

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, PISO 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

85

90

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Radicacion : CC339185 00306203
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:14:02
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 2

Ref.: Expediente No. **00.039.185**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

“COMPLEJO FARMACÉUTICO DE ELETRIPTAN Y
UNA SULFOBUTILETER- β -CICLODEXTRINA”.

Solicitante: **PFIZER INC.**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 517**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 318.000 pesos
RCC/P2000-000085 160702.DOC

86
94.

Radicacion : 00039185 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:14:02
Tramite : CC2 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41,110
FECHA : JUNIO 24 DE 2002

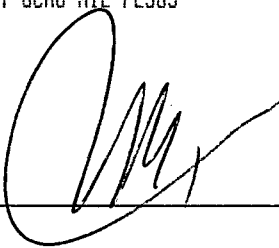
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE J GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4317419	24/06/2002	39,418,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
		TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: RESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPO LE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

87
92
2005-06-30
375

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER INC.

Oficio N°

13137

REFERENCIA	Radicación	00 39185
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	026

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39185, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

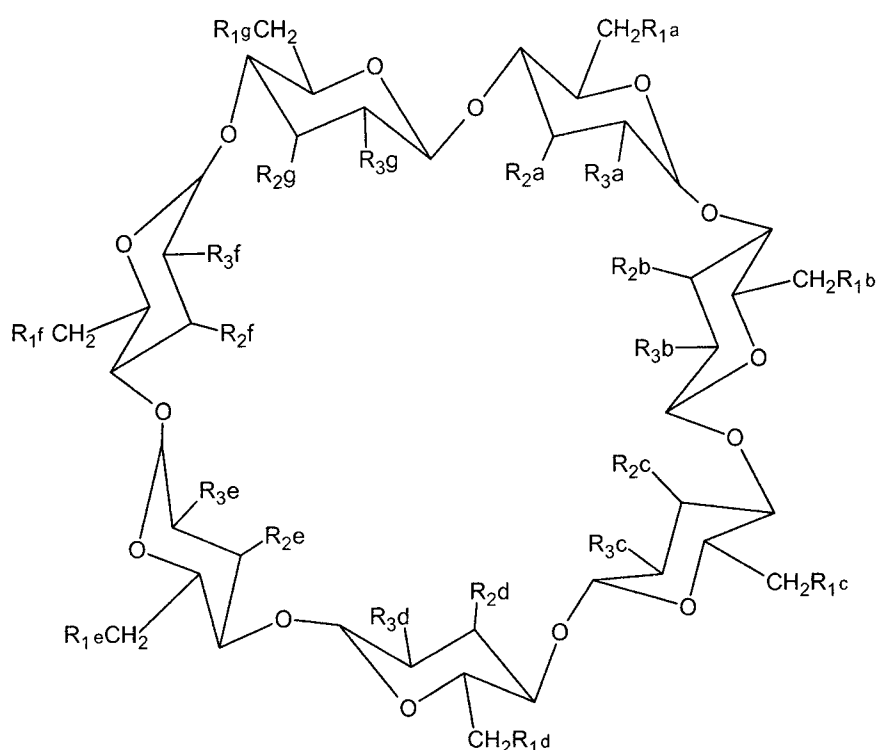
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 68 y 42 a 55 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 55 a 59.
- Las cláusulas 1 a 30 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 60 a 67.
- Primer examen de forma de la solicitud correspondiente a los folios 74 a 76.
- Copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad Británica UK9915231.6 de 29/06/1999 en los folios 31 a 41, junto con su traducción correspondiente en los folios 11 a 30.
- Respuesta al primer examen de forma que se encuentra en los folios 80 y 81 y que contiene las modificaciones correspondientes al título de la solicitud.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a un **Complejo farmacéutico de eletriptán y una sulfobutil-éter- β -ciclodextrina**

- **Reivindicaciones 1 a 6 y 24:**

Se reivindica un complejo de Eletriptán y un derivado de ciclodextrina que presenta la fórmula estructural I y sus formulaciones farmacéuticas utilizadas como medicamento.



• **Reivindicaciones 7 a 23:**

Se reivindican las composiciones farmacéuticas que incluyen el complejo farmacéutico, descrito en las reivindicaciones precedentes y que se administran en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como las fórmulas:

FORMULA A

Hemisulfato de eletriptán
Sulfobutiléter-β-ciclodextrina
Glicerol
Acido ascórbico
Hidróxido de sodio pH 4 a 5

FORMULA B

Hemisulfato de eletriptán
Sulfobutiléter-β-ciclodextrina
Polivinilpirrolidona
Acido ascórbico
Hidróxido de sodio pH 4 a 5

• **Reivindicaciones 25 y 26:**

Se reivindica el uso del complejo farmacéutico: eletriptán-ciclodextrina para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad modulada por el receptor 5HT_{1B/1D} tal es el caso de la migraña recurrente.

• **Reivindicaciones 27 y 28:**

Se reivindica un procedimiento para tratar una enfermedad modulada por el receptor 5HT_{1B/1D} como migraña que comprende administrar una cantidad efectiva del complejo, de acuerdo con las reivindicaciones precedentes.

