibilidad que la solución acuosa equivalente. Debido al mayor tiempo de contacto, los niveles de las drogas se prolongan y su absorción total aumenta.

Tipos de productos oftálmicos

Administración. La instilación de gotas oftálmicas sigue siendo uno de los medios de administración típica de drogas menos precisos, a la vez que más aceptados. En el mejor de los casos el método de administración es engorroso, sobre todo en las personas mayores, en los pacientes con mala visión o que tienen dificultad para ver sin anteojos y en las personas con otras discapacidades físicas. Quizá sorprenda que la mayoría de los pacientes se adapten muy bien a una instilación de rutina.

El farmacéutico debe aconsejar a cada paciente que tenga en cuenta los siguientes puntos para ayudarse en la instilación de gotas o pomadas oftálmicas:

Cómo usar gotas oftálmicas

1. Lávese las manos.
2. Con una mano, baje suavemente el párpado inferior.

3. Si el gotero viene por separado en el envase, oprima el bulbo de goma (una vez) mientras el gotero está dentro del frasco, para que el líquido penetre en el gotero.
4. Sostenga el gotero sobre el ojo y deje caer una gota de la medicación en el párpado inferior mientras se mira hacia arriba; no toque con el gotero los ojos ni los dedos.
5. Suelte el párpado inferior. Trate de mantener el ojo abierto y no parpadear por lo menos durante 30 segundos.
6. Si el gotero viene por separado, vuelva a colocarlo en el frasco y ajústelo la tapa.
 - Si el gotero viene por separado, manténgalo siempre con su extremo hacia abajo.
 - El gotero nunca debe tocar ninguna superficie.
 - No enjuague nunca el gotero.
 - Si el gotero está en el extremo del frasco, evite contaminar la tapa al quitarla.
 - Cuando el gotero es un elemento fijado en forma permanente al frasco, es decir, cuando es provisto al farmacéutico por un laboratorio farmacéutico, deben aplicarse las mismas reglas para evitar la contaminación.
 - Nunca use gotas oftálmicas que hayan cambiado de color.
 - Si tiene más de un frasco de la misma clase de gotas, abra sólo uno por vez.
 - Si usa más de un tipo de gotas al mismo tiempo, espere varios minutos antes de aplicarse otras gotas.
 - Para usar mejor el medicamento podría resultar útil ensayar delante de un espejo.
 - Una vez instiladas las gotas, no cierre con fuerza los ojos o procure no parpadear más de lo habitual porque esto eliminaría el medicamento del lugar del ojo donde resulta eficaz.

Cómo usar pomadas oftálmicas

1. Lávese las manos.
2. Retire la tapa del tubo.
3. Con una mano, baje suavemente el párpado inferior.
4. Mientras mira hacia arriba, exprima el tubo y deposite una pequeña cantidad de pomada (unos 6-12 mm) dentro del párpado inferior. Tenga cuidado para que el extremo del tubo no toque el ojo, los párpados, los dedos, etcétera.
5. Cierre suavemente el ojo y mueva el globo ocular en todas direcciones con el ojo cerrado. Puede haber una visión borrosa transitoria.
6. El párpado cerrado puede ser frotado muy suavemente con un dedo para distribuir la droga por todo el fórnix.
 - 7. Tape nuevamente el tubo.
 - Tenga cuidado para evitar contaminar la tapa cuando la retire.
 - Al abrir por primera vez el tubo de pomada haga salir los primeros 6 mm de pomada y descártelos, pues esta porción podría estar muy seca.
 - Nunca toque ninguna superficie con el extremo del tubo.
 - Si tiene más de un tubo con el mismo ungüento, abra sólo uno por vez.
 - Si usa más de un tipo de pomada en la misma oportunidad, espere unos 10 minutos entre una y otra.

- Para que la pomada fluya mejor, sostenga el tubo en la mano durante varios minutos, para calentarlo antes de su uso.
- Para usar la pomada podría resultar útil practicar delante de un espejo.

Soluciones oftálmicas. Éste es, sin duda, el método más común para administrar una droga en el ojo. La USP describe 59 soluciones oftálmicas. Por definición, todos los componentes están completamente en solución, la uniformidad no es un problema y la interferencia física con la visión es escasa. La desventaja principal de las soluciones es el tiempo de contacto relativamente breve entre la medicación y las superficies absorbentes. El tiempo de contacto puede estar aumentado en cierta medida con la inclusión de un agente que aumente la viscosidad, como la metilcelulosa. La USP permite inclusiones de este tipo. Para la retención de la droga y la comodidad visual del paciente se considera óptima una viscosidad de 15-25 centipoises.

