

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-007599- -00025-0000

Fecha: 2012-04-12 16:11:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
LIBERACIÓN RÁPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OBTENIDAS POR EL
PROCESO DE LA INVENCION

Expediente: 07.007.599

TITULAR: NYCOMED DANMARK APS

Asunto: RECURSO DE REPOSICION

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **NYCOMED DANMARK APS**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento **RECURSO DE REPOSICION** en contra de la Resolución No. **9981** del 28 de febrero de 2012, por la cual se negó la patente de invención de la referencia, para que la revoque y en su lugar se conceda el privilegio de patente solicitado.

Sirven de fundamento los siguientes hechos y argumentos:

HECHOS

- La sociedad **NYCOMED DANMARK APS**, mediante escrito radicado el 26 de enero de 2007, con el número 07.007.599, solicitó la entrada a fase nacional de la solicitud de patente de invención titulada "ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OBTENIDAS POR EL PROCESO DE LA INVENCION" que corresponde a la solicitud Internacional PCT/DK2005/000435 del 28 de junio de 2005.



- Realizado el examen de forma, se ordenó publicar el extracto de la solicitud presentándose oposición por parte de la sociedad Procaps S.A.



Realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante mediante Oficio No. **8982**, notificado el 16 de julio de 2010 y Oficio No. **11039**, notificado el 15 de julio de 2011, para que se pronunciara sobre las carencias de claridad y nivel inventivo.

- El solicitante respondió oportunamente los requerimientos realizados, mediante escritos radicados el 24 de noviembre de 2010 y el 16 de noviembre de 2011, y presentó junto con el ultimo, un nuevo capítulo reivindicatorio compuestos por veintiún (21) reivindicaciones, el cual da por superadas las objeciones de claridad.
- Mediante Resolución No. **9981** del 28 de febrero de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó la patente de invención solicitada.

FUNDAMENTOS DE LA DIRECCIÓN

La Dirección fundamenta la decisión sosteniendo lo siguiente:

"Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que comprende una tiazincarboxamida".

"...la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada con la tarea de elaborar tabletas de una tiazincarboxamida sin la etapa de humectación y por co-molienda, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 las composiciones que contienen una tiazincarboxamida se pueden elaborar mediante un proceso de mezclado como es la molienda conjunta y en condiciones secas".

"Igualmente, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de utilizar un paso de co-molienda para mezclar un compuesto de



tiazincarboxamida con una sustancias alcalina para preparara composiciones farmacéuticas orales tipo tableta descritas en el documento D1".



En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las composiciones reivindicadas en relación con el procedimiento y las composiciones del arte anterior, el problema técnico parece ser obvio a la luz de los documentos D1 y D2..."

"Por lo tanto, se reitera que los documentos D1 y D2 sí sugieren el procedimiento de elaboración de una forma de dosificación oral de tipo tableta de la presente solicitud, que tiene una rápida disolución en el fluido gástrico y que comprende una tiazincarboxamida y una sustancia alcalina".

ARGUMENTOS DEL RECURSO

En primer lugar deseo expresar mi total desacuerdo con las razones expuestas por ese Despacho respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la presente invención cumple con el nivel inventivo necesario para que le sea concedido el privilegio de patente de invención. A saber:

Diferencias técnicas entre la invención reivindicada y el documento D1

En concordancia con los argumentos expuestos por el Despacho, una diferencia importante entre D1 y el método de la presente invención consiste en que D1 no divulga el paso de **co-molienda**. Adicional a lo anterior, D1 se diferencia del método reivindicado en que el primero no describe que las etapas del proceso (que incluye la etapa de co-molienda) deban ser **"bajo condiciones secas"** es decir **excluyendo la presencia de "líquidos"**.



En este particular, el Despacho afirma que *"... en la descripción de la solicitud se señala que si bien la forma de dosificación oral se elaboró sin emplear líquidos, los lotes resultantes tenían un contenido de agua al mismo nivel que los lotes producidos por granulación húmeda y que los lotes producidos de acuerdo con la invención poseían una **estabilidad** significativamente mejorada a pesar del contenido de agua de los mismos. Lo anterior indica que, en el*

proceso de la presente solicitud, sí puede emplear líquidos en alguna etapa del mismo". (Negrita fuera del texto).