• **Reivindicación 29:**

Se reivindica el proceso para la preparación del complejo farmacéutico que comprende la combinación de:

- i) un complejo farmacéutico como el definido en la cláusula 1 o,
- ii) eletriptán o una sal farmacéuticamente aceptable y el derivado ciclodextrina o su sal farmacéuticamente aceptable

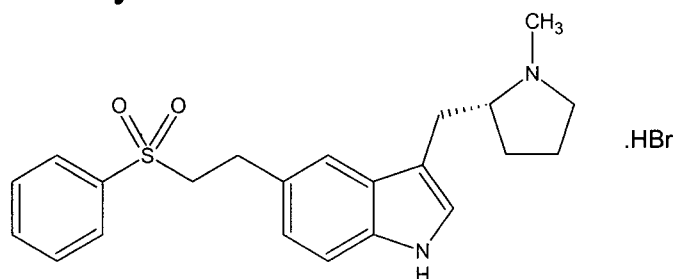
con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/40** de la **Clasificación Internacional de Patentes**

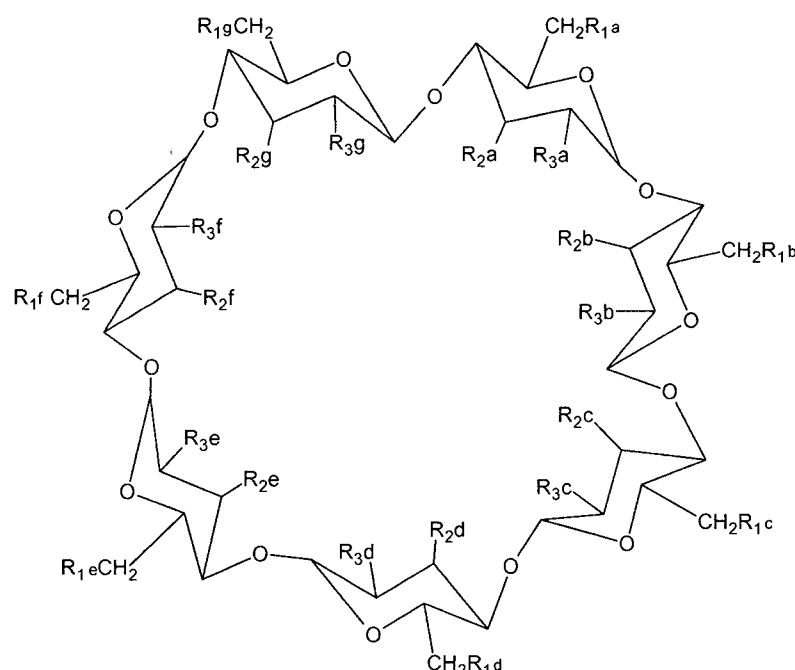
3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

- Teniendo en cuenta que el compuesto eletriptán presenta la estructura molecular:



y que el anillo de ciclodextrina presenta la estructura:



Esta Dependencia recomienda al interesado formular la estructura correspondiente al complejo formado, ya que tal como se presenta, con referencia al anillo de ciclodextrina, no es posible identificar cuál es la

característica estructural de la fórmula I que se destaca en la formación del complejo de eletriptán-ciclodextrina, hecho que va en detrimento del atributo de claridad de la solicitud.

Valga resaltar que existen muchas posibilidades de obtener complejos, entre las que se cuentan la de inclusión que permite, a través de la interacción molecular entre una molécula denominada huésped que se incluye en el interior de otra denominada hospedador, la formación del complejo - caso particular de las ciclodextrinas como sulfobutiléter-beta-ciclodextrina -. En este sentido, se requiere que la fórmula I presente las interacciones que se dan cuando se acompleja la estructura de eletriptán en el macrociclo sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, de tal suerte que se identifique con claridad el atributo inventivo de la solicitud a partir de la fórmula estructural reivindicada.

- En el caso de la caracterización de la fórmula estructural I, esta Dependencia encuentra que se definen los grupos o sustituyentes correspondientes a la molécula ciclodextrina y no se define la estructura por la interacción - sulfobutiléter-beta-ciclodextrina-eletriptán, tal es el caso de las cláusulas 1, 2 y 3 en las cuales se hace referencia a los grupos R_1^{a-g} , R_2^{a-g} y R_3^{a-g} que representan independientemente grupos $—OH$ o $—O(CH_2)_4SO_3H$ correspondientes exclusivamente a las ciclodextrinas.
- La cláusula 2 que hace referencia a: "Un complejo farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el número medio de grupos $—O(CH_2)_4SO_3H$ por molécula del derivado de fórmula I está dentro del intervalo de 6,1 a 6,9", es ambigua e imprecisa, ya que en primer lugar la fórmula reivindicada en la cláusula 1 no corresponde a la estructura del complejo farmacéutico y en segundo lugar no es claro a qué hace referencia la expresión "número medio de grupos $—O(CH_2)_4SO_3H$ ", ya que existen siete subunidades de glucosa enlazadas por las posiciones 1-4 en forma anomérica alfa y cada una presenta tres grupos R, a saber R_1 , R_2 y R_3 , de esta forma, para esta Superintendencia no es claro a qué hacen mención los intervalos presentados: 6,1 a 6,9.
- De otro lado, el número de grupos por molécula debe darse con relación al complejo formado y no con relación a la molécula de ciclodextrina, ya que de acuerdo con el objeto reivindicado, se solicita protección sobre el complejo y no sobre la estructura del macrociclo sulfobutiléter-beta-ciclodextrina. De igual forma se recomienda manejar intervalos para indicar el número de grupos $—O(CH_2)_4SO_3H$ por molécula de complejo y no números medio de grupos por molécula de complejo, ya que dicha expresión resta claridad a la invención.
- Con relación a las cláusulas 4 y 5 que hacen referencia a la relación molar de formación del complejo eletriptán: derivado de ciclodextrina es necesario que se indique o definan las características de formación del complejo, esto es: fórmula estructural del complejo, sitio de unión de eletriptán con el macrociclo y la dependencia de la unión de 1 a 10 moléculas de eletriptán por cada molécula del macrociclo.
- En cuanto a las cláusulas 8 a 18 no es claro cómo se define la composición farmacéutica por una sola de sus parte constitutivas sin que se mencione que la molécula de eletriptán se encuentra acomplejada con el macrociclo ciclodextrina, más aún si se tiene en cuenta que el objeto

