

Q.F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-73023

54. TÍTULO CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS PARA
LOGRAR UNA FORMULACION DE DOSIS MULTIPLES
USANDO CICLODEXTRINAS B PARA FORMAS DE
DOSIFICACION LIQUIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 47/00

71. SOLICITANTE Pfizer products inc.

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340
E.A.U.

74. APODERADO Carlos R. OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C., Julio 26 de 2006.

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073023- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:44:46 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE VII
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Fotos: 187

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

30-08-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000100

Fecha Enero 17, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/082416

Fecha Septiembre 9, 2005

6

Título (54) **CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS PARA LOGRAR UNA
FORMULACION DE DOSIS MULTIPLES USANDO CICLODEXTRINAS B PARA
FORMAS DE DOSIFICACION LIQUIDAS.**

Clasificación Internacional (51) **A61K 47/00**

Prioridad
SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/540.897

9

Comprobante de pago No. 06 - 53.021

Fecha Julio 12, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744 Adjunto copia simple.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000100

ROGER CHRISTOPHER ADAMI
 Eatern Point Road,
 Groton, Connecticut 06340
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

FREDERICK DAVID
 Ramsgate Road,
 Sándwich, Kent, CT13 9NJ
 Reino Unido
 Nacionalidad: Francesa

JULIA ANN WOOD
 Eatern Point Road,
 Groton, Connecticut 06340
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53.021
FECHA : JULIO 12 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073023- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:44:46 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE VII
Evs: 379 FASENACIONAL II
Act 411 PRESENTACION
Folios 167

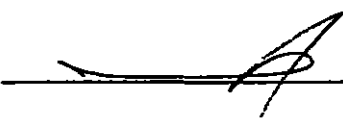
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833071	12/07/2006	2,778,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

REC: E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ralsbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C.P.C.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS AYALA IGLESAS
C. C. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE ABOGADOS 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRANSDUCTOR PÚBLICO DE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ (CONDOMINIO EL GUAYO) 20052
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

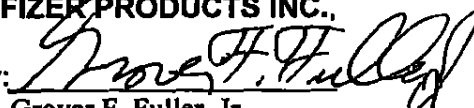
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss:

467518

Form 10

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Arthur Z. Kellian
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

17c
17c PAID \$3.00

MIV 11 2 2005

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

I That

I Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document

suscribió el documento que antecede

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

4 Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima

NOTARY PUBLIC (Signature)

Susan Z. Kilian



SUSAN Z. KILIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York,
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan Z. Kilian

11
12

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS PARA LOGRAR UNA FORMULACIÓN DE DOSIS MULTIPLES USANDO CICLODEXTRINAS β PARA FORMAS DE DOSIFICACION LIQUIDAS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Roger Christopher ADAMI, 19 de noviembre de 2004
Groton CT, USA- Noviembre de 2004 - Roger Christopher ADAMI

St. Jacques, Francia noviembre de 2004 Frederick DAVID

(Fdo) Julia Ann WOOD, 19 de noviembre de 2004
Groton CT, USA- noviembre de 2004 - Julia Ann WOOD

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País. Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 16 de junio de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 158007
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood (Provisional).

15
14

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS PARA LOGRAR UNA FORMULACIÓN DE DOSIS MULTIPLES USANDO CICLODEXTRINAS β PARA FORMAS DE DOSIFICACION LIQUIDAS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Frederick DAVID _____
St Jacques, Francia – 30 de noviembre de 2004 Frederick DAVID

14
15

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Ilegible 16/jun/06

Suscrito y jurado ante mí, 16 de junio de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



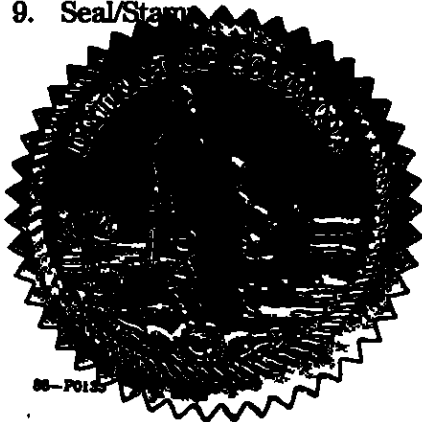
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 16TH day of JUNE 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 158007
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES TO ACHIEVE MULTI-DOSE FORMULATION USING BETA-CYCLODEX^XTRINS FOR LIQUID DOSAGE FORMS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Roger Christopher Adami 19 November 2004
Groton, Connecticut, USA November 2004 - Roger Christopher ADAMI

St Jacques, France November 2004 - Frederick DAVID

Julia Ann Wood 19 November 2004
Groton, Connecticut, USA November 2004 - Julia Ann WOOD

127
18

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES TO ACHIEVE MULTI-DOSE FORMULATION USING BETA-CYCLODEXTRINS** ^X ~~FOR~~ **FOR LIQUID DOSAGE FORMS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Groton, Connecticut, USA November 2004 - Roger Christopher ADAMI

St Jacques, France November 2004 - Frederick DAVID

Groton, Connecticut, USA November 2004 - Julia Ann WOOD

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Adal *016/06*

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
16 day of June, 2006, a Notary Public
in and for the Washington DC

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
9 September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/082416 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 47/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000100

(22) International Filing Date: 17 January 2005 (17 01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/540,897 30 January 2004 (30 01 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ADAMI, Roger,
Christopher [US/US], Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)
DAVID, Frederick [FR/FR], c/o Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). WOOD, Julla, Ann [US/US], Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US)

(74) Agents: WOOD, David, J. et al., Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

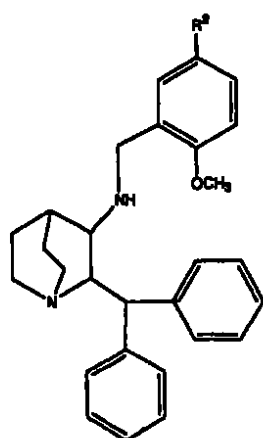
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES TO ACHIEVE MULTI-DOSE FORMULATION USING BETA-CYCLODEX-
TRINS FOR LIQUID DOSAGE FORMS



(I)

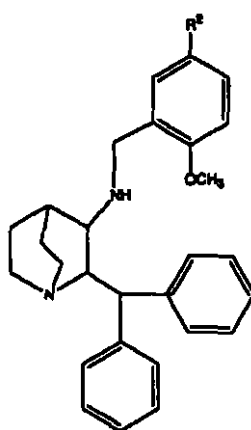
(57) Abstract: The present invention is directed to
pharmaceutical compositions containing a therapeutically
effective amount of an Active Pharmaceutical Ingredient
("API"), a pharmaceutically acceptable cyclodextrin
and a pharmaceutically acceptable preservative. The
invention is also directed to pharmaceutical compositions
of the compounds of Formula (I) wherein R² is selected
from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl,
sec-butyl and *tert*-butyl and a pharmaceutically acceptable
cyclodextrin and preservative. Formula (I) In particular,
the invention is directed to pharmaceutical compositions
of the compound of Formula Ia, and a pharmaceutically
acceptable cyclodextrin and a preservative.

WO 2005/082416 A2

**ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES TO ACHIEVE MULTI-DOSE
FORMULATION USING BETA-CYCLODEXTRINS FOR LIQUID DOSAGE FORMS**

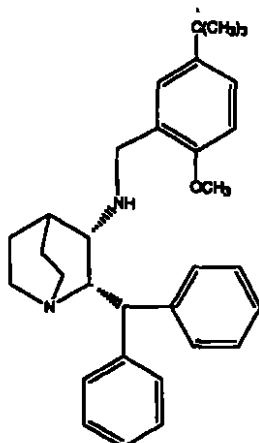
FIELD OF INVENTION

The present invention is directed to pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount of an Active Pharmaceutical Ingredient ("API"), a pharmaceutically acceptable cyclodextrin and a pharmaceutically acceptable preservative. The invention is also directed to pharmaceutical compositions of the compounds of Formula I, wherein R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl and a pharmaceutically acceptable cyclodextrin and preservative.



I

In particular, the invention is directed to pharmaceutical compositions of the compound of Formula Ia, and a pharmaceutically acceptable cyclodextrin and a preservative.



1a

The invention is further directed to improving injection site toleration of injectable aqueous solutions comprising the compound of Formula I, or its
5 pharmaceutically acceptable salts, a β -cyclodextrin and a preservative.

The invention is also directed to a method of developing a preserved API composition.

BACKGROUND OF INVENTION

10 Administering neurokinin receptor antagonists, including the compounds of Formula I and 1a, present various problems with regard to injection site tolerance (*e.g.*, irritability of subject, irritation, inflammation, swelling, and/or redness of the site). Although there have been numerous studies with regard to improving injection site tolerance through the use of various substances, none of these studies, however, have
15 focused on neurokinin receptor antagonist administration.

The compounds of Formula I or 1a are the subject of U.S. 5,807,867, U.S. 6,222,038 and U.S. 6,255,320. The preparation of compounds of Formula I and 1a are described therein. The compound of 1a may also be prepared as described in the co-pending U.S. provisional application No. 60/541,323, commonly owned and assigned
20 to Pfizer, Inc. U.S. 5,393,762 also describes pharmaceutical compositions and treatment of emesis using NK-1 receptor antagonists. Co-pending U.S. provisional application No. 60/540,697, commonly owned and assigned to Pfizer, Inc., describes a method of improving anesthesia recovery in patients by administering the compound of Formula I or 1a. The text of the aforementioned applications, patents and all other
25 references cited in this specification are hereby incorporated by reference in their entirety.

21
22

The compound of Formula Ia is a basic drug with two amine functional groups, a secondary amine with a pKa of 4.43 and a tertiary amine with a pKa of 9.31. The citrate salt of the compound of Formula Ia has a solubility of 2.7 mg/mL at a pH of 4.2 in 0.02 M phosphate/0.02 M acetate buffered solution. The desired 10 mgA/mL solubility could be obtained by the addition of salts (e.g. NaCl, CaCl₂ or sodium acetate), using a partially-aqueous, oleaginous, or micellar vehicle, or adding a modified, parenterally acceptable cyclodextrin. Generally, however, it was observed that formulations containing cyclodextrins provided improved injection site toleration over other approaches to increasing solubility.

Assuring adequate solubility of a pharmaceutical drug in parenteral formulations is crucial, especially when the drug has low aqueous solubility. pH modification of the solution, drug salt form selection, and the use of co-solvents are common approaches used to achieve adequate solubility. Atypical approaches involve excipients, such as complexation agents.

Cyclodextrin may enhance solubility by forming an inclusion complex with the drug molecule whereby the insoluble/ hydrophobic drug is inserted into the hydrophobic cavity of the cyclodextrin. The outer hydrophilic shell of the cyclodextrin molecule then enhances solubility of the entire complex. Standard terminology for cyclodextrin complexation identifies the cyclodextrin as a "host" molecule and the drug as a "guest" molecule. Unfortunately, the cyclodextrin used to form the inclusion complex may also bind preservatives, inactivating many poorly water-soluble preservatives.

Sulfobutylether- β -cyclodextrin (hereinafter "SBE-CD") was found to be effective at both increasing the solubility of compound of Formula Ia and ameliorating injection site reactions. Unfortunately, investigation determined that SBE-CD formed complexes with both antimicrobial preservative (e.g. meta-cresol) and the compound of Formula Ia, resulting in competitive binding interactions and, in general, antimicrobial ineffectiveness.

Consequently, it was necessary to obtain an optimal balance between a sufficient concentration of cyclodextrin (e.g., SBE-CD) and antimicrobial preservative (e.g. meta-cresol). While a lower concentration of SBE-CD would increase antimicrobial preservative efficacy, this advantage would be offset, however, by a decrease in acceptable injection site toleration ("IST"). These competing performance characteristics necessitated balancing antimicrobial preservative efficacy (criteria A) and acceptable injection-site-toleration for the product.

Co-pending U.S. provisional application No. 60/540,644, contemporaneously filed with the present application and assigned to and owned by Pfizer Inc., describes a method of improving injection site toleration during the parenteral administration of a composition containing the compound of Formula I and cyclodextrin. A cyclodextrin-compatible preservative was also identified, providing desirable multi-use dosing options. Preferably, meta-cresol is used in the formulation to prevent bacterial and fungal development in the formulation during the proposed extended in-use period.

SUMMARY OF INVENTION

10 In one aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of an Active Pharmaceutical Ingredient (API), a β -cyclodextrin, a pharmaceutically acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle, and an optional pharmaceutically acceptable excipient, wherein the preservative demonstrates pharmaceutically acceptable antimicrobial preservative effectiveness.

15 In a preferred embodiment, the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -cyclodextrin, preferably sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

20 In another embodiment, the pharmaceutically acceptable preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol, or meta-cresol or a combination thereof. Preferably the preservative is meta-cresol. Preferably, the concentration of preservative is about 0.1 mg/mL to about 600 mg/mL. Preferably, the preservative is meta-cresol and is in a concentration of about 0.1 mg/mL to about 20 mg/mL.

25 In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition has a pH in the range of about 3 to about 6.

In a preferred embodiment, the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a binding value of the API to cyclodextrin. Preferably, the binding value of the API to cyclodextrin is between 500 M^{-1} and $10,000 \text{ M}^{-1}$. Preferably, the binding value of the API to cyclodextrin is between 800 M^{-1} and $3,000 \text{ M}^{-1}$.

30 In another embodiment, the Active Pharmaceutical Ingredient has a greater than or equal to two-fold binding constant with cyclodextrin over that of the preservative. In a preferred embodiment, the binding constant is greater than or equal to five-fold. In a more preferred embodiment, the binding constant is greater than or equal to ten-fold.

25
24

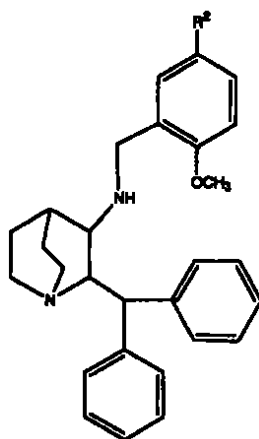
In a preferred embodiment, about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the preservative, preferably meta-cresol, is unsequestered in the cyclodextrin. Preferably, about 2.5 mg/mL of the preservative, preferably meta-cresol, is unsequestered in the cyclodextrin.

- 5 In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition has an antimicrobial effectiveness against bacteria such that the bacteria concentration decreases at a 2 or greater log reduction after 6 hours, a 3 or greater log reduction after 24 hours, and zero recovery of bacteria after 28 days. Preferably, the bacteria are selected from *Escherichia coli* (bacteria, gram negative)(ATCC8739),
10 *Pseudomonas aeruginosa* (bacteria, gram negative)(ATCC9027) or *Staphylococcus aureus* (bacteria, gram positive)(ATCC6538).

- In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition has an antimicrobial effectiveness against a fungus or mold such that the fungus or mold concentration decreases at a 2 or greater log reduction after 7 days, a 1 log reduction
15 after 14 days, and no increase in fungus or mold after 14 days to about 28 days. Preferably, the fungus is *Candida albicans* (fungus)(ATCC 10231) and the mold is *Aspergillus niger* (mold)(ATCC 16404).

- In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition has an antimicrobial effectiveness that satisfies Pharmacopeia Europa Criteria A and B and
20 USP AET criteria.

In another aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I as Active Pharmaceutical Ingredient,



I

27
25

or its pharmaceutically acceptable salts, wherein R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl, preferably *tert*-butyl, a pharmaceutically acceptable β -cyclodextrin, a pharmaceutically acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle and an optional pharmaceutically acceptable excipient.

Preferably, the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -cyclodextrin, preferably sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

Preferably, the pharmaceutically acceptable preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol, or *meta*-cresol, or a combination thereof.

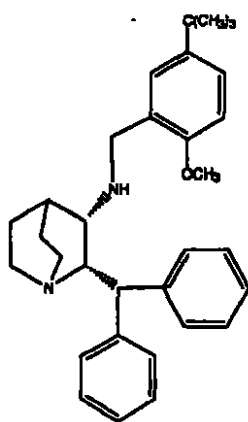
10 Preferably, the preservative is *meta*-cresol.

Preferably, the pharmaceutical composition has a pH in a range of about 4 to about 5.

In a preferred embodiment, about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the preservative, e.g. *meta*-cresol, is unsequestered in the cyclodextrin.

15 In a preferred embodiment, the compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is in an amount of about 0.1 mg/mL to about 100 mg/mL and the β -cyclodextrin is in an amount of about 20 mg/mL to about 200 mg/mL and the preservative is *meta*-cresol. Preferably, the β -cyclodextrin is in the amount of 55 mg/mL to 100 mg/mL and the *meta*-cresol is an amount of about 2.5 mg/mL to 3.5 mg/mL.

20 In a preferred embodiment, the compound of Formula I is the compound of Formula Ia,



Ia

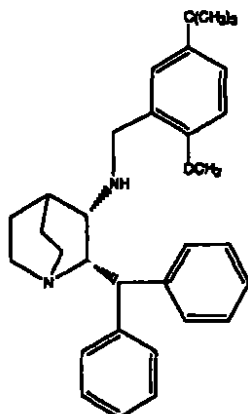
or its pharmaceutically acceptable salts.

28
26

Preferably, the compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is in an amount of about 0.1 mg/mL to about 100 mg/mL and the β -cyclodextrin is in an amount of about 20 mg/mL to about 200 mg/mL and the preservative is meta-cresol and is in an amount of about 1 mg/mL to about 5 mg/mL.

- 5 Preferably, the β -cyclodextrin is in an amount of about 55 mg/mL to about 100 mg/mL and the preservative is meta-cresol and is in an amount of about 2.5 mg/mL to about 3.5 mg/mL. Preferably, the β -cyclodextrin is sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

In a third aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition comprising the compound of Formula Ia,



Ia

10

or its pharmaceutically acceptable salts, wherein the compound of Formula Ia is 10 mg/mL, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin is in an amount of about 63 mg/mL and meta-cresol is in an amount of about 3.3 mg/mL, a pharmaceutically acceptable vehicle and an optional pharmaceutically acceptable excipient. Preferably, the pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula Ia is citrate.

15

In a fourth aspect, the invention is directed to a method for the treatment of emesis or improving anesthesia recovery in mammals comprising parenterally injecting into the mammal an aqueous pharmaceutical composition comprising the above described pharmaceutical compositions of the compounds of Formula I or Ia, the β -cyclodextrin being present in amounts which are sufficient for improved injection toleration at the injection site. Preferably, the pharmaceutically acceptable salt is citrate. Preferably, the composition is administered subcutaneously.

20

In a fifth aspect, the invention is directed to a method of improving injection site toleration during the treatment of emesis or the treatment of improving anesthesia recovery in a mammal comprising parenterally injecting into the mammal a pharmaceutically acceptable solution of the the above described pharmaceutical

25

28
29

compositions of the compounds of Formula I or Ia. Preferably, the pharmaceutically acceptable salt is citrate. Preferably, the composition is administered subcutaneously.

5 In a sixth aspect, the invention is directed to a method to develop a preserved API compositions comprising a therapeutically effective amount of an API, a β -cyclodextrin and a pharmaceutically acceptable preservative.

In a preferred embodiment, the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a binding value of the API to cyclodextrin. Preferably, the preservative is selected from thimerosal, propylene, glycol, phenol or meta-cresol or a combination thereof.

10 In a preferred embodiment, the binding value of the API with the cyclodextrin is greater than 50 M^{-1} . Preferably, the binding value of the API with the cyclodextrin is between 500 and $10,000 \text{ M}^{-1}$. Preferably, the binding value of the API with the cyclodextrin is between 800 and $3,000 \text{ M}^{-1}$.

15 In a preferred embodiment, Antimicrobial Effectiveness Test (AET) requirements meet Pharmacopoeia Europa Criteria A and B and USP AET criteria.

In a further aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition, as defined herein, for use as a medicament especially in, when the composition comprises a compound of formula I or Ia, the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist, such as an NK-1 receptor antagonist, is indicated.

20 In a further aspect, the invention is directed to the use of a pharmaceutical composition, as defined herein, comprising a compound of formula I or Ia, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist, such as an NK-1 receptor antagonist, is indicated.

25 In a further aspect, the invention is directed to a method for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist, such as an NK-1 receptor antagonist, is indicated in mammals comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition as defined herein comprising a compound of formula I or Ia.

30

28
29

Definitions

The term(s) "compound(s) of Formula I" and "compound of Formula Ia" as used herein, means a compound or compounds of Formula I or Ia, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or the prodrugs. The compounds
5 utilized in the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate.

The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the
10 compound, or prodrug with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pantoate, malonate, stearate, laurate, malate, maleate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate,
15 maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

Preferably, the pharmaceutically acceptable salt is citrate. The term "citrate salt," as used herein, refers to the citrate monohydrate salt of the compound of
20 Formula Ia, having a molecular weight of 660.82 and a theoretical potency based on the active ingredient of 709 mg/g.

The term "Active Pharmaceutical Ingredient" or "API," as used herein refers to a pharmaceutical drug substance having therapeutic properties and having the ability to bind or be "sequestered" in cyclodextrin. Preferably, the API has a binding value to
25 cyclodextrin greater than 50 M^{-1} . More preferably, the API has a binding value to cyclodextrin between about 800 M^{-1} to about $3,000 \text{ M}^{-1}$. Even more preferably, the API has a binding value to cyclodextrin between about 500 M^{-1} to about $10,000 \text{ M}^{-1}$. Furthermore, preferably, the API has greater than a two-fold binding constant with cyclodextrin over preservative. More preferably, the API has a greater than 5 fold
30 binding constant with cyclodextrin. Even more preferably, the API has greater than or equal to 10 fold binding constant with cyclodextrin.

The term "active ingredient" or "mgA/mL", as used herein, refers to the free base of the compound of Formula Ia, having a molecular weight of 468.69.



The term "cyclodextrin" refers to a compound including cyclic alpha (1→4) linked D-glucopyranose units. α -cyclodextrin refers to a cyclodextrin with 6 cyclic, linked D-glucopyranose units, β -cyclodextrin has 7 cyclic, linked D-glucopyranose units, and γ -cyclodextrin has 8 cyclic, linked D-glucopyranose units. These cyclic, linked D-glucopyranose units define a hydrophobic cavity, and cyclodextrins are known to form inclusion compounds with other organic molecules, with salts, and with halogens either in the solid state or in aqueous solutions.

Cyclodextrins vary in structure and properties. For example, the size (*e.g.* diameter, and depth) and functionality (*e.g.* hydrophobicity, charge, reactivity and ability to hydrogen bond) of the hydrophobic cavity varies among substituted and unsubstituted α -, β - and γ -cyclodextrins. Typically, a cyclodextrin selected for a formulation has a size and functionality that binds with the target component the other components of the formulation. For the present formulations and methods, it is believed that substituted cyclodextrins, such as hydroxyalkyl cyclodextrins and sulfoalkylether cyclodextrins have a size and functionality that compliment the other components of the formulation. Preferred cyclodextrins include hydroxypropyl- β -cyclodextrin and sulfobutylether- β -cyclodextrin. More preferably, the cyclodextrin is sulfobutylether- β -cyclodextrin ("SBE-CD").

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition or disorder, (ii) attenuates, ameliorates or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition or disorder described herein.

The term "mammals" or "animals", as used herein, refers to humans, companion animals such as, but not limited to, dogs, cats and horses, food source animals (*e.g.*, cows, pigs and sheep), zoo animals and other similar animal species.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat" or "treatment" embrace both preventative, *i.e.* prophylactic and palliative treatment.

The term "improved injection site toleration" as used herein means a score of two or less, as defined herein in Table IV.

29
30

The term "pharmaceutically acceptable preservative," as used herein, means a preservative. In particular, the formulation containing preservative maintains effectiveness according to the standards set forth in Ph. Eur. 4th Ed. 2003 (5.1.3) for parenteral formulations and USP26 NF21S2, <51> for Category 1 pharmaceutical products. Preferably, the preservative has a reduced binding value to cyclodextrin compared to the API, such that the sufficient preservative is "unsequestered" in the cyclodextrin, providing effective antimicrobial effectiveness.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

10 **Figure 1** depicts the saturated meta-cresol solutions of SBE-CD and compound of Formula Ia. Meta-cresol concentration showed linear increase as SBE-CD was increased. The concentration of drug did not significantly alter the solubility of m-cresol in SBE-CD.

15 **Figure 2** depicts compound of Formula Ia concentration vs. time at 1, 0.5, and 0.25mM compound of Formula Ia, fit to Equation 11.

Figure 3 depicts the comparison between bacterial efficacy as a function of total quantity of meta-cresol and as a function of calculated sequestered meta-cresol for *S. aureus* at 6 hours and 24 hours time points.

20 **Figure 4** depicts a formulation window to guaranty preservative effectiveness according to Ph. Eur. Criteria A, no pain on injection, less than 3.5 mg/mL meta-cresol, and less than 80 mg/mL SBE-CD.

DESCRIPTION OF INVENTION

25 Development of parenteral formulations utilizing cyclodextrin for solubilization, or for other purposes, requires an understanding of the interaction between the drug and cyclodextrin. A pharmaceutical drug that is solubilized by cyclodextrin is bound at a stoichiometric relationship related to an inherent binding constant. This relationship varies based on several factors such as the structure of the drug, cyclodextrin, and solution properties (e.g., pH, ionic strength, and cosolvency).

30 Formulations having multiple excipients further complicate the interaction. For example, in parenteral multi-use formulations containing a preservative, the preservative may compete with the drug for cyclodextrin binding. It was previously reported that 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin interacts not only with drug molecules but can also form complexes with antimicrobial preservatives. Loftsson, T. *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1992, 18(13), 1477-1484.

35

3031

Binding of the preservative and cyclodextrin, however, decreases the antimicrobial effectiveness of the preservative, since the preservative needs to be unbound in solution. A minimum requirement for the efficacy of the preservation for parenteral products is described in the European Pharmacopoeia, criteria A being applicable, and in the U.S. Pharmacopoeia. Antimicrobial Preservatives for proposed formulations were evaluated pursuant to the Antimicrobial Effectiveness Testing ("AET") criteria.

A multi-dose formulation of the compound of Formula Ia containing 10 mgA/mL compound of Formula Ia and 10%(w/v) cyclodextrin at pH 4.4 was utilized to identify an efficacious antimicrobial preservative that did not significantly interact with cyclodextrin. From preliminary experiments, the solubility of the compound of Formula I in the presence of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin was similar to the solubility in the presence SBE-CD. Furthermore, both yielded a formulation with acceptable injection site toleration ("IST"). In addition to compatibility with cyclodextrin, *e.g.* SBE-CD, there was additional criteria that limited the antimicrobial preservatives acceptable for the formulation. These criteria were physical and chemical compatibility with compound of Formula Ia; preservative effectiveness against bacteria, molds, and yeasts at pH of about 4.4 and acceptable injection site toleration.