Respetuosamente me permito señalar que en este párrafo el contenido de **es el contenido final de agua durante un ensayo de estabilidad** como se explica en el párrafo de la memoria descriptiva titulado "Estabilidad". Dicho párrafo lee: "La forma de dosificación oral de la invención posee una vida en estante al menos equivalente a la correspondiente a la forma procesada con el agregado de líquidos acuosos. Durante la fase de desarrollo, resultó muy evidente que la estabilidad de las composiciones obtenidas por molienda conjunta era significativamente mejor que la de las composiciones producidas convencionalmente, a pesar de que el contenido de agua se encontraba al mismo nivel" (ver página 47, líneas 10 a 17 del la memoria descriptiva original).

Así bien, reitero que la presente invención se diferencia de D1 por ser un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que comprende la etapa de **co-molienda en condiciones anhidras**.

Adicional a lo anterior, D1 tampoco describe ni sugiere la importancia de una relación molar de entre 1:100 y 1:1 para la co-molienda del compuesto de tiazincaboxamida y el agente alcalino (es decir, la presencia de cantidades relativamente grandes de sustancia alcalina con relación al compuesto activo). Asimismo, D1 no revela que el paso de **co-molienda** debe aplicarse **sólo a la tiazincaboxamida y la sustancia alcalina**.



Es importante tener en cuenta que el concepto de "molienda conjunta" se refiere a un mezclado mecánico muy intensivo de dos o más sustancias, que pone dichas dos o más sustancias en contacto físico íntimo entre sí, más cerca que empleando un procedimiento de mezclado convencional, tal como un procedimiento de mezclado en tambor giratorio.

Contrario a las observaciones elevadas por el Despacho sobre que la relación molar de tiazincaboxamida a la sustancia alcalina, tal como se define en la reivindicación 1, no es una "característica esencial" de la invención, insisto que dicha característica es en realidad una característica trascendental de la invención para obtener los perfiles de disolución mejorada.

Igualmente, es importante hacer notar que la invención no funcionaría sin la etapa de co-molienda (esto se demuestra en el Ejemplo 9 en la presente solicitud, véase la discusión más adelante), ni tampoco funcionaría si se llevara a cabo mediante un "proceso húmedo" como se describe en D1 (véase por ejemplo, col 15, líneas 24-25 y 46-57 de D1). Por el contrario, la invención definida de acuerdo con la reivindicación 1 se lleva a cabo bajo condiciones anhidras. Por último, es ventajoso que el paso de co-molienda se aplique sólo al compuesto de tiazincaboxamida y a la sustancia alcalina sin adicionar otros excipientes.



En efecto, el inventor han encontrado que la "moliendo conjunta", en condiciones secas, de cantidades relativamente altas de sustancia alcalina con respecto al compuesto activo de tiazincaboxamida (en la proporción molar reivindicada entre 1:1 y 1:100), proporciona un contacto físico entre el fármaco y el agente alcalino que resulta en la creación de un "micro-ambiente alcalino" eficiente para fármacos con una solubilidad baja en las condiciones ácidas del estómago (tal como ocurre con las tiazincaboxamidas). El inventor ha descubierto que ese incremento "local" de pH da como resultado una disolución mejorada del fármaco en las condiciones ácidas del estómago, tal como se describe en la memoria descriptiva original de la presente invención.

Al mismo tiempo, el contacto físico íntimo entre el fármaco y la sustancia alcalina resulta en una estabilidad mejorada del producto, es decir, las composiciones de la presente invención tienen una vida útil más larga en comparación con composiciones del estado de la técnica (véase el Ejemplo 10, donde se compara las composiciones de la presente invención y las composiciones preparadas mediante el método de D1).



En resumen, a continuación las cuatro diferencias esenciales de la presente solicitud con respecto a D1:

- i) Co-molienda conjunta de la sustancia activa y el agente alcalino,
- ii) Co-molienda aplicada sólo a las sustancia activa y al agente alcalino,
- iii) Condiciones secas (sin uso de líquidos), y
- iv) Relación molar de la sustancia activa:agente alcalino.

Efecto técnico inesperado atribuido a las diferencias técnicas señaladas



De acuerdo con lo expresado precedentemente, el efecto técnico inesperado conferido por la co-molienda bajo condiciones secas de una proporción específica de la sustancia alcalina con respecto al compuesto de tiazincarcboxamida, es la generación de un incremento local en el pH debido al estrecho contacto físico entre el compuesto de tiazincarcboxamida y el agente alcalino, lo que resulta en una disolución mejorada del fármaco administrado por vía oral bajo las condiciones ácidas reinantes en el estómago y en una vida útil mejorada para el producto en comparación con composiciones de la técnica anterior (véase el Ejemplo 10, que compara las composiciones de la presente invención a las composiciones preparadas mediante el método de D1, es decir, bajo condiciones de "granulación húmeda" del producto).

