

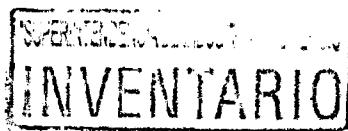
200-05-26

17:00:55



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-39185

54. TITULO

COMPLEJO FARMACEUTICO

NUEVOTITULO: COMPLEJO FARMACEUTICO DE ELETRIPTAN Y UNA

SULFOBUTILETER-B-CICLODEXTRINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/40.

71. SOLICITANTE

PFIZER INC.

235 East 42nd Street, New York,

DOMICILIO

Estado de New York, Estados Unidos de America

74. APODERADO

CARLOS R. GARCIA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MAYO 26, 2000

SOLICITUD DE



00 39185

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039185 00000000 Folios: 71
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:00:55
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New york

Dirección

235 East 42nd Street, New York,

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

ANNE BILLOTTE

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPLEJO FARMACEUTICO.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

UK

(32) Fecha

Junio 29, 1999

(31) No. Solicitud

9915231.6

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

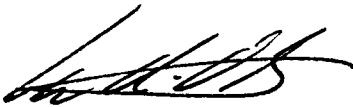
A61K31/40

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 14.575 ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



3 ✓

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039185 00000000

Folios: 71

Fecha (AND): 2000-05-26 17:00:55

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900171009 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,064
FECHA : MAYO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	SUCURSA	050-00024-9	596315	16,450,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01-01 SOLICITUDES	608,000.00
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
TOTAL :	608,000.00

SOM: OCHOCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4 /

OFICINA DE PATENTES



Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

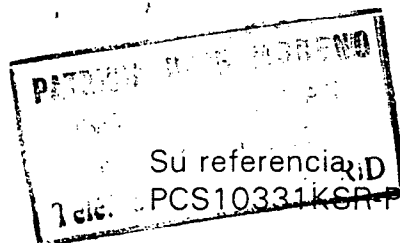
De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: Andrew Gersey

Fecha: 16 febrero 2000

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria



29 JUNIO 1999

9915231.6

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77

Ley de Patentes 1977

1 Título de la invención

1 Indicar el título de la Invención. **COMPLEJO FARMACEUTICO**

Notas

Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

2 Detalles relacionados con el solicitante.

-- Primero o único solicitante.

2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

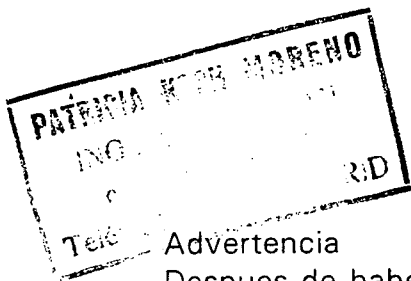
REINO UNIDO

2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.

2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:

Apellidos

Nombres



6
X

Advertencia

Después de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

Código postal **CT13 9NJ**
(si es preciso).

País **REINO UNIDO**

Número ADP
(si es preciso) **6892673001**

-- Segundo solicitante (en su caso).

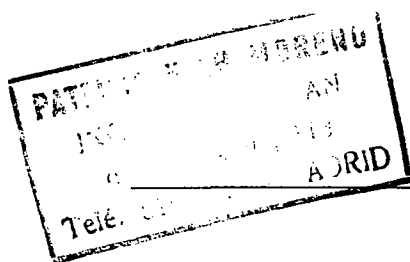
2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

Apellidos
Nombres



7
X

2f En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:

Si existen más solicitantes sírvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

3 Dirección para detalles de servicio.

3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes ☒ No ☐ → Ir a 3b

↓

Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
MR. K.S. RUDDOCK

Dirección del agente.

**PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **6892673001**

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.



Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

4 Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

Si No $X \rightarrow$ Ir a 6

↓

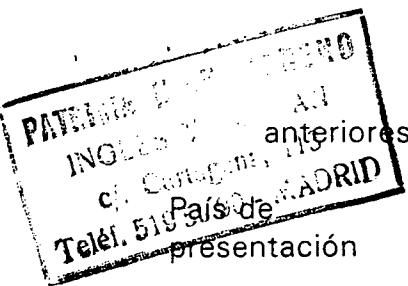
Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

6 Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes



9
/

anteriores, sírvanse indicar:

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)
----------------------	---	---------------------------------------

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

7 Declaración de Invención
7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

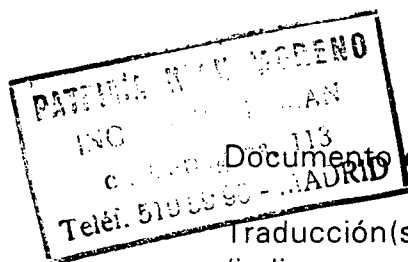
8 Lista de comprobación
8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	3	Descripción	12
Resumen		Dibujo(s)	

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?



10
1 0
X

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad
(indicar cuantos). _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión
(sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/
investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen
sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

9 Solicitud.

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación
solicitud.

Firma ilegible _____ Fecha **29/06/99**
K S RUDDOCK (día, mes, año)

9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes
1.990) deberá firmar esta solicitud.

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso,
juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller	☐	X The comptroller
The Patent Office		The Patent Office
Cardiff Road		25 Southampton Buildings
Newport		London
NP9 1RH		WC2A 1AY

PATENTE DE INVENCION
ING. ...
c. ... 113
Teléf. 519 00 93 - MADRID

11
/

PCS10331KSR-PROV

-1-

GB 9915231.6 solicitada el 26 de junio de 1999

COMPLEJO FARMACÉUTICO

La invención se refiere a un complejo de eletriptán y a una sulfobutileter-beta-ciclodextrina, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a procedimientos para la preparación de tal complejo, 5 incluyendo formulaciones farmacéuticas y usos del mismo.

El eletriptán, 3-([1-metilpirrolidin-2(R)-il-metil)-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol, se describe en el documento WO-A-92/06973. Una forma de sal bromohidrato preferida de eletriptán se describe en el documento WO-A-96/06842. El documento WO-A-99/01135 describe una formulación 10 farmacéutica que comprende hemisulfato de eletriptán y cafeína.

El eletriptán es un agonista del receptor $5HT_{1B/1D}$ y se ha demostrado altamente eficaz para el tratamiento de la migraña. El eletriptán se ha descrito también para el tratamiento de hipertensión, emesis, depresión, ansiedad, trastornos alimenticios, obesidad, dependencia de drogas, cefalea en racimos, 15 dolor, hemicrania paroxismal crónica y cefalea asociada con un trastorno vascular.

Con el fin de administrar eletriptán, o una sal del mismo, por vía intranasal, es deseable que la formulación no produzca niveles no aceptables de efectos tales como irritación en la mucosa nasal. Se ha encontrado que las 20 formulaciones descritas en el documento WO-A-99/01135 que comprenden hemisulfato de eletriptán y cafeína son irritantes para la mucosa nasal.

De acuerdo con lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de eletriptán o una sal del mismo,

que sea tolerable, que sea adecuada para la administración por vía intranasal.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga eletriptán, o una sal del mismo, tolerable, estable y acuosa que sea adecuada para administración parenteral,
5 preferiblemente intranasal y que permita al fármaco presentar una buena biodisponibilidad y un comienzo de acción rápido.

Los documentos WO-A-91/11172 y WO-A-94/02518 describen derivados de sulfoalquil éter ciclodextrinas.

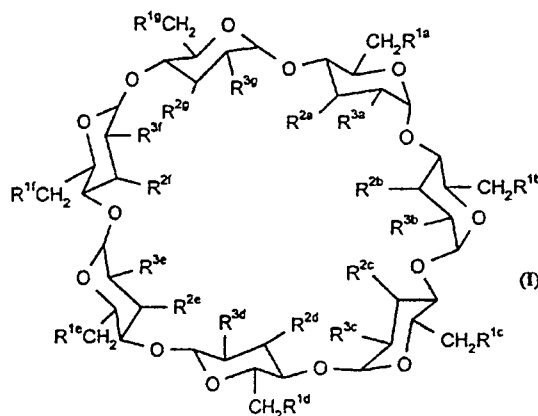
El documento WO-A-98/02186 describe un complejo de inclusión de
10 (a) un indol agonista (5-HT_{1D}) de serotonina selectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una beta- o gamma-ciclodextrina sustituida o no sustituida, junto con composiciones farmacéuticas de los mismos.

Se ha encontrado ahora que el eletriptán, o sus sales, puede formar un
15 complejo con ciertos derivados de sulfobutyleter-beta-ciclodextrina del tipo descrito en el documento WO-A-91/11172. Aunque esta complejación disminuye de forma no deseada e impredecible la solubilidad acuosa del eletriptán, o una sal del mismo, proporciona inesperada y ventajosamente un complejo que es bien tolerado cuando se administra intranasalmente,
20 principalmente debido a que presenta un efecto irritante mínimo en al mucosa nasal en comparación con las formulaciones conocidas de cafeína de eletriptán descritas en el documento WO-A-99/01135 y otros complejos de ciclodextrina del eletriptán.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un

complejo de eletriptán y un derivado de ciclodextrina de fórmula (I):

5

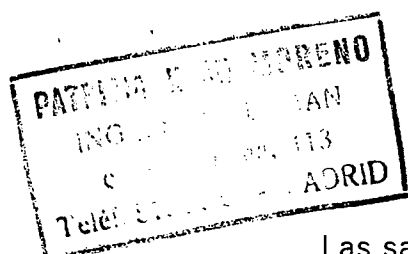


en la que

- 10 R^{1a-g} , R^{2a-g} y R^{3a-g} representan cada uno independientemente -OH o -
 $O(CH_2)_4SO_3H$;

con la condición de que al menos uno de los R^{1a-g} representa $-O(CH_2)_4SO_3H$:
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Las sales farmacéuticamente aceptables de especial interés asociadas
- 15 con el componente eletriptán son sales de adición de ácidos y sales de base
 del mismo. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de
 ácidos que forman sales no tóxicas, ejemplos son las sales clorhidrato,
 bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato,
 acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato,
- 20 sacarato, benzoato, metanoatosulfato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-
 toluenosulfonato y pamoato. Se prefieren las sales bromhidrato y sulfato,
 incluyendo las hemisulfato. Las sales de base adecuadas se forman a partir de
 bases que forman sales no tóxicas y ejemplos son las sales de sodio, potasio,
 aluminio, calcio, magnesio, cinc y dietanolamina.



