

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	08 106747
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	5

E 05682

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional	☒	
Vía PCT (Fase Nacional)	Capítulo I	Capítulo II
No. Solicitud Internacional		
Fecha de Presentación Internacional		

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 11 a 19	07/Octubre/2008
Reivindicaciones:	Folios 20 a 24	07/Octubre/2008
Dibujos:	Folios 25 a 35	07/Octubre/2008
Oposiciones:	No se presentaron	
Prioridad:	No se presentó	

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Bloques de construcción con capacidad de disipación de energía, no reforzado".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un bloque de construcción que ofrezca una adecuada rigidez y resistencia, con posibilidad de movimiento para disipar energía, pero a su vez permitan una rápida y económica construcción, especialmente por la facilidad para el ensamblaje de los bloque entre sí.

Los problemas planteados se solucionan proporcionando un bloque de construcción el cual comprende un cuerpo central en forma rectangular, dos proyecciones rectangulares unidas de manera alineada al lado más corto del cuerpo central y en extremos y caras opuestas, y dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las proyecciones, y extremos y caras opuestas.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): E04C01/00, E04B1/50.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Patente Nacional: Octubre 7 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US4699602	Play set for game of skill with pieces formed by cubes	13/Octubre/1987
D2	CN1962008A	372 building block combined toy	16/Mayo/2007

D1

<http://www.google.com/patents?id=BS04AAAAEBAJ&printsec=frontcover&dq=4699602&hl=en&sa=X&ei=RnxsT7upMKir0AGH67zUBg&ved=0CDQQ6AEwAA>

divulga un juego que establece que una pluralidad de trozos, de forma fija, cada una de ellas está idealmente compuesto por un número de cubos diversamente colocadas, con al menos una cara en común, y por lo menos una pieza de forma variable y en realidad formada por un número de cubos diversamente acoplados entre ellos para asumir una serie de formas, siempre con una cara en común; dichas piezas de forma fija y variable pueden ser combinables entre ellos para generar diferentes patrones espaciales.

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070516&CC=CN&NR=1962008A&KC=A

divulga un bloque combinado, formado por los mismos 372 bloques, en donde el área de cada bloque es de 8 unidades, mientras que su espesor es de 1 unidad, el volumen total es 2976 m³; una combinación con los 372 bloques pueden formar 8 * 12 * 31 * 16 o 6 * 31 de cubo, y parte de ellos se pueden formar 8 * 8 * 8 o 10 * 10 * 10 o 12 * 12 * 12 o 14 * 14 * 14 cuboides. Y la combinación sin 169-174 puede formar rectángulos diferentes.

4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un bloque de construcción caracterizado porque comprende un cuerpo central (10) en forma rectangular, dos proyecciones rectangulares (11) unidas de manera alineada al lado más corto del cuerpo central (10) y en extremos y caras opuestas, y dos proyecciones rectangulares (12) unidas de manera que el lado más largo de la proyección (12) esté alineado con el lado más largo del cuerpo central (10), en el extremo opuesto a las proyecciones (11), y extremos y caras opuestas.

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

Características esenciales	D1	D2
Un cuerpo central (10) en forma rectangular, dos proyecciones rectangulares (11) unidas de manera alineada al lado más corto del cuerpo central (10) y en extremos y caras opuestas,	La pieza G de la fig. 1 puede tener una dimensión de profundidad "S" tal que se puede obtener las dos proyecciones rectangulares unidas de manera alineada al lado más corto del cuerpo central y en extremos y caras opuestas,	No se menciona
Y dos proyecciones rectangulares (12) unidas de manera que el lado más largo de la proyección (12) esté alineado con el lado más largo del cuerpo central (10), en el extremo opuesto a las proyecciones (11), y extremos y caras opuestas.	No se menciona	La pieza 120, ubicada en la parte central de una pieza base tal como la G del documento D1 y proyectada de manera bilateral y de forma opuesta puede obtener dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección (12) esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las proyecciones dadas por los segmentos generados por la pieza G del documento D1, y en extremos y caras opuestas.

De acuerdo a la tabla anterior, los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el bloque de construcción.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el bloque de D1 consiste en que éste último no cita dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las otras proyecciones, y extremos y caras opuestas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el bloque de D2 consiste en que éste último no cita un cuerpo central en forma rectangular, dos proyecciones rectangulares unidas de manera alineada al lado más corto del cuerpo central y en extremos y caras opuestas.