As discussed more fully in the Experimental section, a preliminary screen for an antimicrobial preservative for the multidose compound of Formula Ia formulation was conducted with chlorocresol, phenyl ethanol, benzyl alcohol, ethanol, bronopol, sucrose, chlorhexidine gluconate, thimerosal, benzethonium chloride, benzalkonium chloride, chlorobutanol, benzoic acid, meta-cresol, phenol, and 25% propylene glycol. Initial results indicated that thimerosal, chlorobutanol/phenylethanol, ethanol and propylene glycol (50%) satisfied USP/Ph. Eur. requirements (Table VII).

When considering injection site toleration issues, chlorobutanol/ phenylethanol, ethanol and propylene glycol demonstrated poor injection site toleration (Table VIII). Conversely, thimerosal and meta-cresol provided good injection site toleration.

Benzethonium chloride and benzoic acid were both ineffective at reducing the microorganisms after 7 days. Propylene glycol (25%) was active against bacteria only in the presence of SBE-CD, but ineffective against the fungi. On the other hand, the phenolic compounds, phenol and meta-cresol were effective at reducing the microorganisms, but their activity against bacteria was greatly diminished when SBE-CD was present in the formulation.

32

It was suspected, and determined by the inventors, that the difficulties encountered to preserve the desired formulation were due to an interaction between the antimicrobial preservative (e.g. meta-cresol) and the SBE-CD. In particular, preservative, for example meta-cresol, was likely sequestered by SBE-CD, rendering the meta-cresol inactive against bacteria and fungi. In order to demonstrate this theory, the binding constant of compound of Formula Ia to SBE-CD and meta-cresol to SBE-CD were determined (K_p). These constants were used to calculate the concentration of non-sequestered meta-cresol in the formulations tested for antimicrobial efficacy. The average values used for calculations are binding constant for drug (" K_D " = 1000) and binding constant for preservative (" K_p " = 28).

In cases where preferential binding of one component is desired, it is desirable to quantify the bound portion of each component at equilibrium. The binding of one component versus another in solution can be measured using techniques such as spectroscopy, or calorimetry. Gadre, A., and Connors, K. A. "Binding of Substituted Acetic Acids to α -Cyclodextrin in Aqueous Solution" *J. Pharm. Sci.* 1997 86(11):1210-1214.). In order to differentiate inclusion binding from other possible solubilization effects of a ternary formulation agent, such as stacking or hydrotropy, a method is required to determine the binding constant of one component bound to cyclodextrin in the presence of other competitive binders. The ability to distinguish between binding and other modes of interaction is significant for understanding and designing optimal formulations.

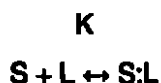
In the present invention, the method to determine binding constants utilizes equilibrium dialysis in the development of a multi-use parenteral formulation containing SBE-CD and a preservative. In particular, the method was applied in developing a parenteral formulation comprising the compound of Formula Ia, a cyclodextrin (SBE-CD) and a preservative (meta-cresol). This approach is applicable to compounds other than the compound of Formula Ia in developing parenteral formulations and is within the scope of this invention. Development of the formulation using this approach resulted in optimization of cyclodextrin bound drug and unbound preservative. The significance of this procedure is its ability to measure the binding constant of multiple compounds competing for binding with the cyclodextrin. The experimental dialysis data also provides an easily interpreted representation of binding in the formulation by visualizing the degree of interaction by the equilibrium established following dialysis.

Equilibrium dialysis permits calculation of binding constants by modeling the resultant diffusion rate across a semi-permeable membrane with an equilibrium end

32
33

point. Equilibrium dialysis is performed by allowing the substrate in a solution containing bound substrate and ligand in a donor compartment of an equilibrium dialysis apparatus (cell) to equilibrate over time with an acceptor compartment. Ono, N., Hirayama, F., Arima, H., Uekama, K. "Determination of Stability Constant of β -Cyclodextrin Complexes Using the Membrane Permeation Technique and the Permeation Behavior of Drug Competing Agent- β -Cyclodextrin Ternary Systems" *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999 9:133-139. The acceptor cell contains no ligand. The membrane is semi-permeable allowing the typically low molecular weight substrates to freely diffuse, while the cyclodextrin (MW = 2163) remains in the donor compartment. Sampling from both compartments over time yields a time-concentration profile of substrate in both the donor and acceptor compartments of the dialysis cell.

A mathematical model describing the diffusion rate of drug across the membrane can be derived for systems containing two or more components in solution. The dialysis rate and binding constant for the substrates are obtained by resolving the equation using nonlinear curve fitting software. Depending on the interactions between the components it is possible to describe the competitive binding that occurs in the solution. The equilibrium binding constant is a measure of the relative concentration of meta-cresol bound to SBE-CD according to the chemical equilibrium equation below: S = meta-cresol, L = SBE-CD. S:L indicates the complex formed between meta-cresol and SBE-CD.



$$K = \frac{[S:L]}{[S][L]}$$

Solubility Analysis.

The citrate salt of the compound of Formula Ia has a solubility of 2.7 mg/mL at a pH of 4.2 in 0.02 M phosphate/0.02 M acetate buffered solution. Traditional solubility methods were performed initially to determine the solubility and binding constants of compound of Formula Ia and preservative with SBE-CD. These studies allowed determination of the stoichiometry of binding between SBE-CD and compound

3334

of Formula Ia as seen by the linear slope in the molar solubility relationship of compound of Formula Ia and SBE-CD (Fig. 1).

Binding was calculated for meta-cresol using solubility analysis. The experiment was performed at different concentrations of compound of Formula Ia to determine if there was any effect from the presence of drug in solution on the meta-cresol binding constant. Meta-cresol solubility was measured in excess (saturated) meta-cresol and the equilibrium binding constant was calculated using the following equation:

$$S_t = s_0 + \frac{K_{11}s_0L_t}{1 + K_{11}s_0}$$

Where S_t is the total solubility of meta-cresol, s_0 is the inherent solubility of meta-cresol, L_t is the total concentration of SBE-CD (ligand) and K_{11} is the equilibrium binding constant of meta-cresol assuming a 1 to 1 binding stoichiometry.

Applying the solubility method, the equilibrium binding constant of meta-cresol averaged 27.6 M^{-1} across the studies. There was minimal effect on the binding from the presence of compound of Formula Ia as is shown in Table I. This data was used to compare results to the equilibrium dialysis method currently investigated. Compound of Formula Ia had a binding constant of 1040 M^{-1} at pH 4.4.

Table I

Compound of Formula Ia [mM]	Slope	y-intercept [mM]	R ²	K ₁₁ (equilibrium)
00.00	0.46	34.06	0.88	24.53
10.67	0.46	33.15	0.95	25.78
21.34	0.53	32.15	0.92	35.46
42.67	0.43	31.15	0.97	24.59
Average Binding Constant [M ⁻¹]				27.59

Table I: Calculated binding constants from meta-cresol saturated solubility experiments in varying SBE-CD and drug (compound of Formula Ia). The slope of meta-cresol solubility vs. SBE-CD concentration was used to estimate binding. The addition of compound of Formula Ia did not significantly alter meta-cresol concentration.

Equilibrium Dialysis Method

The Initial experiments established the equilibrium dialysis flux rates for compound of Formula Ia and meta-cresol across the 500 MWCO dialysis membrane. Three different concentrations of compound of Formula Ia were initially loaded into the

3/35

donor side of the dialysis well. Samples were withdrawn at various time intervals and concentration of free component was measured using HPLC. Equilibrium was achieved for each tested condition after approximately 4 days. The smoothed line was a fit to the data using the model for a unitary system presented in the discussion. The equilibrium point for all these control experiments was reached after 50% of the total drug was distributed uniformly across the donor and acceptor sides of the well. This asymptotic approach to equilibrium was modeled and the dialysis rates were calculated, Table II.

Table II

Approximate Ratio	Compound of Formula Ia	Meta-cresol [mM]	SBE-CD [mM]	k (hr ⁻¹)	K _{eq} [M ⁻¹]
1:1	1.0		1.0	0.015	740
1:2	0.5		1.0	0.013	1092
1:4	0.25		1.0	0.012	1444
1:1		1.1	1.0	1.984	88
1:2		0.6	1.0	2.182	75
1:4		0.3	1.0	2.761	85
1:1	1.0	1.0	1.0	0.018	690
1:2	0.5	0.5	1.0	0.013	720
1:4	0.25	0.25	1.0	0.011	520

Table II. Calculated binding constants from equilibrium dialysis method. Asymptotic diffusion rates were fit to equation 11 using numerical line-fitting software to generate binding constants.

The primary method of analyzing the data was to perform calculations from equilibrium dialysis data, as described below. In particular, the rate of diffusion across the membrane was calculated using the following equations:

The rate of diffusion from the donor phase is defined by the following relationship:

$$[D]_t - [D]_{eq} = ([D]_0 - [D]_{eq})e^{(-2kt)} \tag{1}$$

Rate of diffusion into the Acceptor Phase:

$$[D]_{eq} - [D]_t = [D]_{eq}e^{(-2kt)} \tag{2}$$

36
29

wherein

k = permeation rate constant, min^{-1}

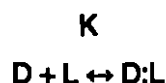
$[D]_0$ = concentration in donor or acceptor at time 0

5 $[D]_t$ = concentration in donor or acceptor at time t

$[D]_{eq}$ = concentration in donor or acceptor at equilibrium

t = time (min)

10 The basis of calculation in the presence of SBE-CD is to assume that complexation occurs only in the donor phase according to the standard complexation reaction:



15

$$K = \frac{[D:L]}{[D][L]}$$

The differential equation governing the diffusion of drug into the acceptor phase is given below:

20

$$\frac{d[D]_A}{dt} = k[D]_F - k[D]_A \quad (3)$$

The mass balance for drug in the system is described below:

25

$$[D]_{tot} = [D]_F + [D]_A + [D:CyD] \quad (4)$$

where $[D]_F$ and $[D]_A$ are free drug in the donor well and free drug in the acceptor well, respectively. The mass balance for cyclodextrin in the system, maintained within the donor phase, is given below:

30

$$[CyD]_{tot} = [CyD]_F + [D:CyD] \quad (5)$$

Substituting the complexed drug from the mass balance (eq) into the equilibrium relationship gives:

3031

$$K = \frac{([D]_{tot} - [D]_F - [D]_A)}{[D]_F [CyD]_F} \quad (6)$$

Solving for free drug and substituting into eq. 3 results in:

5

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\left(\frac{D_{tot} - D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right) - D_A \right] \quad (7)$$

Simplifying results in:

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\frac{D_{tot} - (K \cdot CyD_F + 2)D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right] \quad (8)$$

10

Using the cyclodextrin mass balance and solving for free cyclodextrin in terms of known values gives:

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_F + D_A \quad (9)$$

15

Replacing free drug, D_F , by its equilibrium relationship leads to:

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_A + \frac{D_0 - D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \quad (10)$$

20 Solving the quadratic for free cyclodextrin, CyD_F provides:

$$CyD_F = \frac{-1 + K \cdot D_A - K \cdot D_0 + K \cdot CyD_{tot} \pm \sqrt{4K \cdot CyD_{tot} + (1 - K \cdot D_A + K \cdot D_0 - K \cdot CyD_{tot})^2}}{2 \cdot K} \quad (11)$$

25 The value for CyD_F may be substituted into equation 8. An implicit solution using equations 8 and 11 allow determination of both the equilibrium binding constant K and the rate of diffusion, k , into the acceptor phase by using the time, concentration data, and the initial conditions.

Sampling removed the higher concentration of drug (e.g. compound of Formula Ia) from the donor side of the dialysis chamber, which resulted in raw data depicting

3A3B

concentrations coming to equilibrium with the midpoint skewed below 50%. This sampling bias was corrected for, and the graphs were normalized to represent a 50% midpoint. This normalization was applied prior to fitting the curves to the model.

The method utilized provided a measured binding constant for drug and SBE-CD. The value obtained from the equilibrium dialysis method was 1092 M⁻¹ ($\pm$ 352 M⁻¹, n=3), compared to 1040 M⁻¹ (n=1) for the solubility method. The binding constant for preservative and SBE-CD, using the solubility method was 28 M⁻¹ (n=1) compared to 83 M⁻¹ ($\pm$ 7 M⁻¹) using equilibrium dialysis. The data demonstrates that, in binary systems, both drug (e.g., compound of Formula Ia) and preservative bind to the cavity in SBE-CD, although in this case the drug binding constant was 13-fold greater than preservative. The data showed that in ternary systems comprised of SBE-CD, drug (e.g., compound of Formula Ia), and preservative, at the ratios tested, the equilibrium profile indicated that the preservative was not bound to cyclodextrin due to competitive binding with the drug.

Based upon the above calculations to obtain the amount of sequestered meta-cresol and compound of Formula Ia, proposed formulations were developed and evaluated for antimicrobial efficacy. Figure 3 demonstrates no clear relationship between the total meta-cresol concentration contained in the formulation and the log reduction of bacterial population, 6 or 24 hours after spiking a known amount of *Staphylococcus Aureus* (i.e. formulations containing about 3 mg/mL meta-cresol seem to equally have a log reduction as low as 0 or as high as greater than 4.6). When the same data set is plotted against the calculated non-sequestered meta-cresol concentration in the formulation, (Figure 4) however, a relationship is visible. This data set was produced with a number of formulations containing 9.0 to 11.0 mg/mL of compound of Formula Ia, 2.5 to 4.75 mg/mL meta-cresol and 60 to 100 mg/mL SBE-CD. The appearance of a plateau at the higher concentrations is only due to the limitation in the bactericidal efficacy measurement method. As the method consists in evaluating the population not killed by the preservative, when the whole population is dead (i.e. none is detectable any more ~100%) the figure quoted is of the form: a log reduction greater than a value usually between 3 and 5.

Another factor was the concentration of non-sequestered compound of Formula Ia, since higher concentrations were demonstrated to create pain on injection. Furthermore, there was risk of precipitation, if the concentration reached the limit of aqueous solubility of compound of Formula Ia at the desired formulation pH of about

39
88

4.4. Accordingly, the level of non-sequestered compound of Formula Ia was minimized in an attempt to maintain the concentration below 2 mg/mL.

Two additional parameters were: (1) the level of total meta-cresol concentration; and (2) the level of cyclodextrin (e.g., SBE-CD) should be kept as low as possible and, in particular, below 80 mg/mL to prevent binding to and inactivating meta-cresol. (See Figure 4). Accordingly, formulations containing 9.0 to 11.0 mg/mL of compound of Formula I, 2.5 to 4.75 mg/mL meta-cresol and 60 to 100 mg/mL SBE-CD were designed to contain known amount of calculated non-sequestered compound of Formula I and known calculated amount of non-sequestered meta-cresol. The formulations were analyzed for preservative effectiveness. These results are reported in Figure 4. From these results a limit of confidence in robust preservative effectiveness was defined and reported on Figure 4.

Based on these results, the preferred formulation containing calculated non-sequestered concentrations of meta-cresol (2.8 mg/mL) and compound of Formula I (1.4 mg/mL), corresponding to the black diamond on Figure 4, was selected. This formulation corresponded to actual total concentrations of 10 mg/mL of compound of Formula I, 63 mg/mL SBE-CD and 3.3 mg/mL meta-cresol at pH 4.4.

The principles described above for the development of a pharmaceutical formulation of the citrate salt of compound of Formula Ia are applicable in the development of other parenteral formulations comprising pharmaceutical drugs, cyclodextrin and preservative. In particular concentrations of drug, cyclodextrin and preservative should be adjusted to have minimum concentration of non sequestered preservative (2.1 mg/ml when using metacresol).

Formulation. In general, formulations are prepared by dissolving a therapeutically effective amount of the compound of Formula Ia in an aqueous pharmaceutically acceptable diluent. A pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I may also be used, such as the citrate or malate salts. A cyclodextrin is added to the solution in a concentration range of about 2% to about 40%. Preferably, the cyclodextrin comprises about 5% to about 20% of the pharmaceutical composition and more preferably about 5% to about 10%. Preferably, the cyclodextrin is a β -cyclodextrin: hydroxypropyl β -cyclodextrin, sulfobutylether β -cyclodextrin or other pharmaceutically acceptable substituted β -cyclodextrin. A preservative is added to the formulation on a weight basis.

As used herein, a "therapeutically effective amount" for a dosage unit may typically about 0.5 mg to about 500 mg of active ingredient. The dose may vary,

38 40

however, depending on the species, variety, etc. of animal to be treated, the severity and the body weight of the animal. Accordingly, based upon body weight, typical dose ranges of the active ingredient may be from about 0.01 to about 100 mg per kg of body weight of the animal. Preferably, the range is from about 0.10 mg to about 10 mg per kg of body weight, and more preferably, from about 0.2 to about 2 mg per kg of body weight.

For example, A 10 mgA/mL compound of Formula Ia formulation allows the preferred injection volume of 0.5 to 3.0 mL at a 1 mg/kg dose to treat 5 to 30 kg animals, which covers the majority of patients. Use of the product in larger mammals can be accommodated by using a larger syringe or multiple injections. Use of the product in small dogs and cats will require smaller injection volumes.

The veterinary practitioner, or one skilled in the art, will be able to determine the dosage suitable for the particular individual patient, which may vary with the species, age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. Accordingly, higher or lower dosage ranges may be warranted, depending upon the above factors, and are within the scope of this invention.

Pharmaceutical compositions of the compound of Formula Ia were developed such that a therapeutically effective amount of the compound of Formula Ia could be administered to a patient with an acceptable injection site toleration. Injection site toleration was measured by inspecting the patient for signs of reaction, including erythema (size); skin thickening (size), pain on palpation and edema. Table VI provides a detailed explanation of the scoring system: a score of 0 (no reaction) to 4 (severe reaction) was given for each characteristic and each injection site daily.

The formulation of the citrate salt of the compound of Formula Ia is self-buffered by the citrate counterion (21.3 mM) at the native pH of ca. 4.4. If other pharmaceutically acceptable salts are utilized, however, a pharmaceutically acceptable buffer may be required. The preferred formulation is 10 mgA/mL compound of Formula Ia as the citrate monohydrate salt, about 63 mg/mL SBE-CD, and about 3.3 mg/mL meta-cresol at pH 4.4.

41
HDD

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

A. Equilibrium Dialysis Method for Determining Binding Constants

5

Materials. Meta-cresol (MW = 108.14) was obtained from Aldrich, St. Louis, MO. A 20-cell equilibrium dialyzer, equipped with 2 mL Teflon cells and 500 MWCO cellulose ester asymmetric membranes was used (Spectrum, Rancho Dominguez, CA).

Compound of 1a (free base= 468.69), may be prepared as set forth in section B of
10 Experimental Procedures.

Preparation of Formulations. Three different test formulations were prepared composed of either single component controls; binary systems containing either drug or m-cresol, and SBE-CD; or ternary systems containing drug, m-cresol, and SBE-CD. Formulations were prepared at room temperature at different ratios and concentrations
15 24 hrs prior to testing to assure equilibrium binding. The formulations were prepared by first dissolving SBE-CD at the appropriate concentration and then adding drug or m-cresol and allowing it to dissolve in the cyclodextrin solution.

Dialysis Method. One mL of complexed or control formulation was loaded in the donor side of the membrane. The acceptor side was loaded with 1-mL of sodium
20 citrate (pH 4.4) to maintain ionic equilibrium across the chamber. At various time points, 50 μ L aliquots were removed from both the donor and acceptor sides of the equilibrium dialysis chamber and analyzed using HPLC. The concentration over time profile (mM) of ligand on each side was plotted for each ratio.

HPLC Method. Samples were loaded neat onto an HP 1100 HPLC equipped
25 with an Agilent Eclipse XDB-C8 column. The total run time was 10 minutes. The mobile phase consisted of 25% 25mM ammonium acetate and 75% methanol. Detection was performed using absorbance at 271nm or fluorescence detection. Peaks were integrated using Turbochrome software [Perkin Elmer \ San Jose, CA].

Control Experiments. The dialysis rates of compound of Formula 1a and meta-
30 cresol were measured alone across the 500 MWCO membrane. Different concentrations of meta-cresol and compound of Formula 1a were placed on the donor side of the equilibrium dialyzer. The concentrations of corresponding complexation experiments were chosen to match the concentration of drug or preservative in the single component systems.

Binary Systems. These experiments were performed to quantify the binding of
35 either drug or m-cresol with SBE-CD. Three separate mixtures were tested which

H/42

consisted of: compound of Formula Ia with SBE-CD, meta-cresol with SBE-CD, and drug with meta-cresol. The molar ratios of SBE-CD to drug or preservative were 1:1, 2:1, and 4:1.

Ternary Systems. Several experiments were performed to test the effects of all three formulation components on the dialysis rate of drug and preservative. In these, SBE-CD concentration was fixed while the amounts/ratios of compound of Formula Ia and meta-cresol were varied.

Data Processing. The raw data was normalized to correct for concentration variation in the donor and acceptor well sides. The corrected percents of total were converted to theoretical mM concentrations. These data were then simultaneously fit to the equations presented in the discussion section using Micromath Scientist Software.

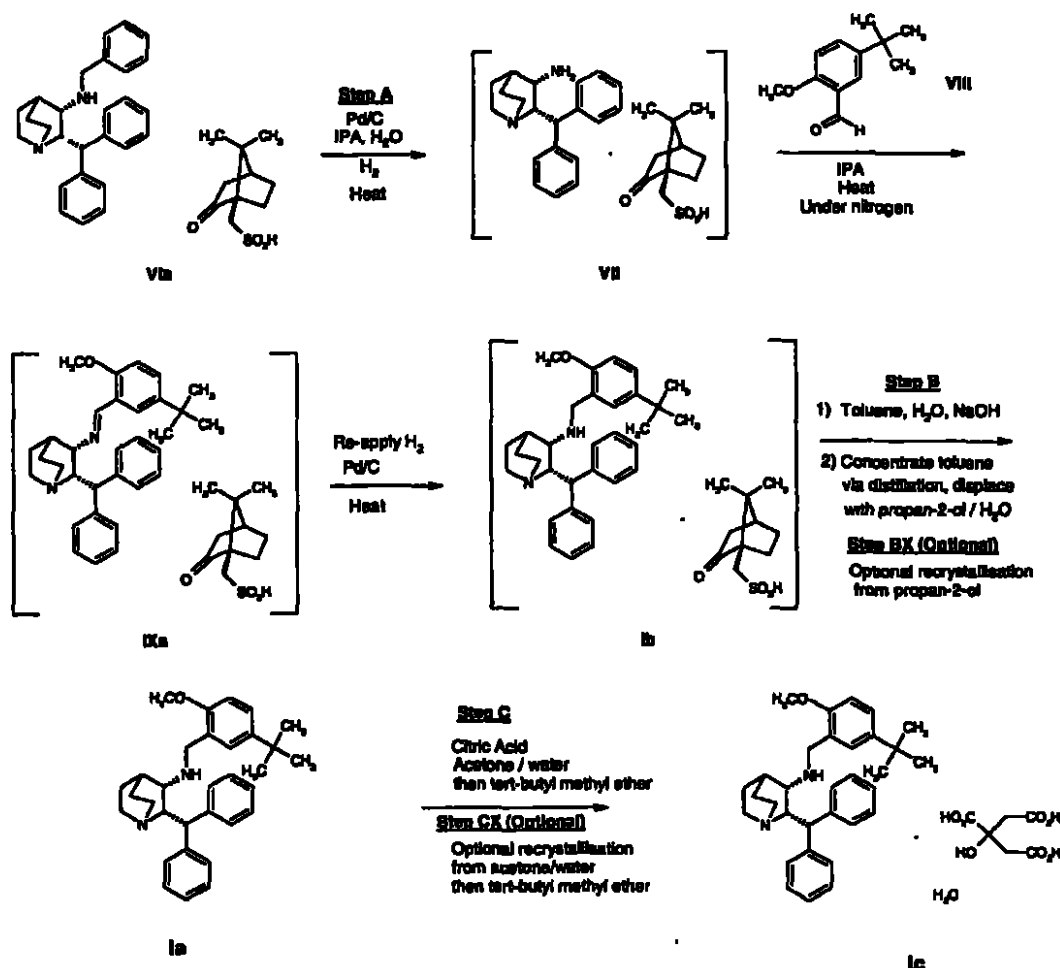
B. Preparation of Compounds of Formula I and Ia

In general, the compounds of Formula I and Ia may be prepared by methods that include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein and disclosed in U.S. 6,222,038 and U.S. 6,255,320. The compounds of Formula I and Ia may be prepared by various different synthetic routes. In particular, the compound of Formula Ia can also be prepared as described in co-pending U.S. provisional application No. 60/541,323, assigned to and owned by Pfizer, Inc. Certain processes for the synthesis of the compound of Formula Ia, as more fully described in the above co-pending provisional application, are illustrated by the following reaction scheme.

The following reaction Scheme illustrates one possible preparation of the citrate monohydrate salt of the compound of Formula Ia, the compound of Formula Ic.

43

SCHEME I



- 5 In Step A of Scheme I, a mixture of compound of Formula VIa in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol or n-propanol but preferably propan-2-ol, optionally also in the presence of water, is hydrogenated over a palladium on carbon catalyst at elevated temperature (typically 75-80° C) and pressure (typically 50 psig hydrogen). One skilled in the art would appreciate that other catalysts may be suitable, such as
- 10 palladium on carbon, palladium hydroxide on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al₂O₃).

- Once formation of the intermediate, compound VII, is complete, typically 1 hour, compound of Formula VIII, typically as a solution in the respective alcoholic solvent, preferably in propan-2-ol (isopropanol, "IPA") is added to the reaction, without
- 15 isolating the compound of Formula VII, and the mixture is stirred optionally at elevated temperature (30-120°C) under an atmosphere of nitrogen. Once sufficient of the intermediate compound IXa has formed the nitrogen atmosphere is replaced with

44
1/5

hydrogen. The reaction is then stirred optionally at elevated temperature (about 30-120°C) and at elevated pressure (typically 50 psig) until the formation of the compound 1b is found to be complete (typically 18 hours). The reaction mixture is then cooled (about 20-25°C) and the hydrogen gas is vented. The palladium on carbon catalyst is removed by filtration, and the resultant solution of compound 1b is taken directly into Step B.