14

Las sales farmacéuticamente aceptables de interés especial asociadas con el componente de anillo de ciclodextrina son sales de base de los grupos - $O(CH_2)_4SO_3H$, por ejemplo, las sales de metal alcalino, tales como las sales de sodio.

5 Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci. 66, 1-19, 1977.

Una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente mediante la mezcla de disoluciones de eletriptán, la ciclodextrina o el complejo, y el ácido o base deseado, según sea lo apropiado. La sal puede
10 precipitar a partir de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. Cuando la sal de eletriptán y/o la ciclodextrina se prepara/n separadamente, esta/s pueden utilizarse para la preparación del complejo.

Puede utilizarse también un polimorfo de eletriptán, o una sal del
15 mismo, para la finalidad de la presente invención.

Preferiblemente, la cantidad media de grupos $-O(CH_2)_4SO_3H$ por molécula de fórmula (I) está en el intervalo de 6,1 a 6,9, por ejemplo, 6,5.

Se prefiere que cada grupo $-O(CH_2)_4SO_3H$ presente esté en la forma de una sal de metal alcalino (tal como la sal de sodio).

20 Preferiblemente, la relación molar de eletriptán:derivado de ciclodextrina de fórmula (I) está entre 1:1 y 10:1.

Preferiblemente, el eletriptán se presenta en la forma de sal hemisulfato.

El complejo se puede administrar solo pero generalmente se administra

15
X

-5-

en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, seleccionado de acuerdo con la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, el complejo puede administrarse oralmente, bucalmente o
5 sublingualmente en forma de pastillas, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener aromas o agentes colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, sostenida, pulsátil o controlada.

Los mencionados comprimidos pueden contener excipientes tales como
10 celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de sodio, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y ciertos complejos de silicatos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
15 hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. De forma adicional, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de tipo similar pueden emplearse también como cargas sólidas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en
20 este aspecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche, o un polietilenglicol de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el complejo puede combinarse con diferentes edulcorantes o agentes aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina,

y combinaciones de los mismos.

El complejo puede también administrarse parenteralmente, por ejemplo, de forma intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecalmente, intraventricularmente, intrasternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o de forma subcutánea, o puede administrarse por técnicas de infusión. Es mejor utilizarla en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberán tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se consigue fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de eletriptán será normalmente de 0,001 a 0,50 mg/kg (en una única dosis o en varias dosis).

De esta forma los comprimidos o cápsulas que contengan el complejo pueden contener de 5 a 240 mg de eletriptán, o una sal del mismo, para administración única o dos o más de una vez, como sea apropiado. El facultativo, en cualquier caso, determinará la dosificación concreta que sea la más adecuada para cualquier paciente determinado y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las anteriores dosificaciones son ejemplificantes del caso medio. Por supuesto, pueden darse ejemplos particulares donde se requieran intervalos de dosificación menores o mayores

A
X

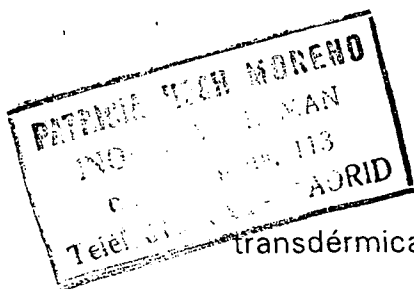
-7-

y ello está dentro del alcance de la presente invención.

El complejo puede también administrarse intranasalmente o mediante inhalación y se administra convenientemente en una forma de presentación en polvo de inhalación seco o como un pulverizador de aerosol en un
5 contenedor presurizado, bomba, atomizador, pulverizador o nebulizador, con o sin la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [nombre
comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [nombre
10 comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad deseada. El contenedor presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del complejo, por ejemplo, utilizando una mezcla de etanol y propelente como
15 disolvente, el cual puede contener además un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos de gelatina, por ejemplo) para el uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del complejo y un polvo base adecuado tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se preparan preferiblemente
20 de tal forma que cada dosis o "soplo" contiene entre 1 y 16 mg de eletriptán para la liberación en el paciente.

De forma alternativa, el complejo puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o puede aplicarse tópicamente en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo. El complejo puede también administrarse



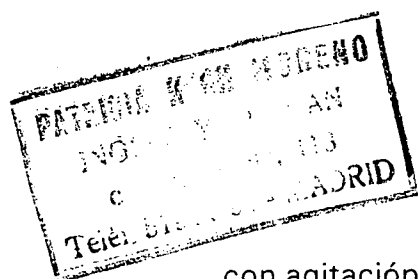
18

transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche en la piel.

Para la aplicación tópica en la piel, el complejo puede formularse como un ungüento adecuado que contenga el complejo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de las siguientes sustancias: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, polietilenglicol, combinación de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, se puede formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de una o más de las siguientes sustancias: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El complejo de la invención puede prepararse a partir de una solución o suspensión acuosa de eletriptán, o sales del mismo, y de la ciclodextrina, o sales de la misma, por procedimientos convencionales. Cuando se requiera un complejo sólido, la solución o la suspensión puede secarse por aspersion o por secado por congelación (liofilización). De forma alternativa, el eletriptán, o una sal del mismo, y la ciclodextrina, o una sal de la misma, pueden mezclarse y la mezcla pulverulenta humedecerse con agua. La mezcla puede agitarse luego vigorosamente para formar una pasta y secarse a temperatura elevada, preferiblemente a presión reducida, para eliminar el agua. El complejo seco puede triturarse y tamizarse hasta el tamaño de partícula deseado.

Luego puede formularse el complejo sólido para administración como una formulación farmacéutica mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, si se necesita una formulación acuosa el complejo puede disolverse



19

-9-

con agitación en agua. Puede incorporarse un excipiente, diluyente o vehículo adecuado a la formulación en la etapa de mezcla o combinación. Alternativamente puede prepararse una formulación farmacéutica que incluya el presente complejo mediante la mezcla directa de eletriptán, o una sal del mismo, y de la ciclodextrina, o una sal de la misma, junto con un excipiente, diluyente o vehículo adecuado.

El complejo puede también administrarse junto con un agente procinético o un agente antiemético.

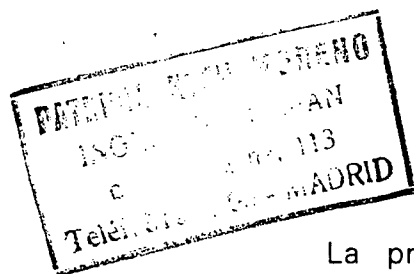
También puede apreciarse que todas las referencias del presente documento referidas al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Preferiblemente, el complejo se administra como una formulación farmacéutica, más preferiblemente como una formulación en solución acuosa.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica se formula para administración parenteral, por ejemplo, administración intranasal.

Preferiblemente, una formulación farmacéutica, más preferiblemente, una formulación farmacéutica acuosa, comprende uno o más de los siguientes excipientes, diluyentes o vehículos:

- a) un antioxidante, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico.
- 20 (b) un disolvente adicional, por ejemplo, etanol, glicerol, o un PEG200-400; y
- (c) un polímero orgánico, por ejemplo, un polímero orgánico soluble en agua tal como carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa.



20
/

-10-

La presencia de un antioxidante aumenta la estabilidad de la formulación.

La presencia de un polímero orgánico o un disolvente adicional optimiza la biodisponibilidad e incrementa la absorción y el comienzo de acción del
5 eletriptán.

Preferiblemente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica, preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa, que incluye de 10 a 150 mg/g de eletriptán o una sal del mismo (preferiblemente el hemisulfato), y de un 10 a un 30% en relación peso/peso de la
10 sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente, puede incluir hasta un 1% en relación peso/peso de un antioxidante tal como el ácido cítrico o el ácido ascórbico.

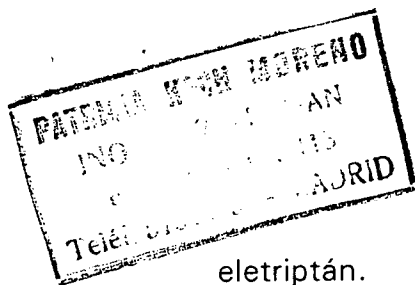
Preferiblemente, puede incluir hasta un 20% en relación peso/peso de un disolvente adicional tal como etanol, glicerol o un PEG200-400,
15 preferiblemente glicerol.

Preferiblemente, puede incluir hasta un 0,5% en relación peso/peso de un polímero orgánico tal como un polímero soluble en agua, por ejemplo carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

20 Preferiblemente están presentes de 10 a 150 mg/g de hemisulfato de eletriptán.

Preferiblemente están presentes de 20 a 110 mg/g de hemisulfato de eletriptán.

Preferiblemente están presentes de 50 a 100 mg/g de hemisulfato de



21
X

-11-

eletriptán.

Preferiblemente está presente de un 10 a un 30% en relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente está presente de un 15 a un 25% en relación peso/peso
5 de sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente está presente de un 0,10 a un 1,0% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

Preferiblemente está presente de un 0,25 a un 0,80% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

10 Preferiblemente está presente de un 0,30 a un 0,60% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

Preferiblemente está presente de un 5,0 a un 30,0% en relación peso/peso de glicerol.

Preferiblemente está presente de un 10,0 a un 25,0% en relación
15 peso/peso de glicerol.