Problema técnico Objetivo

El problema técnico objetivo que subyace a la presente invención es proporcionar una composición para administración oral con un fármaco que tiene baja solubilidad en condiciones ácidas (por ejemplo, un compuesto de tiazincarcboxamida), de modo que dicha composición exhiba buenas propiedades de disolución bajo condiciones ácidas, así como una vida útil en estante mejorada.

Reitero que este problema técnico se resuelve mediante un método de fabricación en donde el compuesto activo y la sustancia alcalina son sometidos a una molienda conjunta en una relación molar específica (entre 1:100 y 1:1) y bajo condiciones secas (sin líquido), resultando en una composición farmacéutica estable para administración por vía oral con propiedades de disolución mejoradas en fluido gástrico.

En contraste, D1 no describe la importancia de la relación molar entre la sustancia alcalina y el compuesto de tiazincarcboxamida. D1 tampoco enseña o sugiere la importancia del paso de co-molienda en condiciones secas. En su lugar, las enseñanzas de D1 se alejan de la co-molienda en condiciones secas, al describir los aspectos relevantes del paso de humectación en los procesos de granulación en húmedo (en particular D1 declara que la etapa (ii) es una

característica esencial del proceso. Véase columna 15, líneas 24-25 y 46-57). D1 enseña que un medio de humectación es esencial para crear el estrecho contacto físico requerido para obtener el perfil de disolución deseado, y por lo tanto, se aleja directamente de cualquier consideración relacionada con las condiciones de un proceso de **co-molienda en condiciones anhidras**. Finalmente, tampoco hay enseñanza alguna en D1 con respecto al hecho de que es ventajoso que el paso de co-molienda se aplique sólo al compuesto de tiazincarboxamida y a la sustancia alcalina.

En virtud de lo anterior, D1 no proporciona a la persona del oficio normalmente versada en la materia ninguna guía o incentivo en dirección a las características diferenciadoras de la presente invención, definidas en la actual reivindicación 1. Por las razones expuestas, la presente invención de acuerdo con la actual reivindicación 1 es inventiva a la luz de D1.

El Despacho afirma que *"...la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada con la tarea de elaborar tabletas de una tiazincarboxamida sin la etapa de humectación y por co-molienda, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 las composiciones que contienen una tiazincarboxamida se pueden elaborar mediante un proceso de mezclado como es la molienda conjunta y en condiciones secas"*.

No obstante, toda vez que no existe referencia en D1 o D2 con respecto a las etapas del método reivindicado, es un error concluir – diferente a un análisis ex post facto (inaceptable en el contexto del análisis de nivel inventivo) – que la persona del oficio normalmente versada en la materia sería capaz de desarrollar el método aquí reivindicado. En particular, cuando es claro que D1 enfoca sus enseñanzas en el uso de condiciones contrarias a las propuestas por la presente invención. Nada en D1 podría motivar a la persona del oficio a "no utilizar un paso de humectación", como así tampoco nada en D1 revela o sugiere que pueda utilizarse ventajosamente un paso de co-molienda en condiciones "secas".

Con respecto a las enseñanzas del documento D2 debe señalarse, que al igual que D1, es completamente silente con relación a la importancia de una relación molar relativamente elevada entre la sustancia alcalina y la tiazincarboxamida. De hecho, en las enseñanzas de D2 que se indican por ejemplo, en el Ejemplo



IV/12 citado por el Despacho, se utiliza una relación molar muy baja de más de 20:1, la que está muy lejos de las altas cantidades de sustancia alcalina que son requeridas por la presente invención.



Adicional a lo anterior, en D2 no hay ninguna indicación clara en absoluto en relación con la presencia de la sustancia alcalina en la etapa de co-molienda. En efecto, en varios ejemplos (incluyendo el Ejemplo V/2, que se refiere a una "tableta de liberación inmediata", es decir, a una formulación oral) el meloxicam **no es co-molido con alguna de las sustancias alcalinas que se indican en la reivindicación 1 de D2, por el contrario el meloxicam es co-molido con un oligosacárido o polisacárido**, y si alguna sustancia alcalina se agrega posteriormente, ésta se agrega **después de la etapa de co-molienda**. Es importante hacer notar que los dos ejemplos de D2 seleccionados por el Despacho (Ejemplo IV/11 y IV/12, ver páginas 19 a 21) no establecen que se refieran a composiciones orales. En realidad la composición del Ejemplo IV/12 se utiliza para hacer una pomada oftálmica (ver Ejemplo V/4).