Suspensiones oftálmicas. Las suspensiones son dispersiones de sustancias finamente divididas y relativamente insolubles en un vehículo acuoso que contiene agentes de suspensión y dispersantes adecuados. En la USP hay una lista de 29 de estas drogas. El vehículo es, entre otras cosas, una solución saturada de la droga. Debido a la tendencia de las partículas a ser retenidas en el fondo de saco, el tiempo de contacto y la duración de la acción de una suspensión probablemente sean mayores que los de una solución. La droga es absorbida de la solución y la concentración de la solución se reponen desde las partículas retenidas. Cada una de estas acciones es una función del tamaño de las partículas y la velocidad de la solubilidad es favorecida por el tamaño menor y en cambio la retención es mejor por un tamaño mayor; por ende, la actividad óptima será el resultado de un tamaño óptimo de las partículas.

En las suspensiones acuosas deben considerarse los parámetros de solubilidad intrínseca y velocidad de disolución. La solubilidad intrínseca determina la cantidad de droga que realmente está en solución y disponible para la absorción inmediata después de la instilación de la dosis. A medida que aumenta la solubilidad intrínseca de la droga también lo hace la concentración de ésta en la solución saturada que rodea a la partícula de droga suspendida. Por esta razón, toda comparación de diferentes drogas en sistemas de suspensión debe incluir la solubilidad intrínseca relativa de cada una. Las diferencias observadas en sus actividades biológicas pueden ser adscriptas totalmente o en parte a diferencias en este parámetro físico. Como la droga penetra en la córnea y la solución saturada inicial se agota, las partículas deben disolverse para seguir dispensando la droga. Aquí el requisito es que las partículas sean sometidas a una disolución significativa durante el tiempo que la dosis permanece en el ojo para obtener algún beneficio de su presencia en el sistema de administración.



Características de los preparados oftálmicos

Transparencia. Por definición, las soluciones oftálmicas están libres de partículas extrañas y la transparencia normalmente se obtiene por filtración. Por supuesto, es esencial que el equipo para filtración esté limpio y bien enjuagado para que no ocurra que un equipo diseñado para eliminar material particulado de la solución sea el que contribuya a introducirlo. Las operaciones realizadas en ambientes limpios, el uso de gabinetes con flujo laminar y la adecuada vestimenta antisiebra libre de hilachas contribuirán colectivamente a la preparación de soluciones perfectamente transparentes y libres de toda partícula extraña. En muchos casos pueden obtenerse transparencia y esterilidad en el mismo paso de filtración. Es esencial comprender que la transparencia de la solución también depende de la limpieza del envase y del cierre a utilizar. Tanto el envase como el cierre deben estar totalmente limpios, ser estériles y sin pelusa. Es decir, el envase o el cierre no aportarán partículas a la solución durante el prolongado contacto, como por ejemplo durante el almacenamiento del producto. Esto se establece normalmente mediante pruebas cuidadosas de estabilidad.

Estabilidad. La estabilidad de una droga en solución, es decir, de un producto oftálmico, depende de la naturaleza química de la droga, del pH del producto, del método de preparación (en particular de la exposición a la temperatura), de los aditivos de la solución y del tipo de envase. Hasta hace dos o tres décadas la estabilidad de las soluciones oftálmicas era un concepto aplicado a plazos muy cortos: por lo general era el tiempo necesario para que el paciente completara el uso de 15 o 30 mL de solución. Por supuesto, hoy en día la estabilidad de los productos oftálmicos se expresa en términos de años. No obstante, una estabilidad de 2 o 3 años sólo se alcanza con algún compromiso.

Las drogas como la pilocarpina y la fisostigmina son activas y no molestan en el ojo a un pH de 6,8; sin embargo, a este pH la estabilidad (o inestabilidad) química puede ser medida en días o meses. Con ambas drogas en menos de un año habrá una pérdida sustancial de estabilidad química. Por otra parte, a pH 5 ambas drogas son estables por un período de varios años.

Aparte del pH óptimo, si la sensibilidad al oxígeno es un factor importante, la estabilidad adecuada podría requerir la inclusión de un antioxidante. Los envases de plástico, como por ejemplo el *Drop-Tainer* (Alcon) de polietileno de baja densidad que es tan conveniente para el paciente, podrían ser perjudiciales para la estabilidad al permitir la penetración del oxígeno con la consiguiente descomposición por oxidación de la droga.

El logro de una estabilidad óptima siempre impone una serie de compromisos para el formulador. El pH óptimo puede ser más bajo que el preferible para

la comodidad del paciente en el uso del producto, aunque este efecto puede ser minimizado ajustando el pH con un buffer de capacidad mínima. La vida de almacenamiento del producto puede resultar disminuida por el agregado de aditivos como los agentes quelantes y antioxidantes y los envases convenientes.