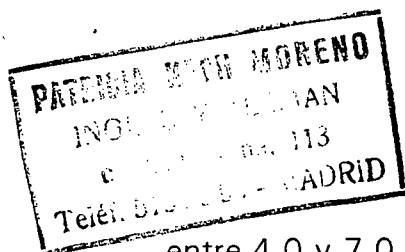
Preferiblemente está presente de un 10,0 a un 20,0% en relación peso/peso de glicerol.

Preferiblemente está presente de un 0,05 a un 0,5% en relación peso/peso de carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

20 Preferiblemente está presente de un 0,1 a un 0,2%, en relación peso/peso de carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH entre 4,0 y 9,0.

Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH



-12-

entre 4,0 y 7,0.

Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH entre 4,0 y 5,0.

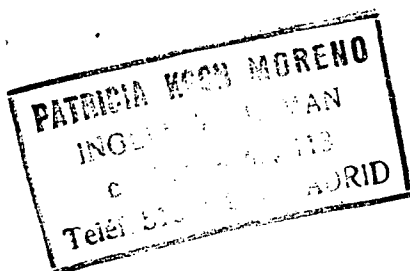
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas acuosas que incluyen el complejo de la presente invención. Las formulaciones se preparan mediante la adición de hemisulfato de eletriptán, la sulfobutileter-beta-ciclodextrina, glicerol o polivinilpirrolidona, y el ácido ascórbico a agua (cantidad suficiente para representar un 80% del volumen final de la formulación deseada). La mezcla se agita para disolver los sólidos y la solución resultante se ajusta al pH deseado utilizando una disolución acuosa 1M de hidróxido sódico. El agua se añade entonces para alcanzar el volumen final deseado. La sulfobutileter-beta-ciclodextrina utilizada tiene una sustitución media de sulfobutileter de 6,5 por molécula de ciclodextrina, y cada unidad de sulfobutileter estaba presente como su sal sódica.

15

EJEMPLO 1

Una formulación adecuada para administración intranasal es una formulación acuosa que comprende:

- 100 mg/g de hemisulfato de eletriptán;
 - un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina;
 - 20 un 15% en relación peso/peso de glicerol; y
 - un 0,5% en relación peso/peso de ácido ascórbico;
- con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.



26

-13-

EJEMPLO 2

Una formulación adecuada para administración intranasal es una formulación acuosa que comprende:

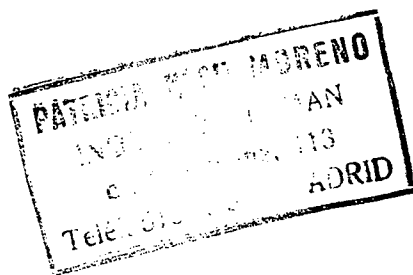
80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;

5 un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

un 0,15% en relación peso/peso de polivinilpirrolidona; y

un 0,5% en relación peso/peso de ácido ascórbico;

con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.



24

-14-

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se pueden comprobar los efectos irritantes del complejo de la presente invención en la mucosa nasal mediante el siguiente procedimiento.

Las soluciones de ensayo se preparan de la siguiente forma:

5 (1) una solución acuosa que contiene un 10% en relación peso/peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (que contiene un número medio de grupos hidroxipropilo por molécula de ciclodextrina de 0,6);

 (2) una solución acuosa que contiene un 17% en relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

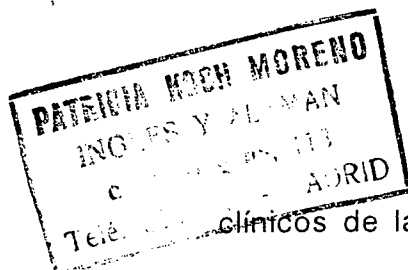
10 (3) una solución acuosa que contiene un 10% en relación peso/peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (que contiene un número medio de grupos hidroxipropilo por molécula de ciclodextrina de 0,6) y 50 mg/ml de hemisulfato de eletriptán; y

 (4) una solución acuosa que contiene un 17% en relación peso/peso de
15 sulfobutileter-beta-ciclodextrina y 50 mg/ml de hemisulfato de eletriptán.

Todas las soluciones anteriores se ajustaron a pH 4,2 +/- 0,2.

Se utilizaron ratas de Sprague-Dawley hembras para los estudios. Los animales tenían una edad de aproximadamente 7 semanas con un peso corporal medio de 199 g. Cada estudio se llevó a cabo en un grupo de 5
20 ratas.

Una solución de prueba de un volumen de 20 microlitros se instiló en el orificio izquierdo del hocico de cada rata del grupo de estudio. Las ratas en cada grupo de estudio se trataron una vez al día con la misma solución de prueba durante 7 días. Diariamente se observó la mortalidad y los signos



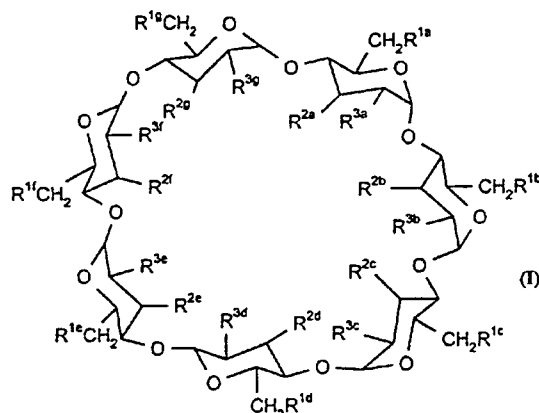
-15-

clínicos de las ratas de cada grupo de estudio. En el estudio las ratas se pesaron en los días -2, 1 y 7. En el día 8 del estudio las ratas se sacrificaron y se llevó a cabo un exámen macroscópico e histopatológico únicamente de los tejidos del tracto respiratorio en cada rata.

- 5 No se registró ninguna muerte. Los resultados mostraron que las soluciones de prueba (1), (2) y (4) no producían lesión alguna. La solución de prueba (3) indujo una hiperlasia y metaplasia mínima o suave del epitelio respiratorio y exudado luminal. Estos hallazgos se interpretaron como signos de irritación mínima o suave de los orificios nasales.
- 10 Se concluyó que la solución de prueba (4), que contenía un complejo de hemisulfato de eletriptán y la presente sulfobutileter-beta-ciclodextrina, no era irritante para la mucosa nasal cuando se administraba por vía intranasal.

REIVINDICACIONES

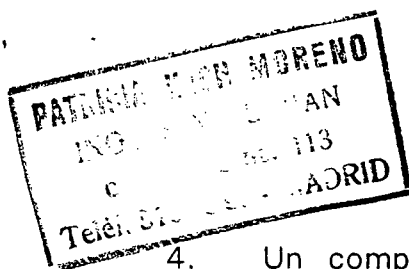
1. Un complejo de eletriptán y un derivado de ciclodextrina de fórmula (I):-



- 10 en la que
 R^{1a-g} , R^{2a-g} y R^{3a-g} representan cada uno independientemente -OH o -
 $O(CH_2)_4SO_3H$;
con la condición de que al menos uno de los R^{1a-g} representa -
 $O(CH_2)_4SO_3H$;
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un complejo 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.

- 20 3. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en que cada grupo -
 $O(CH_2)_4SO_3H$ presente en el derivado de fórmula (I) está en la forma de una
sal de metal alcalino.



Handwritten signature or initials.

-17-

4. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la relación molar de eletriptán:derivado de ciclodextrina de fórmula (I) está entre 1:1 y 10:1.
5. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que está presente hemisulfato de eletriptán.
6. Una formulación farmacéutica que incluye un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6 adaptada a una administración parenteral.
8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 adaptada a una administración intranasal.
9. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 la cual se trata de una solución en agua.
10. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 que incluye uno o más de un antioxidante, un disolvente adicional y un polímero orgánico.

29 

PATENCIA KOCH MORENO
ING. J. F. L. MAN
C. 113
Tel. 5.00.00 MADRID

-19-

de un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 23 MAY 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

[Handwritten signature]



The
Patent
Office



INVESTOR IN PEOPLE

20.
th
31

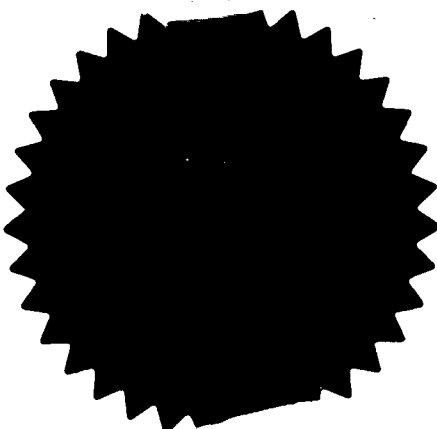
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

And Gery

Dated 16 February 2000

For official use



30JUN99 E458475-1 D01298
F01/7700 0.00 - 9915231.6

Your reference
PCS10331KSR-PROV

29 JUN 1999

9915231.6

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example, 'Trading as XYZ company', nationality or former names, for example, 'formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning

After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

The
Patent
Office

Request for grant of a Patent Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

PHARMACEUTICAL COMPLEX

1 Please give the title of the invention

2 Applicant's details

☒ First or only applicant

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country (and State of incorporation, if appropriate)
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname
Forenames

2c In all cases, please give the following details:

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM
ADP number
(if known)

6892673001 ms

2d, 2e and 2f:

If there are further applicants please provide details on a separate sheet of paper.

☒ **Second applicant (if any)**

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country (and State of incorporation, if appropriate)

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2f In all cases, please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3

An address for service in the United Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes ☒ No ☐ ➡ go to 3b



Please give details below

Agent's name

MR K.S. RUDDOCK

Agent's address

PFIZER LIMITED

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP
number

6892673001 mfb

3b:

If you have appointed an agent, all correspondence concerning your application will be sent to the agent's United Kingdom address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone
number(if available)

4 Reference number

4 Agent's or applicant's
reference number
(if applicable)

PCS10331KSR-PROV

5 Claiming an earlier application date

5 Are you claiming that this application be treated as having been filed on the date of filing of an earlier application?