susceptible de protección hace referencia a todo el complejo molecular formulado en un sistema farmacéuticamente aceptable constituido por excipientes y coadyuvantes – como ácido ascórbico, glicerol, CMC ó PVP en un pH entre 4 y 5 - y no a la molécula de eletriptán o al macrociclo formulados de manera individual e independiente.

- En el aparte de las cláusulas 22 y 23 que hace referencia a la sustitución promedio de grupos sulfobutil-éter en la molécula de ciclodextrina, se recomienda indicar la característica en mención como el número, seleccionado de un intervalo, que corresponde a la cantidad de grupos sustituibles dentro de la molécula de ciclodextrina, ya que el uso de la expresión "sustitución promedio de sulfobutil-éter de 6.5" resta precisión a la invención en el sentido de que no es claro a qué hace referencia el número decimal empleado, si se está hablando de grupos completos de tipo — $O(CH_2)_4SO_3H$ que sustituyen las posiciones 2, 3 y 6 de las subunidades de glucosa.

4. ES UNA INVENCION:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En el caso de las cláusulas 24, 25 y 26 esta Dependencia, en virtud del artículo 14 de la normatividad Andina, las considera excluidas de patentabilidad por comprender el uso particular del complejo eletriptán-ciclodextrina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad modulada por el receptor $5HT^{1B}_{1D}$ como la migraña.

5. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

De acuerdo con el artículo 20, las cláusulas 27 y 28 del capítulo reivindicatorio, se encuentran contempladas dentro de las excepciones a la patentabilidad ya que hacen referencia al método de tratamiento terapéutico de enfermedades mediadas por el receptor de $5HT^{1B}_{1D}$ - caso particular de la migraña - y que se basa en la administración de cantidades efectivas del complejo eletriptán-ciclodextrina.

6. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 29.06.1999-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9111172	"Derivatives of cyclodextrins exhibiting enhanced aqueous solubility and the use thereof "	08/08/1991
D2	WO9402518	"Derivatives of cyclodextrins exhibiting enhanced aqueous solubility and the use thereof"	03/02/1994
D3	Artículo 1	"beta-cyclodextrin derivatives, SBE4-beta-CD y HP-beta-CD increase the oral bioavailability of cinnarizine in beagle dogs"	Marzo de 1995
D4	Artículo 2	"Evaluation of a sulfobutyl ether beta-cyclodextrin as a solubilizing/stabilizing agent for several drugs"	Agosto de 1998

Artículo 1. Jarvinen T, Jarvinen K, Schwarting N, Stella VJ. "beta-cyclodextrin derivatives, SBE-4-beta-CD and HP-beta-CD, increase the oral bioavailability of cinnarizine in beagle dogs". Department of pharmaceutical Chemistry, University of Kansas. USA. Marzo 1995. páginas 295 a 299.

Artículo 2. Ueda H, Ou D, Endo T, Nagase H, Tomono K, Nagai T. "Evaluation of sulfobutyl ether beta-cyclodextrin as a solubilizing/stabilizing agent for several drugs". Department of Physical Chemistry, Hoshi University, Tokyo, Japan. Septiembre 1998. páginas 863 a 867.

7. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

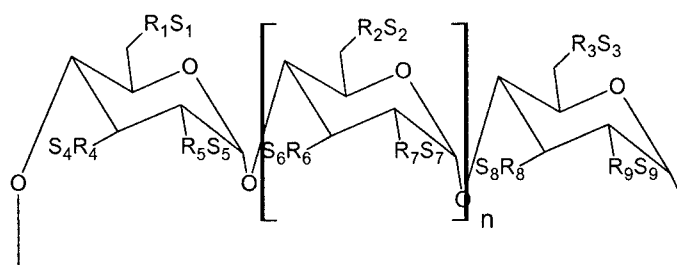
En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

Producto de la evaluación del nivel inventivo de la solicitud con relación a las anterioridades reportadas por el estado de la técnica, esta Dependencia se permite emitir el siguiente concepto:

- En el estado del arte se encontraron las anterioridades **D1** y **D2** que contienen desarrollos relacionados con la formulación de fármacos acompletionados con el macrociclo ciclodextrina. Las publicaciones revelan la estructura de ciclodextrina de fórmula:



Donde n es 4, 5 o 6.