El efecto que logra el incluir *“dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las otras proyecciones, y extremos y caras opuestas”* es que suministra un bloque de construcción que ofrezca una adecuada rigidez y resistencia, con posibilidad de movimiento para disipar energía, pero a su vez permitan una rápida y económica construcción, especialmente por la facilidad para el ensamblaje de los bloque entre sí.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el bloque conocido en D1 para suministra un bloque de construcción que ofrezca una adecuada rigidez y resistencia, con posibilidad de movimiento para disipar energía, pero a su vez permitan una rápida y económica construcción, especialmente por la facilidad para el ensamblaje de los bloque entre sí hacerlo más adecuado y estable en la construcción de muros”.

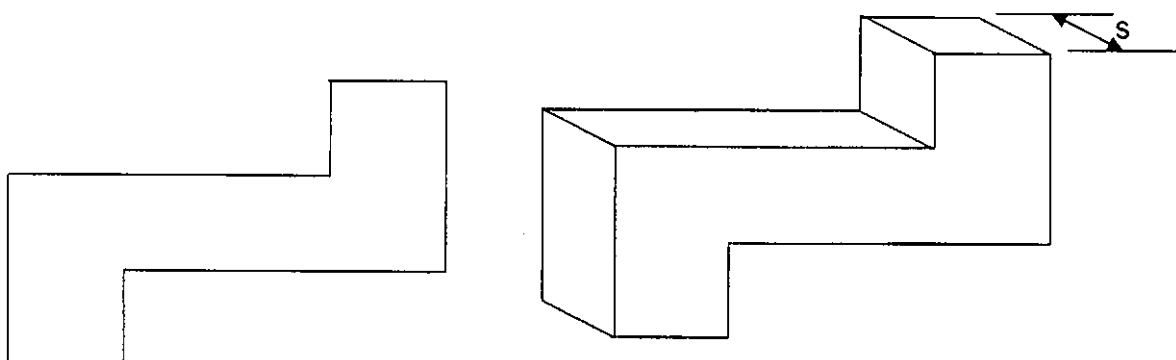
Sin embargo, la utilización de dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las otras proyecciones, y extremos y caras opuestas para aumentar la eficiencia en la construcción de muros, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere una pieza 120, ubicada en la parte central de una pieza base tal como la G del documento D1 y proyectada de manera bilateral y de forma opuesta puede obtener dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo

central, en el extremo opuesto a las proyecciones dadas por los segmentos generados por la pieza G del documento D1, y en extremos y caras opuestas.

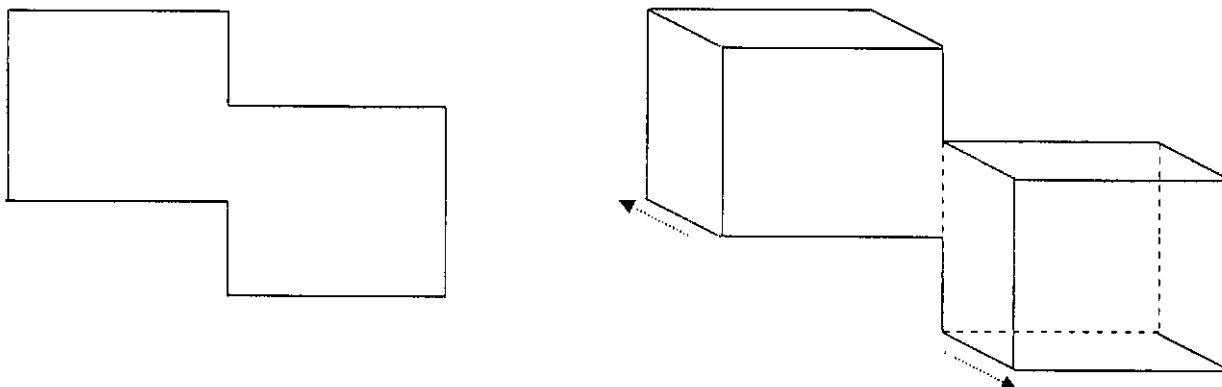
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría "dos proyecciones rectangulares unidas de manera que el lado más largo de la proyección esté alineado con el lado más largo del cuerpo central, en el extremo opuesto a las otras proyecciones, y extremos y caras opuestas" de D2 en el bloque de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

El examinador para dar claridad sobre dicha conclusión se debe aclarar que la gran cantidad de configuraciones y perfiles de generación de bloques de acople como punto de partida pone a un técnico medio a la escogencia de los más adecuados para tal fin de construcción, así:

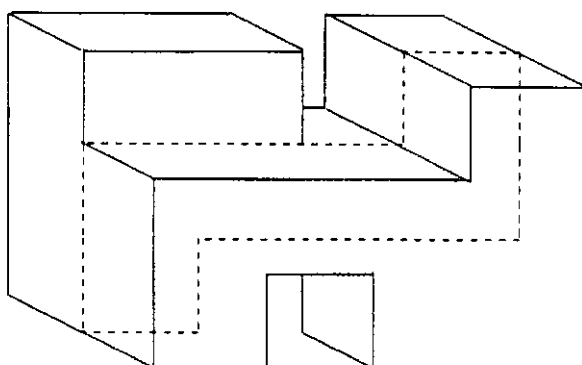
Perfil y proyección de la pieza G del documento D1:



Perfil y proyección de la pieza 120 del documento D2:



Ahora bien, si se genera ubica un plano de simetría de referencia intermedio en el bloque resultante del bloque 1, éste proyectado en ancho el valor lo que la dimensión del bloque del documento 2 posee, y ubicando de forma coincidente con sus lados y caras resultaría en el bloque de la solicitud:



Así pues, viendo la gran combinación de figuras y piezas 3D los cuales están disponibles en el estado de la técnica, y que están a la mano del técnico medio que existe en dicha área técnica, es posible ver que éste puede jugar con sin número de disposiciones y proyecciones para obtener una nueva configuración, la cual puede poseer innegablemente una ventaja técnica por su disposición de elementos, pero que le resta un salto o un grado tal de nivel inventivo como para ser meritoria la patente de invención.

Conclusión:

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

5. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4699602	1	Nivel Inventivo
D2	CN1962008A	1	Nivel Inventivo

Nota: Por todo lo anteriormente comentado, se sugiere cambiar la forma de presentación de la solicitud de patente de invención a Modelo de Utilidad, desistiendo de las reivindicaciones 19-28 (de sistema) las cuales no podrían entrar en el contexto de la nueva forma de presentación (Modelo de utilidad) si llegase a acatarse dicha sugerencia.

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

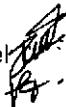
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para 60 días y presentarla por escrito

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
1-3 ABR. 2012

Elaborado por: Rachid Ponce Verjel 
Revisado por: Rosa Patricia Téllez 



(12) **United States Patent**
Wu et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,025,127 B2**
(45) **Date of Patent:** **Apr. 11, 2006**

(54) **BAFFLED SURFACE COOLED HEAT EXCHANGER**

2,814,470 A 11/1957 Peterson

(75) Inventors: **Alan Wu**, Kitchener (CA); **Michael Martin**, Oakville (CA); **Kenneth M. A. Abels**, Oakville (CA); **Robert Hance Brown**, Elmville (CA)

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CH 220299 3/1942

(73) Assignee: **Dana Canada Corporation**, Oakville (CA)

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 206 days.

Fuel Cooling Needs for Advanced Diesel Engines by Michael Davies, John Burgers and Nick Kalman in SAE Technical Paper Series, May 19-22, 1997.

Primary Examiner—Allen J. Flanigan

(74) Attorney, Agent, or Firm—Ridout & Maybee LLP

(21) Appl. No.: 10/612,434

(22) Filed: Jul. 2, 2003

(57) **ABSTRACT**

(65) **Prior Publication Data**

US 2004/0069474 A1 Apr. 15, 2004

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 5, 2002 (CA) 2392610

(51) **Int. Cl.**

F28F 3/12 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 165/170; 165/80.4; 165/168

(58) **Field of Classification Search** 165/80.4; 165/168, 170

See application file for complete search history.

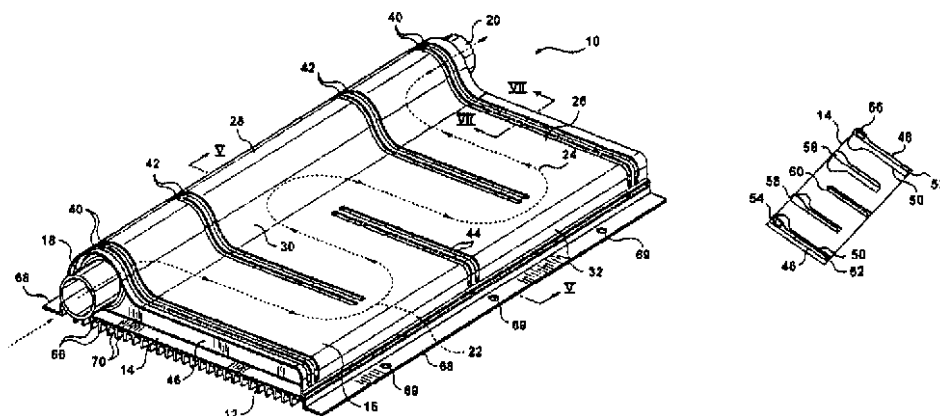
(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

1,049,695 A * 1/1913 Garrison 237/12.3 A
1,318,875 A * 10/1919 Hutchinson 165/170
1,775,819 A * 9/1930 Fischer et al. 165/170
1,996,622 A 4/1935 Lambert
2,039,593 A 5/1936 Hubbuch et al.
2,154,216 A * 4/1939 Savage 165/170
2,547,668 A 4/1951 Simpelaar
2,582,358 A 1/1952 Schoellerman
2,796,239 A 6/1957 Holmes et al.