Please mark correct box

Yes ☐ No ☒  go to 6



please give details below

☐ number of earlier application or patent number

 filing date

(day month year)

 and the Section of the Patents Act 1977 under which you are claiming:

Please mark correct box

15(4) (Divisional) ☐ 8(3) ☐ 12(6) ☐ 37(4) ☐

6

If you are declaring priority from a PCT Application please enter 'PCT' as the country and enter the country code (for example, GB) as part of the application number.

Please give the date in all number format, for example, 31/05/90 for 31 May 1990.

6 Declaration of priority

6 If you are declaring priority from previous application(s), please give:

Country of filing

Priority application number
(if known)

Filing date
(day,month,year)

7

The answer must be 'No' if:
 - any applicant is not an inventor
 - there is an inventor who is not an applicant, or
 - any applicant is a corporate body.

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

Please mark correct box(es)

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

Please sign here ➡

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of Inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77

Claim(s)

Description

Abstract

Drawing(s)

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Priority documents (please state how many)

Translation(s) of Priority documents (please state how many)

Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant (please state how many)

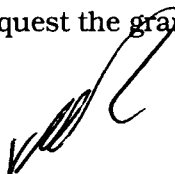
Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search

Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signed


K.S. Rudock

Date 29/06/1999

(day month year)

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

 The Comptroller
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

PHARMACEUTICAL COMPLEX

This invention relates to a complex of eletriptan and a sulphobutylether-beta-cyclodextrin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and to
5 processes for the preparation of, pharmaceutical formulations including, and the uses of, such a complex.

Eletriptan, 3-([1-methylpyrrolidin-2(R)-yl]methyl)-5-(2-phenylsulphonylethyl)-1H-indole, is disclosed in WO-A-92/06973. A preferred hydrobromide salt form of eletriptan is disclosed in WO-A-96/06842. WO-A-
10 99/01135 discloses a pharmaceutical formulation comprising eletriptan hemisulphate and caffeine.

Eletriptan is a 5HT_{1B/1D} receptor agonist and has been shown to be highly effective for the treatment of migraine. Eletriptan has also been disclosed for the treatment of hypertension, emesis, depression, anxiety, an eating disorder,
15 obesity, drug abuse, cluster headache, pain, chronic paroxysmal hemicrania and a headache associated with a vascular disorder.

In order to administer eletriptan, or a salt thereof, by the intranasal route, it is desirable that a formulation does not produce unacceptable levels of effect, such as irritancy, on the nasal mucosae. It has been found that the formulations
20 described in WO-A-99/01135 comprising eletriptan hemisulphate and caffeine are irritant on the nasal mucosae.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide a well-tolerated pharmaceutical formulation of eletriptan, or a salt thereof, that is suitable for administration by the intranasal route.

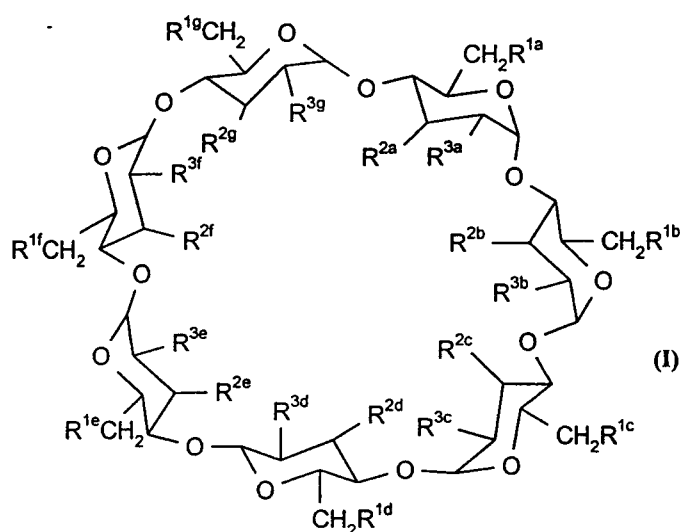
25 It is further object of this invention to provide a well-tolerated, stable, aqueous, pharmaceutical formulation containing eletriptan, or a salt thereof, that is suitable for parenteral, preferably, intranasal administration and which enables the drug to have good bioavailability and rapid onset of action.

WO-A-91/11172 and WO-A-94/02518 disclose sulphoalkyl ether
30 cyclodextrin derivatives.

WO-A-98/02186 discloses an inclusion complex of (a) an indole selective serotonin (5-HT_{1D}) agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) an unsubstituted or substituted beta- or gamma-cyclodextrin, together with pharmaceutical compositions thereof.

- 5 It has now been found that eletriptan, or a salt thereof, can form a complex with certain sulphobutylether-beta-cyclodextrin derivatives of the type disclosed in WO-A-91/11172. Although this complexation undesirably and unpredictably decreases the aqueous solubility of eletriptan, or a salt thereof, it unexpectedly and advantageously provides a complex which is well-tolerated
- 10 when administered intranasally, principally since it has a negligible irritant effect on the nasal mucosae in comparison with both the known caffeine formulations of eletriptan disclosed in WO-A-99/01135 and other cyclodextrin complexes of eletriptan.

Accordingly, the present invention provides a complex of eletriptan and a
15 cyclodextrin derivative of the formula (I):-



20 wherein

R^{1a-g} , R^{2a-g} and R^{3a-g} each independently represent $-OH$ or $-O(CH_2)_4SO_3H$; provided that at least one of R^{1a-g} represents $-O(CH_2)_4SO_3H$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of particular interest associated with the eletriptan component are acid addition and base salts thereof. Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, 5 phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts. Hydrobromide and sulphate, including hemisulphate, salts are preferred. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and 10 examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc and diethanolamine salts.

Pharmaceutically acceptable salts of particular interest associated with the cyclodextrin ring component are base salts of the $-O(CH_2)_4SO_3H$ groups, for example, alkali metal salts, such as sodium salts.

15 For a review on suitable salts see Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

A pharmaceutically acceptable salt may readily be prepared by mixing together solutions of eletriptan, the cyclodextrin or the complex, and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be 20 collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. When a salt of eletriptan and/or the cyclodextrin are/is separately prepared, these/this may then be used for the preparation of the complex.

A polymorph of eletriptan, or a salt thereof, may also be used for the purpose of the present invention.

25 Preferably, the average number of $-O(CH_2)_4SO_3H$ groups per molecule of formula (I) is in the range of from 6.1 to 6.9, for example, 6.5.

It is preferred that each $-O(CH_2)_4SO_3H$ present is in the form of an alkali metal salt (such as the sodium salt).

Preferably, the molar ratio of eletriptan:cyclodextrin derivative of the formula 30 (I) is from 1:1 to 10:1.

Preferably, eletriptan is present in the form of the hemisulphate salt.

The complex can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

- 5 For example, the complex can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications.

- Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose,
10 lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone,
hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose,
15 gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

- Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or a high molecular weight polyethylene glycol. For
20 aqueous suspensions and/or elixirs, the complex may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

- The complex can also be administered parenterally, for example,
25 intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or it may be administered by infusion techniques. It is best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions
30 should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is

readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of eletriptan will usually be from 0.001 to 0.50 mg/kg (in single or
5 divided doses).

Thus tablets or capsules containing the complex may contain from 5 to 240 mg of eletriptan, or a salt thereof, for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with
10 the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

The complex can also be administered intranasally or by inhalation and
15 is conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-
20 heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the complex, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may
25 additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the complex and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each
30 metered dose or "puff" contains from 1 to 16 mg of eletriptan for delivery to the patient.

Alternatively, the complex can be administered in the form of a suppository or pessary, or it may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The complex may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch.

- 5 For application topically to the skin, the complex can be formulated as a suitable ointment containing the complex suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, it can
- 10 be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

- The complex of the invention may be prepared from an aqueous solution
- 15 or slurry of eletriptan, or a salt thereof, and the cyclodextrin, or a salt thereof, by conventional methods. Where a solid complex is required, the solution or slurry may be dried by spray-drying or freeze-drying (lyophilisation). Alternatively, eletriptan, or a salt thereof, and the cyclodextrin, or a salt thereof, can be mixed and the powder mixture moistened with water. The mixture may then be
- 20 vigorously mixed to form a paste and dried at an elevated temperature, preferably under reduced pressure, to remove the water. The dried complex may be crushed and sieved to the desired particle size.

- The solid complex can then be formulated for administration as a pharmaceutical formulation by standard methods, for example, if an aqueous
- 25 formulation is required the complex may be dissolved with stirring in water. A further suitable excipient, diluent or carrier may be incorporated in the formulation at the blending or mixing step. Alternatively, a pharmaceutical formulation including the present complex may be prepared by mixing eletriptan, or a salt thereof, and the cyclodextrin, or a salt thereof, together with
- 30 a suitable excipient, diluent or carrier directly.

The complex can also be administered together with a prokinetic or antiemetic agent.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

- 5 Preferably, the complex is administered as a pharmaceutical formulation, most preferably, as an aqueous solution formulation.

Preferably, the pharmaceutical formulation is formulated for parenteral administration, for example, intranasal administration.

- 10 Preferably, a pharmaceutical formulation, most preferably, an aqueous pharmaceutical formulation, comprises one or more of the following excipients, diluents or carriers:

- (a) an anti-oxidant, for example, citric acid or ascorbic acid;
 - (b) a co-solvent, for example, ethanol, glycerol or a PEG200-400; and
 - (c) an organic polymer, for example, a water-soluble organic polymer such
- 15 as carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropylmethyl cellulose.

The presence of an anti-oxidant increases the stability of the formulation.

The presence of an organic polymer or co-solvent optimises the bioavailability and increases the absorption and the onset of action of eletriptan.