y que puede formar complejos con fármacos seleccionados del grupo: amobarbital, aspirina, beclometasona, benzocaina, benzodiazepinas, betametasona, clorambucilo, cloramfenicol, clorpromazina, clofibrato, coenzima A, cortisona, acetato de cortisona, ciclobarbitol, dexametasona, acetato de dexametasona, diazepam, digitoxina, digoxina, estradiol, 5-fluorouracilo, flurbiprofeno, griseofulvina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, ibuprofeno, indometanina, ketoprofeno, metilicina, metronidazol, mitomicina, nitrazepam, nitroglicerina, penicilina, pentobarbital, fenobarbital, fenobarbitona, fenitoina, prednisolona, acetato de prednisolona, progesterona, prostaglandina A, prostaglandina B, prostaglandina E, prostaglandina F, reserpina, sulfacetamida sódica, testosterona, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina K3 y warfarina.

- La anterioridad **D3** revela un estudio realizado sobre derivados de beta-ciclodextrina, como sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina (SBE4-beta-CD) y HP-beta-ciclodextrina que incrementaron la biodisponibilidad oral de cinarizina cuando se administró el fármaco sobre reactivo biológico. En el artículo se atribuye el aumento significativo de la biodisponibilidad del principio activo, a la absorción facilitada por el complejo de inclusión, que se disocia rápidamente en el sitio de absorción por efecto de solubilidad. Se presume que el aumento de la biodisponibilidad de SBE4-beta-CD, presente en las cápsulas, se debió a la liberación y disolución rápida de la sustancia farmacológicamente activa.
- La anterioridad **D4** presenta un estudio del efecto solubilizante/estabilizante de la sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina (SBE7-beta-CD) sobre diversos fármacos, que presentan baja solubilidad en medio acuoso. En general, el artículo menciona que el efecto estabilizante causado por la ciclodextrina SBE7-beta sobre fármacos como prostaglandina 12, prostaglandina E1, prostaglandina A1 e indometacina es más alto que el evidenciado por otras ciclodextrinas como beta-ciclodextrina y heptakis-(2,6-di-O-metil)-beta-CD.

En consecuencia, esta Dependencia encuentra que el nivel inventivo de la solicitud en estudio se encuentra afectado por los documentos en mención – **D1**, **D2**, **D3** y **D4** –, dado que la materia reivindicada es el resultado de la aplicación de conocimientos ampliamente reconocidos en el estado de la técnica y que se derivan de la capacidad estabilizadora y solubilizadora de las ciclodextrinas sobre fármacos como los mencionados en los apartes anteriores.

Con relación a las cláusulas de Procedimiento esta Dependencia encuentra lo siguiente:

- La cláusula 29 que relacionan el procedimiento para la preparación de un complejo de eletriptán-ciclodextrina no comprende materia susceptible de protección por patente de invención, dado que hacen referencia a un procedimiento convencional para la preparación de un complejo, que

94

consiste en la etapa básica de combinar eletriptán (o una sal farmacéuticamente aceptable) con un derivado de ciclodextrina (o una sal farmacéuticamente aceptable). Teniendo en cuenta que las operaciones básicas de mezcla o combinación no son producto de una actividad verdaderamente inventiva, esta Dependencia no considera procedente la protección del procedimiento en mención.

- Por otro lado, la cláusula 30 que comprende el procedimiento para preparar composiciones que contienen el complejo eleptryptán-ciclodextrina presenta una secuencia de etapas básicas de mezcla que no constituyen un desarrollo verdaderamente inventivo o un salto en la regla técnica, por tal motivo no se considera susceptible de protección por patente de invención.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9111172	1 a 23	Nivel Inventivo
D2	WO9402518	1 a 23	Nivel Inventivo
D3	Artículo 1	1 a 23	Nivel Inventivo
D4	Artículo 2	1 a 23	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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 JUN 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 0920	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---------------------------------	-------------------------------------

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



106
95
JAN

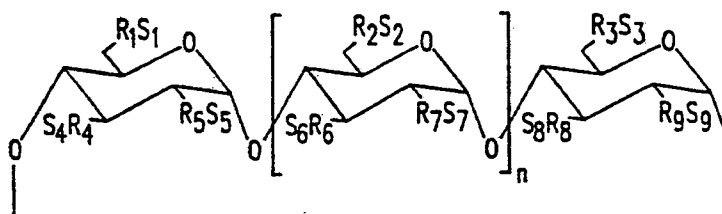
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 9/00, 47/40, C08B 37/16	A1	(11) International Publication Number: WO 91/11172 (43) International Publication Date: 8 August 1991 (08.08.91)
(21) International Application Number: PCT/US91/00326 (22) International Filing Date: 22 January 1991 (22.01.91) (30) Priority data: 469,087 23 January 1990 (23.01.90) US (71) Applicant: THE UNIVERSITY OF KANSAS [US/US]; 226 Strong Hall, Lawrence, KS 66045 (US). (72) Inventors: STELLA, Valentino ; 1324 Lawrence Avenue, Lawrence, KS 66049 (US). RAJEWSKI, Roger ; 2205 West 26th, Lawrence, KS 66047 (US). (74) Agents: LAVALLEYE, Jean-Paul et al.; Oblon, Spivak, McClelland, Maier & Neustadt, Crystal Square Five, Fourth Floor, 1755 South Jefferson Highway, Arlington, VA 22202 (US).		(81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (Euro- pean patent), CA, CH (European patent), DE (Euro- pean patent), DK (European patent), ES (European pa- tent), FR (European patent), GB (European patent), GR (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), NL (European patent), SE (Euro- pean patent), SU. Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: DERIVATIVES OF CYCLODEXTRINS EXHIBITING ENHANCED AQUEOUS SOLUBILITY AND THE USE THEREOF (57) Abstract Sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives and their use as solubilizing agents for water insoluble drugs for oral, intranasal, or parenteral administration are disclosed.		