Respetuosamente considero que el Despacho nuevamente ha incurrido en un análisis ex post facto, al seleccionar los Ejemplos IV/11 y IV/12 como punto de partida para el análisis de la actividad inventiva de la presente invención, cuando de hecho, el Ejemplo V/2 que se refiere a un comprimido de liberación inmediata, sería la elección más natural para la persona del oficio normalmente versada en la materia, que busca desarrollar mejores composiciones orales de liberación inmediata.



D2 enseña que un oligosacárido y/o polisacárido es un ingrediente clave en las formulaciones descritas, y que son los responsables de las principales mejoras obtenidas en la disolución. Los polisacáridos u oligosacáridos (ciclodextrinas, en particular) son conocidos como potenciadores de la disolución (véase Anexo 1, líneas 18-21). De lo anterior se deduce que D2 no contiene el menor indicio que indique a la persona normalmente versada que la relación molar entre el agente alcalino y el compuesto de tiazincarboxamida es importante para lograr una formulación oral con disolución y estabilidad mejoradas.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que tratar de resolver los problemas de disolución y estabilidad asociados con los

compuestos de tiazincarboxamidas en composiciones orales; basada en las enseñanzas de D2, creería que utilizando un oligosacárido y/o un polisacárido resolvería el problema y no tendría motivación para tratar de investigar si cualquier relación molar particular del agente alcalino y el principio activo, podría mejorar la disolución y/o la estabilidad de la composición oral. Tampoco creería dicha persona que para lograr el efecto necesario sería indispensable que la sustancia alcalina y la tiazincarboxamida fueran molidas de manera conjunta.

Por lo tanto, las enseñanzas de D1 o D2 solas o combinadas no ofrecen ninguna guía o incentivo en dirección a las características de la invención definidas en la actual reivindicación 1.

Por las razones anteriormente expuestas, reitero de forma categórica que la solución al problema objetivo que subyace en la invención reivindicada no es evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia. En consecuencia, la reivindicación 1 goza de nivel inventivo a la luz del estado del arte D1 y D2.

Para ilustrar con más detalle las insuficiencias de las enseñanzas del documento D1 con respecto a los métodos en condiciones "secas" y a las composiciones obtenidas por dichos métodos, me permito llamar la atención del Despacho al Ejemplo 9 de la presente solicitud. Este ejemplo compara la composición preparada de acuerdo con el método revelado en el documento US 6,713,089 (correspondiente a EP1109534) con la composición preparada de acuerdo con el método de la presente invención.

El Ejemplo 9 proporciona evidencia sobre la preparación de la formulación que contiene tiazincarboxamida utilizando el método de D1, pero convirtiéndolo en un procedimiento "seco" mediante la omisión del paso de "granulación húmeda". Dicho ejemplo pone en evidencia que el proceso de D1 llevado a cabo en "seco" no permite el estrecho contacto físico requerido para obtener un buen perfil de disolución. Tal es así que sólo el 31,3% de la tiazincarboxamida se disuelve en 20 minutos en la prueba de disolución.

En consecuencia, el Ejemplo 9 demuestra que aun cuando la persona del oficio normalmente versada en la materia encontrara alguna motivación para



modificar las enseñanzas de D1 mediante la eliminación de la etapa de granulación húmeda, para convertir el procedimiento de D1 en un procedimiento "seco", **tal modificación por sí sola no conduciría al método de la invención y por ende a las composiciones de la presente invención**, toda vez que el proceso de D1 modificado no sería capaz de generar el estrecho contacto físico requerido entre la sustancia alcalina y el compuesto de tiazincarboxamida, y por lo tanto, no daría lugar a un perfil de disolución ventajoso y a la estabilidad mejorada del producto.

Las composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 10-24 tienen propiedades ventajosas en comparación con las composiciones de la técnica anterior (como se muestra en el Ejemplo 10, en donde se compara la composición de la presente invención con una composición de acuerdo con D1, es decir una composición "granulada en húmedo"), lo cual ciertamente implica la existencia de nivel inventivo.