- 20 Preferably, the present invention provides a pharmaceutical formulation, preferably an aqueous pharmaceutical formulation, including from 10 to 150 mg/g of eletriptan or a salt thereof (preferably the hemisulphate), and from 10 to 30% weight/weight of the sulphobutylether-beta-cyclodextrin.

- 25 Preferably, up to and including 1% weight/weight of an anti-oxidant such as citric acid or ascorbic acid can be present.

Preferably, up to and including 20% weight/weight of a co-solvent such as ethanol, glycerol or a PEG200-400, preferably glycerol, can be present.

- 30 Preferably, up to and including 0.5% weight/weight of an organic polymer such as a water soluble polymer, for example carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropylmethyl cellulose, preferably carboxymethylcellulose or polyvinylpyrrolidone, can be present.

Preferably, from 10 to 150mg/g of eletriptan hemisulphate is present.

Preferably, from 20 to 110mg/g of eletriptan hemisulphate is present.

Preferably, from 50 to 100mg/g of eletriptan hemisulphate is present.

5 Preferably, from 10 to 30% weight/weight of the sulphobutylether-beta-cyclodextrin is present.

Preferably, from 15 to 25% weight/weight of the sulphobutylether-beta-cyclodextrin is present.

Preferably, from 0.10 to 1.0% weight/weight of ascorbic acid is present.

Preferably, from 0.25 to 0.80% weight/weight of ascorbic acid is present.

10 Preferably, from 0.30 to 0.60% weight/weight of ascorbic acid is present.

Preferably, from 5.0 to 30.0% weight/weight of glycerol is present.

Preferably, from 10.0 to 25.0% weight/weight of glycerol is present.

Preferably, from 10.0 to 20.0% weight/weight of glycerol is present.

15 Preferably, from 0.05 to 0.5% weight/weight of carboxymethylcellulose or polyvinylpyrrolidone is present.

Preferably, from 0.1 to 0.2% weight/weight of carboxymethylcellulose or polyvinylpyrrolidone is present.

Preferably, an aqueous pharmaceutical formulation is adjusted to a pH of from 4.0 to 9.0.

20 Preferably, an aqueous pharmaceutical formulation is adjusted to a pH of from 4.0 to 7.0.

Preferably, an aqueous pharmaceutical formulation is adjusted to a pH of from 4.0 to 5.0.

25 The following Examples 1 and 2 illustrate the preparation of aqueous pharmaceutical formulations including the complex of the present invention.

The formulations were prepared by the addition of eletriptan hemisulphate, the sulphobutylether-beta-cyclodextrin, glycerol or polyvinyl pyrrolidone, and ascorbic acid, to water (sufficient quantity to represent 80% of the final volume of the required formulation). The mixture was stirred to dissolve the solids and

30 the resulting solution adjusted to the required pH using 1M aqueous sodium hydroxide solution. Water was then added to achieve the final volume required.

The sulphobutylether-beta-cyclodextrin used has an average sulphobutylether substitution of 6.5 per cyclodextrin molecule, and each sulphobutylether unit was present as its sodium salt.

EXAMPLE 1

A formulation suitable for intranasal administration is an aqueous formulation comprising:

- 5 100mg/g of eletriptan hemisulphate;
 - 20% weight/weight of the sulphobutylether-beta-cyclodextrin;
 - 15% weight/weight of glycerol; and
 - 0.5% weight/weight of ascorbic acid:
- with the formulation adjusted to from pH 4.0 to 5.0, preferably about pH 4.5,
- 10 using aqueous sodium hydroxide solution.

EXAMPLE 2

- A formulation suitable for intranasal administration is an aqueous formulation
- 15 comprising:
- 80mg/g of eletriptan hemisulphate;
 - 20% weight/weight of the sulphobutylether-beta-cyclodextrin;
 - 0.15% weight/weight of polyvinylpyrrolidone; and
 - 0.5% weight /weight ascorbic acid:
- 20 with the composition adjusted to from pH 4.0 to 5.0, preferably about pH 4.5,
- using aqueous sodium hydroxide solution.

BIOLOGICAL ACTIVITY

The complex of the present invention may be tested for irritant effects on the nasal mucosae by the following method.

5 Test solutions were prepared as follows:

(1) an aqueous solution containing 10% wt/wt hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (containing an average number of hydroxypropyl groups per molecule of cyclodextrin of 0.6);

(2) an aqueous solution containing 17% wt/wt of the present
10 sulphobutylether-beta-cyclodextrin;

(3) an aqueous solution containing 10% wt/wt hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (containing an average number of hydroxypropyl groups per molecule of cyclodextrin of 0.6) and 50mg/ml of eletriptan hemisulphate; and

(4) an aqueous solution containing 17% wt/wt of the present
15 sulphobutylether-beta-cyclodextrin and 50mg/ml of eletriptan hemisulphate.

All the above solutions were adjusted to pH 4.2 +/- 0.2.

Female Sprague-Dawley rats were used for the studies. The animals were about 7 weeks old with a mean body weight of 199g. Each study was performed on a group of five rats.

20 A 20 microlitre volume of the test solution was instilled into the left nostril of each rat in the study group. The rats in each group were treated once daily with the same test solution for 7 days. The rats in each study group were observed daily for mortality and clinical signs. They were weighed on study days -2, 1 and 7. On study day 8 the rats were sacrificed and macroscopic and
25 histopathological examinations were carried out on the tissues of the respiratory tract only of each rat.

No deaths were recorded. The results showed that test solutions (1), (2) and (4) did not produce any lesions. Test solution (3) induced minimal to mild hyperplasia and metaplasia of the respiratory epithelium and luminal exudate.

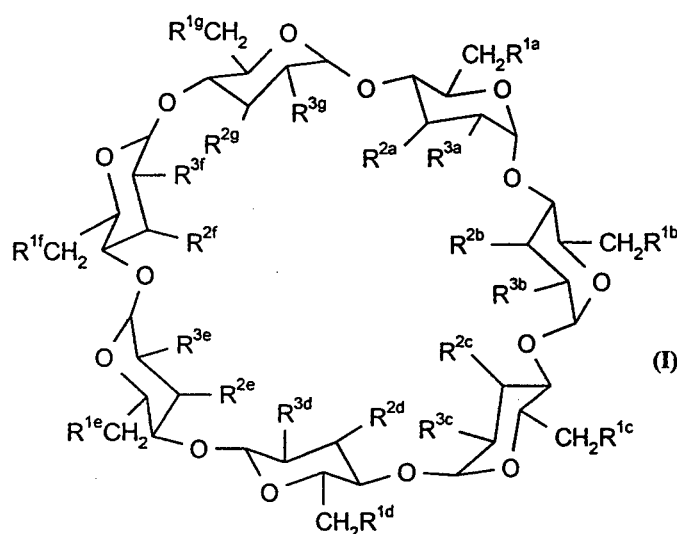
30 These findings were interpreted as signs of minimal to mild irritation of the nasal turbinates.

It was concluded that test solution (4), containing a complex of eletriptan hemisulphate and the present sulphobutylether-beta-cyclodextrin, was non-irritant on the nasal mucosae when administered by the intranasal route.

CLAIMS

1. A complex of eletriptan and a cyclodextrin derivative of formula (I):-

5



wherein

R^{1a-g} , R^{2a-g} and R^{3a-g} each independently represent $-OH$ or $-O(CH_2)_4SO_3H$;
provided that at least one of R^{1a-g} represents $-O(CH_2)_4SO_3H$;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

15

20

2. A complex as claimed in claim 1, wherein the average number of $-O(CH_2)_4SO_3H$ groups per molecule of the derivative of the formula (I) is in the range of from 6.1 to 6.9.
3. A complex as claimed in claim 1 or claim 2 wherein each $-O(CH_2)_4SO_3H$ group present in the derivative of the formula (I) is in the form of an alkali metal salt.
4. A complex as claimed in any one of the preceding claims wherein the molar ratio of eletriptan:cyclodextrin derivative of the formula (I) is from 1:1 to 10:1.

5. A complex as claimed in any one of the preceding claims wherein eletriptan hemisulphate is present.
6. A pharmaceutical formulation including a complex as claimed in any one of the preceding claims and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
7. A formulation as claimed in claim 6 which is adapted for parenteral administration.
8. A formulation as claimed in claim 7 which is adapted for intranasal administration.
9. A formulation as claimed in any one claims 6 to 8 which is a solution in water.
10. A formulation as claimed in any one of claims 6 to 9 including one or more of an anti-oxidant, a co-solvent and an organic polymer.
11. A complex as claimed in any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable formulation thereof as claimed in any one of claims 6 to 10 for use as a medicament.
12. The use of a complex as claimed in any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable formulation thereof as claimed in any one of claims 6 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease for which a 5HT_{1B/1D} receptor agonist is indicated.
13. The use of a complex as claimed in any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable formulation thereof as claimed in any one of

41 Z

claims 6 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of migraine.

14. A method of treatment of a mammal to treat a disease for which a 5HT_{1B/1D} receptor agonist is indicated including treating said mammal with an effective amount of a complex as claimed in any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable formulation thereof as claimed in any one of claims 6 to 10.
- 10 15. A method of treatment of a mammal to treat migraine including treating said mammal with an effective amount of a complex as claimed in any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable formulation thereof as claimed in any one of claims 6 to 10.

42 8

PCS10331AKSR

-1-

COMPLEJO FARMACÉUTICO

La invención se refiere a un complejo de eletriptán y a una sulfobutileter-beta-ciclodextrina, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a 5 procedimientos para la preparación de tal complejo, incluyendo formulaciones farmacéuticas y usos del mismo.

El eletriptán, 3-([1-metilpirrolidin-2(R)-il-metil)-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol, se describe en el documento WO-A-92/06973. Una forma de sal bromohidrato preferida de 10 eletriptán se describe en el documento WO-A-96/06842. El documento WO-A-99/01135 describe una formulación farmacéutica que comprende hemisulfato de eletriptán y cafeína. El documento WO-A-00/06161 describe el uso de eletriptán para la prevención de la migraña recurrente.