Surface cooled heat exchanger that includes a substantially planar shim plate with spaced apart integral first and second end walls extending laterally therefrom, and a separately formed cover plate having a central wall with integral first and second side walls extending from opposite sides of the central wall portion. The first and second side walls of the cover plate are sealably joined to respective side edges of the shim plate, the first and second end walls are sealably joined to respective ends of the cover plate. The central wall portion and shim plate are spaced apart with an internal fluid passage being defined therebetween with inlet and outlet openings provided in flow communication with the fluid passage to allow fluid to flow into, through, and out of the fluid passage. Includes a fin plate having a planar support wall with a first side abutting against and secured to the shim plate and an opposite facing second side along which a plurality of exposed cooling fins are provided. The end walls are each preferably formed from portions that have been partially cut from the planar shim plate and folded about a fold line to extend substantially perpendicular to the shim plate. Flow circuiting baffle plates may similarly be provided in the fluid passage.

19 Claims, 5 Drawing Sheets



ferable as a delayed release-type prodrug that can release a parent drug selectively in the cecum and colon.

3.2. Brain targeting

When a drug is covalently coupled to 1-methyl-1,4-dihydronicotinic acid through an enzymatically labile linkage, its lipophilicity increases and allows selective delivery of drug molecules into the brain across the blood–brain barrier, which is characterized by the endothelial cells of cerebral capillaries that have tight continuous circumferential junctions, thus restricting the passage of polar drugs to the brain [86]. After entry into the brain, the dihydropyridine moiety is oxidized by oxidoreductase to 1-methyl-pyridinium cation. Thus, the polar drug–1-methylpyridinium derivative is trapped in the brain due to the presence of the blood–brain barrier. Subsequently, the parent drug is released from the prodrug by the action of other enzymes. This is an essential concept of Bodor's chemical delivery system and is applied to brain targeting of drugs such as steroids, antitumor agents and calcium-channel antagonists [87]. The problem, however, is that the prodrugs of the chemical delivery system are poorly water-soluble due to the presence of the lipophilic moiety. HB- β -CD solved this solubility problem by means of soluble complex formation, together with enhancing the chemical stability of the dihydronicotinic acid in aqueous solution. For example, the i.v. administration of estradiol chemical delivery systems (5 mg/kg) solubilized in 20% HB- β -CD produced a higher concentration of the prodrug in rat brain, which was almost the same as that produced by the administration of the prodrug (15 mg/kg) solution in dimethylsulfoxide [88]. It is apparent that HB- β -CD has an advantage over dimethylsulfoxide from a safety point of view. The improvement in chemical delivery systems using HB- β -CD was reported for testosterone [89], dexamethasone [90] and benzyl penicillin [91].

The specific delivery of potential neuropharmaceuticals to the brain is obstructed by the presence of the blood–brain barrier. One of the strategies to overcome this transport problem is to prepare prodrugs with high lipophilicity that pass through the blood–brain barrier. Unfortunately, the applications of CDs to brain targeting are few. One of the

examples is the β -CD conjugates with δ -opioid receptor peptides, *N*-leucine-enkephalin and its cyclic analogue [*p*-I-Phe⁴, D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin, where the carboxyl group of the C-terminal leucine was coupled with 6-amino-6-deoxy- β -CD and in the latter conjugate, all hydroxyl groups of CDs were further methylated to increase the lipophilicity [92,93]. Although the potency of the latter conjugate decreased in the receptor binding assay and in the in-vitro guinea pig intestine and mouse spermatic duct bioassay systems, it showed potent antinociceptive properties when given i.e.v and i.v. in the mouse tail flick test and exhibited no toxicity. Furthermore, it showed prolonged action in the bioassay. Although the detailed transport mechanism of these conjugates to the brain has not been fully elucidated, this methodology can be applied to other neuropharmaceuticals such as morphine. The β -CD conjugate with *N*-leucine-enkephalin is of interest, because it has a vacant cavity and can include a neurotropic drug, dothiepine. In general, the substituents introduced at primary hydroxyl groups of CDs, through a spacer of appropriate length, are self-included within the cavity. However, the enkephalin conjugate can accommodate other guest molecules, probably because the self-inclusion is restricted due to a steric hindrance. This inclusion property of conjugates may be useful from the viewpoint of drug formulation, since two different drugs can be incorporated into the CD molecule.