Cabe destacar que la estabilidad se refiere a la estabilidad total del producto y no meramente a la estabilidad química de un componente único. Esto es una simplificación excesiva. Un programa de estabilidad bien planificado considera y evalúa la estabilidad química del componente activo y de la sustancia conservadora, la continuidad de la eficacia preservadora frente a microorganismos de prueba seleccionados y la aptitud del envase en función del tiempo (es decir, si el envase protege la esterilidad, además de diversos parámetros como el pH, la transparencia, la resuspendibilidad de las suspensiones, etc.). También tenemos que sustentar la tesis de que el material que se ensaya es representativo de todos los lotes de un producto dado.

Buffer y pH. Lo ideal sería que los productos oftálmicos fueran formulados a un pH equivalente al del líquido lagrimal, con un valor de 7,4, pero en la práctica esto rara vez se logra. La gran mayoría de los componentes activos usados en oftalmología son sales de bases débiles y más estables a pH ácido. Esto por lo general rige para las suspensiones de corticosteroides insolubles, las que suelen ser más estables a pH ácido.

El ajuste a un pH óptimo habitualmente indica un compromiso de parte del que prepara la fórmula. El pH seleccionado debe ser óptimo para la estabilidad y el sistema buffer elegido tiene que poseer una capacidad suficiente para mantener el pH dentro del espectro de estabilidad necesario para la duración del producto almacenado. La capacidad buffer es la clave en esta situación.

En general se acepta que un líquido con pH bajo (ácido) per se no necesariamente causará molestias o ardor al ser instilado. Si el pH global de las lágrimas, después de la instilación, revierte rápidamente el pH a 7,4, la molestia será mínima. Por otra parte, si la capacidad buffer es suficiente para resistir ajustes por el líquido lagrimal y el pH global del ojo permanece ácido durante un lapso apreciable, entonces sí pueden sentirse ardor y molestias. Por consiguiente, la capacidad buffer debe ser adecuada para mantener la estabilidad pero será minimizada en todo lo posible para permitir que el pH global del líquido lagrimal sólo sea alterado transitoriamente.

Tonicidad. La tonicidad se refiere a la presión osmótica ejercida por las sales en solución acuosa. Una solución oftálmica es isotónica respecto de otra solución cuando las magnitudes de las propiedades coligativas de las soluciones son iguales. Una solución oftálmica se considera isotónica cuando su tonicidad es igual a la de una solución de cloruro de sodio al 0,9%.

En otros tiempos había gran preocupación por el cálculo de la tonicidad. Al futuro farmacéutico se le

enseñaban con gran detalle los requisitos y los medios para lograr una tonicidad exacta, a veces en detrimento de otros factores, como la esterilidad y la estabilidad.

En realidad, el ojo es mucho más tolerante a las variaciones de tonicidad que lo que se creyó alguna vez. Por lo general, el ojo puede tolerar soluciones equivalentes a un intervalo del 0,5 al 1,8% de cloruro de sodio. Si se tiene la opción, siempre es preferible la isotonicidad, que es particularmente importante en las soluciones intraoculares. Sin embargo, si se debe considerar la estabilidad global del producto, la isotonicidad no debiera preocupar demasiado.

La tonicidad de las soluciones oftálmicas (y parenterales) ha sido intensamente investigada en el transcurso de los años. Estos estudios han dado como resultado la acumulación y la publicación de un gran número de equivalentes del cloruro de sodio que son útiles para calcular valores de tonicidad. Véase el capítulo 36.

Viscosidad. La USP permite el uso de agentes para aumentar la viscosidad con el fin de prolongar el tiempo de contacto en el ojo y, de ese modo, mejorar la absorción y la actividad de las drogas. Para aumentar la viscosidad con frecuencia se agregan sustancias como la metilcelulosa, el alcohol polivinílico y la hidroxipropilmetil celulosa.

Varios investigadores han estudiado el efecto de la mayor viscosidad sobre el tiempo de contacto en el ojo. En términos generales, la viscosidad aumentada hasta un intervalo de 15-50 cps prolonga significativamente el tiempo de contacto en el ojo. Más allá de los 50 centipoises los resultados tienden a estabilizarse (a formar una meseta); los valores de viscosidad más elevados no ofrecen ventajas significativas y tienden a dejar residuos notables en el borde de los párpados.

Aditivos. Aunque el uso de diferentes aditivos en las soluciones oftálmicas es permisible, las opciones son escasas. Se permite un antioxidante, específicamente bisulfito o metabisulfito de sodio, en concentraciones de hasta el 0,3%, sobre todo en soluciones que contengan sales de adrenalina. También pueden usarse otros antioxidantes, como el ácido ascórbico o la acetilcisteína. En este caso, el antioxidante actúa como estabilizador para minimizar la oxidación de la adrenalina.