101
96

CLAIMS

1. A purified cyclodextrin derivative of formula (2):



wherein:

- 5 n is 4, 5 or 6;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 and R_9 are each, independently, O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and

- 10 S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 and S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation.

2. The derivative of Claim 1, wherein R_1 , R_2 and R_3 are each, independently, $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group.

3. The derivative of Claim 1, wherein at least one of R_1 ,
15 R_2 and R_3 are each, independently, $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ group, wherein m is 2, 3, 4, 5 or 6.

4. The derivative of Claim 1, wherein R_1 , R_2 and R_3 are each, independently, $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ group, wherein m is 2, 3, 4, 5 or 6.

102
97

-35-

5. The derivative of Claim 1, wherein:

at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6}\text{-alkylene})-SO_3^-$ group; and

R_5 , R_7 and R_9 are all O^- .

5 6. The derivative of Claim 2, wherein:

at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6}\text{-alkylene})-SO_3^-$ group; and

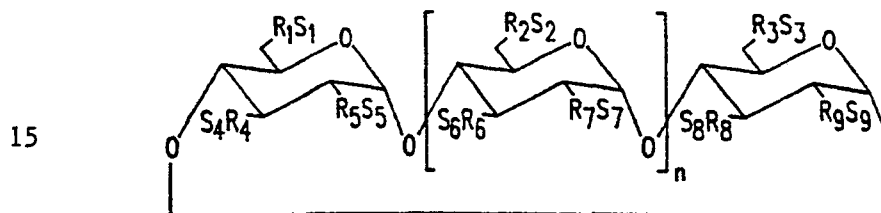
R_5 , R_7 and R_9 are all O^- .

7. The derivative of Claim 2, wherein:

10 R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6}\text{-alkylene})-SO_3^-$ group; and

R_5 , R_7 and R_9 are all O^- .

8. A composition comprising a drug complexed to a cyclodextrin derivative of formula (2):



wherein:

$n = 4, 5 \text{ or } 6;$

103
98

-36-

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ and R_9 are each, independently, O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

- 5 S_1 to S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation;

wherein said composition contains not more than 5 wt.% of underivatized cyclodextrin.

9. The composition of Claim 8, wherein R_1, R_2 and R_3 are
10 each, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group.

10. The composition of Claim 8, wherein:

at least one of R_4, R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

R_5, R_7 and R_9 are all O^- .

- 15 11. The composition of Claim 9, wherein:

at least one of R_4, R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

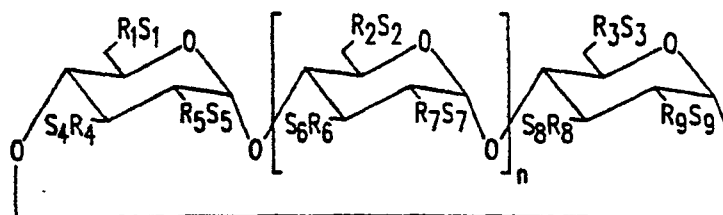
R_5, R_7 and R_9 are all O^- .

12. The composition of Claim 11, wherein R_4, R_6 and R_8 are
20 each, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group.

13. The composition of Claim 8, wherein said drug is one member selected from the group consisting of but not limited to amobarbital, aspirin, beclomethasone,

benzocaine, benzodiazepines, betamethasone, chlorambucil, chloramphenicol, chlorpromazine, clofibrate, coenzyme A, cortisone, cortisone acetate, cyclobarbitol, dexamethasone, dexamethasone acetate, diazepam, digitoxon, digoxin, estradiol, 5-fluorouracil, flurbiprofen, griseofulvin, hydrocortisone, hydrocortisone acetate, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, methicillin, metronidazole, mitomycin, nitrazepam, nitroglycerin, penicillin, pentobarbital, phenobarbital, phenobarbitone, phenyltoin, prednisolone, prednisolone acetate, progesterone, prostaglandin A series, prostaglandin B series, prostaglandin E series, prostaglandin F series, reserpine, sulfacetamide sodium, testosterone, vitamin A, vitamin D3, vitamin E, vitamin K3, and warfarin.

15 14. A pharmaceutically acceptable composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a clathrate complex comprising a drug complexed to a cyclodextrin derivative of formula (2):



20 wherein:

$n = 4, 5 \text{ or } 6;$

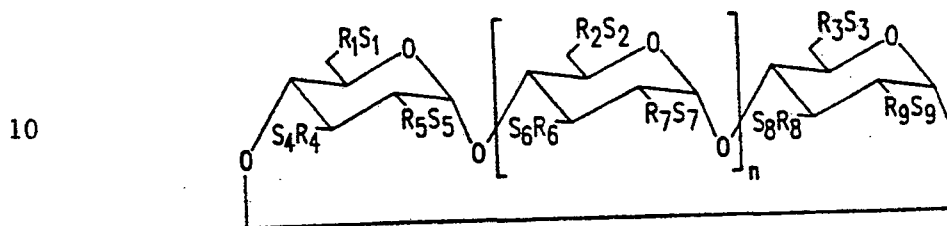
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ and R_9 are each, independently, O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6}$
25 alkylene)- SO_3^- group; and

S_1 to S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation;

wherein said composition contains not more than 5 wt.% of underivatized cyclodextrin.