15 El eletriptán es un agonista del receptor $5HT_{1B/1D}$ y se ha demostrado altamente eficaz para el tratamiento de la migraña y la prevención de la migraña recurrente. El eletriptán se ha descrito también para el tratamiento de hipertensión, emesis, depresión, ansiedad, trastornos alimenticios, 20 obesidad, dependencia de drogas, cefalea en racimos, dolor, hemicrania paroxismal crónica y cefalea asociada con un trastorno vascular.

Con el fin de administrar eletriptán, o una sal del mismo, por vía intranasal, es deseable que la formulación no 25 produzca niveles no aceptables de efectos tales como

irritación en la mucosa nasal. Se ha encontrado que las formulaciones descritas en el documento WO-A-99/01135 que comprenden hemisulfato de eletriptán y cafeína son irritantes para la mucosa nasal.

5 De acuerdo con lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de eletriptán o una sal del mismo, que sea tolerable, que sea adecuada para la administración por vía intranasal.

Un objeto adicional de la presente invención es
10 proporcionar una composición farmacéutica que contenga eletriptán, o una sal del mismo, tolerable, estable y acuosa que sea adecuada para administración parenteral, preferiblemente intranasal y que permita al fármaco presentar una buena biodisponibilidad y un comienzo de acción rápido.

15 Los documentos WO-A-91/11172 y WO-A-94/02518 describen derivados de sulfoalquil éter ciclodextrinas.

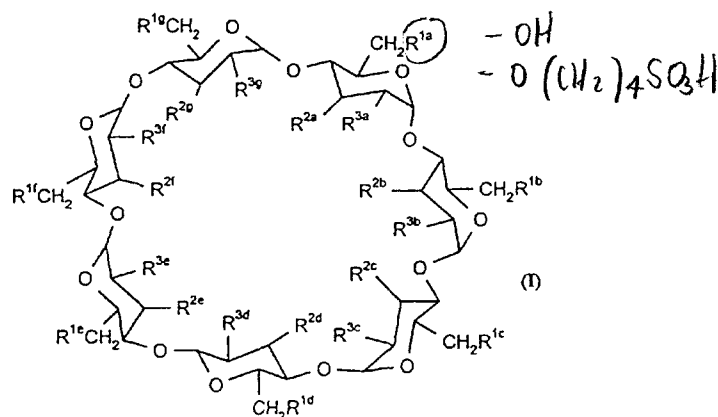
El documento WO-A-98/02186 describe un complejo de inclusión de (a) un indol agonista (5-HT_{1D}) de serotonina selectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
20 (b) una beta- o gamma-ciclodextrina sustituida o no sustituida, junto con composiciones farmacéuticas de los mismos.

Se ha encontrado ahora que el eletriptán, o sus sales, puede formar un complejo con ciertos derivados de
25 sulfobutileter-beta-ciclodextrina del tipo descrito en el

documento WO-A-91/11172. Aunque esta complejación disminuye de forma no deseada e impredecible la solubilidad acuosa del eletriptán, o una sal del mismo, proporciona inesperada y ventajosamente un complejo que es bien tolerado cuando se
 5 administra intranasalmente, principalmente debido a que
presenta un efecto irritante mínimo en al mucosa nasal en
comparación con las formulaciones conocidas de cafeína de
eletriptán descritas en el documento WO-A-99/01135 y otros
complejos de ciclodextrina del eletriptán.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un complejo de eletriptán y un derivado de ciclodextrina de fórmula (I):

15



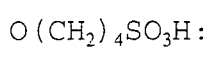
20

en la que

R^{1a-g} , R^{2a-g} y R^{3a-g} representan cada uno independientemente -OH o
 -O(CH₂)₄SO₃H;

25 con la condición de que al menos uno de los R^{1a-g} representa -

45 \$



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de especial interés asociadas con el componente eletriptán son sales de
5 adición de ácidos y sales de base del mismo. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, ejemplos son las sales clorhidrato, bromihidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, maleato, fumarato,
10 lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanoatosulfato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Se prefieren las sales bromhidrato y sulfato, incluyendo las hemisulfato. Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman
15 sales no tóxicas y ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc y dietanolamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de interés especial asociadas con el componente de anillo de ciclodextrina son sales de base de los grupos $-O(CH_2)_4SO_3H$,
20 por ejemplo, las sales de metal alcalino, tales como las sales de sodio.

Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci. 66, 1-19, 1977.

Una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse
25 fácilmente mediante la mezcla de disoluciones de eletriptán,

la ciclodextrina o el complejo, y el ácido o base deseado, según sea lo apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. Cuando la sal de eletriptán y/o la ciclodextrina se prepara/n separadamente, esta/s pueden utilizarse para la preparación del complejo.

Puede utilizarse también un polimorfo de eletriptán, o una sal del mismo, para la finalidad de la presente invención.

10 Preferiblemente, la cantidad media de grupos $-O(CH_2)_4SO_3H$ por molécula de fórmula (I) está en el intervalo de 6,1 a 6,9, por ejemplo, 6,5 o aproximadamente 6,5.

Se prefiere que cada grupo $-O(CH_2)_4SO_3H$ presente esté en la forma de una sal de metal alcalino (tal como la sal de sodio).

Preferiblemente, la relación molar de eletriptán:derivado de ciclodextrina de fórmula (I) está entre 1:1 y 15:1, más preferiblemente entre 1:1 y 10:1.

Preferiblemente, el eletriptán se presenta en la forma de sal hemisulfato.

El complejo se puede administrar solo pero generalmente se administra en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, seleccionado de acuerdo con la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

47 5

-6-

Por ejemplo, el complejo puede administrarse oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de pastillas, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener aromas o agentes colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, sostenida, pulsátil o controlada.

Los mencionados comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de sodio, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y ciertos complejos de silicatos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. De forma adicional, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de tipo similar pueden emplearse también como cargas sólidas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este aspecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche, o un polietilenglicol de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el complejo puede combinarse con diferentes edulcorantes o agentes aromatizantes, colorantes

o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

El complejo puede también administrarse parenteralmente, 5 por ejemplo, de forma intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecalmente, intraventricularmente, intrasternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o de forma subcutánea, o puede administrarse por técnicas de infusión. Es mejor utilizarla en forma de una solución acuosa 10 estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberán tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones 15 parenterales adecuadas en condiciones estériles se consigue fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de eletriptán será 20 normalmente de 0,001 a 0,50 mg/kg (en una única dosis o en varias dosis).

De esta forma los comprimidos o cápsulas que contengan el complejo pueden contener de 5 a 240 mg de eletriptán, o una sal del mismo, para administración única o dos o más de 25 una vez, como sea apropiado. El facultativo, en cualquier

49 8

caso, determinará la dosificación concreta que sea la más adecuada para cualquier paciente determinado y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las anteriores dosificaciones son ejemplificantes del caso medio.

5 Por supuesto, pueden darse ejemplos particulares donde se requieran intervalos de dosificación menores o mayores y ello está dentro del alcance de la presente invención.

El complejo puede también administrarse intranasalmente o mediante inhalación y se administra convenientemente en una
10 única dosis o en multi-dosis en una forma de presentación en polvo de inhalación seco o como un pulverizador de aerosol en un contenedor presurizado, bomba, atomizador, pulverizador o nebulizador, con o sin la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano,
15 triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [nombre comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [nombre comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de
20 dosis puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad deseada. El contenedor presurizado, bomba, atomizador, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del complejo, por ejemplo, utilizando una mezcla de etanol y propelente como disolvente,
25 el cual puede contener además un lubricante, por ejemplo

trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos de gelatina, por ejemplo) para el uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del complejo y un polvo base adecuado tal como lactosa
5 o almidón.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se preparan preferiblemente de tal forma que cada dosis o "soplo" contiene entre 1 y 16 mg de eletriptán para la liberación en el paciente.

10 De forma alternativa, el complejo puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o puede aplicarse tópicamente en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo. El complejo puede también administrarse transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche
15 en la piel.

Para la aplicación tópica en la piel, el complejo puede formularse como un ungüento adecuado que contenga el complejo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de las siguientes sustancias: aceite mineral, vaselina
20 líquida, vaselina blanca, polietilenglicol, combinación de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, se puede formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de una o más de las siguientes sustancias: aceite
25 mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol,

51 / 10

-10-

parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El complejo de la invención puede prepararse a partir
5 de un solución o suspensión acuosa de eletriptán, o sales del mismo, y de la ciclodextrina, o sales de la misma, por procedimientos convencionales. Cuando se requiera un complejo sólido, la solución o la suspensión puede secarse por aspersión o por secado por congelación (liofilización). De
10 forma alternativa, el eletriptán, o una sal del mismo, y la ciclodextrina, o una sal de la misma, pueden mezclarse y la mezcla pulverulenta humedecerse con agua. La mezcla puede agitarse luego vigorosamente para formar una pasta y secarse a temperatura elevada, preferiblemente a presión reducida,
15 para eliminar el agua. El complejo seco puede triturarse y tamizarse hasta el tamaño de partícula deseado.

Luego puede formularse el complejo sólido para administración como una formulación farmacéutica mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, si se necesita
20 una formulación acuosa el complejo puede disolverse con agitación en agua. Puede incorporarse un excipiente, diluyente o vehículo adecuado a la formulación en la etapa de mezcla o combinación. Alternativamente puede prepararse una formulación farmacéutica que incluya el presente complejo
25 mediante la mezcla directa de eletriptán, o una sal del

mismo, y de la ciclodextrina, o una sal de la misma, junto con un excipiente, diluyente o vehículo adecuado.

El complejo puede también administrarse junto con un agente procinético (por ejemplo metoclopramida) o un agente
5 antiemético.