Por las razones expuestas anteriormente, los documentos del estado del arte, tomados solos o en combinación, no divulgan ni sugirieren ninguna enseñanza relacionada con composiciones farmacéuticas estables que comprenden una sustancia alcalina y una sustancia activa de tiazincarboxamida, y que además también exhiben propiedades de disolución rápida.

Finalmente, espero que los argumentos vertidos en el presente documento sirvan para ayudar a comprender cabalmente cuales son los aspectos esenciales de la invención reivindicada y porque entrañan actividad inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos citados. Adicionalmente, como una prueba más de la voluntad de salvar todas las objeciones elevadas por la oficina de patente, el solicitante estaría dispuesto a limitar sus reivindicaciones a los ejemplos específicos que refieren a composiciones orales de Lornoxicam.

PETICIÓN

Atentamente solicito a su Despacho se sirva revocar la Resolución No. **9981** del 28 de febrero de 2012, por la cual se negó la solicitud patente de la referencia y en su lugar, se conceda el privilegio de patente a la invención "ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN

RÁPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OBTENIDAS POR EL PROCESO DE LA INVENCIÓN" a nombre de **NYCOMED DANMARK APS**, contenida en el Expediente No. 07.007.599.



PRUEBAS

Comendidamente solicito tener en cuenta como prueba de las argumentaciones expuestas en el presente recurso, el material constitutivo del Expediente No. 07.007.599 referente a la patente en discusión.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho o en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la Ciudad de Bogotá D.C.

ANEXOS

- i) Handbook of Pharmaceutical Excipients – 3ª Edición – Editado por Arthur H. Kibbe, página 165.

Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

prietocarrizosa

MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

✓ T.P. 73.583 del C.S. de la J.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) Arturo Bonnet
Quien(es) exhibió(aron) la(s) firma(s) que aparece(n)
16342699
73583
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia y se imprime
huella dactilar.

[Handwritten signature]



12

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

THIRD EDITION



EDITED BY
ARTHUR H. KIBBE

13

Published by the American Pharmaceutical Association
2215 Constitution Avenue NW, Washington, DC 20037-2985, USA
www.aphanet.org
and the Pharmaceutical Press
1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK
www.pharmpress.com

© 1986, 1994, 2000 American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press

First edition 1986
Second edition 1994
Third edition 2000

Printed in the United States of America

ISBN: 0-85369-381-1 (UK)
ISBN: 0-917330-96-X (USA)

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Handbook of pharmaceutical excipients / edited by Arthur H. Kibbe.--3rd ed.

p. ; cm.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 0-917330-96-X

1. Excipients--Handbooks, manuals, etc. I. Kibbe, Arthur H. II. American Pharmaceutical Association.

[DNLM: 1. Excipients--Handbooks. QV 735 H236 2000]
RS201.E87 H36 2000
615'.19--dc21

99-044554

A catalogue record for this book is available from the British Library.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, without the prior written permission of the copyright holder. The publisher makes no representation, express or implied, with regard to the accuracy of the information contained in this book and cannot accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.

Managing Editor: Melanie Segala
Copyeditor: Paul Gottehrer
Indexer: Lillian Rodberg
Compositor: Roy Barnhill
Cover Designer: Tim Kaage

Cyclodextrins

1. Nonproprietary Names

BP: Beta cyclodextrin
PhEur: Betacyclodextrinun
USP: Beta cyclodextrin

Note: β -cyclodextrin is the only cyclodextrin to be currently described in a pharmacopoeia. Alfadex is the rINN for α -cyclodextrin and betadex is the pINN for β -cyclodextrin.

2. Synonyms

Cyclodextrin: *Cavitron*; cyclic oligosaccharide; cycloamylose; cycloglucan; *Encapsin*; *Rhodocap*; Schardinger dextrin.

α -Cyclodextrin: alfadex; alpha-cycloamylose; alpha-cyclodextrin; alpha-dextrin; cyclohexaamylose; cyclomaltohexose.

β -Cyclodextrin: beta-cycloamylose; betadex; beta-dextrin; cycloheptaamylose; cycloheptaglucan; cyclomaltoheptose; *Kleptose*.

γ -Cyclodextrin: cyclooctaamylose; gamma cyclodextrin; *Gamma W8*.