15 15. The composition of Claim 14, wherein said carrier is a parenterally suitable carrier.

16. A delayed release pharmaceutical composition, comprising a drug complexed to a purified cyclodextrin derivative of formula (2):



wherein:

$n = 4, 5$ or 6 ;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ and R_9 are each, independently, O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at
15 least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

S_1 to S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



106 10 10

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

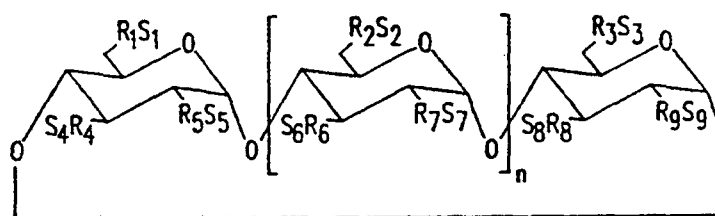
(51) International Patent Classification ⁵ : C08B 37/16, A61K 31/71, 31/715	A1	(11) International Publication Number: WO 94/02518 (43) International Publication Date: 3 February 1994 (03.02.94)
(21) International Application Number: PCT/US93/06880 (22) International Filing Date: 26 July 1993 (26.07.93) (30) Priority data: 07/918,702 27 July 1992 (27.07.92) US (71) Applicant: THE UNIVERSITY OF KANSAS [US/US]; 222 Strong Hall, Lawrence, KS 66045 (US). (72) Inventors: STELLA, Valentino, J. ; 1324 Lawrence Avenue, Lawrence, KS 66049 (US). RAJEWSKI, Roger ; 1424B Applegate Court, Lawrence, KS 66049 (US). (74) Agents: SVENSSON, Leonard, R. et al.; Birch, Stewart, Kolasch & Birch, P.O. Box 747, Falls Church, VA 22040-0747 (US).		(81) Designated States: AU, CA, JP, KR, RU, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: DERIVATIVES OF CYCLODEXTRINS EXHIBITING ENHANCED AQUEOUS SOLUBILITY AND THE USE THEREOF (57) Abstract Sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives and their use as solubilizing agents for water insoluble drugs for oral, intranasal, or parenteral administration are disclosed.		

~~107~~

102

CLAIMS

1. A cyclodextrin derivative composition which comprises a cyclodextrin derivative of formula



wherein:

n is 4, 5 or 6;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 and R_9 are each, independently, O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 and S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation, and wherein said composition contains less than about 50% of underivatized cyclodextrin.

108
103

2. The composition of Claim 1, wherein R_1 , R_2 and R_3 are each, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group.

3. The composition of Claim 1, wherein at least one of R_1 , R_2 and R_3 is, independently a $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ group, wherein m is 2, 3, 4, 5 or 6.

4. The composition of Claim 1, wherein R_1 , R_2 and R_3 are each, independently a $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ group, wherein m is 3 or 4.

5. The composition of Claim 1, wherein:
at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{-alkylene})-SO_3^-$ group; and
 R_5 , R_7 , and R_9 are all O^- .

6. The composition of Claim 2, wherein:
at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{-alkylene})-SO_3^-$ group; and
 R_5 , R_7 , and R_9 are all O^- .

109
104

7. The composition of Claim 2, wherein:

R_4 , R_6 and R_8 are each a 0-(C₂₋₆ alkylene)-SO₃⁻ group;

and

R_5 , R_7 , and R_9 are all O⁻.

8. The composition according to claim 1, wherein
n is 5.

9. The composition according to claim 8, wherein
said C₂₋₆ alkylene is a C₃ alkylene.

10. The composition according to claim 8, wherein
said C₂₋₆ is a C₄ alkylene.

11. The composition according to claim 9, wherein
said cyclodextrin derivatives in said composition contain
an average of about one 0-(C_{2-C₆} alkylene)-SO₃⁻ group per
cyclodextrin molecule.

12. The composition according to claim 9, wherein
said cyclodextrin derivatives in said composition contain
an average of about 3.6 0-(C_{2-C₆} alkylene)-SO₃⁻ group per
cyclodextrin molecule.

140
105

13. The composition according to claim 9, wherein said cyclodextrin derivatives in said composition contain an average of about 7 0-(C₂-C₆ alkylene)-SO₃⁻ group per cyclodextrin molecule.

14. The composition according to claim 10, wherein said cyclodextrin derivatives in said composition contain an average of about one 0-(C₂-C₆ alkylene)-SO₃⁻ group per cyclodextrin molecule.

15. The composition according to claim 10, wherein said cyclodextrin derivatives in said composition contain an average of about 4.7 0-(C₂-C₆ alkylene)-SO₃⁻ group per cyclodextrin molecule.