También puede apreciarse que todas las referencias del presente documento referidas al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Preferiblemente, el complejo se administra como una
10 formulación farmacéutica, más preferiblemente como una formulación en solución acuosa.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica se formula para administración parenteral, por ejemplo, administración intranasal.

15 Preferiblemente, una formulación farmacéutica, más preferiblemente, una formulación farmacéutica acuosa, comprende uno o más de los siguientes excipientes, diluyentes o vehículos:

a) un antioxidante, por ejemplo, ácido cítrico o ácido
20 ascórbico.

(b) un disolvente adicional, por ejemplo, etanol, glicerol, o un PEG200-400; y

(c) un polímero orgánico, por ejemplo, un polímero orgánico soluble en agua tal como carboximetilcelulosa,
25 polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa.

La presencia de un antioxidante aumenta la estabilidad de la formulación.

La presencia de un polímero orgánico o un disolvente adicional optimiza la biodisponibilidad e incrementa la absorción y el comienzo de acción del eletriptán.

Preferiblemente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica, preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa, que incluye de 10 a 150 mg/g de eletriptán o una sal del mismo (preferiblemente el hemisulfato), y de un 10 a un 30% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente, puede incluir hasta un 1% en relación peso/peso de un antioxidante tal como el ácido cítrico o el ácido ascórbico.

Preferiblemente, puede incluir hasta un 30% en relación peso/peso de un disolvente adicional tal como etanol, glicerol o un PEG200-400, preferiblemente glicerol.

Preferiblemente, puede incluir hasta un 0,5% en relación peso/peso de un polímero orgánico tal como un polímero soluble en agua, por ejemplo carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Preferiblemente están presentes de 10 a 150 mg/g de hemisulfato de eletriptán.

Preferiblemente están presentes de 20 a 110 mg/g de

hemisulfato de eletriptán.

Preferiblemente están presentes de 50 a 120 mg/g de hemisulfato de eletriptán.

Preferiblemente está presente de un 10 a un 30% en
5 relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente está presente de un 15 a un 25% en relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

Preferiblemente está presente de un 0,10 a un 1,0% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

10 Preferiblemente está presente de un 0,25 a un 0,80% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

Preferiblemente está presente de un 0,30 a un 0,60% en relación peso/peso de ácido ascórbico.

Preferiblemente está presente de un 5,0 a un 30,0% en
15 relación peso/peso de glicerol.

Preferiblemente está presente de un 10,0 a un 25,0% en relación peso/peso de glicerol.

Preferiblemente está presente de un 10,0 a un 20,0% en relación peso/peso de glicerol.

20 Preferiblemente está presente de un 0,05 a un 0,5% en relación peso/peso de carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Preferiblemente está presente de un 0,05 a un 0,2%, más preferiblemente de un 0,1 a un 0,2% en relación peso/peso de
25 carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

SS 2

-14-

Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH entre 4,0 y 9,0.

Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH entre 4,0 y 7,0.

5 Preferiblemente una formulación farmacéutica acuosa se ajusta a un pH entre 4,0 y 5,0.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas acuosas que incluyen el complejo de la presente invención. Las formulaciones se preparan
10 mediante la adición de hemisulfato de eletriptán, la sulfobutileter-beta-ciclodextrina, glicerol o polivinilpirrolidona, y el ácido ascórbico a agua (cantidad suficiente para representar un 80% del volumen final de la formulación deseada). La mezcla se agita para disolver los
15 sólidos y la solución resultante se ajusta al pH deseado utilizando una disolución acuosa 1M de hidróxido sódico. El agua se añade entonces para alcanzar el volumen final deseado. La sulfobutileter-beta-ciclodextrina utilizada tiene una sustitución media de sulfobutileter de 6,5 por molécula
20 de ciclodextrina, y cada unidad de sulfobutileter estaba presente como su sal sódica.

EJEMPLO 1

Una formulación adecuada para administración intranasal
25 es una formulación acuosa que comprende:

56 15

-15-

100 mg/g de hemisulfato de eletriptán;

un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

un 15% en relación peso/peso de glicerol; y

5 un 0,5% en relación peso/peso de ácido ascórbico;

con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.

10 EJEMPLO 2

Una formulación adecuada para administración intranasal es una formulación acuosa que comprende:

80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;

un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-
15 ciclodextrina;

un 0,15% en relación peso/peso de polivinilpirrolidona; y

un 0,5% en relación peso/peso de ácido ascórbico;

con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando

20 una disolución acuosa de hidróxido sódico.

EJEMPLO 3

Una formulación adecuada para administración intranasal es una formulación acuosa que comprende:

25 80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;

57 7

-16-

un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

un 20% en relación peso/peso de glicerol; y

un 0,7% en relación peso/peso de ácido ascórbico;

5 con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.

EJEMPLO 4

10 Una formulación adecuada para administración intranasal es una formulación acuosa que comprende:

80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;

un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

15 un 0,10% en relación peso/peso de polivinilpirrolidona; y

un 0,7% en relación peso/peso de ácido ascórbico;

con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.

58 8

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se pueden comprobar los efectos irritantes del complejo de la presente invención en la mucosa nasal mediante el siguiente procedimiento.

5 Las soluciones de ensayo se preparan de la siguiente forma:

(1) una solución acuosa que contiene un 10% en relación peso/peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (que contiene un número medio de grupos hidroxipropilo por molécula de
10 ciclodextrina de 0,6);

(2) una solución acuosa que contiene un 17% en relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina;

(3) una solución acuosa que contiene un 10% en relación peso/peso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (que contiene
15 un número medio de grupos hidroxipropilo por molécula de ciclodextrina de 0,6) y 50 mg/ml de hemisulfato de eletriptán; y

(4) una solución acuosa que contiene un 17% en relación peso/peso de sulfobutileter-beta-ciclodextrina y 50 mg/ml de
20 hemisulfato de eletriptán.

Todas las soluciones anteriores se ajustaron a pH 4,2 +/- 0,2.

Se utilizaron ratas de Sprague-Dawley hembras para los estudios. Los animales tenían una edad de aproximadamente 7
25 semanas con un peso corporal medio de 199 g. Cada estudio se

llevó a cabo en un grupo de 5 ratas.

Una solución de prueba de un volumen de 20 microlitros se instiló en el orificio izquierdo del hocico de cada rata del grupo de estudio. Las ratas en cada grupo de estudio se
5 trataron una vez al día con la misma solución de prueba durante 7 días. Diariamente se observó la mortalidad y los signos clínicos de las ratas de cada grupo de estudio. En el estudio las ratas se pesaron en los días -2, 1 y 7. En el día 8 del estudio las ratas se sacrificaron y se llevó a cabo un
10 exámen macroscópico e histopatológico únicamente de los tejidos del tracto respiratorio en cada rata.

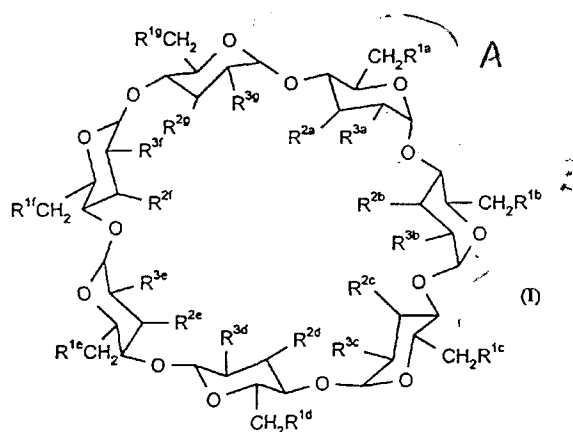
No se registró ninguna muerte. Los resultados mostraron que las soluciones de prueba (1), (2) y (4) no producían lesión alguna. La solución de prueba (3) indujo una
15 hiperlasia y metaplasia mínima o suave del epitelio respiratorio y exudado luminal. Estos hallazgos se interpretaron como signos de irritación mínima o suave de los orificios nasales.

Se concluyó que la solución de prueba (4), que contenía
20 un complejo de hemisulfato de eletriptán y la presente sulfobutileter-beta-ciclodextrina, no era irritante para la mucosa nasal cuando se administraba por vía intranasal.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de eletriptán y un derivado de ciclodextrina de fórmula (I) :-



*sulfobutyl ether-β
cyclodextrine
+
eletriptan.*

gentamicin

- en la que
R^{1a-g}, R^{2a-g} y R^{3a-g} representan cada uno independientemente -
OH o -O(CH₂)₄SO₃H;
con la condición de que al menos uno de los R^{1a-g}
representa -O(CH₂)₄SO₃H:
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el
que el número medio de grupos -O(CH₂)₄SO₃H por molécula del
derivado de fórmula (I) está dentro del intervalo de 6,1 a
6,9.

3. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en que cada grupo $-O(CH_2)_4SO_3H$ presente en el derivado de fórmula (I) está en la forma de una sal de metal alcalino.

5 4. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la relación molar de eletriptán:derivado de ciclodextrina de fórmula (I) está entre 1:1 y 15:1.

10

5. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la relación molar de eletriptán:derivado de ciclodextrina de fórmula (I) está entre 1:1 y 10:1.

15 6. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el eletriptán se presenta en forma de su sal hemisulfato.

mas sulfato?

adaron

20 7. Una formulación farmacéutica que incluye un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 en la que está presente de 50 a 120 mg/g de hemisulfato de

eletriptán.

9. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 en la que está presente de un 15 a un 25% en relación
5 peso/peso de la sulfobutileter-beta-ciclodextrina.

10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7, 8 ó 9 que incluye uno o más de un antioxidante, un disolvente adicional y un polímero orgánico.

10

11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 10 en la que el antioxidante es ácido ascórbico.

12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 11 en
15 la que está presente entre un 0,25 y un 0,80% en relación peso/peso ^{de} ácido ascórbico.

13. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en la que el disolvente adicional
20 es glicerol.

14. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 13 en la que está presente entre un 10,0 y un 25,0% en relación peso/peso de glicerol.