3.3. Specific cell targeting

β -Lactam antibiotics exert their lethal effect by inhibiting the synthesis of bacterial peptidoglycan, thereby disrupting the cell morphology and eventually resulting in cell lysis and death [94]. Since the antibacterial effect of β -lactam is affected by the permeability of the outer membrane of bacteria, it is important in the evaluation of drug efficacy to measure the diffusion rate of drugs across the membrane. However, the β -lactamase enzyme expressed at the cell surface interferes with this measurement. In order to solve this problem, a β -lactamase inhibitor that is water-soluble and could reach the cell membrane, but not penetrate it, must be prepared. Kurunaratne et al. [95] chose β -CD as a bulky moiety for the prevention of drug entry across channels in the bacterial outer membrane; thus, they

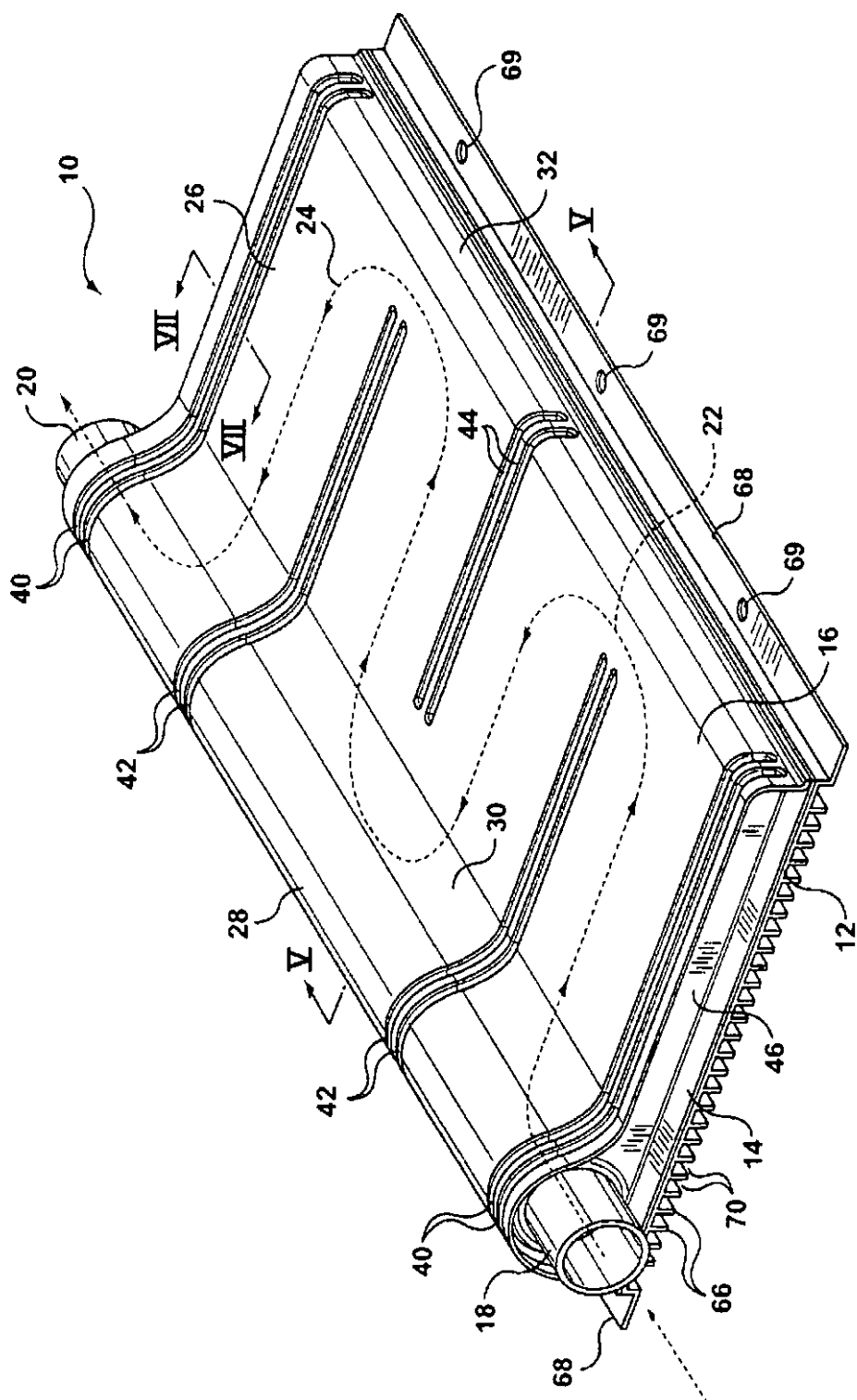


FIG. 1

prepared β -CD conjugates linked to an antibiotic, methicilline, at the molecular terminus through spacers of different lengths (4.7–23.7 Å) [95]. The extent of inhibition of the surface β -lactamase of *P. Aeruginosa* in the presence of 10 mM of each of the conjugates was as follows: 6% using the conjugate with the spacer length of 12.0 Å, 20% using the 14.0 Å conjugate, 43% using the 16.8 Å conjugate, 77% using the 20.0 Å conjugate, 91% using the 22.6 Å conjugate, and 100% using the 23.7 Å conjugate. They concluded that the length of the spacer should be greater than 16 Å for optimum inhibition of β -lactamase in the outer membrane. Kim et al. [96] reported that the α -CD conjugate with antitumor sulfonylurea selectively blocks NADH oxidase activity at the external plasma membrane surface of HeLa cells.