16. The composition according to claim 10, wherein said cyclodextrin derivatives in said composition contain an average of about 7 0-(C₂-C₆ alkylene)-SO₃⁻ group per cyclodextrin molecule.

17. The composition according to claim 1, wherein said composition contains less than 40% underivatized cyclodextrin.

111
106

18. The composition according to claim 8, wherein said composition contains less than 40% underivatized cyclodextrin.

19. The composition according to claim 9, wherein said composition contains less than 40% β -cyclodextrin.

20. The composition according to claim 10, wherein said composition contains less than 40% β -cyclodextrin.

21. The composition according to claim 1, wherein said composition contains less than 25% β -cyclodextrin.

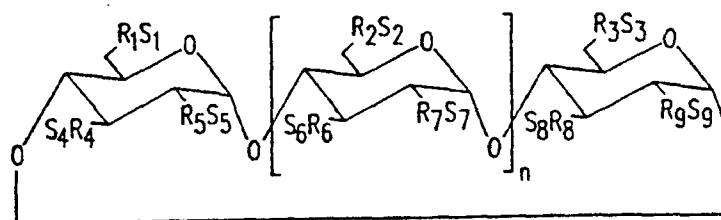
22. The composition according to claim 8, wherein said composition contains less than 25% underivatized cyclodextrin.

23. The composition according to claim 9, wherein said composition contains less than 25% underivatized cyclodextrin.

24. The composition according to claim 10, wherein said composition contains less than 25% β -cyclodextrin.

112
107

25. A composition comprising a drug complexed to a cyclodextrin derivative of formula (2):



wherein:

n is 4, 5 or 6;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 and R_9 are each independently O^- or a $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group, and at least one of R_1 and R_2 is, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group; and

S_1 to S_9 are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation;

wherein said composition contains not more than about 50 wt.% of underivatized cyclodextrin.

26. The composition of Claim 25, wherein R_1 , R_2 and R_3 are each, independently, said $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$ group.

27. The composition of Claim 25, wherein:
at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said
0-(C₂₋₆- alkylene)-SO₃⁻ group; and
 R_5 , R_7 , and R_9 are all O⁻.

28. The composition of Claim 25, wherein:
at least one of R_4 , R_6 and R_8 is, independently, said
0-(C₂₋₆- alkylene)-SO₃⁻ group; and
 R_5 , R_7 , and R_9 are all O⁻.

29. The composition of Claim 28, wherein R_4 , R_6 and
 R_8 are each, independently, said 0-(C₂₋₆ alkylene)-SO₃⁻
group.

30. The composition of Claim 25, wherein said drug
is one member selected from the group consisting of but
not limited to amobarbital, ampicillin, aspirin,
beclomethasone, benzocaine, benzodiazepines,
betamethasone, chlorambucil, chloramphenicol,
chlorpromazine, clofibrate, coenzyme A, cortisone,
cortisone acetate, cyclobarbital, dexamethasone,
dexamethasone acetate, diazepam, digitoxon, digoxin,
estradiol, 5-fluorouracil, flurbiprofen, griseofulvin,
hydrocortisone, hydrocortisone acetate, ibuprofen,

114
109

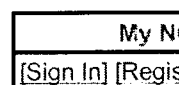
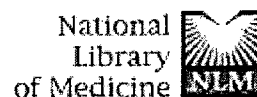
indomethanin, ketoprofen, methicillin, metronidazole, mitomycin, nitrazepam, nitroglycerin, penicillin, pentobarbital, phenopbarbital, phenobarbitone, phenyltoin, prednisolone, predisolone acetate, progesterone, prostaglandin A series, prostaglandin B series, prostaglandin E series, prostaglandin F series, reserpine, sulfacetamide sodium, testosterone, vitamin A, vitamin D3, vitamin E, vitamin K3, and warfarin.

31. The composition according to claim 25, wherein n is 5.

32. The composition according to claim 31, wherein said C₂₋₆ alkylene is a C₃ alkylene.

33. The composition according to claim 31, wherein said C₂₋₆ is a C₄ alkylene.

34. The composition according to claim 32, wherein said cyclodextrin derivatives in said composition contain an average of about 1, 3.6 or 7 0-(C₂-C₆ alkylene)-SO₃⁻ groups per cyclodextrin molecule.

[All Databases](#)[PubMed](#)[Nucleotide](#)[Protein](#)[Genome](#)[Structure](#)[OMIM](#)[PMC](#)[Journals](#)[Books](#)[Search PubMed](#)[for](#)[Go](#) [Clear](#)[Limits](#)[Preview/Index](#)[History](#)[Clipboard](#)[Details](#)[Display Abstract](#)[Show 20](#)[Sort by](#)[Send to](#)[About Entrez](#)[Text Version](#)[Entrez PubMed](#)[Overview](#)[Help | FAQ](#)[Tutorial](#)[New/Noteworthy](#)[E-Utilities](#)[PubMed Services](#)[Journals Database](#)[MeSH Database](#)[Single Citation Matcher](#)[Batch Citation Matcher](#)[Clinical Queries](#)[Special Queries](#)[LinkOut](#)[My NCBI \(Cubby\)](#)[Related Resources](#)[Order Documents](#)[NLM Catalog](#)[NLM Gateway](#)[TOXNET](#)[Consumer Health](#)[Clinical Alerts](#)[Clinical Trials.gov](#)[PubMed Central](#)☐ 1: J Pharm Sci. 1995 Mar;84(3):295-9.[Related Articles, Links](#)

beta-cyclodextrin derivatives, SBE4-beta-CD and HP-beta-CD, increase the oral bioavailability of cinnarizine in beagle dogs.