El uso de surfactantes en los preparados oftálmicos está igualmente restringido. Los surfactantes no iónicos, la clase de esos compuestos que es menos tóxica para los tejidos oculares, se usan en baja concentración, en especial en suspensiones de esteroides y como auxiliares para obtener la transparencia de la solución. Los surfactantes pueden ser usados, aunque rara vez lo son, como cosolventes para aumentar la solubilidad.

El uso de surfactantes, sobre todo en una concentración significativa, debe ser moderado por el reconocimiento de las características de sorción de estos compuestos. En particular los surfactantes no iónicos

pueden reaccionar uniéndose con conservadores antimicrobianos e inactivando buena parte del sistema de preservación.

Los surfactantes catiónicos se usan con frecuencia en las soluciones oftálmicas pero casi siempre como preservadores antimicrobianos. El cloruro de benzalconio es típico de esta clase de sustancias. Las concentraciones son del orden del 0,005-0,02% y la toxicidad es el factor limitante de la concentración usada. Debido a su gran peso molecular, el catión benzalconio es fácilmente inactivado por macromoléculas de carga opuesta o por sorción. A pesar de estas limitaciones, el cloruro de benzalconio es el conservador usado en la gran mayoría de las soluciones y suspensiones oftálmicas comerciales.

Envasado

El tradicional envase de vidrio oftálmico con su gotero de vidrio ha sido suplantado casi totalmente por el frasco-gotero de polietileno de baja densidad denominada *Drop-Tainer* (Alcon). Los envases de vidrio todavía se usan pero sólo en unos pocos casos, en general debido a limitaciones en la estabilidad. Las soluciones intraoculares de gran volumen, de 250 y 500 mL, se envasan en vidrio, pero incluso estos productos de tipo parenteral están comenzando a ser envasados en recipientes de polietileno/polipropileno fabricados especialmente.

Hay que tener en cuenta que los envases de plástico, usualmente de polietileno de baja densidad, de ningún modo son intercambiables con los de vidrio. Los envases de plástico son permeables a una variedad de sustancias, incluidos el aire y la luz. El envase de plástico puede contener diversas sustancias extrañas, como por ejemplo agentes para desmoldar, antioxidantes, inhibidores de reacciones, etc., que fácilmente pueden producir lixiviación del plástico en la solución contenida. Los adhesivos para etiquetas, las tintas y los colorantes también pueden atravesar rápidamente el polietileno. En el sentido opuesto, los materiales volátiles pueden percolarse desde la solución hacia el envase de plástico o a través de éste hacia el exterior.

Los envases de vidrio siguen siendo un material conveniente para la preparación extemporánea de soluciones oftálmicas. Debe usarse vidrio tipo I. El envase debe ser bien enjuagado con agua destilada estéril y puede ser esterilizado en autoclave. Normalmente, se dispone de goteros preesterilizados y envasados en un blister conveniente.

Las pomadas oftálmicas siempre son envasadas en tubos metálicos con un pico oftálmico. Estos tubos son esterilizados adecuadamente en autoclave o con óxido de etileno. Para los raros casos de reactividad o incompatibilidad con el metal pueden obtenerse tubos revestidos con resina epóxica o plástico de vinilo.

Cualquiera que sea la forma del envase, debe utilizarse algún tipo de precinto para la protección del

132

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

Sodium Phosphate, Monobasic

1 Nonproprietary Names

BP: Anhydrous Sodium Dihydrogen Phosphate
Sodium Dihydrogen Phosphate Monohydrate
Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate

PhEur: Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate

USP: Monobasic Sodium Phosphate

Note that the BP 2009 contains three separate monographs for the anhydrous, the monohydrate, and the dihydrate; the PhEur 6.0 contains a single monograph for the dihydrate; and the USP 32 contains one monograph for the anhydrous, the monohydrate and the dihydrate. See also Section 8.

2 Synonyms

Acid sodium phosphate; E339; Kalipol 32; monosodium orthophosphate; monosodium phosphate; natrii dihydrogenophosphas dihydricus; phosphoric acid, monosodium salt; primary sodium phosphate; sodium biphosphate; sodium dihydrogen orthophosphate; sodium dihydrogen phosphate.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Anhydrous monobasic sodium phosphate [7558-80-7]
Monobasic sodium phosphate monohydrate [10049-21-5]
Monobasic sodium phosphate dihydrate [13472-35-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

NaH_2PO_4 119.98
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 137.99
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 156.01

5 Structural Formula

See Section 4.