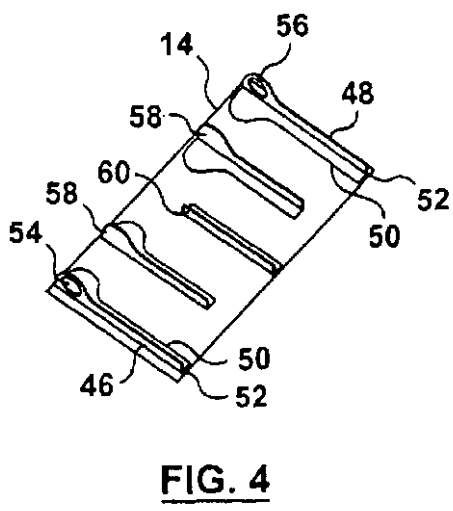
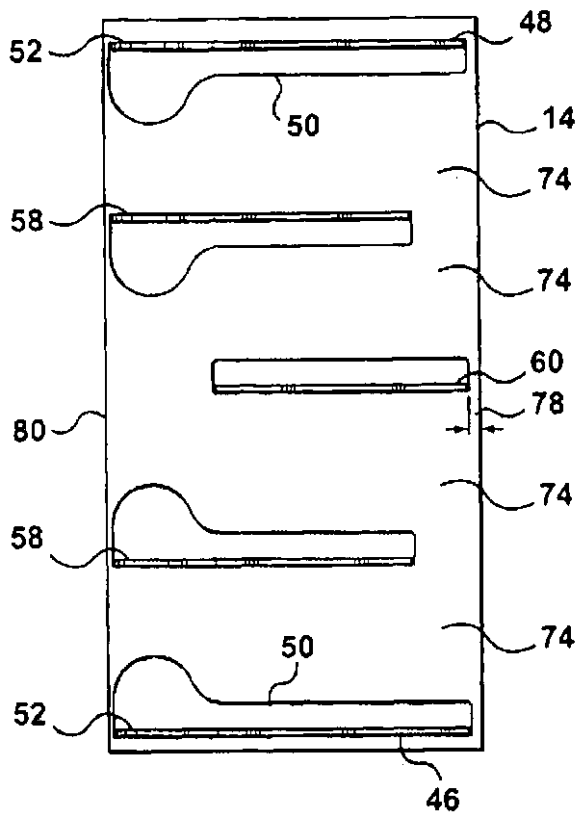
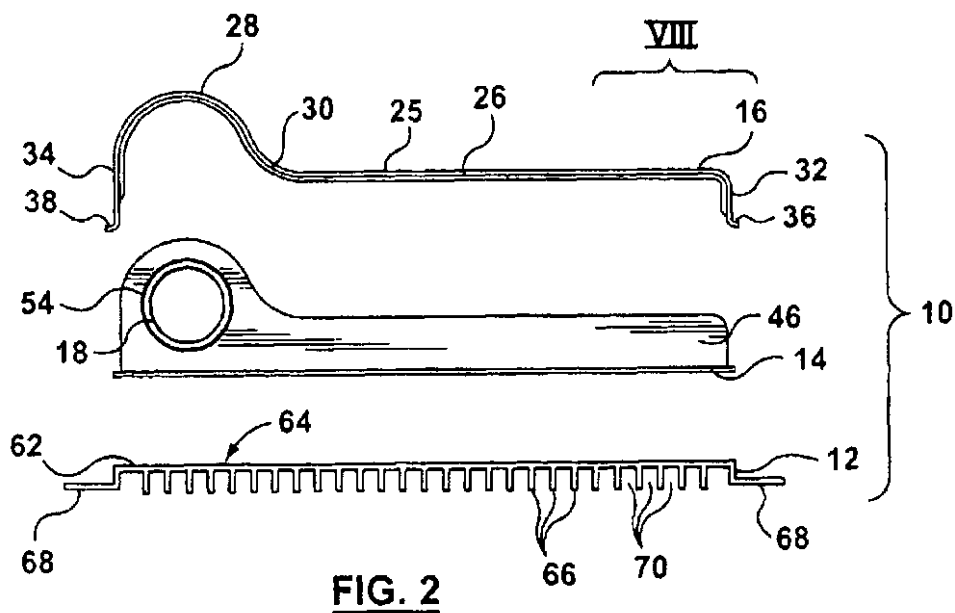
Intercellular recognition events are fundamental to many biological processes in which oligosaccharides on cell surface glycoproteins or lectins have been responsible for cell–cell recognition and adhesion, etc. [97]. Therefore, CD derivatives bearing small saccharides may be useful as a carrier for transporting active drugs to sugar receptors such as lectins located on the cell surface. In accordance with this concept, several CD conjugates with mono- and disaccharides, such as glucose, galactose, mannose, fucose, etc., have been prepared and investigated for binding characteristics to sugar-specific receptors [98–100]. The β -CD conjugates with galactose exhibited higher recognition by the galactose-specific *K. bulgaricus* cell wall lectin (KbCWL); i.e., they inhibited flocculation of *K. bulgaricus* cells induced by the isolated KbCWL lectin and their inhibition activity was higher than that of galactose, whereas the glucose derivatives showed no inhibition effect. α -Glucosylgluconoamide- β -CD showed a high affinity (association constant, 8730 M^{-1}) to the glucose-binding protein concanavalin A, a representative of a large family of lectins [101]. It is reported that some galactose and fucose conjugates have a significant cytotoxic effect on the human rectal adenocarcinoma cell line, with P-glycoprotein-positive multidrug resistance [102]. The sugar-substituted CD derivatives may offer a new way of delivering drugs selectively to specific cell surfaces of organs such as liver and colon, although the uptake of drugs into cells may decrease due to the presence of a bulky, hydrophilic CD moiety, as