In Step B of the reaction scheme 1, the solution of compound 1b, typically in a mixture of propan-2-ol and water, is concentrated by distillation followed by the addition of toluene. The mixture is then concentrated again by distillation, adding additional toluene and water as necessary during distillation until sufficient isopropanol had been removed from the mixture and an appropriate solution volume is obtained (typically, 2-4 volumes per kg of compound 1b). Water and toluene are added as necessary (typically about 3.5 volumes of water and about 5 volumes of toluene). One skilled in the art would appreciate that other solvents, other than toluene, such as methylene chloride, ethyl acetate, isopropyl acetate or tert-butyl methyl ether, could be utilized. The pH is adjusted to an appropriate point (about 11.5 to 13.5) by the addition of aqueous sodium hydroxide and if necessary aqueous hydrochloric acid with stirring.

Once an appropriate pH has been obtained, the aqueous phase is removed by separation. The product-containing organic phase is then concentrated by distillation. A mixture of propan-2-ol and water is then added and the mixture is concentrated again by distillation. The addition of water and propan-2-ol and subsequent concentration by distillation is repeated as necessary until sufficient toluene (typically less than 3% w/w toluene by GC analysis) has been removed from the mixture and an appropriate solution volume has been obtained (about 4 volumes with respect to compound 1b), resulting in a composition of the solvent in the final granulation slurry of typically greater than 80%w/w propan-2-ol, less than 20%w/w water and less than 3%w/w toluene.

Once sufficient toluene has been removed, the mixture is cooled until crystallization occurs (typically 70-75°C). The resultant suspension is then cooled further (typically to 20-25°C) and is then granulated for a period of time before being optionally cooled further to about 0-5°C and stirred for a period of time. The solid is then collected by filtration, and the filter cake is washed with propan-2-ol and dried under vacuum at elevated temperature (typically 45-55°C) to provide compound of formula 1a, as a crystalline solid. One skilled in the art would appreciate that other

45
JH

solvents, other than propan-2-ol, such as methanol, ethanol, n-propanol, acetonitrile, isopropyl acetate, tertiary-amyl alcohol and 4-methyl-2-pentanone could be utilized.

As outlined in the optional Step BX of the reaction scheme, which is not typically required, compound Ib may be further purified. Compound Ib is suspended in
5 propan-2-ol and the mixture is heated at reflux to give a solution. The mixture is then heated at an elevated temperature below the reflux temperature (about 70-75°C) for about 1 hour during which time crystallization typically occurs. The resultant suspension is maintained at this temperature for a period of about 1 to 2 hours and then cooled (to about 20-25°C). After stirring at ambient temperature for a period of
10 time (typically 1-18 hours), the solid is collected by filtration. The filter cake is washed with propan-2-ol and then dried under vacuum at elevated temperature (about 45-55°C) to provide a purified compound Ib, as a crystalline solid. One skilled in the art would appreciate that other solvents, other than propan-2-ol, such as methanol, ethanol, n-propanol, acetonitrile, isopropyl acetate, tertiary-amyl alcohol and 4-methyl-
15 2-pentanone could be utilized.

In Step C of the reaction scheme, compound Ib (1 molar equivalent) and anhydrous citric acid (typically 1.1 molar equivalents) are combined in mixture of acetone (typically about 8-10 volumes) and water (typically about 0.4 volumes), and the resultant solution is filtered. More acetone (typically about 2 volumes) is then
20 added to wash the transfer equipment through. To the filtrate is added a filtered ether solvent such as methyl tertiary-butyl ether (tert-butyl methyl ether, "MTBE") or isopropyl ether ("IPE") (typically about 10 volumes), optionally at elevated temperature (30-45°C). Once crystallization occurs, which may optionally be initiated by the addition of some seed crystals, the mixture is granulated for a period of time (typically 18 hours),
25 typically at 20-25°C but optionally at elevated temperature (30-45°C) for a portion of this time. The solid is then collected by filtration. The filter cake is washed with the respective filtered ether solvent and is then dried at a temperature less than 60°C (room temperature, if using isopropyl ether) under vacuum optionally with no air or nitrogen bleed to provide compound Ic, the citrate monohydrate, as a crystalline solid.
30 The product may then be optionally milled or sieved.

In optional Step CX, the purity of compound Ic may be improved by dissolving Ic in a mixture of acetone (typically 7 volumes) and water (typically 0.3 volumes) at elevated temperature (about 35-50°C). The mixture is then cooled (to about 20-35°C) and optionally filtered. To the resulting mixture is then added a filtered ether solvent,
35 such as tert-butyl methyl ether or isopropyl ether, optionally at elevated temperature

44
TJB

(about 30-40°C). Once crystallization occurs, which may optionally be initiated by the additions of some seed crystals, the mixture is granulated for a period of time (typically 18 hours), typically at 20-25°C but optionally at elevated temperature (30-45°C) for a portion of this time. The solid is then collected by filtration. The filter cake is washed with the respective filtered ether solvent and is then dried at a temperature less than 60°C (room temperature, if using isopropyl ether) under vacuum optionally with no air or nitrogen bleed to provide compound Ic, the citrate monohydrate, as a crystalline solid. The product may then be optionally milled or sieved.

Other pharmaceutically acceptable salts, other than the citrate, may be utilized. For example, malate, maleate, mesylate, lactate, and hydrochloride salts or their *in situ* equivalents may be prepared by adding equimolar amount of the appropriate acid to the compound Ia, free base solutions.

C. Antimicrobial Preservatives Evaluated for Pharmaceutical Compositions

Table III summarizes the antimicrobial preservatives evaluated for use in the formulation. Each antimicrobial preservative was tested at the highest concentration currently used in commercial products. The antimicrobial preservatives were purchased from general chemical sources.

47
2/8/05**Table III: Antimicrobial Preservatives Screened**

Antimicrobial preservative	Percent (w/v)	pH
Phenol	0.5%	4.4
meta-cresol	0.3%	4.4
meta-cresol + EDTA	0.5% meta-cresol + 0.15% edta	4.4
Chlorocresol	0.1%	4.4
Chlorocresol + EDTA	0.1% + 0.15% edta	4.4
Chlorobutanol	0.5%	3.5
Chlorobutanol & Phenylethanol	0.5% each	3.5
Chlorobutanol & Phenylethanol	0.5% Chlorobutanol w/ Titration of Phenylethanol**	3.5
Phenylethanol	0.5%	3.5
Thimerosal	0.01%	4.4
Benzolc Acid	0.2%	3.5
Benzethonium chloride	0.02%	4.4
Benzalkonium chloride	0.01%	4.4
Benzyl alcohol	2.0%	4.4
Propylene glycol	25%	4.4
Ethanol	15%	4.4
Bronopol	0.1%	5.0
Sucrose	50%	4.4
Chlorhexidine gluconate	0.5%	5.0

** Titration of Phenylethanol from 0.5-0.1% in 0.1% increments

- 5 **Preparation of Preserved Formulations.** Formulations were prepared, where solubility permitted, at 5% and 10% (weight/volume) SBE-CD. Antimicrobial preservatives with optimal activity at a pH outside the nominal formulation value (pH 4.4) were titrated to either 3.5 or 5.0 using 1 N HCl or 1 N NaOH. A stock solution of either 10% or 5% (weight/volume) SBE-CD containing 10 mgA/mL of the compound of
- 10 Formula Ia citrate was prepared. Preservative was added to the respective formulation on a weight basis.

- Antimicrobial Efficacy Testing.** A hybrid USP <24>/Ph. Eur. 2000 antimicrobial effectiveness test (AET) was performed, as follows: 20 mL of drug product was
- 15 individually inoculated with 0.1-0.2 mL of bacterial or fungal culture, per USP/Ph. Eur. compendial requirements. The final concentration of organisms in the test sample was between 1×10^5 and 1×10^8 cfu/mL. At initial 6 hr, 24 hr, 7 day, 14 day, and 28 day time intervals, 1 mL of the inoculated product was transferred into 9 mL of a recovery diluent, that was validated to confirm neutralization of the antimicrobial preservative.
- 20 One mL of the diluted sample was then transferred to a sterile petri dish and combined with 15-20 mL of an agar broth to culture the organisms. Plates were then incubated for 3 to 5 days, upon which colonies were counted. Initial organism contamination was

48
17

then calculated based on dilution of the initial sample. Values are reported as "Log Reduction." The organisms used in the AET testing are listed in Table IV.

Table IV: Organisms tested in Hybrid (USP/Ph. Eur.) Antimicrobial Efficacy Test

Test Organism	USP Requirement	Ph. Eur. Requirement
<i>Escherichia coli</i> (bacteria, gram negative) (ATCC 8739)	Yes	Only for oral liquids.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (bacteria, gram negative) (ATCC 9027)	Yes	Yes
<i>Staphylococcus aureus</i> (bacteria, gram positive) (ATCC 6538)	Yes	Yes
<i>Candida albicans</i> (fungus) (ATCC 10231)	Yes	Yes
<i>Aspergillus niger</i> (mold) (ATCC 16404)	Yes	Yes

- 5
- Generally, the USP test requirements are less stringent than Ph. Eur. requirements, which typically have an immediate bacteriocidal activity requirement. The Ph. Eur. requirements shown in Table III have either a "Criteria A" or "Criteria B" specification depending on the rate of microorganism reduction, with criteria A requiring an increased bacteriocidal rate. In order to meet the combined hybrid assay, the initial inoculum count of microorganisms needed to be reduced by the amounts listed in Table V.
- 10

Table V: USP/Ph. Eur. Requirements for AET (aqueous parenteral) (Individual USP 24 and Ph. Eur. 2000)

	Required Log Reduction in Organism Count			
	Bacteria		Fungi (Yeasts/Molds)	
	USP	Ph. Eur.	USP	Ph. Eur.
6 hr	--	2 (crit. A)	--	--
24 hr		3 (crit. A) 1 (crit. B)		
7 Day	1.0	-- (crit. A) 3 (crit. B)	No inc. from initial	2 (crit. A)
14 day	3.0	--	No inc. from initial	1 (crit. B)
28 day	No increase from 14 day	None recovered (crit. A) No increase (crit. B)	No inc. from initial	No increase

4a
JH

USP/Ph. Eur. Combined Requirements		
	Required Log Reduction in Organism Count	
	Bacteria	Fungi (Yeasts/Molds)
6 hr	2	—
24 hr	3 (accept 1, Ph. Eur. B)	—
7 day	3	2
14 day	3.0	1
28 day	None recovered	No increase

Stability Measurements. Potential lead formulations were evaluated under various accelerated stability conditions in order to assess potency and purity of compound of Formula Ia, preservative content and SBE-CD content. For example, in one accelerated stability study, potential lead formulations were placed in stability ovens to measure short-term thermal stability. Sample vials (20mL) were placed in 70°C, 50°C, 30°C, and 5°C temperature chambers and analyzed for compound of Formula Ia potency and purity, antimicrobial preservative and SBE-CD content, at 1, 3, 6, and 12-week time intervals. Purity and potency assays to measure compound of Formula Ia, as well as antimicrobial preservatives and SBE-CD content, were performed using validated HPLC methodology. SBE-CD was assayed using GTP 5984.

D. Injection Site Toleration.

Compound of Formula Ia formulations were evaluated for injection site toleration (hereinafter "IST"). In general, formulations not containing SBE-CD were, generally, poorly tolerated. Formulations consisting of 10 mgA/mL compound of Formula Ia, 10% excess meta-cresol (0.33% w/v) and about 6.8% to 7.6% SBE-CD were evaluated for IST. In particular, formulations containing 10 mgA/mL compound of Formula Ia, 61 to 72 mg/mL SBE-CD and 3.2 to 4.2 mg/mL meta-cresol were tested for injection site toleration and all were well tolerated.

Formulations were tested in groups of 4 dogs comprised of beagles and mongrels. On each of four consecutive days, the dogs daily received two subcutaneous injections of vehicle alone as a control over the left shoulder at 0.1 mL/kg and active formulation (10 mgA/mL compound of Formula Ia at 1 mg/kg) over the

50
49

right shoulder. Dogs were observed daily for evidence of reaction at the injection site and a score of 0-4 (see Table VI) was given for each of the following parameters: pain on injection, erythema, tissue thickening, pain on palpation and edema. Dogs were observed daily until day 5 (24 hours after the last dose).

5

Table VI: Injection Site Toleration Scoring

Pain on Injection	Erythema	Tissue Thickening	Pain on Palpation	Edema
0 = no reaction	0 = no erythema	0 = no thickening	0 = no pain	0 = no edema
1 = very slight response hunch, look @ site	1 = very slight erythema barely perceptible	1 = very slight reaction barely perceptible	1 = mild pain on deep palpation	1 = very mild edema barely perceptible
2 = mild response minor vocalization lick/scratch @ site	2 = mild erythema well defined	2 = mild, palpable reaction <= 1 cm	2 = mild pain on palpation	2 = mild palpable edema
3 = moderate response major vocalization bite @ site, motor activity	3 = moderate erythema reaction 1-2 cm	3 = moderate, palpable on palpation	3 = moderate pain	3 = moderate palpable focal edema
4 = severe response similar to 3, >5 min duration	4 = severe erythema beet redness any eschar formation	4 = severe reaction >2cm	4 = severe pain on palpation	4 = severe diffuse edema

51
SD**EXPERIMENTALS****Experimental 1: Selection of Antimicrobial preservatives for Injectable Compound of Formula Ia.****5 Study A (Large Antimicrobial preservative Screen)**

The efficacy of several different antimicrobial preservatives in combination with compound of Formula Ia and SBE-CD were investigated. Literature indicated that the antimicrobial preservatives that met both the USP and either Ph. Eur. criteria A or B requirements were ethanol, propylene glycol, benzoic acid, thimerosal, meta-
10 cresol, (Lucchini, J. J.; Corre, J.; and Cremieux, A. "Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols" *Res. Microbiol.* 141, 499-510, (1990)) and the combination of chlorobutanol/phenylethanol.

Table VII sets forth results for screening various antimicrobial preservatives or combinations thereof.

15

5952

**TABLE VII. ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS TESTING:
SCREEN FOR ANTIMICROBIAL PRESERVATIVE SYSTEM**

ANTIMICROBIAL PRESERVATIVE	FORMULATION DESCRIPTION	ACCEPTABLE STABILITY	AET RESULTS AGAINST COMPENDIA		
			USP	Ph. Eur. Criteria A	Ph. Eur. Criteria B
Benzalkonium Chloride (0.01%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Not Tested			
Benzalkonium Chloride (0.01%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓		
Benzalkonium Chloride (0.02%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested			
Benzethonium Chloride (0.02%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Not Tested			
Benzethonium Chloride (0.02%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓		
Benzethonium Chloride (0.04%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested			
Benzoic Acid (0.2%)	pH 4.2 5% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
Benzoic Acid (0.2%)	pH 4.2 10% SBE-CD	✓	✓		
Bronopol (0.1%)	pH 5.0 10% SBE-CD	Not Tested	✓		
Bronopol (0.1%)	pH 5.0 5% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
Bronopol (0.2%)	pH 5.0 5% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
Chlorobutanol (0.5%)	pH 3.5 5% SBE-CD	Not Tested	✓		
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.5%)	pH 3.5 5% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.5%)	pH 3.5 10% SBE-CD	✓			
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.4%)	pH 3.5 10% SBE-CD	Not Tested			
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.3%)	pH 3.5 10% SBE-CD	Not Tested			
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.2%)	pH 3.5 10% SBE-CD	Not Tested			
Chlorobutanol & Phenylethanol (0.5%/0.1%)	pH 3.5 10% SBE-CD	Not Tested			
Chlorhexidine Gluconate (0.5%)	pH 5.0 5% SBE-CD	Not Tested	✓		
Ethanol (15%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
Ethanol (15%)	pH 4.4 5% SBE-CD	✓	✓		✓
Ethanol (30%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓

53
92

ANTIMICROBIAL PRESERVATIVE	FORMULATION DESCRIPTION	ACCEPTABLE STABILITY	AET RESULTS AGAINST COMPENDIA		
			USP	Ph. Eur. Criteria A	Ph. Eur. Criteria B
meta-cresol (0.3%)	pH 4.4 10% SBE-CD	✓	✓		
meta-cresol (0.3%)	pH 4.4 8% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
meta-cresol (0.3%)	pH 4.4 9% SBE-CD	Not Tested	✓		✓
Phenol (0.5%)	pH 4.4 10% SBE-CD	✓	✓		✓
Phenylethanol (0.5%)	pH 3.5 10% SBE-CD	Not Tested			
Propylene Glycol (25%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Not Tested	✓		
Propylene Glycol (25%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓		
Propylene Glycol (50%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓
Sucrose (50%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested			
Thimerosal (0.02%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓
Thimerosal (0.01%)	pH 4.4 10% SBE-CD	Poor Stability	✓	✓	✓
Thimerosal (0.01%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓
Thimerosal (0.02%)	pH 4.4 5% SBE-CD	Not Tested	✓	✓	✓

✓ denotes USP and/or Ph. Eur. Criteria satisfied

- Formulations containing these antimicrobial preservatives were further evaluated for physical and chemical stability and injection site toleration. (See Table VIII). The co-solvent antimicrobial preservative approaches, ethanol and propylene glycol, failed to satisfy acceptable IST. Furthermore, benzoic acid formulations also provided poor IST results.

54
SP

Table VIII: Results of Study A

Antimicrobial preservative Formulation*	Antimicrobial preservative Content (Actual/Precedence)	IST	Stability	AET Results		
				USP	Ph. Eur. Criteria A	Ph. Eur. Criteria B
Benzoic acid pH: 4.2 SBE-CD: 10%	0.2%/0.2%	Poor	OK 12w/70C	✓	<i>s. aur</i> (6, 24 hr) <i>c. alb</i> (7 d)	✓
Chlorobutanol & Phenylethanol pH: 3.5 SBE-CD: 5%	0.5%/0.5% Chloro/Pheny I	Poor	NT	✓	✓	✓
Ethanol pH: 4.4 SBE-CD: 10%	15%/70%	Poor	NT	✓	<i>s. aur</i> (6 hr)	✓
Ethanol pH: 4.4 SBE-CD: 5%	15%/70%	Poor	OK 1w/70	✓	<i>a. niger</i> (7 d)	✓
meta-cresol pH: 4.4 SBE-CD: 10%	0.3%/0.3%	Good	OK 12w/70C	✓	<i>s. aur</i> (6, 24 hr) <i>c. alb</i> (7 d)	✓
Propylene glycol pH: 4.4 SBE-CD: 10%	50%/40%	Poor	NT	✓	✓	✓
Thimerosal pH: 4.4 SBE-CD: 10%	0.01/0.01%	Good	1wk/70	✓	✓	✓

*All formulations contained compound of Formula Ia at 10 mgA/mL

✓ denotes USP and/or Ph. Eur. Criteria satisfied.

5 Study B (Ph. Eur. Criteria B Meeting Antimicrobial preservative Screen)

All antimicrobial preservatives that met Ph. Eur. criteria B were further screened for injection site toleration and stability. The leads identified in Table VII and Table IX that met criteria B were thimerosal, meta-cresol, and benzoic acid.

10 These formulations were evaluated for stability and IST (Table VII).

Results from the studies indicated that stability of thimerosal was commercially undesirable for the formulation. Only 30% of the thimerosal remained in the formulation after 1 week at 70°C storage and complete loss was observed after 6 weeks. (Tan, M., Parkin, L. E. "Route of decomposition of thimerosal" *Int. J.*

15 *Pharm.* 195 No. 1-2, 23-34, 2000.).

Benzoic acid showed no detectable loss over 12 weeks at 70°C storage, which was sufficiently stable for the formulation. Although the stability of benzoic

55
54

acid was acceptable, moderate to severe pain on injection eliminated it from further consideration.

On the other hand, meta-cresol containing formulations exhibited excellent stability and injection site toleration. Accordingly, meta-cresol was identified as the preferable antimicrobial preservative due to excellent injection site tolerability, as well as robustly meeting Ph. Eur. criteria A for preservative efficacy. Because of these favorable performance characteristics, the formulation was optimized with respect to SBE-CD concentration, resulting in a formulation with a high margin of solubility, robust antimicrobial preservative efficacy, and acceptable injection site toleration.

The stability of meta-cresol and compound of Formula Ia in formulations containing 3 mg/mL meta-cresol, 100 mg/mL SBE-CD and 10 mgA/mL compound of Formula Ia is shown in Table IX. Robust stability for both compound of Formula Ia and meta-cresol was demonstrated. The compound of Formula Ia experienced a 3% loss (relative to 1 week at 5°C) after 12 weeks at 70°C, while the meta-cresol potency decreased by 2%.

Table IX: Stability of meta-cresol and compound of Formula Ia

		Compound of Formula Ia CONTENT (% INTENT)		meta-cresol CONTENT (% INTENT)	
Storage Condition	Timepoint	Amber- Treated	Amber- Untreated	Amber- Treated	Amber- Untreated
70°C	1 week	94	94	100	100
	2 weeks	94	94	103	103
	3 weeks	92	94	100	102
	6 weeks	92	93	101	101
	12 weeks	93	93	100	100
50°C	1 week	95	96	99	100
	3 weeks	95	93	103	101
	6 weeks	96	94	104	102
	12 weeks	95	Not tested	100	Not tested
5°C	1 week	97	96	102	102
	3 weeks	96	95	104	103
	6 weeks	95	94	104	102
	12 weeks	94	94	98	98
ICH Photostability	1X ICH UV/FI	92	93	102	102

5b
CSPreferred Embodiments

- A. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective
5 amount of an Active Pharmaceutical Ingredient, a β -cyclodextrin, a pharmaceutically
acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle, and an optional
pharmaceutically acceptable excipient, wherein the preservative demonstrates
pharmaceutically acceptable antimicrobial preservative effectiveness.
- B. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment A
10 wherein the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -
cyclodextrin.
- C. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment B
wherein the preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol, or
meta-cresol or a combination thereof.
- 15 D. The pharmaceutical composition according to preferred embodiments B
or C wherein the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a
binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin.
- E. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment D,
wherein the concentration of preservative is about 0.1 mg/mL to about 600 mg/mL.
- 20 F. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment E,
wherein the preservative is meta-cresol and the concentration of preservative is about
0.1 mg/mL to about 20 mg/mL.
- G. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment F
wherein about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the meta-cresol is unsequestered in the
25 cyclodextrin.

2057

- H. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment G wherein about 2.5 mg/mL of the preservative is unsequestered in the cyclodextrin.
- I. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment D wherein the binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin is
5 between 500 M⁻¹ and 10,000 M⁻¹.
- J. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment I wherein the binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin is between 800 M⁻¹ and 3,000 M⁻¹.
- K. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment D
10 wherein the Active Pharmaceutical Ingredient has a greater than or equal to two-fold binding constant with cyclodextrin over that of the preservative.
- L. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment K wherein the binding constant is greater than or equal to five-fold.
- M. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment L
15 wherein the binding constant is greater than or equal to ten-fold.
- N. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment D having antimicrobial effectiveness against bacteria such that the bacteria concentration decreases at a 2 or greater log reduction after 6 hours, a 3 or greater log reduction after 24 hours, and zero recovery of bacteria after 28 days.
- 20 O. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment N wherein the bacteria are *Escherichia coli* (bacteria, gram negative)(ATCC8739), *Pseudomonas aeruginosa* (bacteria, gram negative)(ATCC9027) and *Staphylococcus aureus* (bacteria, gram positive)(ATCC6538).
- P. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment O
25 having antimicrobial effectiveness against a fungus or mold such that the fungus or

38
GA

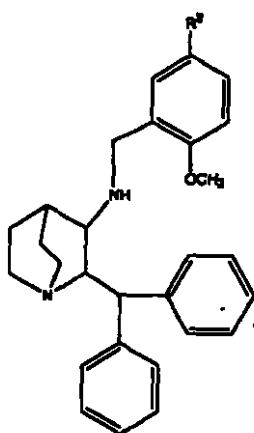
mold concentration decreases at a 2 or greater log reduction after 7 days, a 1 log reduction after 14 days, and no increase in fungus or mold after 14 days to about 28 days.

Q. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment P
5 wherein the fungus is *Candida albicans* (fungus)(ATCC 10231).

R. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment P
wherein the mold is *Aspergillus niger* (mold)(ATCC 16404).

S. A pharmaceutical composition of preferred embodiment D wherein the
antimicrobial effectiveness satisfies Ph. Eur. Criteria A and B and USP AET criteria.

10 T. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I,

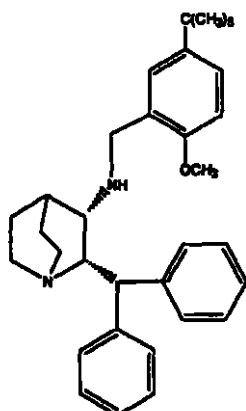


wherein R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl
and tert-butyl, a pharmaceutically acceptable β -cyclodextrin, a pharmaceutically
acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle and an optional
15 pharmaceutically acceptable excipient.

U. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment T
wherein the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -
cyclodextrin.

39/50

- V. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment U wherein the pharmaceutically acceptable preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol or meta-cresol, or a combination thereof.
- W. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment V
- 5 wherein the preservative is meta-cresol.
- X. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment W having a pH in a range of about 4 to about 5.
- Y. The pharmaceutical composition according to preferred embodiments W or X wherein about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the preservative is unsequestered in
- 10 the cyclodextrin.
- Z. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment Y wherein the compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is in an amount of about 0.1 mg/mL to about 100 mg/mL and the β -cyclodextrin is in an amount of about 20 mg/mL to about 200 mg/mL and the preservative is meta-cresol.
- 15 A1. A pharmaceutical composition according to preferred embodiment Z wherein the β -cyclodextrin is in the amount of 55 mg/mL to 100 mg/mL and the meta-cresol is an amount of about 2.5 mg/mL to 3.5 mg/mL.
- B1. A pharmaceutical composition according to preferred embodiments T, U, W or X wherein the compound of Formula I is the compound of Formula Ia,

60
ga

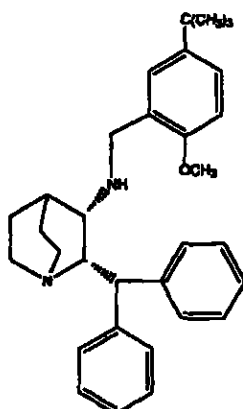
or its pharmaceutically acceptable salts.