6 Functional Category

Buffering agent; emulsifying agent; sequestering agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Monobasic sodium phosphate is used in a wide variety of pharmaceutical formulations as a buffering agent and as a sequestering agent. Therapeutically, monobasic sodium phosphate is used as a mild saline laxative and in the treatment of hypophosphatemia.⁽¹⁻³⁾

Monobasic sodium phosphate is also used in food products, for example, in baking powders, and as a dry acidulant and sequestrant.

8 Description

The USP 32 states that monobasic sodium phosphate contains one or two molecules of water of hydration or is anhydrous.

The hydrated forms of monobasic sodium phosphate occur as odorless, colorless or white, slightly deliquescent crystals. The anhydrous form occurs as a white crystalline powder or granules.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for sodium phosphate monobasic

Test	PhEur 6.0	USP 32
Identification	+	+
Characters	+	+
Appearance of solution	+	+
Aluminum, calcium and related elements	+	+
Arsenic	≤ 2 ppm	≤ 8 ppm
Chloride	≤ 200 ppm	≤ 0.014%
Insoluble substances	—	≤ 0.2%
Heavy metals	≤ 10 ppm	≤ 0.002%
Iron	≤ 10 ppm	—
pH	4.2–4.5	4.1–4.5
Reducing substances	+	+
Sulfate	≤ 300 ppm	≤ 0.15%
Water	+	+
Anhydrous	—	≤ 2.0%
Monohydrate	—	10.0–15.0%
Dihydrate	21.5–24.0%	18.0–26.5%
Assay (dried basis)	98.0–100.5%	98.0–103.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 4.1–4.5 for a 5% w/v aqueous solution of the monohydrate at 25°C.

Density 1.915 g/cm³ for the dihydrate.

Dissociation constant pK_a = 2.15 at 25°C

NIR spectra see Figures 1 and 2.

Solubility Soluble 1 in 1 of water; very slightly soluble in ethanol (95%).

11 Stability and Storage Conditions

Monobasic sodium phosphate is chemically stable, although it is slightly deliquescent. On heating at 100°C, the dihydrate loses all of its water of crystallization. On further heating, it melts with decomposition at 205°C, forming sodium hydrogen pyrophosphate, Na₂H₂P₂O₇. At 250°C it leaves a final residue of sodium metaphosphate, NaPO₃.

Aqueous solutions are stable and may be sterilized by autoclaving.

Monobasic sodium phosphate should be stored in an airtight container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Monobasic sodium phosphate is an acid salt and is therefore generally incompatible with alkaline materials and carbonates; aqueous solutions of monobasic sodium phosphate are acidic and will cause carbonates to effervesce.

Monobasic sodium phosphate should not be administered concomitantly with aluminum, calcium, or magnesium salts since they bind phosphate and could impair its absorption from the gastrointestinal tract. Interaction between calcium and phosphate, leading to the formation of insoluble calcium phosphate precipitates, is possible in parenteral admixtures.⁽⁴⁻⁶⁾

13 Method of Manufacture

Monobasic sodium phosphate is prepared by adding phosphoric acid to a hot, concentrated solution of disodium phosphate until the liquid ceases to form a precipitate with barium chloride. This

Sodium Chloride

1 Nonproprietary Names

BP: Sodium Chloride
JP: Sodium Chloride
PhEur: Sodium Chloride
USP: Sodium Chloride

2 Synonyms

Alberger; chlorure de sodium; common salt; hopper salt; natrii chloridum; natural halite; rock salt; saline; salt; sea salt; table salt.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Sodium chloride [7647-14-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

NaCl 58.44

5 Structural Formula

See Section 4.

6 Functional Category

Tablet and capsule diluent; tonicity agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Sodium chloride is widely used in a variety of parenteral and nonparenteral pharmaceutical formulations, where the primary use is to produce isotonic solutions.

Sodium chloride has been used as a lubricant and diluent in capsules and direct-compression tablet formulations in the past,⁽¹⁻⁵⁾ although this practice is no longer common. Sodium chloride has also been used as a channeling agent^(6,7) and as an osmotic agent^(8,9) in the cores of controlled-release tablets. It has been used as a porosity modifier in tablet coatings,⁽¹⁰⁾ and to control drug release from microcapsules.^(11,12)

The addition of sodium chloride to aqueous spray-coating solutions containing hydroxypropyl cellulose or hypromellose suppresses the agglomeration of crystalline cellulose particles.⁽¹³⁾ Sodium chloride can also be used to modify drug release from gels⁽¹⁴⁾ and from emulsions.⁽¹⁵⁾ It can be used to control micelle size,⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ and to adjust the viscosity of polymer dispersions by altering the ionic character of a formulation.^(19,20)

See Table I.