reported for CD conjugates with oligonucleotide and doxorubicin [103,104].

Recently, Péan et al. [105,106] reported that β - and γ -CD derivatives coupled to the neuropeptide substance P bind to the neurokinin 1 receptor (substance P receptor) of rat brain and cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells transfected with the human neurokinin 1 receptor gene, in vitro. Furthermore, in vivo intracerebral injection of the substance P- γ -CD conjugate in the rat striatum induced a massive internalization of the receptor, which was monitored by immunofluorescence after labeling of the receptor with a fluorescent polyclonal antibody. Therefore, the immunoreactivity is translocated from plasma membrane to endosomes in dendrites and cell bodies. These results indicate that the substance P moiety bound to γ -CD recognizes the neurokinin receptor-bearing neurons. Schaschke et al. prepared the β -CD conjugates linked covalently to tetra- and hepta-peptide analogues of gastrin through succinyl amide bond and investigated their binding characteristics of G-protein-coupled CCK-B/gastrin receptor expressed in CHO cells [107]. The receptor affinity of the heptapeptide- β -CD conjugate was identical to that of the unconjugated tetrapeptide, although it was weaker than that of the corresponding unconjugated heptapeptide. However, the functional assay monitored by inositol phosphate production was potent as the corresponding parent peptides. They concluded by using docking experiments of the conjugates into the receptor model that the high hormonal potency of the heptapeptide conjugate may be ascribed to a synergetic effect of the specific intermolecular interaction of the peptide with the receptor and unspecific interaction of the β -CD moiety with the receptor surface. These results suggest that rationally designed CD conjugates of bioactive components will provide an attractive means for the targeting of specific cells such as tumor cells.

4. Conclusions

The purpose of this contribution was to outline how well the CDs satisfied the requirements for a drug carrier in drug delivery systems (DDSs). A desirable attribute for the drug carrier is the ability to control the rate and time of drug release; peracylated



CDs may serve as novel hydrophobic carriers to control the release rate of water-soluble drugs. On the other hand, amphiphilic or ionizable CDs can modify the rate or time of drug release, and bind to the surface membrane of cells, which may be used for the enhancement of drug absorption across biological barriers. Moreover, a combination of molecular encapsulation with other pharmaceutical excipients is effective and provides a valuable tool for improving the carrier properties of CDs. The final requirement of the drug carrier is its ability to deliver a drug to a targeted site; CD-drug conjugates may fulfil this requirement for the construction of colon-specific delivery systems. In conclusion, CDs are potential drug carriers in the development of advanced dosage forms; however, most of them are only at the beginning of safety evaluation. The future should see a growth in the number of commercial products using CD-based formulations.