C1. A pharmaceutical composition according to preferred embodiment B1 wherein the compound of Formula 1a, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is
5 in an amount of about 0.1 mg/mL to about 100 mg/mL and the β -cyclodextrin is in an amount of about 20 mg/mL to about 200 mg/mL and the preservative is meta-cresol and is in an amount of about 1 mg/mL to about 5 mg/mL.

D1. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment C1 wherein the β -cyclodextrin is in an amount of about 55 mg/mL to about 100 mg/mL and
10 the preservative is meta-cresol and is in an amount of about 2.5 mg/mL to about 3.5 mg/mL.

E1. The pharmaceutical composition according to preferred embodiment D1 wherein the β -cyclodextrin is sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

F1. A pharmaceutical composition comprising the compound of Formula 1a,

61
60

or its pharmaceutically acceptable salts, wherein the compound of Formula 1a is 10 mg/mL, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin is in an amount of about 63 mg/mL and meta-cresol is in an amount of about 3.3 mg/mL, a pharmaceutically acceptable vehicle and

5 an optional pharmaceutically acceptable excipient.

G1. The pharmaceutical composition of preferred embodiment F1 wherein the pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula 1a is citrate.

H1. A method for the treatment of emesis or improving anesthesia recovery in mammals comprising parenterally injecting into the mammal an aqueous

10 pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical composition of preferred embodiments T, U, V, W, X, F1 or G1, the β -cyclodextrin being present in amounts which are sufficient for improved injection toleration at the injection site.

I1. A method for the treatment of emesis or improving anesthesia recovery in mammals comprising parenterally injecting into the mammal an aqueous

15 pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical composition of preferred embodiment F1.

J1. The method according to preferred embodiment I1 wherein the pharmaceutically acceptable salt is citrate.

b2
61

K1. The method according to preferred embodiments I1 or J1 wherein administration is subcutaneous.

L1. A method of improving injection site toleration during the treatment of emesis or the treatment of improving anesthesia recovery in a mammal comprising
5 parenterally injecting into the mammal a pharmaceutically acceptable solution of the the pharmaceutical composition according to preferred embodiments T, U, V, W, X, F1 or G1.

M1. A method of improving injection site toleration during the treatment of emesis or the treatment of improving anesthesia recovery in a mammal comprising
10 parenterally injecting into the mammal a pharmaceutically acceptable solution of the the pharmaceutical composition according to preferred embodiment F1.

N1. The method of preferred embodiment M1 wherein the pharmaceutically acceptable salt is citrate.

O1. A method to develop preserved API compositions comprising a
15 therapeutically effective amount of an API, a β -cyclodextrin and a pharmaceutically acceptable preservative.

P1. The method according to preferred embodiment O1 wherein the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a binding value of the API to cyclodextrin.

20 Q1. The method according to preferred embodiment P1 wherein the preservative is selected from thimerosal, glycol, phenol or meta-cresol or a combination thereof

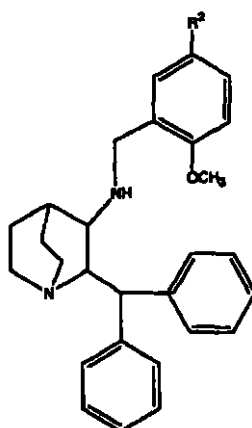
R1. The method of preferred embodiments P1 or Q1 wherein the binding value of the API with the cyclodextrin is greater than 50 M^{-1} .



- S1. The method of preferred embodiment R1 wherein the binding value of the API with the cyclodextrin is between 500 and 10,000 M^{-1} .
- T1. The method of preferred embodiment S1 wherein the binding value of the API with the cyclodextrin is between 800 and 3,000 M^{-1} .
- 5 U1. The method of preferred embodiment T1 wherein Antimicrobial Effectiveness Test (AET) requirements meet Pharmaceopia Europa Criteria A and B and USP AET criteria.

64
63CLAIMS

- 5 1. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of an Active Pharmaceutical Ingredient, a β -cyclodextrin, a pharmaceutically acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle, and an optional pharmaceutically acceptable excipient, wherein the preservative demonstrates pharmaceutically acceptable antimicrobial preservative effectiveness.
- 10 2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the Active Pharmaceutical Ingredient is a compound of Formula I,



or its pharmaceutically acceptable salts, wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl.

- 15 3. The pharmaceutical composition according to Claims 1 or 2 wherein the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.
4. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol, or *meta*-cresol or a combination thereof.

63
21

5. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin.
6. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the preservative is unsequestered in the cyclodextrin.
7. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin is between 500 M^{-1} and $10,000 \text{ M}^{-1}$.
8. The pharmaceutical composition according to any preceding claim for use as a medicament.
9. The use of a composition according to any of Claims 2 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist is indicated.
10. A method for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist is indicated in mammals comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of any of Claims 2 to 7.

66
63

FIGURE 1

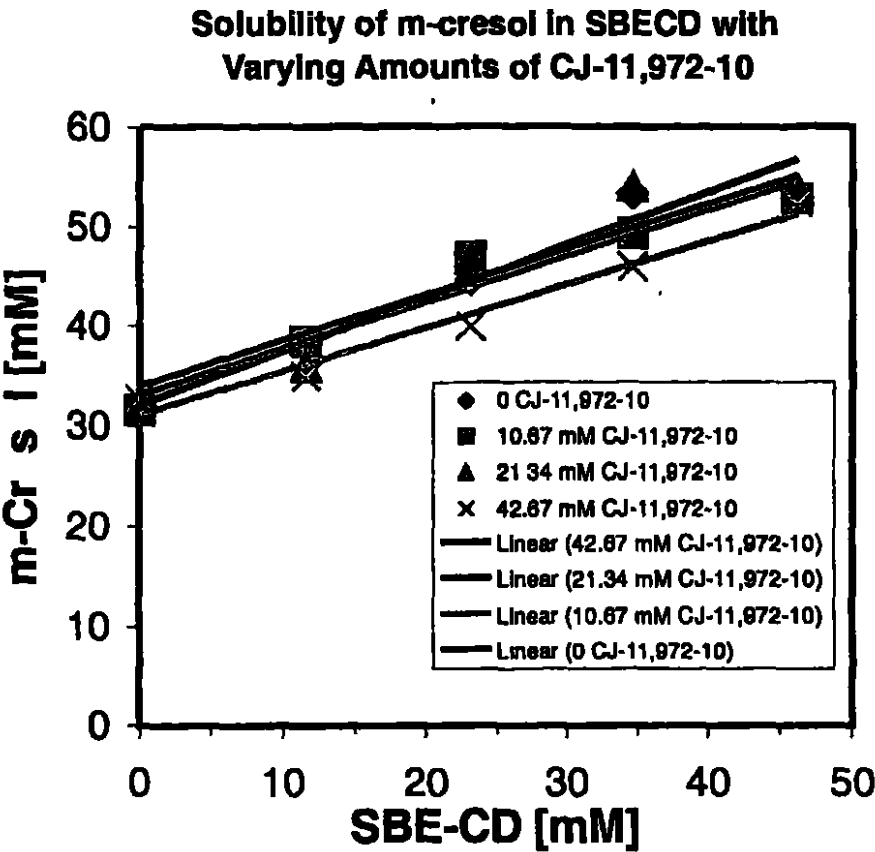


Figure 1: Saturated meta-cresol solutions were prepared in varying amounts of SBE-CD and drug. The samples were filtered and the concentration of preservative in solution was measured. Meta-cresol concentration showed linear increase as SBE-CD was increased. The concentration of drug did not significantly alter the solubility of m-cresol in SBE-CD.

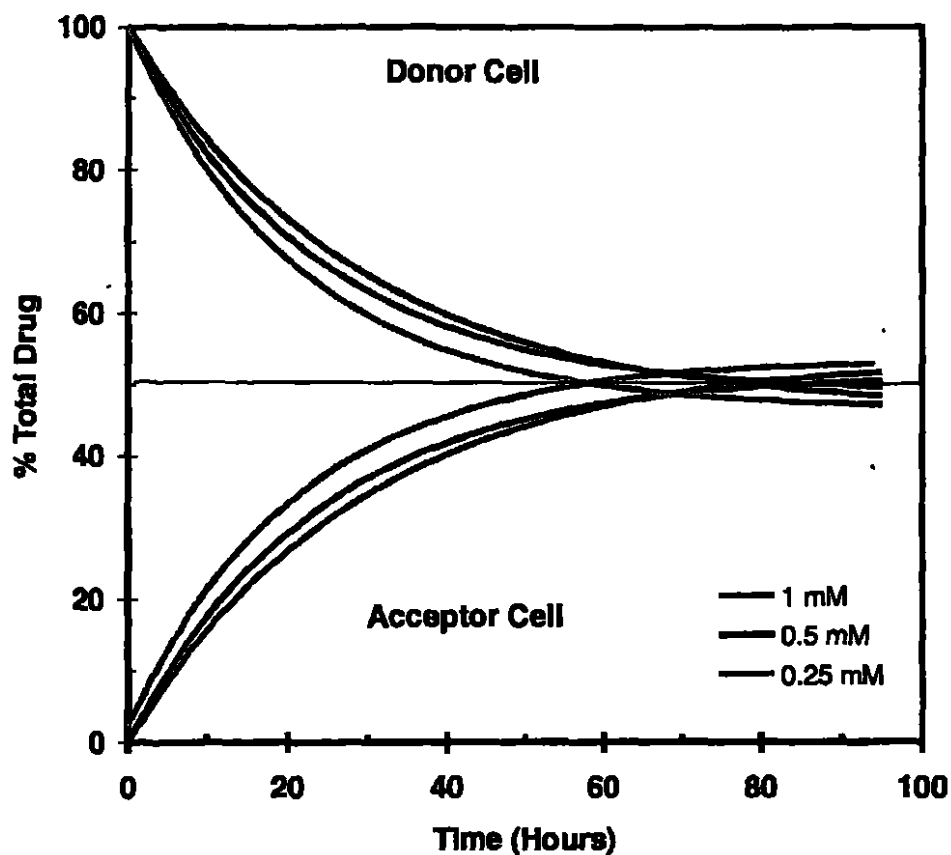
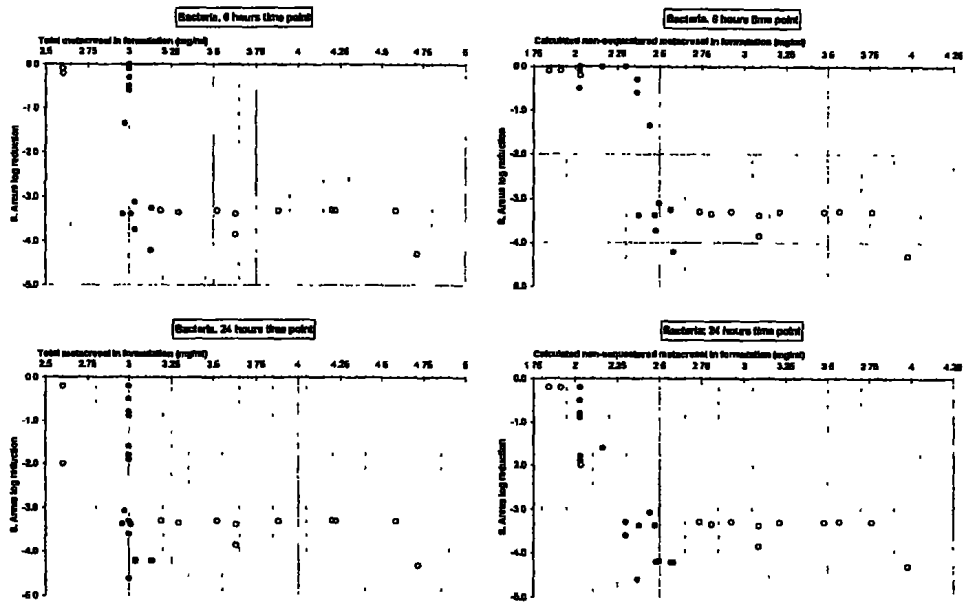
67
66**FIGURE 2**

Figure 2: Compound of Formula Ia concentration vs. time at 1, 0.5, and 0.25mM compound of Formula Ia, fit to Equation 11 using Scientist software. Compound of Formula Ia was loaded to the donor side of the dialysis cell. The concentration of drug in the donor and acceptor side is presented against time. The drug reaches equilibrium in ~48 hours.



S. Aureus log reduction presented as a function of total quantity of metacresol in the formulation

S. Aureus log reduction presented as a function of calculated non-sequestered quantity of metacresol in the formulation

Figure 3: comparison between bacterial efficacy as a function total quantity of metacresol and as a function of calculated sequestered metacresol for S. Aureus at 6h and 24h time points. The full circles are data corresponding to formulations containing a total of 2.95 to 3.15 mg/mL meta-cresol.

Handwritten signature

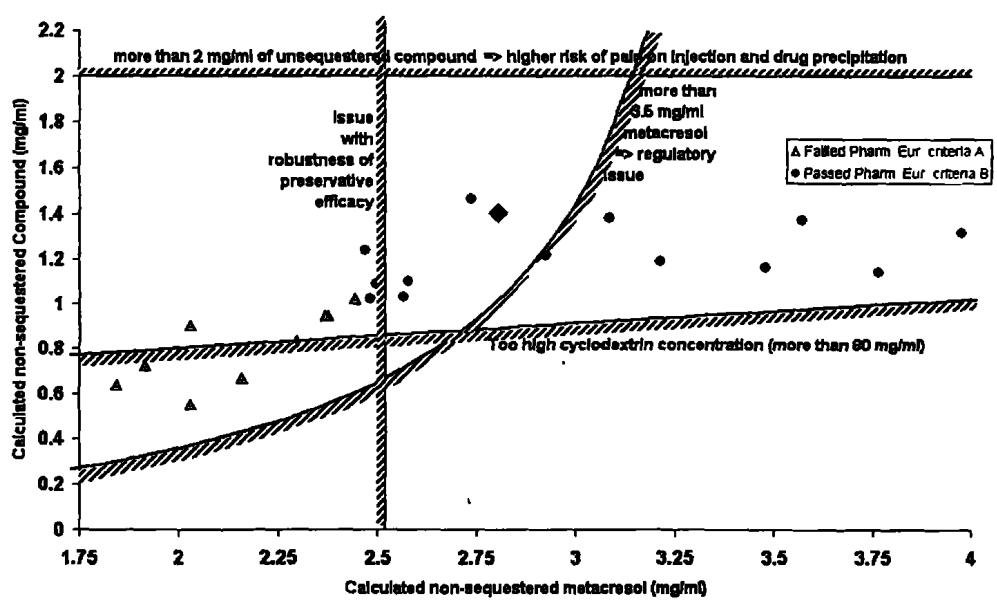


Figure 4: Formulation window to guaranty preservative effectiveness according to Pharm. Eur. Criteria A, no pain on injection, less than 3.5mg/mL meta-cresol, less than 80 mg/mL SBE-CD

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000100

70

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/10 A61K47/40 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 119 737 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 26 September 1984 (1984-09-26) page 1, line 24 - page 2, line 22 page 8, line 25 - line 36 examples claims	1,3-10
X	WO 01/01955 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; FRANCOIS, MARC, KAREL; JOZEF; DELAET, URBAIN) 11 January 2001 (2001-01-11) page 2, line 8 - line 12 page 6, line 8 - line 20 examples claims	1,3-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2006

Date of mailing of the international search report

29/03/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/000100 71

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/080079 A (CYDEX, INC; MOSHER, GEROLD, L; PIPKIN, JAMES, D; ZIMMERER, RUPERT, O;) 2 October 2003 (2003-10-02) page 10, line 9 - page 11, line 2 page 31, line 16 - line 24 page 36, line 22 - page 37, line 12 examples 1,3 claims	1,3-10
X	WO 00/12137 A (ALLERGAN SALES, INC) 9 March 2000 (2000-03-09) page 2, line 4 - page 3, line 7 examples claims	1,3-10
X	WO 03/072141 A (PHARMACIA CORPORATION; SINGH, SATISH, K; BANDYOPADHYAY, PARAMITA; HASS) 4 September 2003 (2003-09-04) page 6, line 9 - line 14 examples claims	1,3-10
X	WO 03/009848 A (PFIZER PRODUCTS INC; BRONK, BRIAN, SCOTT; HICKMAN, MARY, ANNE; KILROY,) 6 February 2003 (2003-02-06) page 11, line 1 - line 5 example 1	1-3,5-10
A	LEHNER S J ET AL: "Effect of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on the antimicrobial action of preservatives" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 46, no. 3, 1994, pages 186-191, XP008061287 ISSN: 0022-3573 cited in the application abstract page 190, right-hand column, last paragraph	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000100

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. ...
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos. ...
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. ...
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remarks on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/000100

23

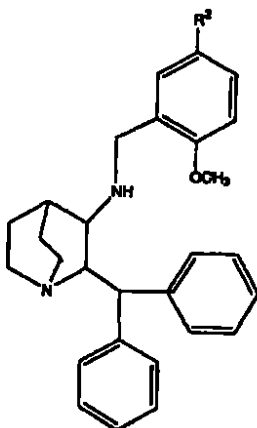
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0119737	A	26-09-1984	JP	59152320 A	31-08-1984
WO 0101955	A	11-01-2001	AU	5975700 A	22-01-2001
WO 03080079	A	02-10-2003	AU	2003230681 A1	08-10-2003
			CA	2479260 A1	02-10-2003
			EP	1485110 A1	15-12-2004
			JP	2005527538 T	15-09-2005
WO 0012137	A	09-03-2000	AU	757896 B2	13-03-2003
			AU	5702599 A	21-03-2000
			CA	2342797 A1	09-03-2000
			EP	1109581 A1	27-06-2001
			JP	2002523475 T	30-07-2002
WO 03072141	A	04-09-2003	AU	2003218059 A1	09-09-2003
			BR	0307898 A	07-12-2004
			CA	2477049 A1	04-09-2003
			EP	1478404 A1	24-11-2004
			JP	2005521691 T	21-07-2005
			MX	PA04008173 A	26-11-2004
WO 03009848	A	06-02-2003	CA	2448722 A1	06-02-2003
			CN	1529600 A	15-09-2004
			CZ	20040034 A3	16-02-2005
			EP	1411946 A1	28-04-2004
			HU	0401154 A2	28-10-2004
			JP	2005504029 T	10-02-2005
			NZ	529606 A	19-12-2003
			SK	252004 A3	04-03-2005
			ZA	200308991 A	19-11-2004

**CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS PARA LOGRAR UNA
FORMULACIÓN DE DOSIS MÚLTIPLES USANDO CICLODEXTRINAS β
PARA FORMAS DE DOSIFICACIÓN LÍQUIDAS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

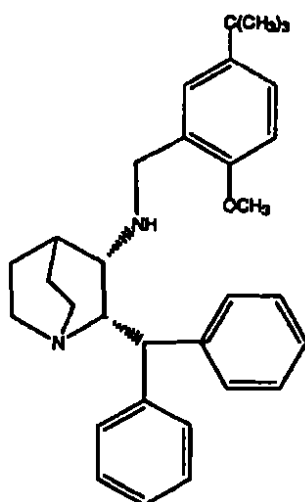
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable y un conservante farmacéuticamente aceptable. La invención
10 también se refiere a composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, y terc-butilo y una ciclodextrina y conservante farmacéuticamente aceptables



15

En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula Ia, y una ciclodextrina y un conservante farmacéuticamente aceptables.

75

**Ia**

La invención se refiere además a la mejora de la tolerancia en el sitio de inyección de las soluciones acuosas inyectables que comprenden el compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, una ciclodextrina β y un conservante.

La invención también se refiere a un procedimiento de desarrollo de una composición de un API conservada.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La administración de antagonistas de los receptores de neuroquinina, incluyendo los compuestos de las fórmulas I y Ia, presentan diversos problemas con relación a la tolerancia en el sitio de inyección (por ejemplo, irritabilidad del sujeto, irritación, inflamación, hinchazón, y/o enrojecimiento del sitio). Sin embargo, aunque ha habido numerosos estudios con relación a la mejora de la tolerancia en el sitio de inyección mediante el uso de diversas sustancias, ninguno de estos estudios se ha centrado en la administración de

15

antagonistas de los receptores de neuroquinina.

Los compuestos de fórmula I o la son el sujeto de los documentos U. S. 5.807.867, U. S. 6.222.038 y U. S. 6.255.320. La preparación de los compuestos de fórmula I o la se describen en esos documentos. El compuesto de fórmula la también se puede preparar como se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos en tramitación con la presente N° 60/541.323, de propiedad y de cesión común con la presente a Pfizer, Inc. El documento U. S. 5.393.762 también describe composiciones farmacéuticas y tratamiento de emesis usando antagonistas del receptor NK - 1. La solicitud provisional de Estados Unidos en tramitación con la presente N° 60/540.697, de propiedad y de cesión común con la presente a Pfizer, Inc. describe un procedimiento de mejora de la recuperación de anestesia en pacientes mediante la administración del compuesto de fórmula I o la. El texto de las solicitudes mencionadas anteriormente, patentes y todas las otras referencias citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

El compuesto de fórmula la es un fármaco básico con dos grupos funcionales amina, una amina secundaria con un pKa de 4,43 y una amina terciaria con un pKa de 9,31. La sal citrato del compuesto de fórmula la tiene una solubilidad de 2,7 mg/ml a un pH de 4,2 en solución tamponada con fosfato 0,02 M/acetato 0,02 M. La solubilidad deseada de 10 mgA/ml se podría obtener mediante la adición de sales (por ejemplo, NaCl, CaCl₂ o acetato sódico), usando un vehículo parcialmente acuoso, oleaginoso, o micelar, o añadiendo una ciclodextrina modificada, parenteralmente aceptable. Sin embargo, en general, se observó que las formulaciones que contenían ciclodextrinas

proporcionaban una mejor tolerancia en el sitio de inyección sobre otros planteamientos que incrementan la solubilidad.

El aseguramiento de una adecuada solubilidad de un fármaco farmacéutico en las formulaciones parenterales es crucial, especialmente cuando el fármaco tiene una solubilidad acuosa baja. La modificación del pH de la solución, la selección de la forma de sal del fármaco, y el uso de co - disolventes son planteamientos comunes usados para lograr una solubilidad adecuada. Los planteamientos atípicos implican excipientes, tales como agentes de formación de complejos.

La ciclodextrina puede potenciar la solubilidad formando un complejo de inclusión con la molécula del fármaco en la que el fármaco insoluble/hidrófobo se inserta en la cavidad hidrófoba de la ciclodextrina. Por lo tanto, la cubierta hidrófila exterior de la molécula de ciclodextrina potencia la solubilidad del complejo entero. La terminología habitual para la formación de complejos de ciclodextrina identifica la ciclodextrina como una molécula "hospedadora" y el fármaco como una molécula "huésped". Desafortunadamente, la ciclodextrina usada para formar el complejo de inclusión también se puede unir a conservantes, inactivando gran cantidad de conservantes escasamente solubles en agua.

La sulfobutíler- β -ciclodextrina (de aquí en adelante "SBE-CD") se encontró que era eficaz tanto incrementando la solubilidad del compuesto de fórmula la como mejorando las reacciones en el sitio de inyección. Desafortunadamente, la investigación determinó que la SBE-CD formaba complejos tanto con el conservante antimicrobiano (por ejemplo, meta-cresol) como con el compuesto de fórmula la, dando como resultado interacciones de

78
27

unión competitivas y, en general, ineficacia antimicrobiana.

Por consiguiente, era necesario obtener un equilibrio óptimo entre una concentración suficiente de ciclodextrina (por ejemplo, la SBE-CD) y conservante antimicrobiano (por ejemplo, meta-cresol). Aunque una
5 concentración más baja de la SBS-CD incrementaría la eficacia del conservante antimicrobiano, sin embargo, esta ventaja se compensaría por un descenso en la tolerancia en el sitio de inyección ("IST") aceptable. Estas características de actuación competitiva necesitaban equilibrar la eficacia conservante antimicrobiana (criterio A) y tolerancia en el sitio de inyección
10 aceptable para el producto.

La solicitud provisional de Estados Unidos en tramitación con la presente N° 60/540.644, presentada simultáneamente con la presente solicitud y de cesión y de propiedad de Pfizer Inc, describe un procedimiento de mejora de tolerancia en el sitio de inyección durante la administración parenteral de una
15 composición que contiene el compuesto de fórmula I y ciclodextrina. También se identificó un conservante compatible con ciclodextrina, proporcionando opciones de dosificación de uso múltiple deseables. Preferiblemente, se usa meta-cresol en la formulación para prevenir el desarrollo bacteriano y fúngico en la formulación durante el período de tiempo de uso extenso propuesto.

20

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo (API), una ciclodextrina β , un conservante
25 farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un

excipiente opcional farmacéuticamente aceptable, en la que el conservante demuestra eficacia como conservante antimicrobiano farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la ciclodextrina β es 2-hidroxipropil- β -
5 ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina, preferiblemente sulfobutil éter- β -ciclodextrina.

En otra realización, el conservante farmacéuticamente aceptable se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol, o meta-cresol o una combinación de los mismos. Preferiblemente el conservante es meta-cresol.
10 Preferiblemente, la concentración del conservante está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 600 mg/ml. Preferiblemente, el conservante es oxígeno y está en una concentración de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml.

En una realización preferida, la composición farmacéutica tiene un pH en
15 el intervalo de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6.

En una realización preferida, el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que un valor de unión del API a la ciclodextrina. Preferiblemente, el valor de unión del API a la ciclodextrina está entre 500 M^{-1} y $10\,000 \text{ M}^{-1}$. Preferiblemente, el valor de unión del API a la ciclodextrina está
20 entre 800 M^{-1} y 3.000 M^{-1} .

En otra realización, el ingrediente farmacéuticamente activo tiene un valor mayor que o igual a dos veces la constante de unión con la ciclodextrina respecto la del conservante. En una realización preferida, la constante de unión es mayor que o igual a cinco veces. En una realización más preferida, la
25 constante de unión es mayor que o igual a diez veces.

80
21

En una realización preferida, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del conservante, preferiblemente meta-cresol, está sin secuestrar en la ciclodextrina. Preferiblemente, aproximadamente 2,5 mg/ml del conservante, preferiblemente meta-cresol, está sin secuestrar en la
5 ciclodextrina.