Table I: Uses of sodium chloride.	
Use	Concentration (%)
Capsule diluent	10-80
Controlled flocculation of suspensions	≤ 1
Direct compression tablet diluent	10-80
To produce isotonic solutions in intravenous or ophthalmic preparations	≤ 0.9
Water-soluble tablet lubricant	5-20

8 Description

Sodium chloride occurs as a white crystalline powder or colorless crystals; it has a saline taste. The crystal lattice is a face-centered cubic structure. Solid sodium chloride contains no water of

crystallization although, below 0°C, salt may crystallize as a dihydrate.

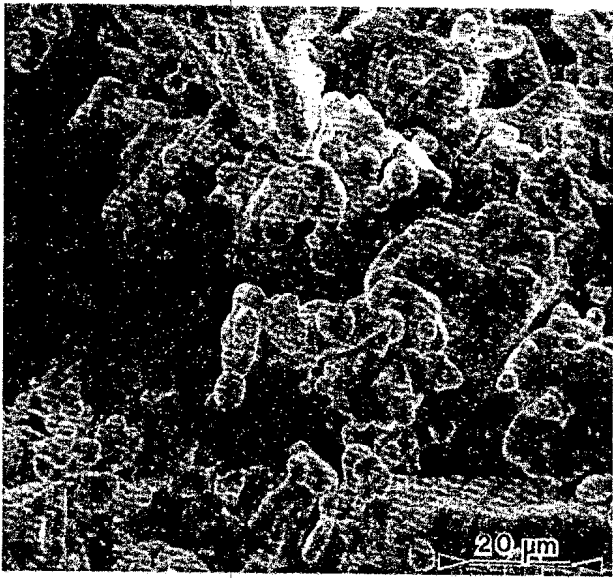
9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

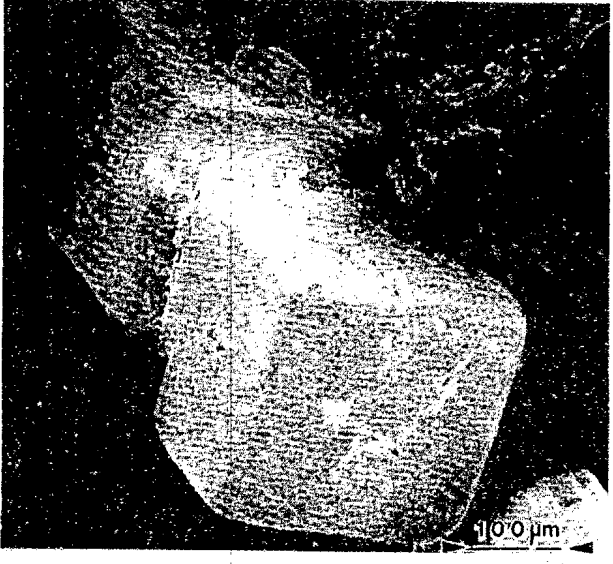
10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 6.7-7.3 (saturated aqueous solution)
Angle of repose 38° for cubic crystals
Boiling point 1413°C

SEM 1: Excipient: sodium chloride, powder; manufacturer: Mallinckrodt Speciality Chemicals Co.; magnification: 600x.



SEM 2: Excipient: sodium chloride, granular; manufacturer: Van Waters & Rogers, Inc.; magnification: 120x.



B

Benzalkonium Chloride

1 Nonproprietary Names

BP: Benzalkonium Chloride
JP: Benzalkonium Chloride
PhEur: Benzalkonium Chloride
USP-NF: Benzalkonium Chloride

2 Synonyms

Alkylbenzyltrimethylammonium chloride; alkyl (dimethyl benzyl ammonium chloride; benzalkonii chloridum; BKC; Hyamine 3500; Pentonium; Zephiran.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

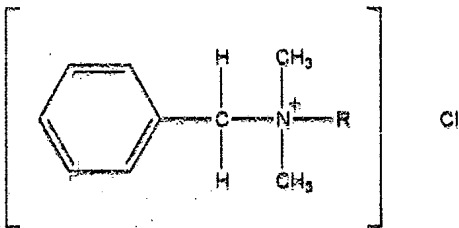
Alkyldimethyl(phenylmethyl)ammonium chloride [8001-54-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The USP32-NF27 describes benzalkonium chloride as a mixture of alkylbenzyltrimethylammonium chlorides of the general formula $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, where R represents a mixture of alkyls, including all or some of the group beginning with $n-C_8H_{17}$ and extending through higher homologs, with $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$, and $n-C_{16}H_{33}$ comprising the major portion.

The average molecular weight of benzalkonium chloride is 360.

5 Structural Formula



R = mixture of alkyls: $n-C_8H_{17}$ to $n-C_{18}H_{37}$; mainly $n-C_{12}H_{25}$ (dodecyl), $n-C_{14}H_{29}$ (tetradecyl), and $n-C_{16}H_{33}$ (hexadecyl).