25

15. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en la que el polímero orgánico es carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona/

5 16. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 15 en la que está presente entre un 0,05 y un 0,20% en relación peso/peso carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

17. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 7 a 16 que está en forma de una solución acuosa.

18. Una formulación acuosa de acuerdo con la reivindicación 17 que presenta un pH de entre 4,0 y 5,0.

15

19. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18 adaptada a una administración parenteral.

20 20. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18 adaptada a una administración intranasal.

21. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las
25 reivindicaciones 7 a 18 adaptada para inhalación.

22. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 que se trata de una solución acuosa que comprende:
80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;
un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-
5 ciclodextrina tal como se define en la reivindicación 1 que presenta una sustitución promedio de sulfobutileter de 6,5 por molécula de ciclodextrina, con cada unidad de sulfobutileter presente en su forma de sal sódica;
un 20% en relación peso/peso de glicerol; y
10 un 0,7% en relación peso/peso de ácido ascórbico;
con la formulación ajustada a pH de 4,0 a 5,0,
[preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5,] utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.
- 15 23. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 que se trata de una solución acuosa que comprende:
80 mg/g de hemisulfato de eletriptán;
un 20% en relación peso/peso de la sulfobutileter-beta-
ciclodextrina tal como se define en la reivindicación 1 que
20 presenta una sustitución promedio de sulfobutileter de 6,5 por molécula de ciclodextrina, con cada unidad de sulfobutileter presente en su forma de sal sódica;
un 0,10% en relación peso/peso de polivinilpirrolidona; y
un 0,7% en relación peso/peso de ácido ascórbico;
25 con la formulación ajustada a un pH de 4,0 a 5,0,

65 8

preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,5, utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico.

24 Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 23 para su uso como un medicamento.

25 El uso de un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 23 para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicada un agonista del receptor $5HT_{1B/1D}$.

15

26. El uso de un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 23 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la migraña o la prevención de la migraña recurrente.

27 ^{cf} Un procedimiento para el tratamiento de un mamífero para tratar una enfermedad para la que está indicada un agonista del receptor $5HT_{1B/1D}$ que incluye tratar al mencionado mamífero

66 8

-25-

con una cantidad efectiva de un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 23.

5

Of

28. Un procedimiento para el tratamiento de un mamífero para tratar la migraña o para prevenir la migraña recurrente que incluye tratar al mencionado mamífero con una cantidad efectiva de un complejo de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 6 o una formulación farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 23.

Of

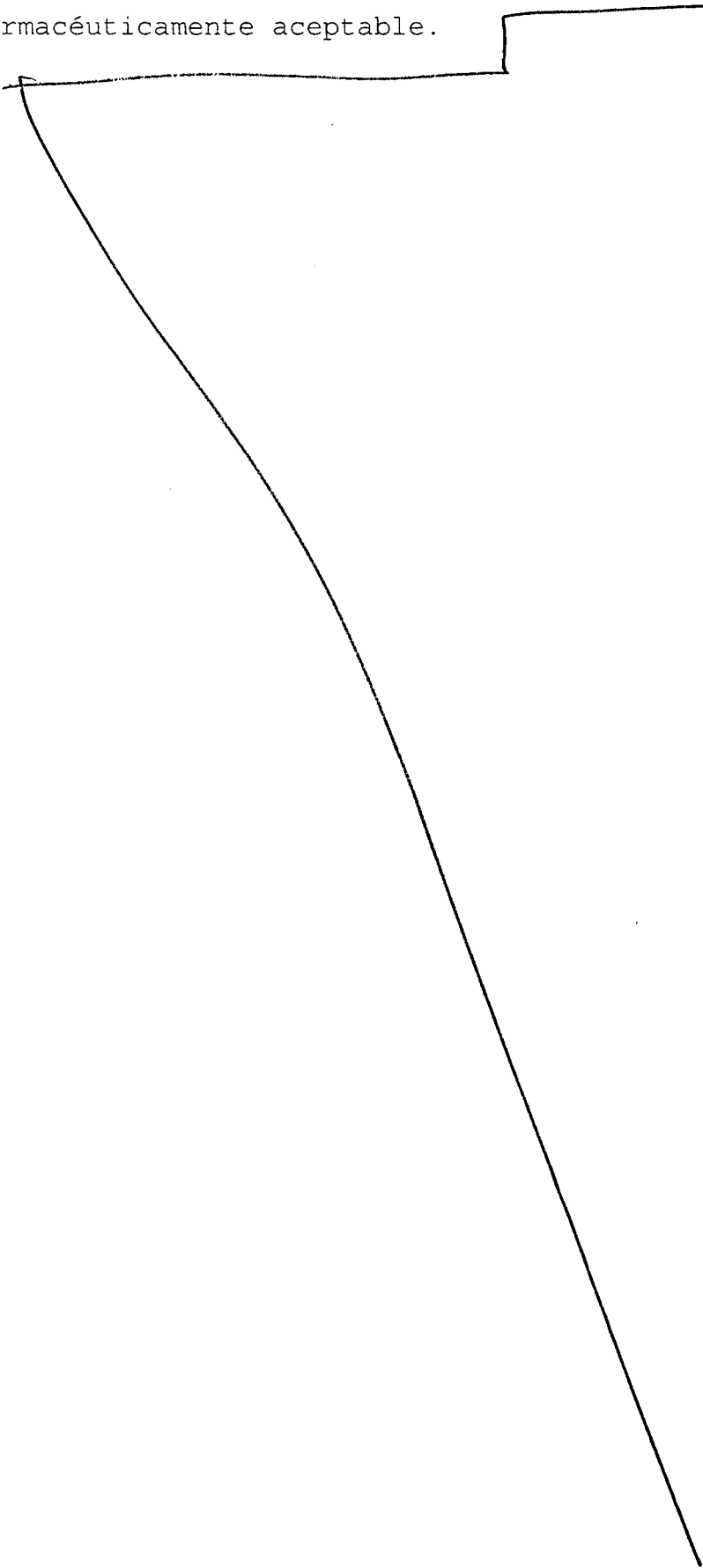
29. Un procedimiento para la preparación de un complejo como
15 el definido en la reivindicación 1 que comprende la combinación de eletriptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un derivado de ciclodextrina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 30. Un procedimiento para la preparación de una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende la combinación de (i) un complejo como el definido en la reivindicación 1, o (ii) eletriptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el derivado de
25 ciclodextrina, o una sal farmacéuticamente aceptable del

67 / 6

-26-

mismo, con un excipiente, diluyente o vehículo
farmacéuticamente aceptable.



-27-

RESUMEN

Esta invención se refiere a un complejo de eletriptán y a sulfobutileter-beta-ciclodextrina, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a 5 procedimientos para la preparación de tal complejo, incluyendo formulaciones farmacéuticas y usos del mismo.

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.
(22) FECHA DE PRESENTACION:	(71) SOLICITANTE : PFIZER INC.
(30) PRIORIDAD:	
(31) No. DE SOLICITUD : 9915231.6	(72) INVENTOR/ES : ANNE BILLOTTE.
(32) FECHA DE PRESENTACION : 29-06-98	
(33) PAIS : UK	(74) APODERADO : CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : COMPLEJO FARMACEUTICO.

(57) RESUMEN :

Esta invención se refiere a un complejo de eletriptán y a sulfobutileter-beta-ciclodextrina, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a procedimientos para la preparación de tal complejo, incluyendo formulaciones farmacéuticas y usos del mismo.

70 82



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039185 00000000 Folios: 71
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:00:55
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 42 []
- Reivindicaciones 60 []
- Resumen 68 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

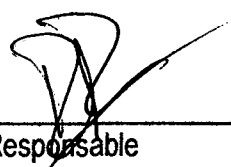
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-CD Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

73
71

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-39185

Fecha: 29 de mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde 26 de julio de 1993,
del folio 72.160 al folio 72.165 del
libro de Protocolo NO 240, obra el poder
NO 14.575 conferido por PFIZER INC.

domiciliado(a) en New York, New York. E.U.A.

RAISBECK y/o ROBERT B.
RAISBECK y/o ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir Si

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

1000-05-30
430

EXPEDIENTE 00-39185

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de enero del 2000).
- SI [X] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURIDICAS: Luego de revisar el protocolo No. 14575 que reposa en esta Superintendencia, se encontró que la sociedad PFIZER INC. confirió poder a los doctores James W.F. Raisbeck y/o Robert B. Raisbeck y/o alvaro Correa Ordoñez, pero no al doctor Carlos R. Olarte, quien aparece como apoderado dentro de la solicitud. Tampoco fue allegada la sustitución que lo acredite como apoderado sustituto.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación nº00-39185

2001-07-08
430

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1124

IPC: A61K31/40

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 08 de julio de 2000.

202012

2000-07-10
370

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1124

Radicación n° 00-39185

IPC: A61K 31/40

- -El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo los cuales se refieren a una composición que contiene sulfobutileter- β - ciclodextrina y eletriptán.
- -Las reivindicaciones 6, 8, 22, 23 no están claras porque no se refieren a la sal de hemisulfato de eletriptán, para que quede clara se debe colocar la fórmula química de dicha sal, por que el termino hemi=medio, entonces significaría medio sulfato, el termino no es claro para una sal de este compuesto.
- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal, junto con las tarjetas para los archivos temático y propietarios, extracto para publicación debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 10 de julio de 2000.

75
2000-08-03
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39185

AUTO 1932

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el articulo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

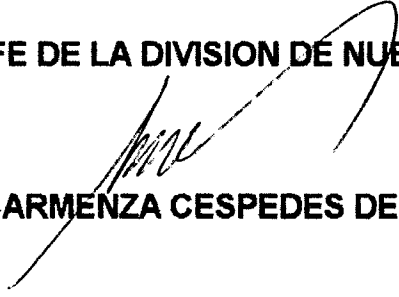
ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

11 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 03 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022