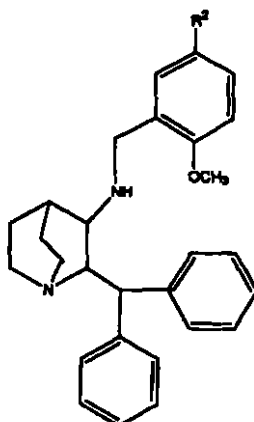
En una realización preferida, la composición farmacéutica tiene una eficacia antimicrobiana contra las bacterias tal que la concentración de bacterias disminuye en una reducción logarítmica de 2 o mayor después de 6 horas, una reducción logarítmica de 3 o mayor después de 24 horas, y una
10 recuperación cero de bacterias después de 28 días. Preferiblemente, las bacterias se seleccionan entre *Escherichia coli* (bacterias, gram negativas) (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (bacterias, gram negativas) (ATCC 9027) o *Staphylococcus aureus* (baterias, gram positivas) (ATCC 6538).

En una realización preferida, la composición farmacéutica tiene una
15 eficacia antimicrobiana contra un hongo o moho de manera que la concentración de hongo o moho disminuye en una reducción logarítmica de 2 o mayor después de 7 días, una reducción logarítmica de 1 después de 14 días, y ningún incremento en hongos o moho después de 14 días hasta aproximadamente 28 días. Preferiblemente, el hongo es *Candida albicans*
20 (hongo) (ATCC 10231) y el moho es *Aspergillus niger* (moho) (ATCC 16404)

En una realización preferida, la composición farmacéutica tiene una eficacia antimicrobiana que satisface el criterio A y B de la farmacopea europea y el criterio de AET de la USP.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica
25 que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente farmacéutico

activo,



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, preferiblemente *terc*-butilo, una ciclodextrina β farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la ciclodextrina β es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina, preferiblemente sulfobutil éter- β -ciclodextrina

10 Preferiblemente, el conservante farmacéuticamente aceptable se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol, o meta-cresol, o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el conservante es meta-cresol.

Preferiblemente, la composición farmacéutica tiene un pH en un intervalo de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5

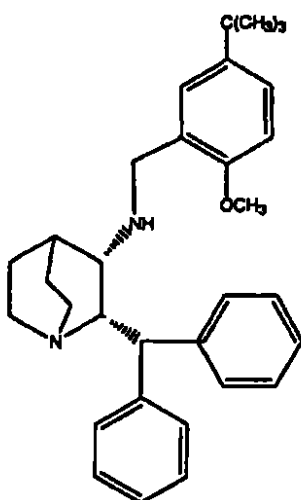
15 En una realización preferida, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del conservante, por ejemplo, meta-cresol, está no secuestrado en la ciclodextrina.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I, o una sal

82
A

farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y la ciclodextrina β está en una cantidad entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml y el conservante es meta-cresol. Preferiblemente, la ciclodextrina β está en una cantidad de entre 55 mg/ml y 100 mg/ml y el meta-cresol está en una cantidad de entre aproximadamente 2,5 mg/ml y 3,5 mg/ml.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es el compuesto de fórmula Ia,



Ia

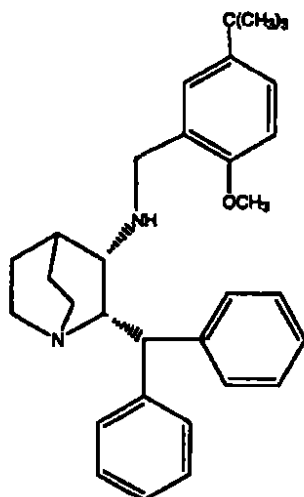
10

o sus sales farmacéuticamente aceptables

Preferiblemente el compuesto de fórmula Ia, una sal farmacéuticamente aceptable, está en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y la ciclodextrina β está en una cantidad de entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml y el conservante es meta-cresol y está en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml. Preferiblemente, la ciclodextrina β está en una

cantidad de entre aproximadamente 55 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y el conservante es meta-cresol y esta en una cantidad de entre aproximadamente 2,5 mg/ml y aproximadamente 3,5 mg/ml. Preferiblemente, la ciclodextrina β es sulfobutil éter-ciclodextrina β .

- 5 En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula Ia,



Ia

- o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto de fórmula Ia es 10 mgA/ml, sulfobutil éter-ciclodextrina β está en una cantidad de aproximadamente 63 mgA/ml y meta-cresol está en una cantidad de aproximadamente 3,3 mg/ml, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula Ia es citrato

- 15 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de emesis o la mejora de la recuperación de anestesia en mamíferos que comprende la inyección por vía parenteral en el mamífero de

una composición farmacéutica acuosa que comprende las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente de los compuestos de fórmula I o la, estando presente la ciclodextrina β en cantidades que son suficientes para una mejora de la tolerancia a inyección en el sitio de inyección. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es citrato. Preferiblemente, la composición se administra por vía subcutánea.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de mejora de la tolerancia en el sitio de inyección durante el tratamiento de emesis o el tratamiento de mejora de la recuperación de anestesia en un mamífero que comprende la inyección por vía parenteral en el mamífero de una solución farmacéuticamente aceptable de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente de los compuestos de fórmula I o la. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es citrato. Preferiblemente, la composición se administra por vía subcutánea.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para desarrollar una composición de API conservada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un API, una ciclodextrina β y un conservante farmacéuticamente aceptable

En una realización preferida, el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que el valor de unión del API a la ciclodextrina. Preferiblemente, el conservante se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol o meta-cresol o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, el valor de unión del API con la ciclodextrina es mayor que 50 M^{-1} . Preferiblemente, el valor de unión del API con la ciclodextrina está entre 500 y 10.000 M^{-1} . Preferiblemente, el valor de

unión del API con la ciclodextrina está entre 800 y 3.000 M⁻¹.

En una realización preferida, los requerimientos del ensayo de eficacia antimicrobiana (AET) reúnen el criterio A y B de la farmacopea europea y el criterio de AET de USP.

5 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica, como se define en esta memoria descriptiva, para uso como un medicamento especialmente en, cuando la composición comprende un compuesto de fórmula I o la, el tratamiento de una enfermedad para la que un antagonista de los receptores de neuroquinina, tal como un antagonista del
10 receptor NK - 1, está indicado.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica, como se define en esta memoria descriptiva, que comprende un compuesto de fórmula I o la, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la que un
15 antagonista de los receptores de neuroquinina, tal como un antagonista del receptor NK - 1, está indicado.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad para la que un antagonista de los receptores de neuroquinina, tal como un antagonista del receptor NK - 1, está indicado en
20 mamíferos comprendiendo la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se define en esta memoria descriptiva que comprende un compuesto de fórmula I o la.

Definiciones

El (Los) término (s) "compuesto (s) de fórmula I" y "compuesto de
25 fórmula la" como se usan en esta memoria descriptiva, significa un compuesto

Bb
J

o compuestos de fórmula I o Ia, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los profármacos. Los compuestos utilizados en la presente invención se pueden aislar y usar *per se* o en la forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptables.

5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto, o profármaco con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las

10 sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, maleato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato,

15 lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1 - 19 (1977).

Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es citrato. El término "sal citrato" como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a la sal citrato monohidratada del compuesto de la fórmula Ia, que tiene un peso

20 molecular de 660,82 y una potencia teórica basándose en el ingrediente activo de 709 mg/g,.

El término "ingrediente farmacéutico activo" o "API" como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a una sustancia fármaco farmacéutica que tiene propiedades terapéuticas y que tiene la capacidad de unirse o estar

25 "secuestrada" en ciclodextrina. Preferiblemente, el API tiene un valor de unión a

la ciclodextrina mayor que 50 M^{-1} . Más preferiblemente, el API tiene un valor de unión a la ciclodextrina de entre aproximadamente 800 y aproximadamente 3.000 M^{-1} . Incluso más preferiblemente, el API tiene un valor de unión a la ciclodextrina de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 10.000 M^{-1} .

- 5 Además, preferiblemente, el API tiene un valor de más de dos veces la constante de unión con la ciclodextrina respecto al conservante. Más preferiblemente, el API tiene un valor mayor de 5 veces la constante de unión con la ciclodextrina. Incluso más preferiblemente, el API tiene un valor mayor que o igual a 10 veces la constante de unión con la ciclodextrina.

- 10 El término "ingrediente activo" o "mgA/ml", como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a la base libre del compuesto de fórmula Ia, que tiene un peso molecular de 468,69.

El término "ciclodextrina" se refiere a un compuesto que incluye unidades de D-glucopiranosas cíclicas unidas con enlaces α -(1 $\rightarrow$ 4).

- 15 Ciclodextrina α se refiere a una ciclodextrina con 6 unidades de D-glucopiranosas cíclicas unidas entre sí, ciclodextrina β tiene 7 unidades de D-glucopiranosas cíclicas unidas entre sí, y ciclodextrina γ tiene 8 unidades de D-glucopiranosas cíclicas unidas entre sí. Estas unidades de D-glucopiranosas cíclicas unidas entre sí definen una cavidad hidrófoba, y las ciclodextrinas se sabe que forman compuestos de inclusión con otras moléculas orgánicas, con sales, y con halógenos bien en el estado sólido o en soluciones acuosas.

- 20 Las ciclodextrinas varían en estructura y propiedades. Por ejemplo, el tamaño (por ejemplo, diámetro y profundidad) y funcionalidad (por ejemplo, hidrofobicidad, carga, reactividad y capacidad de formar enlaces de hidrógeno) de la cavidad hidrófoba varía entre las ciclodextrinas α , β y γ sustituidas y no

sustituidas. Típicamente, una ciclodextrina seleccionada para una formulación tiene un tamaño y funcionalidad que une el componente diana con los otros componentes de la formulación. Para las formulaciones y procedimientos presentes, se cree que las ciclodextrinas sustituidas, tales como
5 hidroxialquilciclodextrinas y sulfoalquiléterciclodextrinas tienen un tamaño y funcionalidad que cumplimenta los otros componentes de la formulación. Las ciclodextrinas preferidas incluyen hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina. Más preferiblemente, la ciclodextrina es sulfobutiléter- β -ciclodextrina ("SBE-CD").

10 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno
15 particular descritos en esta memoria descriptiva.

El término "mamíferos" o "animales", como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a seres humanos, animales de compañía tales como, pero sin limitación, perros, gatos y caballos, animales fuente de alimento (por ejemplo, vacas, cerdos y ovejas), animales de zoo y otras especies de
20 animales similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con ellos.

25 El término "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarca tanto tratamiento

preventivo, es decir, profiláctico como el paliativo.

El término "tolerancia en el sitio de inyección mejorada" como se usa en esta memoria descriptiva significa una puntuación de dos o menos, como se define en esta memoria descriptiva en la tabla IV.

- 5 El término "conservante farmacéuticamente aceptable", como se usa en esta memoria descriptiva, significa un conservante. En particular, la formulación que contiene conservante mantiene la eficacia según los patrones expuestos en Far. Eur. 4ª edición, 2003 (5.1.3) para formulaciones parenterales y en USP26 NF21S2, <51> para los productos farmacéuticos de la categoría 1.
- 10 Preferiblemente, el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina reducido comparado con el API, de manera que el conservante suficiente está "no secuestrado" en la ciclodextrina, proporcionando efectividad antimicrobiana eficaz.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La **figura 1** muestra las soluciones saturadas de meta-cresol de SBE-CD y el compuesto de fórmula Ia. La concentración de meta-cresol mostró incremento lineal a medida que SBE-CD crecía. La concentración de fármaco no alteraba significativamente la solubilidad del m-cresol en SBE-CD.

- 20 La **figura 2** muestra la concentración del compuesto de fórmula Ia frente al tiempo a una concentración 1, 0,5, y 0,25 mM del compuesto de fórmula Ia, ajustado a la ecuación 11.

- La **figura 3** muestra la comparación entre la eficacia bacteriana como una función de la cantidad total de meta-cresol y como una función del meta-
- 25 cresol secuestrado calculado para *S. aureus* en los instantes 6 horas y 24

horas.

La **figura 4** muestra una ventana de formulación que garantiza la eficacia del conservante según el criterio A de Far. Eur., sin dolor en la inyección, menor que 3,5 mg/ml de meta-cresol, y menos de 80 mg/ml de SBE-
5 CD.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El desarrollo de formulaciones parenterales que utilizan ciclodextrina para solubilización, o para otros propósitos, requiere un entendimiento de la interacción entre el fármaco y la ciclodextrina. Un fármaco farmacéutico que se
10 solubiliza mediante la ciclodextrina está unido en una relación estequiométrica relativa a una constante de unión inherente. Esta relación varía basándose en varios factores tales como la estructura del fármaco, ciclodextrina, y las propiedades de la solución (por ejemplo, pH, fortaleza iónica, y co - disolvenencia).

15 Las formulaciones que tienen múltiples excipientes complican además la interacción. Por ejemplo, en las formulaciones de uso múltiple parenterales que contienen un conservante, el conservante puede competir con el fármaco para la unión a ciclodextrina. Se reseñó previamente que la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina interactúa no solamente con las moléculas de los fármacos sino
20 que también puede formar complejos con conservantes antimicrobianos. Loftsson, T. y col., *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1992**, 18 (13), 1477 - 1484

Sin embargo, la unión del conservante y la ciclodextrina disminuye la eficacia antimicrobiana del conservante, ya que el conservante necesita estar
25 no unido en la solución. Un requerimiento mínimo para la eficacia de la

a1
90

conservación para productos parenterales se describe en la farmacopea europea, siendo aplicable el criterio A, y en la farmacopea de los Estados Unidos. Los conservantes antimicrobianos para las formulaciones propuestas se evaluaron conforme el criterio de ensayo de eficacia antimicrobiana ("AET").

5 Una formulación de dosis múltiple del compuesto de fórmula la que contiene 10 mgA/ml del compuesto de fórmula la y ciclodextrina al 10% (p/v) a pH 4,4 se utilizó para identificar un conservante antimicrobiano eficaz que no interactuaba significativamente con la ciclodextrina. A partir de experimentos preliminares, la solubilidad del compuesto de la fórmula I en presencia de 2-
10 hidroxipropil- β -ciclodextrina era similar a la solubilidad en presencia de SBE-CD. Además, ambos producían una formulación con tolerancia en el sitio de inyección aceptable ("IST"). Además de la compatibilidad con la ciclodextrina, por ejemplo, la SBE-CD, existían criterios adicionales que limitaban los conservantes antimicrobianos aceptables para la formulación. Estos criterios
15 eran la compatibilidad física y química con el compuesto de fórmula la, la eficacia del conservante contra las bacterias, hongos y levaduras a pH de aproximadamente 4,4 y tolerancia en el sitio de inyección aceptable.

 Como se describe más completamente en la sección experimental, una selección preliminar para un conservante antimicrobiano para el compuesto de
20 dosis múltiple de la formulación de la fórmula la se llevó a cabo con clorocresol, feniletanol, alcohol bencillico, etanol, bronopol, sacarosa, gluconato de clorhexidina, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, ácido benzoico, meta-cresol, fenol, y propilenglicol al 25%. Los resultados iniciales indicaron que el timerosal, clorobutanol/feniletanol, etanol y
25 propilenglicol (50%) satisfacían los requerimientos de USP/Farm. Eur. (Tabla

ar
q

VII).

Cuando se consideran los temas de tolerancia en el sitio de inyección, clorobutanol/feniletanol, etanol y propilenglicol demostraron escasa tolerancia en el sitio de inyección (tabla VIII). Por el contrario, timerosal y meta-cresol
5 proporcionaron buena tolerancia en el sitio de inyección.

El cloruro de bencetonio y ácido benzoico eran ambos ineficaces en la reducción de los microorganismos después de 7 días. El propilenglicol (25%) era activo contra las bacterias solamente en presencia de SBE-CD, pero ineficaz contra los hongos. Por otra parte, los compuestos fenólicos, fenol y
10 meta-cresol eran eficaces en la reducción de los microorganismos, pero su actividad contra bacterias estaba en gran medida disminuida cuando la SBE-CD estaba presente en la formulación.

Los inventores sospecharon y determinaron que las dificultades encontradas para conservar la formulación deseada eran debidas a una
15 interacción entre el conservante antimicrobiano (por ejemplo, meta-cresol) y la SBE-CD. En particular, el conservante, por ejemplo meta-cresol, estaba probablemente secuestrado por la SBE-CD, haciendo el meta-cresol inactivo contra las bacterias y hongos. Con el fin de demostrar esta teoría, se determinaron la constante de unión del compuesto de fórmula Ia a la SBE-CD y
20 de meta-cresol a la SBE-CD (K_p). Estas constantes se usaron para calcular la concentración de meta-cresol no secuestrado en las formulaciones ensayadas para evaluar la eficacia antimicrobiana. Los valores medios usados para los cálculos son la constante de unión para el fármaco (" K_D " = 1000) y la constante de unión para el conservante (" K_P " = 28).

25 En los casos en los que se desea la unión preferencial de un

a3
G2

componente, es deseable cuantificar la parte de unión de cada componente en el equilibrio. La unión de un componente frente a otro en solución se puede medir usando técnicas tales como, espectroscopía, o calorimetría. Gadre, A., y Connors, K. A. "Binding of Substituted Acetic Acids to α -Cyclodextrin in Aqueous Solution" *J. Pharm. Sci.* **1997** 86 (11): 1210 - 1214.). Con el fin de 5 diferenciar la unión por inclusión de otros efectos posibles de solubilización de un agente de formulación ternario, tal como apilamiento o hidrotropía, se requiere un procedimiento para determinar la constante de unión de un componente unido a ciclodextrina en presencia de otros ligantes competitivos.

10 La capacidad de distinguir entre unión y otros modos de interacción es significativa para entender y diseñar las formulaciones óptimas.

En la presente invención, el procedimiento para determinar las constantes de unión utiliza diálisis por equilibrio en el desarrollo de una formulación parenteral de uso múltiple que contiene SBE-CD y un conservante

15 En particular, el procedimiento se aplicó en el desarrollo de una formulación parenteral que comprende el compuesto de fórmula Ia, una ciclodextrina (SBE-CD) y un conservante (meta-cresol). Este planteamiento es aplicable a los compuestos distintos del compuesto de fórmula Ia en el desarrollo de formulaciones parenterales y está dentro del alcance de esta invención. El

20 desarrollo de la formulación usando este planteamiento dió como resultado la optimización de la ciclodextrina unida al fármaco y no unida al conservante. La significación de este procedimiento es su capacidad para medir la constante de unión de compuestos múltiples que compiten para la unión con la ciclodextrina

Los datos experimentales de la diálisis también proporcionan una

25 representación fácilmente interpretada de unión en la formulación visualizando

94
95

el grado de interacción mediante el equilibrio establecido después de la diálisis.

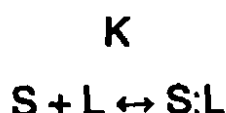
La diálisis por equilibrio permite el cálculo de las constantes de unión modelando la velocidad de difusión resultante a través de una membrana semipermeable con un punto final de equilibrio. La diálisis por equilibrio se realiza dejando el sustrato en una solución que contiene sustrato unido y ligando en un compartimiento donador de un aparato de diálisis por equilibrio (celda) que se equilibra con el tiempo con un compartimiento aceptor. Ono, N., Hirayama, F., Arima, H., Uekama, K. "Determination of Stability Constant of β -Cyclodextrin Complexes Using the Membrane Permeation Technique and the Permeation Behaviour of Drug Competing Agent- β -Cyclodextrin Ternary Systems" *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999 9: 133 - 139. La celda aceptora no contiene ligandos. La membrana es semipermeable permitiendo que los sustratos típicamente de bajo peso molecular se difundan libremente, mientras que la ciclodextrina (PM = 2163) permanece en el compartimiento donador. La toma de muestras de ambos compartimientos con el tiempo produce un perfil de concentración con el tiempo del sustrato tanto en el compartimiento donador como el aceptor de la celda de diálisis.

Se puede obtener un modelo matemático que describe la velocidad de difusión de un fármaco a través de la membrana para sistemas que contienen dos o más componentes en solución. La velocidad de diálisis y constante de unión para los sustratos se obtienen resolviendo la ecuación usando un software de ajuste de curva no lineal. Dependiendo de las interacciones entre los componentes es posible describir la unión competitiva que se produce en la solución. La constante de unión de equilibrio es una medida de la concentración relativa del meta-cresol unido a la SBE-CD según la ecuación de

95
94

equilibrio químico a continuación:

S = meta-cresol. L = SBE-CD. S:L indica el complejo formado entre meta-cresol y SBE-CD.



$$K = \frac{[S:L]}{[S][L]}$$

5 Análisis de solubilidad.

La sal citrato del compuesto de fórmula la tiene una solubilidad de 2,7 mg/ml a un pH de 4,2 en solución tamponada de fosfato 0,02 M/acetato 0,02 M. Los procedimientos de solubilidad tradicionales se realizaron inicialmente para determinar las constantes de solubilidad y de unión del compuesto de fórmula la y del conservante con SBE-CD. Estos estudios permitieron la determinación de la estequiometría de unión entre SBE-CD y un compuesto de fórmula la como se observa mediante la pendiente lineal en la relación de solubilidad molar del compuesto de fórmula la y SBE-CD (Fig 1)

Se calculó la unión para el meta-cresol usando análisis de solubilidad El experimento se realizó a diferentes concentraciones del compuesto de fórmula la para determinar si tenía algún efecto la presencia de fármaco en solución sobre la constante de unión del meta-cresol. La solubilidad de meta-cresol se midió en meta-cresol en exceso (saturado) y la constante de unión en equilibrio se calculó usando la siguiente ecuación:

ab
Q5

$$S_t = s_0 + \frac{K_{11}s_0L_t}{1 + K_{11}s_0}$$

En la que S_t es la solubilidad total del meta-cresol, s_0 es la solubilidad inherente de meta-cresol, L_t es la concentración total de SBE-CD (ligando) y K_{11} es la constante de unión de equilibrio de meta-cresol asumiendo una estequiometría de unión de 1 a 1.

Aplicando el procedimiento de solubilidad, la constante media de unión de equilibrio de meta-cresol era $27,6\text{ M}^{-1}$ a lo largo de todos los estudios. Existía un efecto mínimo sobre la unión a partir de la presencia del compuesto de fórmula la como se muestra en la tabla I. Estos datos se usaron para comparar los resultados al procedimiento de diálisis por equilibrio que se investigaba actualmente. El compuesto de fórmula la tenía una constante de unión de 1040 M^{-1} a pH 4,4.

Tabla I

Compuesto de fórmula la [mM]	Pendiente	Intercepción con y [mM]	R ²	K ₁₁ (equilibrio)
00,00	0,46	34,06	0,88	24,53
10,67	0,46	33,15	0,95	25,78
21,34	0,53	32,15	0,92	35,46
42,67	0,43	31,15	0,97	24,59
Constante de unión media [M ⁻¹]				27,59

Tabla I: Constantes de unión calculadas a partir de los experimentos de solubilidad saturada de meta-cresol en SBE-CD y fármaco (compuesto de

aa
ab

fórmula Ia) variables. La pendiente de la solubilidad frente a la concentración de SBE-CD se usó para estimar la unión. La adición del compuesto de fórmula Ia no alteró significativamente la concentración de meta-cresol.

Procedimiento de diálisis por equilibrio

- 5 Los experimentos iniciales establecieron las velocidades del flujo de diálisis por equilibrio para el compuesto de fórmula Ia y el meta-cresol a través de la membrana de diálisis 500 MW CO. Tres concentraciones diferentes del compuesto de fórmula Ia se cargaron inicialmente en el lado donador del pocillo de diálisis. Las muestras se retiraron a diversos intervalos de tiempo y se midió
- 10 la concentración del componente libre usando HPLC. Se logró el equilibrio para cada condición ensayada después de aproximadamente 4 días. La línea suavizada era un ajuste a los datos usando el modelo para un sistema unitario presentado en la descripción. El punto de equilibrio para todos estos experimentos de control se alcanzó después de que el 50% del fármaco total
- 15 se distribuyera uniformemente a través de los lados donador y aceptor del pocillo. Este planteamiento asintótico al equilibrio se modeló y se calcularon las velocidades de diálisis, tabla II.

98
A

Tabla II

Relación aproximada	Compuesto de fórmula la	Meta- cresol [mM]	SBE-CD [mM]	k (hr ⁻¹)	K _{eq} [M ⁻¹]
1:1	1,0		1,0	0,015	740
1:2	0,5		1,0	0,013	1092
1:4	0,25		1,0	0,012	1444
1:1		1,1	1,0	1,984	88
1:2		0,6	1,0	2,182	75
1:4		0,3	1,0	2,761	85
1:1	1,0	1,0	1,0	0,018	690
1:2	0,5	0,5	1,0	0,013	720
1:4	0,25	0,25	1,0	0,011	520

Tabla II: Constantes de unión calculadas a partir del procedimiento de diálisis por equilibrio. Las velocidades de difusión asintóticas se ajustaron a la ecuación 11 usando un software de ajuste lineal numérico para generar las constantes de unión.

El procedimiento primario de análisis de los datos era para realizar los cálculos a partir de los datos de diálisis por equilibrio, como se describe más adelante. En particular, la velocidad de difusión a través de la membrana se calculó usando las siguientes ecuaciones:

La velocidad de difusión de la fase donadora se define mediante la siguiente relación:

9:9
98

$$[D]_t - [D]_{eq} = ([D]_0 - [D]_{eq})e^{(-2kt)} \quad (1)$$

Velocidad de difusión hacia la fase aceptora:

$$[D]_{eq} - [D]_t = [D]_{eq}e^{(-2kt)} \quad (2)$$

5 en la que k = constante de velocidad de permeación, min^{-1}

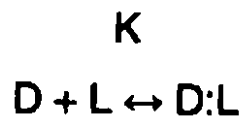
$[D]_0$ = concentración en donador o aceptor en el tiempo 0

$[D]_t$ = concentración en donador o aceptor en el tiempo t

$[D]_{eq}$ = concentración en donador o aceptor en equilibrio

t = tiempo (min)

10 La base del cálculo en la presencia de SBE-CD es para asumir que la formación de complejos se produce solamente en la fase donadora según la reacción de formación de complejos patrón:



$$K = \frac{[D:L]}{[D][L]}$$

15

La ecuación diferencial que gobierna la difusión del fármaco en la fase aceptora se proporciona a continuación:

100


$$\frac{d[D]_A}{dt} = k[D]_F - k[D]_A \quad (3)$$

El balance de masa para el fármaco en el sistema se describe a continuación:

$$[D]_{tot} = [D]_F + [D]_A + [D:CyD] \quad (4)$$

5 en la que $[D]_F$ y $[D]_A$ son fármaco libre en el pocillo donador y fármaco libre en el pocillo aceptor, respectivamente. El balance de masa para la ciclodextrina en el sistema, mantenido dentro de la fase donadora, se proporciona a continuación:

$$[CyD]_{tot} = [CyD]_F + [D:CyD] \quad (5)$$

10

Sustituyendo el fármaco complejado a partir del balance de masa (ec.) en la relación de equilibrio se obtiene:

$$K = \frac{([D]_{tot} - [D]_F - [D]_A)}{[D]_F [CyD]_F} \quad (6)$$

15

Resolviendo el fármaco libre y sustituyendo en la ecuación 3 da como resultado:

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\left(\frac{D_{tot} - D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right) - D_A \right] \quad (7)$$

101

Simplificando da como resultado:

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\frac{D_{tot} - (K \cdot CyD_F + 2)D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right] \quad (8)$$

Usando el balance de masa de ciclodextrina y resolviendo para la
5 ciclodextrina libre en términos de valores conocidos se obtiene:

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_F + D_A \quad (9)$$

Reemplazando el fármaco libre, D_F , por su relación en equilibrio conduce
a:

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_A + \frac{D_0 - D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \quad (10)$$

10 Resolviendo la ecuación de segundo grado para la ciclodextrina libre,
 CyD_F proporciona:

$$CyD_F = \frac{-1 + K \cdot D_A - K \cdot D_0 + K \cdot CyD_{tot} \pm \sqrt{4K \cdot CyD_{tot} + (1 - K \cdot D_A + K \cdot D_0 - K \cdot CyD_{tot})^2}}{2 \cdot K} \quad (11)$$

El valor para CyD_F se puede sustituir en la ecuación 8. Una solución
15 implícita que usa las ecuaciones 8 y 11 permiten la determinación de tanto la
constante de unión de equilibrio K como la velocidad de difusión, k , en la fase
del aceptor usando el tiempo, fecha de concentración, y las condiciones
iniciales.