3. Chemical Name and CAS Registry Number

α -Cyclodextrin: [10016-20-3]

β -Cyclodextrin: [7585-39-9]

γ -Cyclodextrin: [17465-86-0]

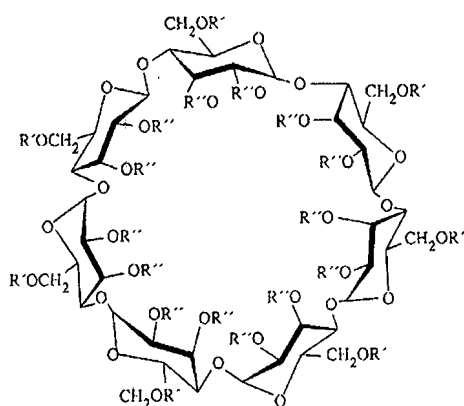
4. Empirical Formula Molecular Weight

α -Cyclodextrin: $C_{36}H_{60}O_{30}$ 972

β -Cyclodextrin: $C_{42}H_{70}O_{35}$ 1135

γ -Cyclodextrin: $C_{48}H_{80}O_{40}$ 1297

5. Structural Formula



$R', R'' = -H$ for 'natural' α -, β - and γ -cyclodextrins

$R', R'' = -CH_3$ for methyl cyclodextrins

$R', R'' = -CHOHCH_3$ for hydroxyethyl cyclodextrins

$R', R'' = -CH_2CHOHCH_3$ for 2-hydroxypropyl cyclodextrins

Note: structure of β -cyclodextrin (7 glucose units) shown.

6. Functional Category

Stabilizing agent; solubilizing agent.

7. Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Cyclodextrins are crystalline, nonhygroscopic, cyclic oligosaccharides derived from starch. Among the most commonly used forms are α -, β -, and γ -cyclodextrin which have respectively 6, 7, and 8 glucose units, *see* Section 5. Substituted cyclodextrin derivatives are also available, *see* Section 18.

In shape, cyclodextrins are 'bucket-like' or 'conc-like', toroid molecules. They thus have a rigid structure with a central cavity whose size varies according to the cyclodextrin type, *see* Section 8. Due to the arrangement of hydroxyl groups within the molecule the internal surface of the cavity is hydrophobic while the outside of the torus is hydrophilic. This arrangement permits the cyclodextrin to accommodate a guest molecule within the cavity so forming an inclusion complex.

Cyclodextrins may thus be used to form inclusion complexes with a variety of drug molecules resulting primarily in improvements to dissolution and bioavailability due to enhanced solubility and improved chemical and physical stability, *see* Section 19.

Cyclodextrin inclusion complexes have also been used to mask the unpleasant taste of active materials and to convert a liquid substance into a solid material.

β -Cyclodextrin is the most commonly used cyclodextrin although it is the least soluble, *see* Section 10. It is the least expensive cyclodextrin, is commercially available from a number of sources, and is able to form inclusion complexes with a number of molecules of pharmaceutical interest. However, β -cyclodextrin should not be used in parenteral formulations since it is nephrotoxic, *see* Section 14. β -Cyclodextrin is considered to be nontoxic when administered orally and has thus become primarily used in tablet and capsule formulations. β -Cyclodextrin derivatives tend to be nontoxic when used either orally or parenterally and the derivatives 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrin are becoming of increasing importance in pharmaceutical formulations.⁽¹⁻⁵⁾

α -Cyclodextrin is mainly used in parenteral formulations, although since it has the smallest cavity of the cyclodextrins it can only form inclusion complexes with relatively few, small sized molecules. In contrast, γ -cyclodextrin has the largest cavity and can be used to form inclusion complexes with large molecules. Current availability of γ -cyclodextrin (*Gamma W8*) makes it an excellent choice because of its low toxicity and enhanced water solubility.

In oral tablet formulations β -cyclodextrin may be used in both wet granulation and direct compression processes. While the physical properties of β -cyclodextrin vary from manufacturer to manufacturer, β -cyclodextrin tends to possess poor flow properties and requires a lubricant, such as 0.1% w/w magnesium stearate, when it is directly compressed.^(6,7)

In parenteral formulations, cyclodextrins have been used to produce stable and soluble preparations of drugs that would otherwise have been formulated using a nonaqueous solvent. Cyclodextrins have also been used in the formulation of solutions,^(8,9) suppositories,^(10,11) and cosmetics.⁽¹²⁾