6 Functional Category

Antimicrobial preservative; antiseptic; disinfectant; solubilizing agent; wetting agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Benzalkonium chloride is a quaternary ammonium compound used in pharmaceutical formulations as an antimicrobial preservative in applications similar to other cationic surfactants, such as cetrimide.

In ophthalmic preparations, benzalkonium chloride is one of the most widely used preservatives,⁽¹⁾ at a concentration of 0.01–0.02% w/v. Often it is used in combination with other preservatives or excipients, particularly 0.1% w/v disodium edetate, to enhance its antimicrobial activity against strains of *Pseudomonas*.

In nasal,⁽²⁾ and otic formulations a concentration of 0.002–0.02% w/v is used, sometimes in combination with 0.002–0.005% w/v thimerosal. Benzalkonium chloride 0.01% w/v is also employed as a preservative in small-volume parenteral products. Benzalkonium chloride was also shown to enhance the topical penetration of lorazepam.⁽³⁾

Benzalkonium chloride is additionally used as a preservative in cosmetics.

8 Description

Benzalkonium chloride occurs as a white or yellowish-white amorphous powder, a thick gel, or gelatinous flakes. It is hygroscopic, soapy to the touch, and has a mild aromatic odor and very bitter taste.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for benzalkonium chloride

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	+	+	+
Acidity or alkalinity	—	+	—
Appearance of solution	+	+	—
Water	≤ 15.0%	≤ 10.0%	≤ 15.0%
Residue on ignition	≤ 0.2%	—	≤ 2.0%
Sulfated ash	—	≤ 0.1%	—
Water-insoluble matter	—	—	+
Foreign amines	—	+	+
Ratio of alkyl components	—	+	+
Petroleum ether-soluble substances	≤ 1.0%	—	—
Benzyl alcohol	—	≤ 0.5%	—
Benzaldehyde	—	≤ 0.15%	—
Chloromethylbenzene	—	≤ 0.05%	—
Assay (dried basis)			
of $n-C_{12}H_{25}$	—	—	≥ 40.0%
of $n-C_{14}H_{29}$	—	—	≥ 20.0%
of $n-C_{12}H_{25}$ and $n-C_{14}H_{29}$	—	—	≥ 70.0%
for total alkyl content	95.0–105.0%	95.0–104.0%	97.0–103.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5–8 for a 10% w/v aqueous solution.

Antimicrobial activity Benzalkonium chloride solutions are active against a wide range of bacteria, yeasts, and fungi. Activity is more marked against Gram-positive than Gram-negative bacteria and minimal against bacterial endospores and acid-fast bacteria, see Table II. The antimicrobial activity of benzalkonium chloride is significantly dependent upon the alkyl composition of the homolog mixture.⁽⁴⁾ Benzalkonium chloride is ineffective against some *Pseudomonas aeruginosa* strains, *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichophyton interdigitale*, and *T. rubrum*. However, combined with disodium edetate (0.01–0.1% w/v), benzyl alcohol, phenylethanol, or phenylpropanol, the activity against *Pseudomonas aeruginosa* is increased.⁽⁵⁾ Antimicrobial activity may also be enhanced by the addition of phenylmercuric acetate, phenylmercuric borate, chlorhexidine, cetrimide, or *m*-cresol.^(6,7) In the presence of citrate and phosphate buffers (but not borate), activity against *Pseudomonas* can be reduced. See also Sections 11 and 12. Benzalkonium chloride is relatively inactive against spores and molds, but is active against some viruses, including HIV.⁽⁸⁾ Inhibitory activity

Specific rotation α -cyclodextrin: $[\alpha]_D^{25} = +150.5^\circ$ β -cyclodextrin: $[\alpha]_D^{25} = +162.0^\circ$ γ -cyclodextrin: $[\alpha]_D^{25} = +177.4^\circ$ **Surface tension (at 25°C)** α -cyclodextrin: 71 mN/m (71 dynes/cm); β -cyclodextrin: 71 mN/m (71 dynes/cm); γ -cyclodextrin: 71 mN/m (71 dynes/cm).**11 Stability and Storage Conditions**

β -Cyclodextrin and other cyclodextrins are stable in the solid state if protected from high humidity.

Cyclodextrins should be stored in a tightly sealed container, in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

The activity of some antimicrobial preservatives in aqueous solution can be reduced in the presence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin. (10-12)

13 Method of Manufacture

Cyclodextrins are manufactured by the enzymatic degradation of starch using specialized bacteria. For example, β -cyclodextrin is produced by the action of the enzyme cyclodextrin glucosyltransferase upon starch or a starch hydrolysate. An organic solvent is used to direct the reaction that produces β -cyclodextrin, and to prevent the growth of microorganisms during the enzymatic reaction. The insoluble complex of β -cyclodextrin and organic solvent is separated from the noncyclic starch, and the organic solvent is removed *in vacuo* so that less than 1 ppm of solvent remains in the β -cyclodextrin. The β -cyclodextrin is then carbon treated and crystallized from water, dried, and collected.