La toma de muestras retiró la concentración mayor del fármaco (por

192
104

ejemplo compuesto de fórmula Ia) del lado donador de la cámara de diálisis, lo que dio como resultado datos brutos mostrando las concentraciones que llegan a equilibrio con el punto medio sesgado por debajo del 50%. Este sesgo del muestreo se corrigió, y los gráficos se normalizaron para representar un punto medio del 50%. Esta normalización se aplicó antes de ajustar las curvas al modelo.

El procedimiento utilizado proporcionó una constante de unión medida para el fármaco y la SBE-CD. El valor obtenido a partir del procedimiento de diálisis por equilibrio era 1092 M^{-1} ($\pm 352 \text{ M}^{-1}$, $n = 3$), comparado con 1041 M^{-1} ($n = 1$) para el procedimiento de solubilidad. La constante de unión para el conservante y SBE-CD, usando el procedimiento de solubilidad era 28 M^{-1} ($n = 1$) comparado con 83 M^{-1} ($\pm 7 \text{ M}^{-1}$) usando diálisis por equilibrio. Los datos demuestran que, en los sistemas binarios, tanto el fármaco (por ejemplo, el compuesto de fórmula Ia) como el conservante se unen a la cavidad en SBE-CD, aunque en este caso la constante de unión del fármaco era 13 veces mayor que la del conservante. Los datos mostraban que en los sistemas ternarios comprendidos por SBE-CD, fármaco (por ejemplo, compuesto de fórmula Ia), y conservante, a las relaciones ensayadas, el perfil de equilibrio indicaba que el conservante no se unía a la ciclodextrina debido a la unión competitiva con el fármaco.

Basándose en los cálculos anteriores para obtener la cantidad de meta.-cresol secuestrado y compuesto de fórmula Ia, se desarrollaron formulaciones propuestas y se evaluaron para determinar eficacia antimicrobiana. La figura 3 no muestra ninguna relación clara entre la concentración de meta-cresol total contenida en la formulación y la reducción logarítmica de la población

193
182

bacteriana, 6 ó 24 horas después de añadir una cantidad conocida de *Staphylococcus aureus* (es decir, formulaciones que contienen aproximadamente 3 mg/ml de meta-cresol parece que igualmente tienen una reducción logarítmica tan baja como 0 o tan alta como mayor de 4,6). Sin embargo, cuando se representan gráficamente el mismo conjunto de datos frente a la concentración calculada de meta-cresol no secuestrado en la formulación, (figura 4), es visible una relación. Este conjunto de datos se produjo con un número de formulaciones que contenían entre 9,0 y 11,0 mgA/ml de compuesto de fórmula Ia, entre 2,5 y 4,75 mg/ml de meta-cresol y entre 60 y 100 mg/ml de SBE-CD. La aparición de una meseta a las concentraciones más altas es solamente debida a la limitación en el procedimiento de medición de eficacia bactericida. Ya que el procedimiento consiste en evaluar la población no eliminada por el conservante, cuando la población total está muerta (es decir, no se detecta nada aproximadamente 100%) la figura citada es de la forma: una reducción logarítmica mayor que un valor usualmente entre 3 y 5.

Otro factor era la concentración de compuesto no secuestrado de fórmula Ia, ya que las concentraciones más altas se demostraron que originaban dolor en la inyección. Además, había riesgo de precipitación, si la concentración alcanzaba el límite de la solubilidad acuosa del compuesto de fórmula Ia en el pH de la formulación deseada de aproximadamente 4,4. De acuerdo a lo anterior, el nivel de compuesto no secuestrado de fórmula Ia se minimizó en un intento de mantener la concentración por debajo de 2 mg/ml.

Dos parámetros adicionales eran: (1) el nivel de concentración de meta-cresol total; y (2) el nivel de ciclodextrina (por ejemplo, SBE-CD) debe

104
103

mantenerse tan bajo como sea posible y, en particular, por debajo de 80 mg/ml para prevenir la unión e inactivación del meta-cresol. (Véase la figura 4). De acuerdo a lo anterior, las formulaciones que contienen entre 9,0 y 11,0 mgA/ml del compuesto de fórmula I, entre 2,5 y 4,75 mg/ml de meta-cresol y entre 60 y 5 100 mg/ml de SBE-CD se diseñaron para contener una cantidad conocida de compuesto no secuestrado calculado de fórmula I y una cantidad calculada conocida de meta-cresol no secuestrado. Las formulaciones se analizaron para evaluar la eficacia del conservante. Los resultados se indican en la figura 4 De estos resultados se definió y reseñó en la figura 4 un límite de confianza en la 10 eficacia fuerte del conservante.

Basándose en estos resultados, se seleccionó la formulación preferida conteniendo concentraciones no secuestradas calculadas de meta-cresol (2,8 mg/ml) y el compuesto de fórmula I (1,4 mg/ml), correspondiendo al diamante negro en la figura 4. Esta formulación correspondía a las concentraciones 15 totales reales de 10 mgA/ml del compuesto de fórmula I, 63 mg/ml de SBE-CD y 3,3 mg/ml de meta-cresol a pH 4,4.

Los principios descritos anteriormente para el desarrollo de una formulación farmacéutica de la sal citrato del compuesto de fórmula la son aplicables en el desarrollo de otras formulaciones parenterales que 20 comprenden fármacos, ciclodextrina y conservante. En particular las concentraciones de fármaco, la ciclodextrina y conservante se deben ajustar para que tengan una concentración mínima de conservante no secuestrado (2,1 mg/ml cuando se usa meta-cresol).

Formulación. En general, las formulaciones se preparan disolviendo una 25 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula la en un diluyente

LOS
HOP

acuoso farmacéuticamente aceptable. También se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, tales como las sales citrato o malato. Se añade una ciclodextrina a la solución en un intervalo de concentración de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 40%.

- 5 Preferiblemente, la ciclodextrina comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% de la composición farmacéutica y más preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10%. Preferiblemente, la ciclodextrina es una ciclodextrina β -hidroxipropil β -ciclodextrina, sulfobutiléter β -ciclodextrina u otra ciclodextrina β sustituida farmacéuticamente aceptable.
- 10 Se añade un conservante a la formulación en base al peso.

- Como se usa en esta memoria descriptiva, una "cantidad terapéuticamente eficaz" para una unidad de dosificación puede estar típicamente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Sin embargo, la dosis puede variar, dependiendo de la
- 15 especie, variedad, etc., de animal a tratar, la gravedad y el peso de cuerpo del animal. De acuerdo a lo anterior, basándose en el peso corporal, los intervalos de dosis típicos del ingrediente activo pueden estar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, el intervalo está entre aproximadamente 0,10 mg y
- 20 aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal, y más preferiblemente, entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2 mg por kg de peso corporal.

- Por ejemplo, 10 mgA/ml del compuesto de la formulación de fórmula la permite el volumen de inyección preferido de 0,5 a 3,0 ml a una dosis de 1 mg/kg para tratar animales de 5 a 30 kg, que cubre la mayoría de los pacientes.
- 25 El uso del producto en mamíferos mayores se puede acomodar mediante el

uso de una jeringa mayor o inyecciones múltiples. El uso del producto en perros pequeños y gatos requerirá volúmenes de inyección menores.

El profesional veterinario, o los expertos en la técnica, serán capaces de determinar la dosificación adecuada para el paciente individual particular, que puede variar con la especie, edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso medio. De acuerdo a lo anterior, intervalos mayores o menores de dosificación se pueden garantizar, dependiendo de los factores anteriores, y están dentro del alcance de esta invención.

10 Las composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula la se desarrollaron de manera tal que una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula la se podría administrar a un paciente con una tolerancia en el sitio de inyección aceptable. La tolerancia en el sitio de inyección se midió inspeccionando al paciente para evaluar los signos de reacción, incluyendo
15 eritema (tamaño), engrosamiento de la piel (tamaño), dolor tras la palpación y edema. La tabla VI proporciona una explicación detallada del sistema de puntuación: una puntuación de 0 (sin reacción) a 4 (reacción grave) se proporcionó para cada característica y cada sitio de inyección diariamente

La formulación de la sal citrato del compuesto de fórmula la está autotamponada mediante el contraion citrato (21,3 mM) al pH nativo de
20 aproximadamente 4,4. Sin embargo, si se utilizan otras sales farmacéuticamente aceptables, se puede requerir un tampón farmacéuticamente aceptable. La formulación preferida es 10 mgA/ml del compuesto de la formulación la en forma de la sal citrato monohidratada,
25 aproximadamente 63 mg/ml de SBE-CD, y aproximadamente 3,3 mg/ml de

107
100

meta-cresol a pH 4,4.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

A. Procedimiento de diálisis por equilibrio para determinar las constantes de unión

5

Materiales. El meta-cresol (PM = 108,14) se obtuvo en Aldrich, San Luis, MO. Se usó un dializador de equilibrio de 20 celdillas, equipado con celdas de teflón de 2 ml y membranas asimétricas de éster de celulosa 500 MWCO (Spectrum, Rancho Domínguez, CA). El compuesto de 1a (base libre = 468,69), se puede
10 preparar como se expone en la sección B de los procedimientos experimentales.

Preparación de las formulaciones. Se prepararon tres formulaciones de ensayo diferentes compuestas de cualquiera de los controles de componente único; sistemas binarios que contenían o fármaco o m-cresol, y SBE-CD; o
15 sistemas ternarios que contenían fármaco, m-cresol, y SBE-CD. Las formulaciones se prepararon a temperatura ambiente a diferentes relaciones y concentraciones 24 horas antes del ensayo para asegurar la unión de equilibrio. Las formulaciones se prepararon disolviendo primero la SBE-CD a la concentración apropiada y después añadiendo fármaco o m-cresol y
20 permitiendo que se disolviera en la solución de ciclodextrina.

Procedimiento de diálisis. Un ml de formulación complejada o de control se cargó en el lado donador de la membrana. El lado aceptor se cargó con 1 ml de citrato sódico (pH 4,4) para mantener equilibrio iónico a través de la cámara. A diversos momentos, se retiraron alícuotas de 50 µl tanto del lado donador como
25 del aceptor de la cámara de diálisis por equilibrio y se analizaron usando

108
107

HPLC. El perfil de concentración frente a tiempo (mM) de ligando en cada lado se representó gráficamente para cada relación.

Procedimiento de HPLC Se cargaron muestras puras en un HP 1100 HPLC equipado con una columna Agilent Eclipse XDB-C8. El tiempo de procesamiento total fue de 10 minutos. La fase móvil consistía en acetato amónico al 25% 25 mM y metanol al 75%. La detección se realizó usando absorbancia a 271 nm o detección de fluorescencia. Los picos se integraron usando un software Turbochrome [Perkin Elmer \ San José, CA].

Experimentos de control. Las velocidades de diálisis del compuesto de fórmula la y meta-cresol se midieron solas a través de la membrana 500 MWCO. Se colocaron concentraciones diferentes de meta-cresol y compuesto de fórmula la en el lado donador del dializador de equilibrio. Las concentraciones de los experimentos de formación de complejos correspondientes se eligieron para equipararse a la concentración de fármaco o conservante en los sistemas de componente único.

Sistemas binarios. Estos experimentos se realizaron para cuantificar la unión de bien fármaco o m-cresol con SBE-CD. Se ensayaron tres mezclas separadas que consistían en: compuesto de fórmula la con SBE-CD, meta-cresol con SBE-CD, y fármaco con meta-cresol. Las relaciones molares de SBE-CD a fármaco o conservante eran 1:1, 2:1, y 4:1.

Sistemas ternarios. Se realizaron varios experimentos para ensayar los efectos de los tres componentes de la formulación en la velocidad de diálisis de fármaco y conservante. En éstos, la concentración de SBE-CD se fijó mientras se variaron las cantidades/relaciones del compuesto de fórmula la y meta-cresol.

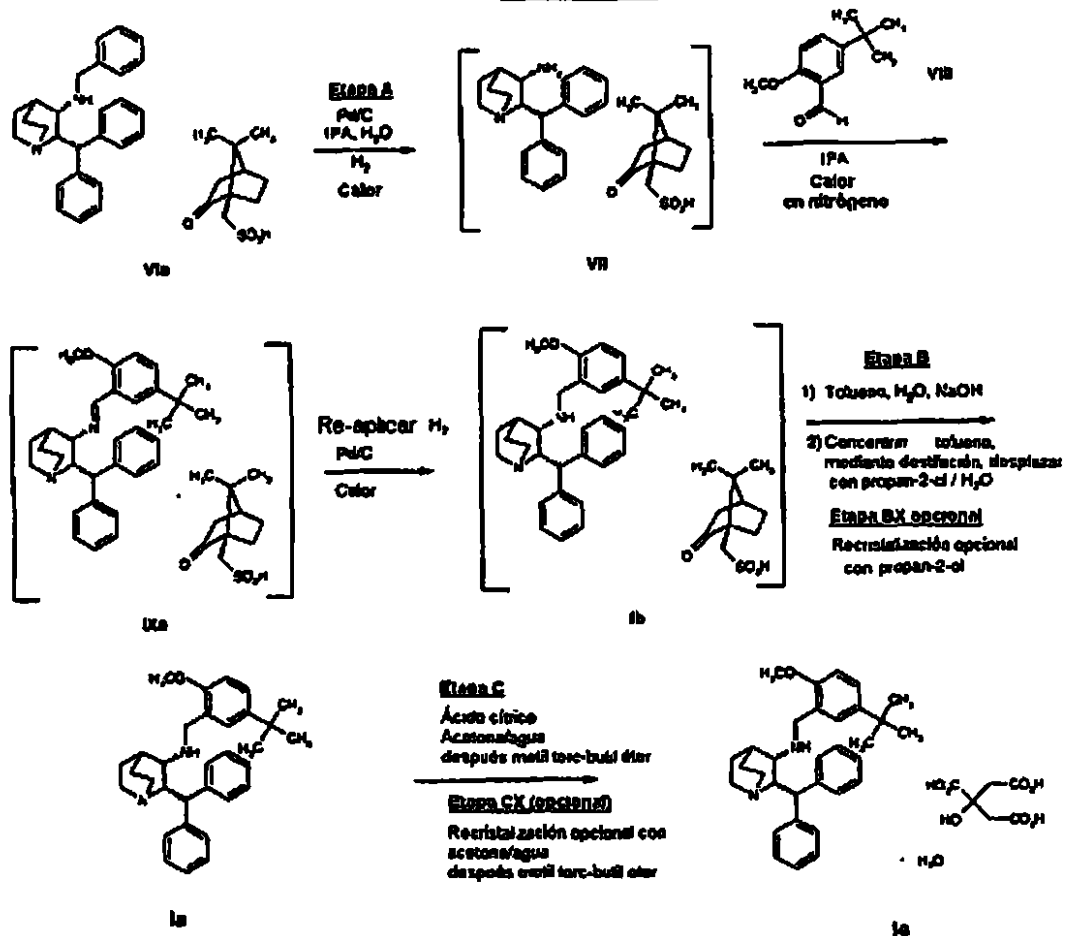
103/100

Procesamiento de datos Los datos brutos se normalizaron para corregir la variación de concentración en los lados del pocillo donador y aceptor. Los porcentajes corregidos del total se convirtieron en concentraciones mM teóricas. Estos datos se ajustaron después simultáneamente a las ecuaciones presentadas en la sección de discusión usando el software Micromath Scientist.

B. Preparación de los compuestos de fórmula I y Ia

En general, los compuestos de fórmula I y Ia se pueden preparar mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en esta memoria descriptiva y descrita en los documentos U. S. 6.222.038 y U. S. 6.255.320. Los compuestos de fórmula I y Ia se pueden preparar mediante diversas vías de síntesis diferentes. En particular, el compuesto de fórmula Ia también se puede preparar como se describe en la solicitud provisional de EE. UU. en tramitación con la presente N° 60/541.323, de cesión y propiedad de Pfizer, Inc. Ciertos procedimientos para la síntesis del compuesto de fórmula Ia, como se describe más completamente en la solicitud provisional anterior en tramitación con la presente, se ilustran en el siguiente esquema de reacción.

El siguiente esquema de reacción ilustra una posible preparación de la sal citrato monohidratada del compuesto de fórmula Ia, el compuesto de fórmula Ic.

110
109**ESQUEMA I**

En la etapa A del esquema I, una mezcla del compuesto de fórmula **6a** en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o n-propanol pero preferiblemente propan-2-ol, opcionalmente también en presencia de agua, se hidrogena sobre un catalizador de paladio sobre carbono a temperatura elevada (típicamente 75 - 80°C) y presión (típicamente 50 psig de hidrógeno (344,83 kPa manométrico)). Los expertos en la técnica apreciarían que otros catalizadores pueden ser adecuados, tales como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre

10 carbonato cálcico, o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

111
H2O

Una vez la formación del intermedio, compuesto VII, se ha completado, típicamente 1 hora, el compuesto de fórmula VIII, típicamente en forma de una solución en el disolvente alcohólico respectivo, preferiblemente en propan-2-ol (isopropanol, "IPA") se añade a la reacción, sin aislar el compuesto de fórmula VII, y la mezcla se agita opcionalmente a temperatura elevada (30 - 120°C) en una atmósfera de nitrógeno. Una vez se ha formado cantidad suficiente del compuesto intermedio IXa la atmósfera de nitrógeno se reemplaza con hidrógeno. Después la reacción se agita opcionalmente a temperatura elevada (aproximadamente 30 - 120°C) y a presión elevada (típicamente 50 psig (344,83 kPa manométrica)) hasta que se encuentra que la formación del compuesto Ib se ha completado (típicamente 18 horas). Después la mezcla de reacción se enfría (aproximadamente 20 - 25°C) y se saca el gas hidrógeno. El catalizador de paladio sobre carbono se retira por filtración, y la solución resultante del compuesto Ib se toma directamente para la etapa B

En la etapa B del esquema de reacción I, la solución del compuesto Ib, típicamente en una mezcla de propan-2-ol y agua, se concentra mediante destilación seguido de la adición de tolueno. Después la mezcla se concentra otra vez por destilación, añadiendo tolueno adicional y agua según sea necesario durante la destilación hasta que se haya retirado suficiente isopropanol de la mezcla y se obtenga un volumen de solución apropiado (típicamente, 2 - 4 volúmenes por kg de compuesto Ib). Se añaden agua y tolueno según sea necesario (típicamente aproximadamente 3,5 volúmenes de agua y aproximadamente 5 volúmenes de tolueno). Los expertos en la técnica apreciarían que otros disolventes, distintos de tolueno, tales como cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o metil terc-butil éter, se

112
111

pueden utilizar. El pH se ajusta hasta un punto apropiado (aproximadamente 11,5 a 13,5) mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y si es necesario ácido clorhídrico acuoso con agitación.

Una vez que se ha obtenido un pH apropiado, se retira la fase acuosa
5 mediante separación. Después la fase orgánica que contiene el producto se concentra mediante destilación. Después se añade una mezcla de propan-2-ol y agua y la mezcla se concentra otra vez por destilación. La adición de agua y propan- 2-ol y posterior concentración mediante destilación se repite según sea necesario hasta que se ha retirado suficiente tolueno (típicamente menos
10 de 3% p/p de tolueno mediante análisis de CG) de la mezcla y se ha obtenido un volumen de solución apropiado (aproximadamente 4 volúmenes con respecto al compuesto Ib), dando como resultado una composición del disolvente en la suspensión de granulación final típicamente más de 80% p/p de propan- 2-ol, menos de 20% p/p de agua y menos de 3% p/p de tolueno.

15 Una vez se ha retirado suficiente tolueno, la mezcla se enfría hasta que se produce la cristalización (típicamente 70 - 75°C). Después la suspensión resultante se enfría adicionalmente (típicamente 20 - 25°C) y después se granula durante un período de tiempo antes de que opcionalmente se enfrie adicionalmente hasta aproximadamente 0 - 5°C y se agita durante un periodo
20 de tiempo. Después el sólido se recoge mediante filtración y la torta de filtro se lava con propan-2-ol y se seca a vacío a temperatura elevada (típicamente 45 - 55°C) para proporcionar el compuesto de la fórmula Ia, en forma de un sólido cristalino. Los expertos en la técnica apreciarían, que se pueden utilizar otros disolventes distintos de propan-2-ol, tales como metanol, etanol, n-propanol,
25 acetonitrilo, acetato de isopropilo, alcohol terc-amílico y 4-metil-2-pentanona

113
fz

Como se ha indicado en la etapa BX opcional del esquema de reacción, que no se requiere típicamente, el compuesto **1b** se puede purificar adicionalmente. El compuesto **1b** se suspende en propan-2-ol y la mezcla se calienta a reflujo para proporcionar una solución. Después la mezcla se calienta a una temperatura elevada por debajo de la temperatura de reflujo (aproximadamente 70 - 75°C) durante aproximadamente 1 hora durante la que típicamente se produce cristalización. La suspensión resultante se mantiene a esta temperatura durante un período de aproximadamente 1 a 2 horas y después se enfría (hasta aproximadamente 20 - 25°C). Después de agitar a temperatura ambiente durante un período de tiempo (típicamente 1 - 18 horas), se recoge el sólido mediante filtración. La torta del filtro se lava con propan-2-ol y después se seca a vacío a temperatura elevada (aproximadamente 45 - 55°C) para proporcionar un compuesto purificado **1b**, en forma de un sólido cristalino. Los expertos en la técnica apreciarían que se pueden utilizar otros disolventes, distintos de propan-2-ol, tales como metanol, etanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de isopropilo, alcohol terc-amílico y 4- metil-2-pentanona.

En la etapa C del esquema de reacción, el compuesto **1b** (1 equivalente molar) y ácido cítrico anhidro (típicamente 1,1 equivalentes molares) se combinan en una mezcla de acetona (típicamente aproximadamente 8 - 10 volúmenes) y agua (típicamente aproximadamente 0,4 volúmenes), y la solución resultante se filtra. Después se añade más acetona (típicamente aproximadamente 2 volúmenes) para lavar el equipo de transferencia. Al filtrado se añade un disolvente éter filtrado tal como metil terc-butil éter (terc-butil metil éter, "MTBE") o isopropil éter ("IPE") (típicamente aproximadamente 10 volúmenes), opcionalmente a temperatura elevada (30 - 45°C). Una vez que

114
113

- se produce la cristalización, que opcionalmente se puede iniciar mediante la adición de algunos cristales de siembra, la mezcla se granula durante un período de tiempo (típicamente 18 horas), típicamente a 20 - 25°C pero opcionalmente a temperatura elevada (30 - 45°C) durante una parte de este
- 5 tiempo. Después el sólido se recoge mediante filtración. La torta de filtro se lava con el respectivo disolvente éter filtrado y después se seca a una temperatura menor de 60°C (temperatura ambiente, si se usa isopropil éter) a vacío opcionalmente sin aire o con purga de nitrógeno para proporcionar el compuesto Ic, el citrato monohidratado, en forma de un sólido cristalino.
- 10 Opcionalmente el producto se puede después moler o tamizar.

- En la etapa opcional CX, la pureza del compuesto Ic se puede mejorar disolviendo Ic en una mezcla de acetona (típicamente 7 volúmenes) y agua (típicamente 0,3 volúmenes) a temperatura elevada (aproximadamente 35 - 50°C). Después la mezcla se enfría (hasta aproximadamente 20 - 35°C) y
- 15 opcionalmente se filtra. Después a la mezcla resultante se añade un disolvente de éter filtrado, tal como metil terc-butil éter o isopropil éter, opcionalmente a temperatura elevada (aproximadamente 30 - 40°C). Una vez se produce la cristalización, que opcionalmente se puede iniciar mediante las adiciones de algunos cristales de siembra, la mezcla se granula durante un período de
- 20 tiempo (típicamente 18 horas), típicamente a 20 - 25°C pero opcionalmente a temperatura elevada (30 - 45°C) durante una parte de este tiempo. Después el sólido se recoge mediante filtración. La torta del filtro se lava con el disolvente éter filtrado respectivo y después se seca a una temperatura inferior a 60°C (temperatura ambiente, si se usa isopropil éter) a vacío opcionalmente sin aire
- 25 o con purga de nitrógeno para proporcionar el compuesto Ic, el citrato

115
1721

monohidratado, en forma de un sólido cristalino. Después el producto se puede opcionalmente moler o tamizar.

Se pueden utilizar otras sales farmacéuticamente aceptables, distintas del citrato. Por ejemplo, las sales malato, maleato, mesilato, lactato, y
5 clorhidrato o sus equivalentes *in situ* se pueden preparar añadiendo una cantidad equimolar del ácido apropiado al compuesto Ia, soluciones de base libre.

10 C Conservantes antimicrobianos evaluados para composiciones farmacéuticas

La tabla III resume los conservantes antimicrobianos evaluados para uso en la formulación. Cada conservante antimicrobiano se ensayó a la concentración más alta actualmente usada en productos comerciales. Los conservantes antimicrobianos se compraron en fuentes químicas generales.