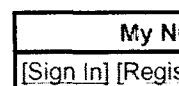
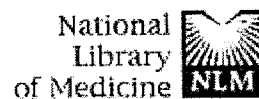
Jarvinen T, Jarvinen K, Schwarting N, Stella VJ.

Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Kansas, Lawrence 66045, USA.

The absolute bioavailabilities (Fabs) of cinnarizine after oral administration as two modified beta-cyclodextrin (SBE4-beta-CD or HP-beta-CD) solutions, an aqueous suspension, and two capsules in fasted beagle dogs were determined. Cinnarizine was administered orally (25.0 mg) and intravenously (12.5 mg) to four dogs. Blood samples were drawn for 24.5 h postdosing, and cinnarizine levels in plasma were determined by HPLC with spectrofluorometric detection. Cinnarizine pharmacokinetics after iv administration as a 1.25 mg/mL SBE4-beta-CD solution followed triexponential behavior ($t_{1/2} = 12.6 \pm 0.4$ h and $CI = 1.4 \pm 0.17$ L/h/kg). A very low bioavailability of cinnarizine with a wide interanimal variation was observed after oral administration as a suspension (Fabs = $8 \pm 4\%$) or capsule containing only cinnarizine (Fabs = $0.8 \pm 0.4\%$). Administration of cinnarizine as a CD complex either as a solution (Fabs = 55-60%) or in a capsule (Fabs = $38 \pm 12\%$) significantly enhanced the bioavailability. Since the solutions showed excellent bioavailability, the logical conclusion is that, once presented as a solution, cinnarizine is well absorbed and that cinnarizine rapidly dissociates from its inclusion complexes. Presumably, the elevated bioavailability from the SBE4-beta-CD containing capsule was due to rapid dissolution and release of cinnarizine.

PMID: 7616366 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Display Abstract](#)[Show 20](#)[Sort by](#)[Send to](#)[Write to the Help Desk](#)[NCBI | NLM | NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)

[All Databases](#)[PubMed](#)[Nucleotide](#)[Protein](#)[Genome](#)[Structure](#)[OMIM](#)[PMC](#)[Journals](#)[Books](#)[Search PubMed](#)

for

[Go](#) [Clear](#)[Limits](#)[Preview/Index](#)[History](#)[Clipboard](#)[Details](#)[Display Abstract](#)[Show 20](#)[Sort by](#)[Send to](#)[About Entrez](#)[Text Version](#)[Entrez PubMed](#)[Overview](#)[Help | FAQ](#)[Tutorial](#)[New/Noteworthy](#)[E-Utilities](#)[PubMed Services](#)[Journals Database](#)[MeSH Database](#)[Single Citation Matcher](#)[Batch Citation Matcher](#)[Clinical Queries](#)[Special Queries](#)[LinkOut](#)[My NCBI \(Cubby\)](#)[Related Resources](#)[Order Documents](#)[NLM Catalog](#)[NLM Gateway](#)[TOXNET](#)[Consumer Health](#)[Clinical Alerts](#)[ClinicalTrials.gov](#)[PubMed Central](#)☐ 1: Drug Dev Ind Pharm. 1998 Sep;24(9):863-7.[Related Articles, Links](#)

Evaluation of a sulfobutyl ether beta-cyclodextrin as a solubilizing/stabilizing agent for several drugs.

Ueda H, Ou D, Endo T, Nagase H, Tomono K, Nagai T.

Department of Physical Chemistry, Hoshi University, Tokyo, Japan.

To evaluate the potential use of beta-cyclodextrin sulfobutyl ether, 7 sodium salt (SBE7-beta-CD) as a drug solubilizing and stabilizing agent, the solubilizing effects of SBE7-beta-CD on 22 different poorly water-soluble drugs were compared with those of intact beta-CD and heptakis-(2,6-di-O-methyl)-beta-CD (DMCD). SBE7-beta-CD was generally a more effective solubilizer for poorly water-soluble drugs than was intact beta-CD, but SBE7-beta-CD was not as effective as DMCD. The effects of SBE7-beta-CD on the acid hydrolysis rate of prostaglandin I₂, the alkaline hydrolysis rate of indomethacin, the dehydration of prostaglandin E₁, and the isomerization of prostaglandin A₁ were also investigated and compared to those for intact beta-CD, DMCD, and 2,3,6 partially methylated-beta-CD (PMCD). The stabilizing effects of SBE7-beta-CD on chemically unstable drugs were generally higher than those of other CDs.

PMID: 9876538 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Display Abstract](#)[Show 20](#)[Sort by](#)[Send to](#)[Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

Jun 6 2005 07:23:23

112
2A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-39185

EDICTO No. 14301

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 25377 de 30-SEP-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPLEJO FARMACEUTICO DE ELETRIPTAN Y UNA SULFOBUTILETER- β -CICLODEXTRINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

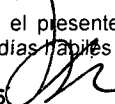
30 SET. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 19-OCT-2005
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 14301

 Este edicto se desfija hoy 01-NOV-2005 a las cinco (5:00 p.m.) 