References

- [1] R.L. Juliano (Ed.), *Drug Delivery System*, Oxford University Press, New York, 1980.
- [2] P. Buri, A. Gümme (Eds.), *Drug Targeting*, Elsevier, Amsterdam, 1985.
- [3] M. Szycher (Ed.), *High Performance Biomaterials. A Comprehensive Guide to Medical and Pharmaceutical Applications*, Technomic Publishing, PA, 1991.
- [4] J. Szejtli (Ed.), *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akademia Kiado, Budapest, 1982.
- [5] D. Duchêne (Ed.), *Cyclodextrins and their Industrial Uses*, Editions de Santé, Paris, 1987.
- [6] J. Szejtli (Ed.), *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht, 1988.
- [7] K. Uekama, Pharmaceutical applications of cyclodextrin complexations, *Yakugaku Zasshi* 101 (1981) 857–873.
- [8] J. Pitha, L. Szenté, J. Szejtli, Molecular encapsulation of drugs by cyclodextrins and congeners, in: S.D. Bruck (Ed.), *Controlled Drug Delivery*, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983, Ch. 5.
- [9] D. Duchêne (Ed.), *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Editions de Santé, Paris, 1991.
- [10] K. Uekama, M. Otagiri, Cyclodextrins in drug carrier systems, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 3 (1987) 1–40.
- [11] M.E. Brewster, W.R. Anderson, K.S. Estes, N. Bodor, Development of aqueous parenteral formulations for carbamazepine through the use of modified cyclodextrins, *J. Pharm. Sci.* 80 (1991) 380–383.
- [12] K. Uekama, T. Irie, Pharmaceutical use of cyclodextrins in various drug formulations, in: J. Szejtli, T. Osa (Eds.), *Cyclodextrins. Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, 1996.
- [13] K.-H. Frömmering, J. Szejtli (Eds.), *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer, Dordrecht, 1994.
- [14] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, Application of cyclodextrins. Drug absorption enhancement: concepts, possibilities, limitations and trends, in: A.G. Boer (Ed.), *Drug Targeting Delivery*, Vol. 3, Harwood Academic, Switzerland, 1994, pp. 411–456.
- [15] E. Albers, B.W. Müller, Cyclodextrin derivatives in pharmaceuticals, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 12 (1995) 311–337.
- [16] V.J. Stella, R.A. Rajewski, Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery, *Pharm. Res.* 14 (1997) 556–567.
- [17] D.O. Thompson, Cyclodextrins-enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 14 (1997) 1–104.
- [18] T. Loftsson, M.E. Brewster, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. I. Drug solubilization and stabilization, *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1017–1025.
- [19] R.A. Rajewski, V.J. Stella, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery, *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1142–1160.
- [20] T. Irie, K. Uekama, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation, *J. Pharm. Sci.* 86 (1997) 147–162.
- [21] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, Cyclodextrin drug carrier systems, *Chem. Rev.* 98 (1998) 2045–2076.
- [22] J. Pitha, J. Pitha, Amorphous water-soluble derivatives of cyclodextrins, nontoxic dissolution enhancing excipients, *J. Pharm. Sci.* 74 (1985) 987–990.
- [23] B.W. Müller, U. Brauns, Solubilization of drugs by modified β -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.* 26 (1985) 77–88.
- [24] A. Yoshida, H. Arima, K. Uekama, J. Pitha, Pharmaceutical evaluation of hydroxyalkylethers of β -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.* 46 (1988) 217–222.
- [25] M.E. Brewster, J.W. Simpkins, M.S. Hora, W. Stern, N. Bodor, The potential use of cyclodextrins in parenteral formulations, *J. Parent. Sci. Technol.* 43 (1989) 231–240.
- [26] K. Koizumi, T. Utamura, M. Sato, Y. Yagi, Isolation and characterization of branched cyclodextrins, *Carbohydr. Res.* 153 (1986) 55–67.
- [27] M. Yamamoto, A. Yoshida, F. Hirayama, K. Uekama, Some physicochemical properties of branched β -cyclodextrins and their inclusion characteristics, *Int. J. Pharm.* 49 (1989) 163–171.
- [28] K. Uekama, Y. Horiuchi, T. Irie, F. Hirayama, *O*-Carboxymethyl-*O*-ethyl-cyclomaltoheptaose as a delayed-release-type drug carrier. Improvement of the oral bioavailability of diltiazem, *Carbohydr. Res.* 192 (1989) 323–330.
- [29] Y. Horiuchi, F. Hirayama, K. Uekama, Improvement of stability and bioavailability of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) by *O*-carboxymethyl-*O*-ethyl- β -cyclodextrin, *Yakugaku Zasshi* 111 (1991) 592–599.
- [30] Y. Horiuchi, K. Abe, F. Hirayama, K. Uekama, Release control of theophylline by β -cyclodextrin derivatives: hy-