15 Tabla III: Conservantes antimicrobianos seleccionados

Conservante antimicrobiano	Porcentaje (p/v)	pH
Fenol	0,5%	4,4
Meta-cresol	0,3%	4,4
Meta-cresol + EDTA	0,5% de meta-cresol + 0,15% de edta	4,4
Clorocresol	0,1%	4,4
Clorocresol + EDTA	0,1% + 0,15% de edta	4,4
Clorobutanol	0,5%	3,5
Clorobutanol y	0,5% de cada uno	3,5

116
143

Conservante antimicrobiano	Porcentaje (p/v)	pH
feniletanol		
Clorobutanol y feniletanol	0,5% de clorobutanol p/ valoración de feniletanol**	3,5
Feniletanol	0,5%	3,5
Timerosal	0,01%	4,4
Acido benzoico	0,2%	3,5
Cloruro de bencetonio	0,02%	4,4
Cloruro de benzalconio	0,01%	4,4
Alcohol bencílico	2,0%	4,4
Propilenglicol	25%	4,4
Etanol	15%	4,4
Bronopol	0,1%	5,0
Sacarosa	50%	4,4
Gluconato de clorhexidina	0,5%	5,0

** Valoración de feniletanol entre 0,5 - 0,1% en incrementos de 0,1%

Preparación de formulaciones conservadas. Se prepararon formulaciones, cuando la solubilidad lo permitía, a 5% y 10% (peso/volumen) de SBE-CD. Los conservantes antimicrobianos con actividad óptima a un pH fuera del valor de formulación nominal (pH 4,4) se valoraron a bien 3,5 ó 5,0 usando HCl 1 N o NaOH 1 N. Se preparó una solución madre de bien 10% ó 5% (peso/volumen) de SBE-CD conteniendo 10 mgA/ml del compuesto del

117
116

citrato de la fórmula Ia. Se añadió conservante a la formulación respectiva en base a peso.

Ensayo de eficacia antimicrobiana. Se realizó un ensayo de eficacia antimicrobiana híbrido USP <24>/Farm. Eur. 2000 (AET), como sigue: 20 ml de
5 producto fármaco se inoculó individualmente con 0,1 - 0,2 ml de cultivo bacteriano o fúngico, según requerimientos compendiales de USP/Farm. Eur. La concentración final de los organismos en la muestra de ensayo estaba entre 1×10^5 y 1×10^6 de ufc/ml. A intervalos de tiempo iniciales de 6 horas, 24 horas, 7 días, 14 días, y 28 días, 1 ml del producto inoculado se transfirió en 9
10 ml de un diluyente de recuperación, que se validó para confirmar la neutralización del conservante antimicrobiano. Un ml de la muestra diluida se transfirió después a una placa petri estéril y se combinó con 15 - 20 ml de un caldo de agar para cultivar los organismos. Después las placas se incubaron durante 3 a 5 días, después de lo cual se contaron las colonias. Después se
15 calculó la contaminación inicial de organismos basándose en la dilución de la muestra inicial. Los valores se registran como "reducción logarítmica". Los organismos usados en el ensayo AET se enumeran en la tabla IV.

118
H

Tabla IV Organismos ensayados en el ensayo de eficacia antimicrobiana híbrido (USP/Farm. Eur)

Organismo de ensayo	Requerimiento de USP	Requerimiento de Farm. Eur.
<i>Escherichia coli</i> (bacteria, gram negativa) (ATCC 8739)	Sí	Solamente para líquidos orales
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (bacteria, gram negativa) (ATCC 9027)	Sí	Sí
<i>Staphylococcus aureus</i> (bacteria, gram positiva) (ATCC 6538)	Sí	Sí
<i>Candida albicans</i> (hongo) (ATCC 10231)	Sí	Sí
<i>Aspergillus niger</i> (moho) (ATCC 16404)	Sí	Sí

En general, los requerimientos de ensayo de USP son menos rigurosos que los requerimientos de la Farm. Eur., que típicamente tienen un requerimiento de actividad bactericida inmediato. Los requerimientos de Farm. Eur. mostrados en la tabla III tienen bien una especificación de "Criterio A" o "Criterio B" dependiendo de la velocidad de reducción de microorganismos, requiriendo el criterio A una velocidad bactericida aumentada. Con el fin de encontrar el ensayo híbrido combinado, el recuento de inóculo inicial de

119
HAB

microorganismos se necesita reducir mediante las cantidades enumeradas en la tabla V.

Tabla V. Requerimientos USP/Farm. Eur. para AET (parenteral acuoso)
(24 USP y Farm. Eur. 2000 individuales)

	Reducción logarítmica requerida en recuento de organismos			
	Bacterias		Hongos (levaduras/mohos)	
	USP	Farm. Eur	USP	Farm Eur
6 horas	--	2 (crit. A)	--	--
24 horas		3 (crit. A) 1 (crit B)		
7 días	1,0	-- (crit A) 3 (crit. B)	Sin inc. respecto al inicial	2 (crit. A)
14 días	3,0	--	Sin inc respecto al inicial	1 (crit. B)
28 días	Sin inc. desde día 14	Sin recuperación (crit. A) Sin incremento (crit B)	Sin inc. respecto al inicial	Sin incremento

120
HCH

Requerimientos combinados de USP/Farm. Eur.		
	Reducción logarítmica requerida en recuento de organismos	
	Bacterias	Hongos (levaduras/hongos)
6 horas	2	--
24 horas	3 (accept. 1, Farm. Eur. B)	--
7 días	3	2
14 días	3,0	1
28 días	Sin recuperación	Sin incremento

Mediciones de estabilidad. Formulaciones guía potenciales se evaluaron en diversas condiciones de estabilidad acelerada con el fin de determinar la potencia y pureza del compuesto de fórmula la, contenido en conservante y contenido en SBE-CD. Por ejemplo, en un estudio de estabilidad acelerada, las formulaciones guía potenciales se colocaron en hornos de estabilidad para medir la estabilidad térmica a corto plazo. Se colocaron viales de muestra (20 ml) en cámaras de temperatura de 70°C, 50°C, 30°C, y 5 °C y se analizaron para evaluar la potencia y pureza del compuesto de fórmula la, conservante antimicrobiano y contenido de SBE-CD, a intervalos de tiempo de 1, 3, 6, y 12 semanas. Los ensayos de pureza y potencia para medir el compuesto de fórmula la, así como conservantes antimicrobianos y contenido en SBE-CD, se realizaron usando metodología de HPLC validada. La SBE-CD se ensayó usando GTP 5984.

D. Tolerancia en el sitio de inyección

120

Las formulaciones del compuesto de fórmula Ia se evaluaron respecto a la tolerancia en el sitio de inyección (de aquí en adelante "IST"). En general, las formulaciones que no contenían SBE-CD eran, en general, mal toleradas. Las formulaciones constituidas por 10 mgA/ml de compuesto de fórmula Ia, 10% en exceso de meta-cresol (0,33% p/v) y aproximadamente 6,8% a 7,6% de SBE-CD se evaluaron para IST. En particular, las formulaciones que contenían 10 mgA/ml de compuesto de fórmula Ia, 61 a 72 mg/ml de SBE-CD y 3,2 a 4,2 mg/ml de meta-cresol se ensayaron para evaluar la tolerancia en el sitio de inyección y todas eran bien tolerados.

Las formulaciones se ensayaron en grupos de 4 perros comprendidos por sabuesos y cruzados. En cada uno de los cuatro días consecutivos, los perros recibieron diariamente dos inyecciones subcutáneas de vehículo solo como control en el hombro izquierdo a 0,1 ml/kg y formulación activa (10 mgA/ml de compuesto de fórmula Ia a 1 mg/kg) sobre el hombro derecho. Los perros se observaron diariamente para la evidencia de reacción en el sitio de inyección y se proporcionó una puntuación de 0 - 4 (véase la tabla VI) para cada uno de los siguientes parámetros: dolor con la inyección, entema, engrosamiento del tejido, dolor tras palpación y edema. Los perros se observaron diariamente hasta el día 5 (24 horas después de la última dosis).

123
X

Tabla VI: puntuación de la tolerancia en el sitio de inyección

Dolor tras la inyección	Eritema	Engrosamiento de tejido	Dolor tras palpación	Edema	
0 = sin reacción	0 = sin eritema	0 = sin engrosamiento	0 = sin dolor	0 = sin edema	
1 = respuesta muy ligera, joroba observada en el sitio	1 = eritema muy ligero apenas perceptible	1 = reacción muy ligera apenas perceptible	1 = dolor suave tras palpación profunda	1 = edema muy suave, apenas perceptible	
2 = vocalización menor, respuesta suave, lamedura/rasguño en el sitio	2 = eritema suave bien definido	2 = reacción palpable, suave < = 1 cm	2 = dolor suave tras palpación	2 = edema palpable suave	
3 = vocalización importante, respuesta moderada mordedura en el sitio, actividad motora	3 = eritema moderado reacción 1 - 2 cm	3 = moderada, palpable tras palpación	3 = dolor moderado	3 = edema focal palpable moderado	
4 = respuesta grave similar a 3, > 5 min de duración	4 = eritema grave enrojecimiento alguna formación de escara	4 = reacción grave > 2 cm	4 = dolor grave tras palpación	4 = edema difuso grave	

123
122

EXPERIMENTALES

Experimental 1: Selección de conservantes antimicrobianos para un compuesto inyectable de la fórmula la

Estudio A (selección de un gran conservante antimicrobiano)

- 5 Se investigaron la eficacia de varios diferentes conservantes antimicrobianos en combinación con un compuesto de la fórmula la y SBE-CD. La bibliografía indicaba que los conservantes antimicrobianos que reunían tanto los requerimientos USP como el criterio A o B de la Farm. Eur. eran etanol, propilenglicol, ácido benzoico, timerosal, meta-cresol, (Lucchini, J. J.; Corre, J.;
- 10 y Cremieux, A. "Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols" *Res. Microbiol.* 141, 499 - 510, (1990)) y la combinación de clorobutanol/feniletanol.

La tabla VII expone los resultados de la selección de diversos conservantes antimicrobianos o las combinaciones de los mismos.

124
103

**TABLA VII. ENSAYO DE EFICACIA ANTIMICROBIANA: SELECCIÓN PARA
SISTEMA CONSERVANTE ANTIMICROBIANO**

			RESULTADOS DE AET CONTRA COMPENDIO		
CONSERVANTE ANTIMICROBIANO	DESCRIPCIÓN DE FORMULACIÓN	ESTABILIDAD ACEPTABLE	USP	Criterio A de Farm Eur	Criterio B de Farm Eur
Cloruro de benzalconio (0,01%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Cloruro de benzalconio (0,01%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		
Cloruro de benzalconio (0,02%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado			
Cloruro de bencetonio (0,02%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Cloruro de bencetonio (0,02%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		
Cloruro de benzetonio (0,04%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado			
Ácido benzoico	pH 4,2 SBE-	No	✓		✓

125
184

			RESULTADOS DE AET CONTRA COMPENDIO		
CONSERVANTE ANTIMICROBIANO	DESCRIPCIÓN DE FORMULACIÓN	ESTABILIDAD ACEPTABLE	USP	Criterio A de Farm Eur	Criterio B de Farm Eur
(0,2%)	CD al 5%	ensayado			
Acido benzoico (0,2%)	pH 4,2 SBE- CD al 10%	✓	✓		
Bronopol (0,1%)	pH 5,0 SBE- CD al 10%	No ensayado	✓		
Bronopol (0,1%)	pH 5,0 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		✓
Bronopol (0,2%)	pH 5,0 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		✓
Clorobutanol (0,5%)	pH 3,5 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,5%)	pH 3,5 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓	✓	✓
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,5%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	✓			
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,4%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	No ensayado			

126
X 28

			RESULTADOS DE AET CONTRA COMPENDIO		
CONSERVANTE ANTIMICROBIANO	DESCRIPCIÓN DE FORMULACIÓN	ESTABILIDAD ACEPTABLE	USP	Criterio A de Farm Eur	Criterio B de Farm Eur
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,3%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,2%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Clorobutanol y feniletanol (0,5%/0,1%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Gluconato de clorhexidina (0,5%)	pH 5,0 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		
Etanol (15%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	No ensayado	✓		✓
Etanol (15%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	✓	✓		✓
Etanol (30%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓	✓	✓
Meta-cresol (0,3%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	✓	✓		

129
170

			RESULTADOS DE AET CONTRA COMPENDIO		
CONSERVANTE ANTIMICROBIANO	DESCRIPCIÓN DE FORMULACIÓN	ESTABILIDAD ACEPTABLE	USP	Criterio A de Farm Eur	Criterio B de Farm Eur
Meta-cresol (0,3%)	pH 4,4 SBE- CD al 8%	No ensayado	✓		✓
Meta-cresol (0,3%)	pH 4,4 SBE- CD al 9%	No ensayado	✓		✓
Fenol (0,5%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	✓	✓		✓
Feniletanol (0,5%)	pH 3,5 SBE- CD al 10%	No ensayado			
Propilenglicol (25%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	No ensayado	✓		
Propilenglicol (25%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓		
Propilenglicol (50%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓	✓	✓
Sacarosa (50%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado			
Timerosal (0,02%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	No ensayado	✓	✓	✓
Timerosal (0,01%)	pH 4,4 SBE- CD al 10%	Estabilidad escasa	✓	✓	✓

128
R27

			RESULTADOS DE AET CONTRA COMPENDIO		
CONSERVANTE ANTIMICROBIANO	DESCRIPCIÓN DE FORMULACIÓN	ESTABILIDAD ACEPTABLE	USP	Criterio A de Farm Eur	Criterio B de Farm Eur
Timerosal (0,01%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓	✓	✓
Timerosal (0,02%)	pH 4,4 SBE- CD al 5%	No ensayado	✓	✓	✓

✓ designa criterios de USP y/o Farm Eur. satisfechos

Las formulaciones que contienen estos conservantes antimicrobianos se evaluaron adicionalmente para determinar estabilidad física y química y tolerancia en el sitio de inyección. (véase la tabla VIII) Los planteamientos de conservantes antimicrobianos co-disolventes, etanol y propilenglicol, fallaron para satisfacer IST aceptable. Además, las formulaciones de ácido benzoico también proporcionaron resultados pobres de IST.

129
178

TABLA VIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO A

Formulación de conservante antimicrobiano *	Contenido de conservante antimicrobiano (real/precedente)	IST	Estabilidad	Resultados AET		
				USP	Criterio A de Farm Eur.	Criterio B de Farm Eur
Ácido benzoico pH 4,2 SBE-CD. 10%	0,2%/0,2%	Escasa	Conforme 12 sem/70°C	✓	<i>S. aur</i> (6, 24 horas) <i>C alb</i> (7 días)	✓
Clorobutanol y feniletanol pH 3,5 SBE-CD. 5%	0,5%/0,5% Cloro/fenil	Escasa	NE	✓	✓	✓
Etanol pH 4,4 SBE-CD. 10%	15%/70%	Escasa	NE	✓	<i>S. aur</i> (6 horas)	✓
Etanol pH 4,4 SBE-CD 5%	15%/70%	Escasa	Conforme 1 sem/70°C	✓	<i>A. niger</i> (7 días)	✓
Meta-cresol pH 4,4 SBE-CD 10%	0,3%/0,3%	Buena	Conforme 12 sem/70°C	✓	<i>S. aur</i> (6, 24 horas) <i>C alb</i> (7 días)	✓
Propilenglicol pH 4,4 SBE-CD. 10%	50%/40%	Escasa	NE	✓	✓	✓
Timerosal pH 4,4 SBE-CD. 10%	0,01%/0,01%	Buena	1 sem/70°C	✓	✓	✓

* Todas las formulaciones contenían compuesto de fórmula Ia a 10 mgA/ml

✓ Designa criterios de USP y/o Farm. Eur. satisfechos.

Estudio B (Selección de conservantes antimicrobianos que reúnen el criterio B de Farm. Eur

· Todos los conservantes antimicrobianos que reúnen el criterio B de Farm. Eur. se seleccionaron además para evaluar tolerancia en el sitio de inyección y estabilidad. Las guías identificadas en la tabla VII y la tabla IX que reunían el criterio B eran timerosal, meta-cresol, y ácido benzoico. Estas
5 formulaciones se evaluaron para detectar estabilidad e IST (tabla VII).

Los resultados de los estudios indicaron que la estabilidad de timerosal era comercialmente indeseable para la formulación. Solamente el 30% del timerosal permanecía en la formulación después de 1 semana a 70°C de almacenamiento y se observó pérdida completa después de 6 semanas (Tan,
10 M., Parkin, L. E. "Route of decomposition of thimerosal" *Int. J. Pharm.* 195 N° 1 - 2, 23 - 34, 2000).

El ácido benzoico no mostró ninguna pérdida detectable en 12 semanas a 70°C de almacenamiento, lo que era suficientemente estable para la formulación. Aunque la estabilidad del ácido benzoico era aceptable, el dolor
15 moderado a grave tras la inyección lo eliminaba de una consideración adicional.

Por otra parte, las formulaciones que contenían meta-cresol mostraba estabilidad excelente y tolerancia en el sitio de inyección. De acuerdo con lo anterior, el meta-cresol se identificó como el conservante antimicrobiano
20 preferible debido a la excelente tolerabilidad en el sitio de inyección, así como por un cumplimiento fuerte del criterio A de la Farm. Eur para la eficacia del conservante. Debido a estas características de comportamiento favorables, la formulación se optimizó con respecto a la concentración de SBE-CD, dando como resultado una formulación con un alto margen de solubilidad, fuerte
25 eficacia del conservante antimicrobiano, y aceptable tolerancia en el sitio de

131
180

inyección.

La estabilidad de meta-cresol y compuesto de fórmula la en las formulaciones que contienen 3 mg/ml de meta-cresol, 100mg/ml de SBE-CD y 10 mgA/ml de compuesto de fórmula la se muestra en la tabla IX. Se demostró la fuerte estabilidad tanto para el compuesto de fórmula la como para meta-cresol El compuesto de fórmula la experimentó un 3% de pérdida (con relación a la semana 1 a 5°C) después de 12 semanas a 70°C, mientras que la potencia del meta-cresol disminuyó un 2%.

Tabla IX: estabilidad de meta-cresol y compuesto de fórmula la

Condición de almacenamiento	Instante	Conten. en compuesto de fórmula la (% de intent)		Contenido en meta-cresol (% de intent.)	
		Tratado con ámbar	No tratado con ámbar	Tratado con ámbar	No tratado con ámbar
70°C	1 semana	94	94	100	100
	2 semanas	94	94	103	103
	3 semanas	92	94	100	102
	6 semanas	92	93	101	101
	12 semanas	93	93	100	100
50°C	1 semana	95	96	99	100
	3 semanas	95	93	103	101
	6 semanas	96	94	104	102
	12 semanas	95	No ensayado	100	No ensayado
5°C	1 semana	97	96	102	102
	3 semanas	96	95	104	103
	6 semanas	95	94	104	102

132
131

	12 semanas	94	94	98	98
Fotoestabilidad de ICH	1X ICH UV/FI	92	93	102	102

Realizaciones preferidas

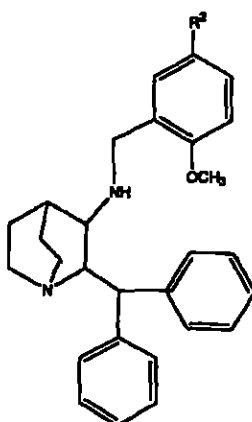
- A. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo, una ciclodextrina β , un conservante farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable, en la que el conservante demuestra eficacia como conservante antimicrobiano farmacéuticamente aceptable.
- B. La composición farmacéutica según la realización preferida A en la que la ciclodextrina β es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina.
- C. La composición farmacéutica según la realización preferida B en la que el conservante se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol, o meta-cresol o una combinación de los mismos.
- D. La composición farmacéutica según las realizaciones preferidas B o C en la que el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que un valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a ciclodextrina.
- E. La composición farmacéutica según la realización preferida D, en la que la concentración de conservante está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 600 mg/ml.
- F. La composición farmacéutica según la realización preferida E, en la que el conservante es meta-cresol y la concentración del conservante está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml

- G. La composición farmacéutica según la realización preferida F en la que de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del meta-cresol está no secuestrado en la ciclodextrina.
- H. La composición farmacéutica según la realización preferida G en la que
5 aproximadamente 2,5 mg/ml del conservante está no secuestrado en la ciclodextrina.
- I. La composición farmacéutica según la realización preferida D en la que el valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a ciclodextrina está entre 500 M^{-1} y 10.000 M^{-1} .
- 10 J. La composición farmacéutica según la realización preferida I en la que el valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a ciclodextrina está entre 800 M^{-1} y 3.000 M^{-1} .
- K. La composición farmacéutica según la realización preferida D en la que el ingrediente farmacéutico activo tiene un valor mayor que o igual a dos veces
15 la constante de unión con ciclodextrina respecto la del conservante
- L. La composición farmacéutica según la realización preferida K en la que la constante de unión es mayor que o igual a cinco veces.
- M. La composición farmacéutica según la realización preferida L en la que la constante de unión es mayor que o igual a diez veces.
- 20 N. La composición farmacéutica según la realización preferida D que tiene eficacia antimicrobiana contra bacterias de manera que la concentración de bacterias disminuye a una reducción logarítmica de 2 o mayor después de 6 horas, una reducción logarítmica de 3 o mayor después de 24 horas, y recuperación cero de bacterias después de 28 días.
- 25 O. La composición farmacéutica según la realización preferida N en la que

134
133

las bacterias son *Escherichia coli* (bacteria, gram negativa) (ATCC 8739),
Pseudomonas aeruginosa (bacteria, gram negativa) (ATCC 9027) y
Staphylococcus aureus (bacterias, gram positiva) (ATCC 6538)

- P. La composición farmacéutica según la realización preferida O que tiene
5 eficacia antimicrobiana contra un hongo o moho de manera que la
concentración del hongo o moho decrece en una reducción logarítmica de 2 o
mayor después de 7 días, una reducción logarítmica de 1 después de 14 días,
y ningún incremento en hongos o mohos después de 14 días hasta
aproximadamente 28 días.
- 10 Q. La composición farmacéutica según la realización preferida P en la que
el hongo es *Candida albicans* (hongo) (ATCC 10231).
- R. La composición farmacéutica según la realización preferida P en la que
el moho es *Aspergillus niger* (moho) (ATCC 16404).
- S. Una composición farmacéutica según la realización preferida D en la
15 que la eficacia antimicrobiana satisface los criterios A y B de Farm. Eur. y los
criterios de AET de USP.
- T. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
I,



en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, y *terc*-butilo, una ciclodextrina β farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable.

U. La composición farmacéutica según la realización preferida T en la que la ciclodextrina β es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina.

10 V. La composición farmacéutica según la realización preferida U en la que el conservante farmacéuticamente aceptable se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol o meta-cresol, o una combinación de los mismos

W. La composición farmacéutica según la realización preferida V en la que el conservante es meta-cresol.

15 X. La composición farmacéutica según la realización preferida W que tiene un pH en el intervalo entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5.

Y. La composición farmacéutica según las realizaciones preferidas W o X en la que de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del

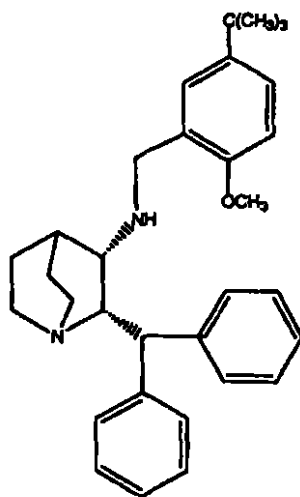
135 136

conservante está no secuestrado en la ciclodextrina.

- Z. La composición farmacéutica según la realización preferida Y en la que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y la ciclodextrina β está en una cantidad entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml y el conservante es meta-cresol.

- A1. Una composición farmacéutica según la realización preferida Z en la que la ciclodextrina β está en la cantidad de entre 55 mg/ml y 100 mg/ml y el meta-cresol está en una cantidad entre aproximadamente 2,5 mg/ml y 3,5 mg/ml

- B1. Una composición farmacéutica según las realizaciones preferidas T, U, W o X en la que el compuesto de fórmula I es el compuesto de fórmula Ia,



Ia

- o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- C1. Una composición farmacéutica según la realización preferida B1 en la que el compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

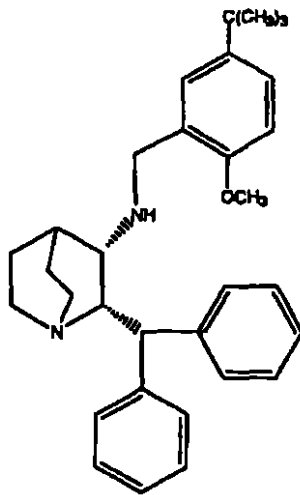
está en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y la ciclodextrina β está en una cantidad de entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml y el conservante es meta-cresol y está en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg/ml y 5 mg/ml.

- 5 D1. La composición farmacéutica según la realización preferida C1 en la que la ciclodextrina β está en una cantidad de entre aproximadamente 55 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml y el conservante es meta-cresol y está en una cantidad de entre aproximadamente 2,5 mg/ml y 3,5 mg/ml.

E1. La composición farmacéutica según la realización preferida D1 en la que la

- 10 ciclodextrina β es sulfobutil éter- β -ciclodextrina.

F1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula Ia,



Ia

- o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto de fórmula
- 15 Ia es 10 mgA/ml, sulfobutil éter- β -ciclodextrina está en una cantidad de aproximadamente 63 mg/ml y meta-cresol está en una cantidad de aproximadamente 3,3 mg/ml, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un

excipiente opcional farmacéuticamente aceptable.

G1. La composición farmacéutica de la realización preferida F1 en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula la es citrato.

H1. Un procedimiento para el tratamiento de emesis o mejora de la
5 recuperación de la anestesia en mamíferos que comprende la inyección por vía parenteral en el mamífero de una composición farmacéutica acuosa que comprende la composición farmacéutica de las realizaciones preferidas T, U, V, W, X, F1 o G1, estando la ciclodextrina β presente en cantidades que son suficientes para una tolerancia de inyección mejorada en el sitio de inyección.

10 I1. Un procedimiento para el tratamiento de emesis o mejora de la recuperación de la anestesia en mamíferos que comprende la inyección por vía parenteral en el mamífero de una composición farmacéutica acuosa que comprende la composición farmacéutica de la realización preferida F1

J1. El procedimiento según la realización preferida I1 en el que la sal
15 farmacéuticamente aceptable es citrato.