14 Safety

Cyclodextrins are starch derivatives and are mainly used in oral and parenteral pharmaceutical formulations. They are also used in topical and ophthalmic formulations. (3)

Cyclodextrins are also used in cosmetics and food products, and are generally regarded as essentially nontoxic and nonirritant materials. However, when administered parenterally, β -cyclodextrin is not metabolized but accumulates in the kidneys as insoluble cholesterol complexes, resulting in severe nephrotoxicity. (13)

Cyclodextrin administered orally is metabolized by microflora in the colon, forming the metabolites maltodextrin, maltose, and glucose; these are themselves further metabolized before being finally excreted as carbon dioxide and water. Although a study published in 1957 suggested that orally administered cyclodextrins were highly toxic, (14) more recent animal toxicity studies in rats and dogs have shown this not to be the case, and cyclodextrins are now approved for use in food products and orally administered pharmaceuticals in a number of countries.

Cyclodextrins are not irritant to the skin and eyes, or upon inhalation. There is also no evidence to suggest that cyclodextrins are mutagenic or teratogenic.

 α -CyclodextrinLD₅₀ (rat, IP): 1.0 g/kg (15)LD₅₀ (rat, IV): 0.79 g/kg **β -Cyclodextrin**LD₅₀ (mouse, IP): 0.33 g/kg (16)LD₅₀ (mouse, SC): 0.41 g/kgLD₅₀ (rat, IP): 0.36 g/kgLD₅₀ (rat, IV): 1.0 g/kgLD₅₀ (rat, oral): 18.8 g/kgLD₅₀ (rat, SC): 3.7 g/kg **γ -Cyclodextrin**LD₅₀ (rat, IP): 4.6 g/kg (15)LD₅₀ (rat, IV): 4.0 g/kgLD₅₀ (rat, oral): 8.0 g/kg**15 Handling Precautions**

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Cyclodextrins are fine organic powders and should be handled in a well-ventilated environment. Efforts should be made to limit the generation of dust, which can be explosive.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database: α -cyclodextrin (injection preparations); β -cyclodextrin (oral tablets, topical gels); γ -cyclodextrin (IV injections).

Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients (stabilizing agent; solubilizing agent); and in oral and rectal pharmaceutical formulations licensed in Europe, Japan, and the USA.

17 Related Substances

Dimethyl- β -cyclodextrin; 2-hydroxyethyl- β -cyclodextrin; hydroxypropyl betadex; sulfobutylether β -cyclodextrin; trimethyl- β -cyclodextrin.

Dimethyl- β -cyclodextrin

Molecular weight 1331

Synonyms DM- β -CD.

Appearance White crystalline powder.

Cavity diameter 6 Å

Melting point 295.0–300.0°C

Moisture content $\leq 1\%$ w/w

Solubility Soluble 1 in 135 parts of ethanol (95%), and 1 in 1.75 of water at 25°C. Solubility decreases with increasing temperature.

Surface tension 62 mN/m (62 dynes/cm) at 25°C.

Method of manufacture Dimethyl- β -cyclodextrin is prepared from β -cyclodextrin by the selective methylation of all C2 secondary hydroxyl groups and all C6 primary hydroxyl groups (C3 secondary hydroxyl groups remain unsubstituted).

Comments Used in applications similar to those for β -cyclodextrin.

2-Hydroxyethyl- β -cyclodextrin

CAS number [98513-20-3]

Synonyms 2-HE- β -CD.

Appearance White crystalline powder.

Density (bulk) 0.681 g/cm³Density (tapped) 0.916 g/cm³Density (true) 1.378 g/cm³

Solubility Greater than 1 in 2 parts of water at 25°C.

Surface tension 68.0–71.0 mN/m (68–71 dynes/cm) at 25°C.

Comments Used in applications similar to those for β -cyclodextrin. The degree of substitution of hydroxyethyl groups can vary. (17)

Trimethyl- β -cyclodextrin

Molecular weight 1429

Synonyms TM- β -CD.

Appearance White crystalline powder.

Cavity diameter 4.0–7.0 Å

Melting point 157°C

Moisture content $\leq 1\%$ w/w

Solubility Soluble 1 in 3.2 parts of water at 25°C. Solubility decreases with increasing temperature.

Surface tension 56 mN/m (56 dynes/cm) at 25°C.