K1. El procedimiento según las realizaciones preferidas I1 o J1 en el que la administración es subcutánea.

L1. Un procedimiento de mejora de tolerancia en el sitio de inyección durante el tratamiento de emesis o el tratamiento de mejora en la recuperación de
20 anestesia en un mamífero que comprende la inyección por vía parenteral en el mamífero de una solución farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica según las realizaciones preferidas T, U, V, W, X, F1 o G1.

M1. Un procedimiento de mejora de tolerancia en el sitio de inyección durante el tratamiento de emesis o el tratamiento de mejora en la recuperación de
25 anestesia en un mamífero que comprende la inyección por vía parenteral en el

mamífero de una solución farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica según la realización preferida F1.

N1. El procedimiento de la realización preferida M1 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es citrato.

- 5 O1 Un procedimiento para desarrollar composiciones de API conservadas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un API, una ciclodextrina β y un conservante farmacéuticamente aceptable.

P1. El procedimiento según la realización preferida O1 en el que el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que un valor de unión

- 10 del API a la ciclodextrina.

Q1. El procedimiento según la realización preferida P1 en el que el conservante se selecciona entre timerosal, glicol, fenol o meta-cresol o una combinación de los mismos.

- R1. El procedimiento de las realizaciones preferidas P1 o Q1 en el que el valor
15 de unión del API con la ciclodextrina es mayor que 50 M^{-1} .

S1 El procedimiento de la realización preferida R1 en el que el valor de unión del API con la ciclodextrina está entre 500 y 10.000 M^{-1} .

T1. El procedimiento de la realización preferida S1 en el que el valor de unión del API con la ciclodextrina está entre 800 y 3.000 M^{-1} .

- 20 U1. El procedimiento de la realización preferida T1 en el que los requerimientos del ensayo de eficacia antimicrobiana (AET) cumplen los criterios A y B de la farmacopea europea y los criterios de AET de USP.

140
134

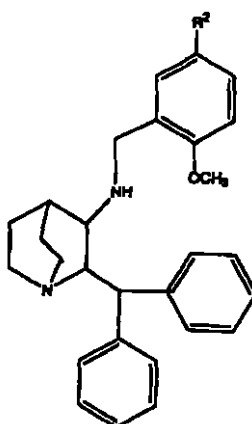
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo, una ciclodextrina β , un conservante farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable, en la que el conservante demuestra eficacia como conservante antimicrobiano farmacéuticamente aceptable.

10

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto de fórmula I,



I

- o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R² se selecciona entre el
15 grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

3. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2 en la que la ciclodextrina β es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -

141
149

ciclodextrina.

4. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente en la que el conservante se selecciona entre timerosal, propilenglicol, fenol, o meta-cresol o una combinación de los mismos.

5. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente en la que el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que un valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a la ciclodextrina.

10

6. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente en la que de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del conservante está no secuestrado en la ciclodextrina.

- 15 7. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente en la que el valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a la ciclodextrina está entre 500 M^{-1} y $10\,000 \text{ M}^{-1}$.

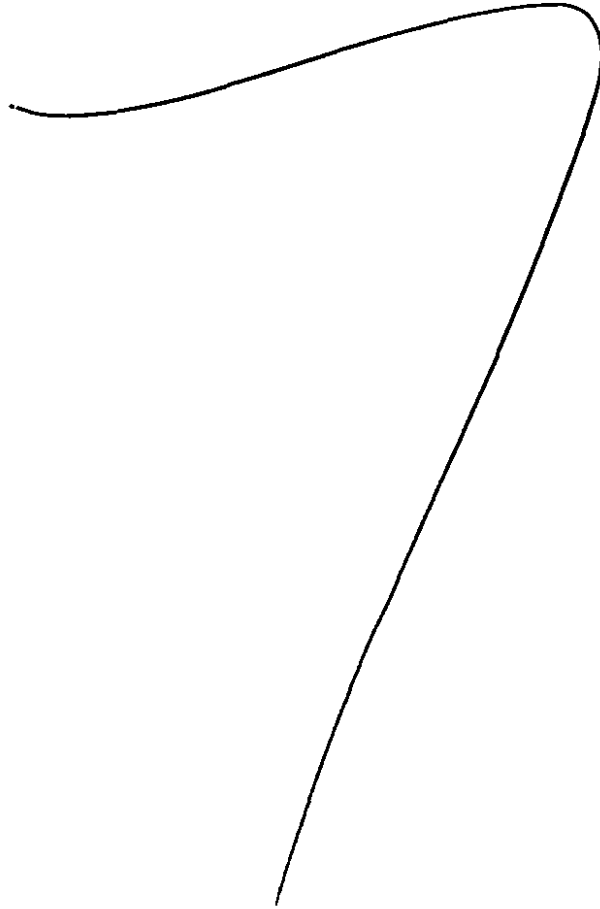
8. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.

9. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de los receptores de neuroquinina.

25

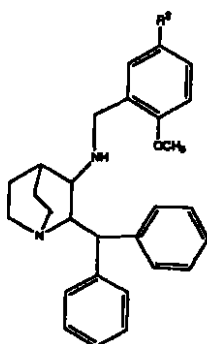
142
JH

10. Un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de los receptores de neuroquinina en mamíferos que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de cualquiera de las 5 reivindicaciones 2 a 7.



RESUMEN

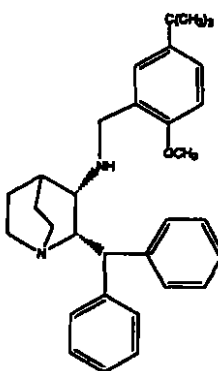
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable y un conservante farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I, en la que R² se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo y una ciclodextrina y conservante farmacéuticamente aceptables.



I

10

En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula Ia, y una ciclodextrina y un conservante farmacéuticamente aceptables.



Ia

144
f783**Figura 1**

Solubilidad de m-cresol en SBECD con cantidades variables de CJ-11, 972-10

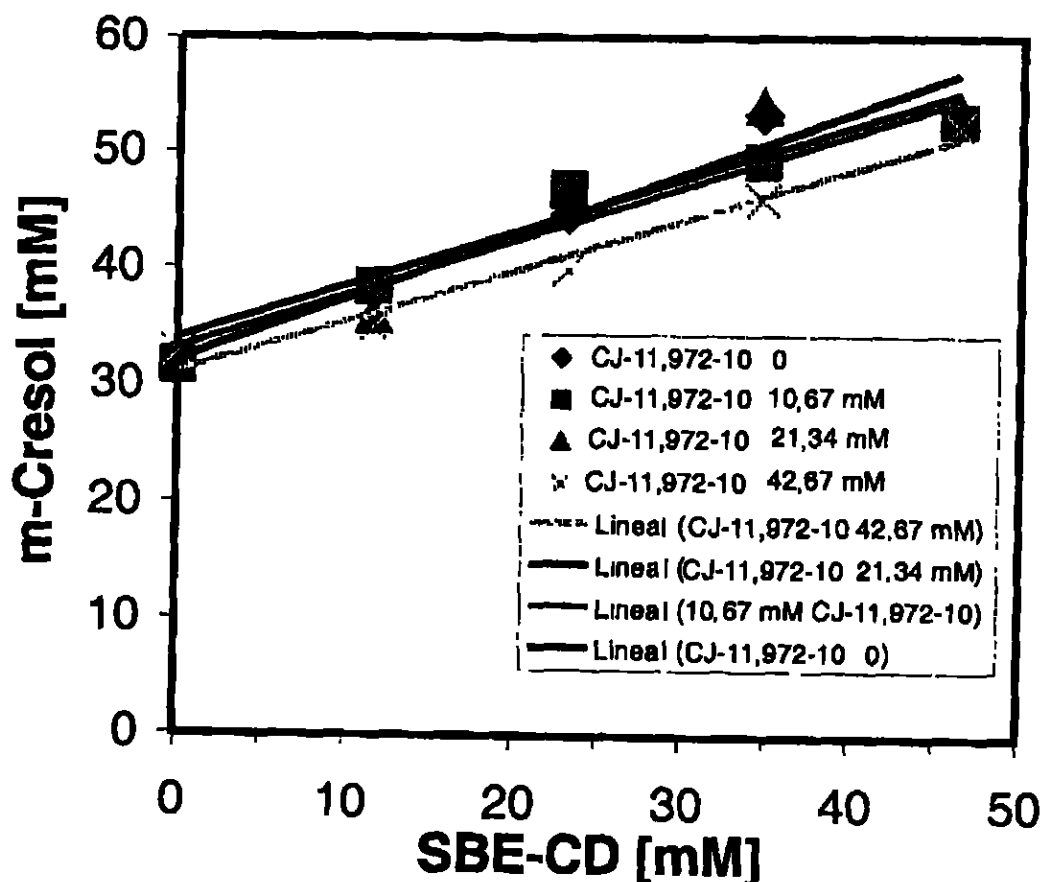


Figura 1: Soluciones de meta-cresol saturadas se prepararon en cantidades variables de SBE-CD y fármaco. Las muestras se filtraron y se midió la concentración del conservante en solución. La concentración de meta-cresol mostró un incremento lineal a medida que la SBE-CD se incrementaba. La concentración del fármaco no alteró significativamente la solubilidad de m-cresol en SBE-CD.

145
PZH

FIGURA 2

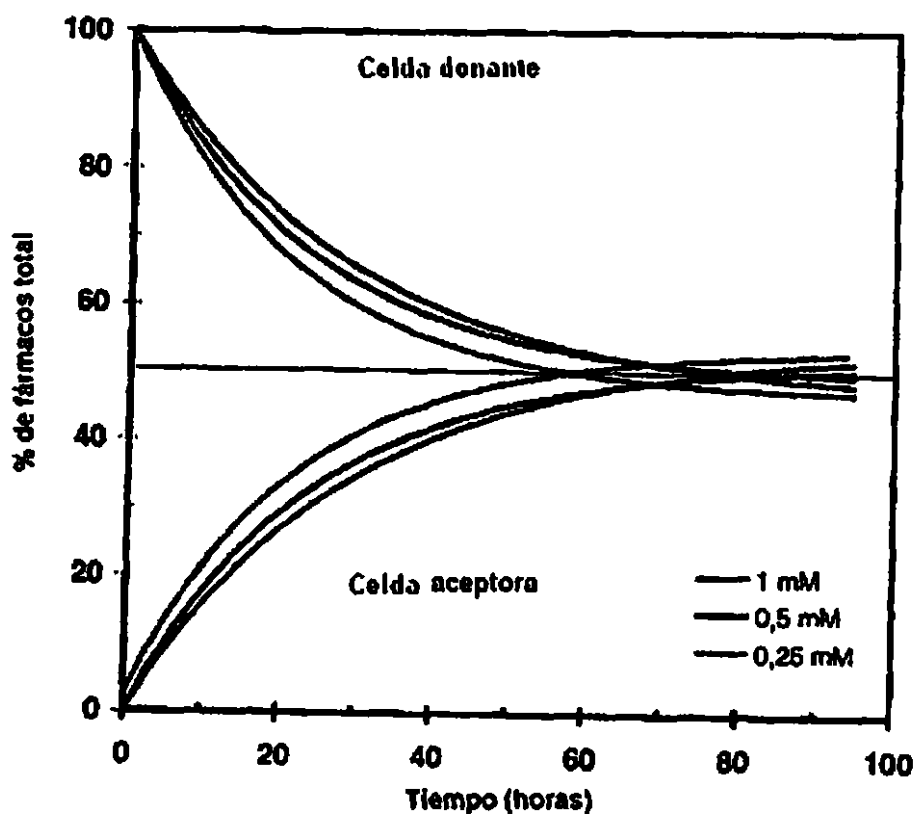
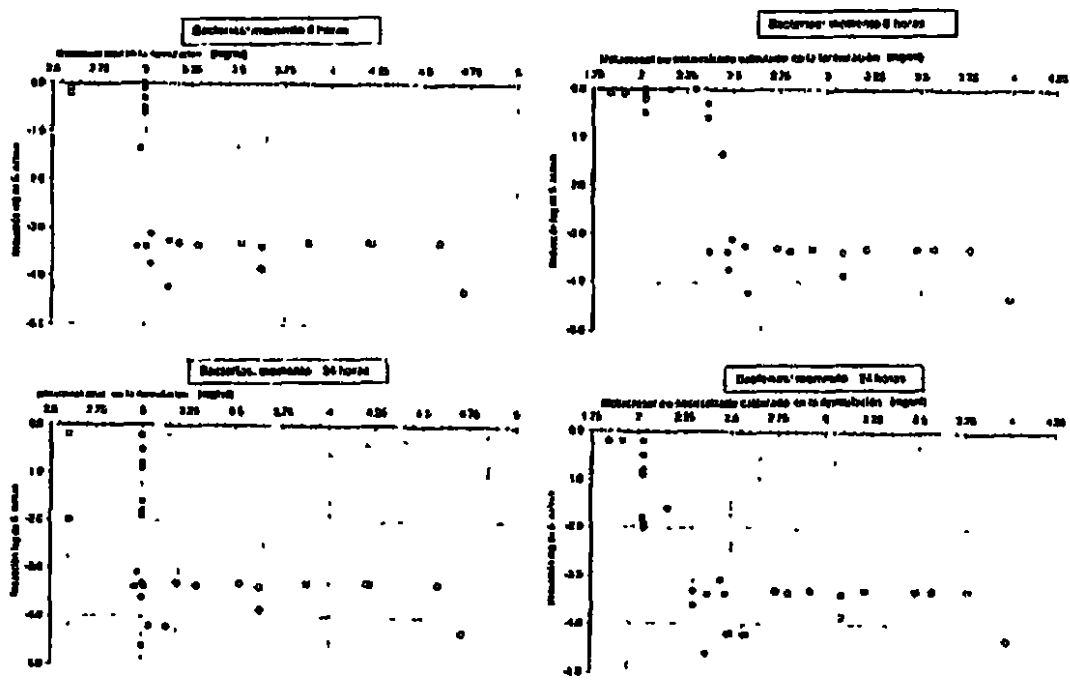


Figura 2. Concentración de compuesto de fórmula la frente al tiempo en compuesto de fórmula la 1, 0,5, y 0,25 mM, se ajustó a la ecuación 11 usando el software Scientist. El compuesto de fórmula la se cargó al lado donador de la celda de diálisis. La concentración del fármaco en el donante y lado aceptor se presenta frente al tiempo. El fármaco alcanza equilibrio en aproximadamente 48 horas.

146
PES



Reducción logarítmica de *S. aureus* presentada como una función de cantidad total de meta-cresol en la formulación

Reducción logarítmica de *S. aureus* presentada como una función de cantidad no secuestrada calculada de meta-cresol en la formulación

Figura 3. Comparación entre la eficacia bacteriana como una función de la cantidad total de meta-cresol y como una función de meta-cresol secuestrado calculado para *S. aureus* en los momentos 6 horas y 24 horas. Los círculos en negro son los datos correspondientes a las formulaciones que contienen un total de 2,95 a 3,15 mg/ml de meta-cresol.

147
1986

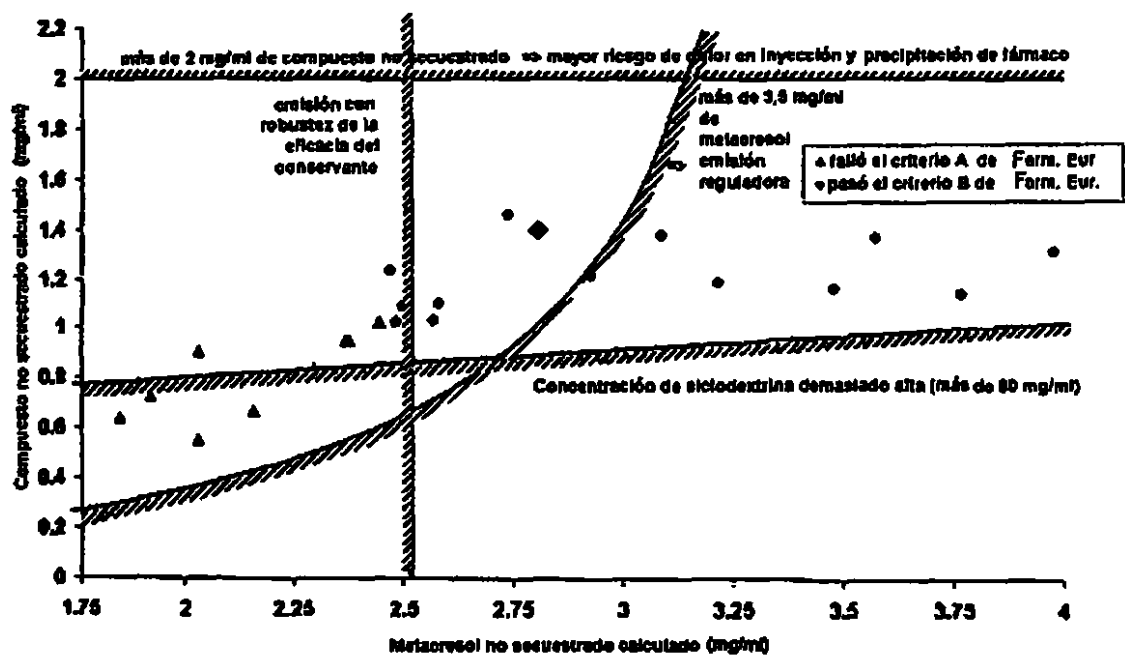


Figura 4. Ventana de formulación para garantizar la eficacia conservante según el criterio A de Farm. Eur, sin dolor en la inyección, menor que 3,5 mg/ml de meta-cresol , menor que 80 mg/ml de SBE-CD.

127148

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
Wood, David J.
Pfizer Research and Development.
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 17 de julio de 2006, EUROPEAN PHARMA
Departamento de Patentes

Fecha de expedición: 14.07.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25670A
Solicitud Internacional No · PCT/IB2005/000100
Fecha de presentación internacional: 17.01.2005
Fecha de prioridad 30.01.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

- 1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
- 3 Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

1/12/12

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)) Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx . 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado Cardenas,
Tel: + 31 70 340-23370

150
HCH

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25670A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000100
Fecha de presentación internacional: 17.01.2005
Fecha de prioridad: 30.01.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. A61K 47/10.
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

151
KSD

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda. 25.02 2005
Fecha de elaboración de este reporte: 14.07.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax. +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Epskamp, S
Tel: + 31 70 340-2857

154132

Recuadro I. Base de este informe

1 Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la

- ☒ solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe).*

Descripción, Páginas

1 - 44 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 9 recibido el 28.06 2006 con carta de fecha 28.06 2006

Dibujos, Hojas

1/4 - 4/4 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a

153
152

este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, paginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar).
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 9 con respecto a la aplicación industrial

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 9 con respecto a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:

154
183

- ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.
- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Si.	Reivindicaciones 1-9
	No.	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si.	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-9

Aplicación Industrial (AI) Si. Reivindicaciones 1-8
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

153
154

Punto III

Ninguna formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

La reivindicación 9 se relaciona con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT)

Punto V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

Se hace referencia al siguiente documento:

D6 WO 03/009848 A

Novedad

1 Las reivindicaciones 1-9 son consideradas novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

2. El documento D6 (página 11, líneas 1-5; ejemplo 1) divulga una composición que comprende el compuesto de la fórmula I, ciclodextrina SBE, y agua, pero no divulga la inclusión de un conservante.

Nivel inventivo

3. La composición de la reivindicación 1 difiere de la prioridad del arte previo documento D6, en éste incluye un conservante. Las características de “inyección mejorada en el sitio de tolerancia” y “el conservante [demostrando] efectividad del conservante farmacéuticamente aceptable” no pueden ser vistas como características distinguidas, como es ambiguo y mal definido y simplemente una cantidad de resultados para ser alcanzados.

Para resolver el problema por la reivindicación 1 puede verse así sólo como proporcionar la conservación mejorada a una composición.

La reivindicación 1 no puede ser considerada inventiva (Artículo 33 (3) del PCT), como la adición de un conservante a la composición descubierta en el documento D6 con el fin de proveer composiciones conservadas así bien dentro de las habilidades de una persona versada en el arte sin ejercitar un nivel inventivo. En este respecto, la reivindicación 1 solo puede ser vista como la definición de un resultado que puede ser logrado

4 Lo que debe ser cambiado para los mismos argumentos aplican para las reivindicaciones independientes 8 y 9, las cuales también son consideradas que carecen de nivel inventivo.

5 Las reivindicaciones dependientes 2-7 no parecen contener ningunas características adicionales las cuales, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refiere, involucra un nivel inventivo con respecto al arte previo nombrado en los presentes procedimientos. Las razones por las cuales esas son características adicionales de dichas reivindicaciones dependientes tampoco son directamente conocidas del documento D6, ó conciernen modificaciones menores las cuales alteran dentro de la práctica normal de una persona versada en el arte.

Utilidad Industrial

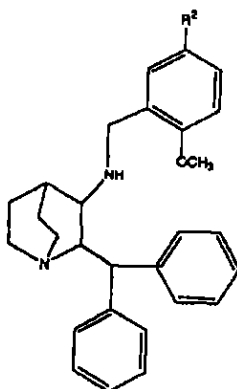
6 Las reivindicaciones 1-8 cumplen los requerimientos del Artículo 33(4) del PCT (ver también el punto III).

157
156

158
187

REIVINDICACIONES

1 Una composición farmacéutica con una mejor tolerancia en el sitio de inyección que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente farmacéuticamente activo, una ciclodextrina β , un conservante farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente opcional farmacéuticamente aceptable, en donde el conservante demuestra eficacia como conservante antimicrobiano farmacéuticamente aceptable y en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto de fórmula I,



I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo

2 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde ciclodextrina β es 2-hidroxipropil - ciclodextrina β ó sulfobutil eter - ciclodextrina β .

3 Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el conservante se selecciona entre

timerosal, propilen glicol, fenol ó meta-cresol o una combinación de los mismos

159
188

4 La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el conservante tiene un valor de unión a la ciclodextrina que es menor que un valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a la ciclodextrina.

5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del conservante está desencadenado en la ciclodextrina.

6 La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el valor de unión del ingrediente farmacéutico activo a la ciclodextrina está entre 500 M^{-1} y $10,000 \text{ M}^{-1}$.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento

9. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de los receptores de neuroquinina.

9. Un método para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de los receptores de neuroquinina en mamíferos que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

17 JUL 2006

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Wood, David J.
Pfizer Research and Development
Ramegate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

14.07.2008

Applicant's or agent's file reference
PC25670A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/000100

International filing date (day/month/year)
17.01.2005

Priority date (day/month/year)
30.01.2004

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2200 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax. +31 70 340 - 3016

Author

Centre

Tel. +31 70 340-3370



PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

L61
H60

Applicant's or agent's file reference PC25670A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA418
International application No. PCT/IB2005/000100		International filing date (day/month/year) 17.01.2005		Priority date (day/month/year) 30.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K47/10				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 25.02.2005		Date of completion of this report 14.07.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Epskamp, S Telephone No +31 70 340-2857 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000100

162
161

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 received on 28.06.2006 with letter of 28.06.2006

Drawings, Sheets

1/4-4/4 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000100

163
162

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 9 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000100

164
163

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-9
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000100

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D6: WO 03/009848 A

Novelty

1 - Claims 1-9 are considered novel (Article 33(2) PCT).

2 - Document D6 (page 11, lines 1-5; example 1) discloses a composition comprising a compound of Formula I, SBE cyclodextrin, and water, but does not disclose the inclusion of a preservative.

Inventive Step

3 - The composition of claim 1 differs from closest prior art D6, in that it includes a preservative. The features of "improved injection site toleration" and "the preservative [demonstrating] pharmaceutically acceptable preservative effectiveness" cannot be seen as distinguishing features, as they are vague and ill-defined and merely amount to stating results to be achieved.

The problem to be solved by claim 1 can thus only be seen as providing a composition with improved preservation.

Claim 1 cannot be considered inventive (Article 33(3) PCT), as the addition of a preservative to the composition disclosed in D6 in order to provide preserved compositions is well within the skilled person's abilities without exercising an inventive step. In this respect claim 1 can only be seen as defining a result to be achieved.

4 - ~~Mutatis mutandis the same arguments apply to independent claims 8 and 9, which are~~
thus also considered to lack an inventive step.

5 - Dependent claims 2-7 do not appear to contain any additional features which, in

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

166
165
162
International application No

PCT/IB2005/000100

combination with the features of any claim to which they refer, involve an inventive step with respect to the prior art named in the present proceedings. The reasons therefor are that the additional features of the said dependent claims are either directly known from document D6, or they concern minor modifications which lie within the normal practice of the skilled person.

Industrial applicability

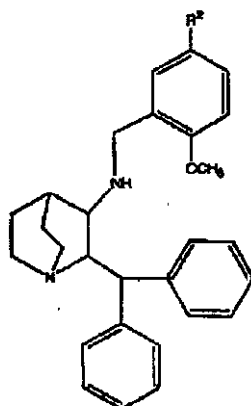
6 - Claims 1-8 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT (see also Item III).

PC25670/PCT Amended claims June 2006

166

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition with an improved injection site toleration comprising a therapeutically effective amount of an Active Pharmaceutical Ingredient, a β -cyclodextrin, a pharmaceutically acceptable preservative, a pharmaceutically acceptable vehicle, and an optional pharmaceutically acceptable excipient, wherein the preservative demonstrates pharmaceutically acceptable antimicrobial preservative effectiveness and wherein the Active Pharmaceutical Ingredient is a compound of Formula I,



or its pharmaceutically acceptable salts, wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl.

2. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the β -cyclodextrin is 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

3. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the preservative is selected from thimerosal, propylene glycol, phenol, or meta-cresol or a combination thereof.

167
168

4. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the preservative has a binding value to the cyclodextrin that is less than a binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin.
5. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein about 1 mg/mL to about 5 mg/mL of the preservative is unsequestered in the cyclodextrin.
6. The pharmaceutical composition according to any preceding claim wherein the binding value of the Active Pharmaceutical Ingredient to cyclodextrin is between 500 M^{-1} and $10,000 \text{ M}^{-1}$.
7. The pharmaceutical composition according to any preceding claim for use as a medicament.
8. The use of a composition according to any of Claims 2 to 6 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist is indicated.
9. A method for the treatment of a disease for which a neurokinin receptor antagonist is indicated in mammals comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of any of Claims 2 to 6.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax 350 52 20

E-mail info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D C , Colombia

170

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 169,

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 73023
	Solicitud internacional	IB2005/000100
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1400
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

25 SET. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado