



MD 1813 C2 2001.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1813 (13) C2

(51) Int. Cl.⁷: C 08 B 37/16;
A 61 K 31/71, 31/715;
A 61 P 3/00, 43/00

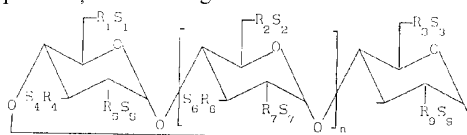
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 96-0306	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2001.12.31, BOPI nr. 12/2001
(22) Data depozit: 1993.07.26	
(31) Nr.: 07/918.702	
(32) Data: 1992.07.27	
(33) Țara: US	(85) 1996.08.08
(41) Data publicării cererii: 1998.05.31, BOPI nr. 5/1998	(86) PCT/US93/06880; 1993.07.26
	(87) WO 94/02518; 1994.02.03
(71) Solicitant: THE UNIVERSITY OF KANSAS, US	
(72) Inventatori: STELLA, Valentino J, US; RAJEWSKI, Roger, US	
(73) Titular: THE UNIVERSITY OF KANSAS, US	
(74) Reprezentant : GLAZUNOV Nicolai, MD	

(54) Derivați purificați de ciclodextrină ai eterilor sulfoalchilici sau amestecurile lor, complex clatrat al derivaților de ciclodextrină cu conținut de medicament și compoziție farmaceutică

(57) Rezumat:

1
Sunt revendicați derivații purificați de ciclodextrină ai eterilor sulfoalchilici sau amestecurile lor, în care derivații de ciclodextrină sunt prezenți cu formula generală:



in care n este egal cu 4...6, substituenții sunt semnificați în descriere.

2
De asemenea, sunt revendicați un complex clatrat al derivaților de ciclodextrină cu diferite substanțe medicamentoase și o compoziție farmaceutică pentru administrare orală care conține complexul menționat și un purtător acceptabil farmaceutic.

5
10
Revendicări: 48
Figuri: 13

15

MD 1813 C2 2001.12.31

MD 1813 C2 2001.12.31

3

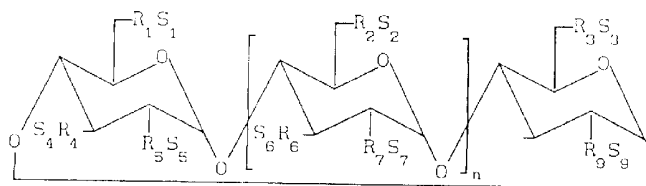
Descriere:

Invenția se referă la unii derivați de ciclodextrină și la utilizarea lor farmaceutică ca agenți de clatrare.

5 Ciclodextrinele (CD) reprezintă o grupă de omologi ciclici ai oligozaharidelor, obținute prin descompunerea amidonului sub acțiunea enzimei ciclodextrintransglicozilază, produse de bacteria *Bacillus macerans*. Sunt publicate procedee atât de obținere a ciclodextrintransglicozilazei, cât și de obținere și izolarea a ciclodextrinelor.

10 Ciclodextrinele reprezintă molecule ciclice, ce conțin 6 și mai multe unități α -D-glicopiranoze, cuplate în pozițiile 1, 4 prin α -legătură, similară celei din amiloză. Ca consecință a acestei structuri ciclice, molecula se caracterizează prin aceea că este lipsită atât de grupa terminală reducătoare, cât și de grupa terminală nereducătoare.

Molecula este prezentată mai jos prin formula schematică (1), în care grupele hidroxilice sunt indicate în pozițiile 2, 3 și 6 ale unităților glicopiranoze.



15 Variabila n poate reprezenta un număr de la 4 până la 6 și mai mult.

20 În cazul în care $n=4$, molecula este cunoscută ca α -ciclodextrină sau ciclohexaamiloză, când $n=5$, molecula este cunoscută ca β -ciclodextrină sau cicloheptaamiloză și când $n=6$, molecula, de obicei, este cunoscută ca γ -ciclodextrină sau ciclooctaamiloză. În cazul când în această descriere se fac referințe la "ciclodextrină", se subînțelege includerea formelor menționate de ciclodextrină, de asemenea și a moleculelor, în care $n>6$.

25 Se presupune că structura ciclică a conformației unităților α -D-glucopiranoze rezultă în limitarea rotației libere în jurul legăturilor glucopiranoze și ciclodextrinele există sub formă de molecule de formă conică cu hidroxili primari, situați în partea mai îngustă a conului, și hidroxili secundari, amplasați în partea mai largă deschisă a conului. Cavitatarea este completată cu atomi de hidrogen la C_3 și C_5 împreună cu atomi de oxigen glicozidici, cu formarea unei cavități relativ lipofile, însă cu suprafața externă hidrofilă.

30 Ca rezultat al prezenței a două regiuni cu polaritate diferită și modificări în structura solubilă, cauzate de complexare, ciclodextrinele au capacitatea de a forma complexuri cu diverse molecule organice și neorganice. Formarea complexurilor ciclodextrinei de incluziune cu moleculele se referă la fenomenul "gază-oaspete".

35 Rezultat al proprietăților unice ale ciclodextrinelor este utilizarea comercială a lor în agricultură, la tratarea cu apă, ca surfactanți și în sistemele de livrare a medicamentelor. În domeniul farmaceuticii ciclodextrinele se utilizează pentru microincapsulare cu eliberare oportună a medicamentului, cu ameliorarea stabilității și sporirea solubilității în apă a diferitelor preparate medicamentoase.

40 În general, ciclodextrinele sunt cunoscute ca substanțe care sporesc solubilitatea medicamentelor. Însă, în plus, complexurile formate de ele sunt stabile în soluțiile apoase, de aceea ameliorarea solubilității este însoțită de majorarea concentrației de saturare a medicamentului. Spre regret, β -ciclodextrina pură care formează cele mai stabile complexuri cu majoritatea medicamentelor, are o solubilitate minimală în apă, de aceea medicamentele, care formează cu ea complexuri, nu pot fi introduse în soluții în concentrații terapeutice. Cauza acestui fenomen este structura cristalină a β -ciclodextrinei.

45 Se cunoaște că modificarea chimică a ciclodextrinei modulează proprietățile ei. Au fost descrise ciclodextrinele electroneutre [1, 2]. Ele se obțin prin reacția de condensare a ciclodextrinelor cu diverse epoxide sau halogenuri organice.

Alți derivați includ ciclodextrine cu proprietăți cationice [3], ciclodextrine insolubile cu legături transversale [4] și ciclodextrinele cu proprietăți anionice [5]. La ciclodextrina inițială, pentru obținerea derivaților de ciclodextrină cu proprietăți anionice, trebuie adăunați: acizi carboxilici, acizi fosforosi, acizi fosfinici, acizi fosforici, acizi tiofosforici, acizi tiofosfinici și acizi sulfonici [5].

MD 1813 C2 2001.12.31

4

Ciclodextrinele se utilizează în sistemele farmaceutice de livrare. Ca "gază" pentru moleculele "oaspete" de substanță medicamentoasă, aceste complexuri de incluziune (clatrat) manifestă o sporire a solubilității în apă a preparatelor farmaceutice cu o hidrosolubilitate considerabil redusă [6].

5 Această solubilizare ameliorează accesibilitatea biologică a unor medicamente. Ca complex clatrat, unele medicamente manifestă o stabilitate chimică îmbunătățită în soluții apoase [7, 8]. În plus, ciclodextrinele sunt eficiente în reglarea livrării preparatelor farmaceutice cu o hidrosolubilitate înaltă [9].

10 În pofida utilității farmaceutice, ciclodextrinele prezintă și unele dezavantaje. Utilizarea clinică a ciclodextrinelor este limitată numai la forme orale și locale de administrare, deoarece ciclodextrinele manifestă nefrotoxicitate, cauzată de introducerea unui corp ce nu se metabolizează. Deoarece enzimele mamiferelor sunt specifice pentru descompunerea moleculelor liniare de amidon, ciclodextrinele rămân, în mare măsură, nemetabolizate și se acumulează, din cauza recirculării și reabsorbției lor, în celule tubulare proximale.

15 Ciclodextrinele și derivații lor, în general, sunt produse solide cristaline și concentrarea în țesutul renal este însoțită de formarea cristalului, care provoacă deteriorarea necrotică a celulelor. Deși se formează complexuri clatrate hidrosolubile, utilizarea complexurilor ciclodextrinice cristaline cu medicamente se limitează numai la administrare sublinguală. Au fost făcute eforturi de a inhiba formarea cristalului în complexurile ciclodextrinelor cu medicamente prin transformarea ciclodextrinelor inițiale, printr-o metodă nespecifică, în amestecuri amorfe, ce conțin multe componente ale derivaților de ciclodextrine (pentru comparare: [10, 11]). Aceste amestecuri previn procesele de cristalizare, observate în cazuri unice, asigurând 20 reducerea toxicității.

Invenția se referă la derivații purificați de ciclodextrine, care reprezintă atât derivați individuali, cât și amestecuri de derivați. Ei se obțin prin încălzirea materialului inițial de ciclodextrine cu agentul (agenții), care introduce (introduce) în molecula de ciclodextrină un substituent specific de tip anionic, de exemplu, substituent (C_{2,6}-alchilen)-SO₃-anionic. Aceasta sporește considerabil solubilitatea în apă și reduce avantajos 25 gradul de toxicitate. La derivații de ciclodextrine mai înalt substituiți s-a remarcat că ei nu provoacă deteriorări esențiale, ca agenți de clatrare pentru preparatele farmaceutice parenterale și alte utilizări relative.

O apreciere mai completă a invenției și a multor din așteptările ei avantaje, care ușor pot fi obținute, poate fi dată pe baza descrierii detaliate ulterioare cu referințe la desenele anexate, în care:

30 Fig. 1 prezintă eliminarea cumulativă a ciclodextrinei cu urină la șoareci pentru ciclodextrina netransformată, hidroxipropilderivatul de ciclodextrină și pentru doi sulfoalchil derivați de ciclodextrină conform invenției;

35 Fig. 2 și 3 conțin date, ce atestă că acizii alchilsulfonici mai înalt substituiți conform invenției cauzează o ruptură mai mică a membranei, fapt determinat în studiile hemolizei hematiilor prin compararea derivaților monosubstituiți de acid alchilsulfonic cu ciclodextrina netransformată, care provoacă cea mai mare ruptură a membranei, și că derivații monosubstituiți de acid alchilsulfonic conform invenției provoacă aceeași ruptură a membranei, ca și derivatul hidroxipropil de ciclodextrină, fapt determinat de asemenea prin studii hemolizei hematiilor;

40 Fig. 4, 5 și 6 relevă că constantele de asociere pentru echilibrul între derivații sulfoalchilici de ciclodextrină conform invenției și digoxină sau progesteron sunt semnificativ mai mari, decât constanta de asociere pentru echilibrul între hidroxipropilderivatul de ciclodextrină și digoxină sau progesteron, respectiv, și

45 Fig. 7, 8, 9 și 10, de asemenea, atestă că împreună cu fenitoina și testosteronul, sulfoalchil derivații de ciclodextrină conform invenției posedă constante de asociere considerabil mai înalte, comparativ cu hidroxipropilderivatul de ciclodextrină,

Fig. 11, 12 și 13 prezintă rezultatele studiului solubilității testosteronului, progesteronului și naproxenei, comparativ cu sulfoalchil derivații de ciclodextrine conform invenției.

Descrierea detaliată a variantelor preferate de realizare a invenției

50 Așadar, invenția se referă la derivații de ciclodextrină, potriviți pentru uz farmaceutic. Acești derivați sunt potriviți pentru utilizare ca agenți de clatrare cu medicamente pentru obținerea complexurilor clatrate, folosite în preparatele parenterale și alte formulări farmaceutice. De asemenea, se preconizează procedee de obținere și de izolare a derivaților de ciclodextrine.

55 Derivații de ciclodextrine conform invenției includ grupele (C_{2,6}-alchilen)-SO₃ funcționale și, astfel, reprezintă particule încărcate. Faptul că acești compuși posedă un nivel redus de toxicitate este surprinzător în lumina stadiului cunoscut al tehnicii, care presupune că derivații de ciclodextrine trebuie să-și păstreze electroneutralitatea pentru susținerea toxicității [12].

Solubilitatea înaltă în apă a derivaților de ciclodextrine conform invenției și nefrotoxicitatea redusă rezultantă de asemenea reprezintă rezultate surprinzătoare suplimentare, relevate în [11], în care se atestă că

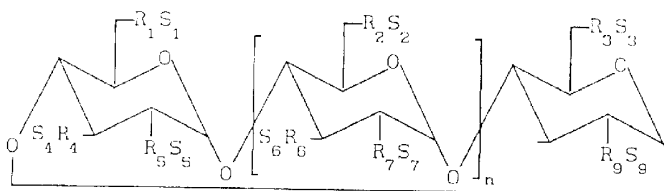
MD 1813 C2 2001.12.31

5

pentru susținerea unui nivel înalt al solubilității derivaților de ciclodextrine trebuie utilizat un amestec de derivați.

5 Solubilitatea în apă, manifestată de sulfoalchilderivații ciclodextrinelor conform invenției, este datorată, posibil, solvării părților de acid sulfonic. Astfel, nu este necesar amestecul heterogen de derivați de ciclodextrine conform invenției pentru a mări solubilitatea, care se relevă. Deși amestecul de sulfoalchilderivați poate fi utilizat conform invenției un așa amestec nu este necesar pentru sporirea solubilității.

Intr-o variantă preferată de realizare (1) a invenției derivații de ciclodextrine au structura reprezentată prin formula (2):



10

in care:

n este egal cu 4, 5 sau 6;

15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, și R₉ fiecare, independent, reprezintă O⁻ sau grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, in care, cel puțin, unul din R₁ și R₂, independent, reprezintă grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, de preferință, grupa O-(CH₂)_m-SO₃⁻, in care m are valori de la 2 la 6, de preferință, de la 2 la 4 (de exemplu, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ sau OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻), și

20 S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ și S₉ fiecare, independent, reprezintă un cation farmaceutic acceptabil, care include, de exemplu, H⁺, metale alcaline (de exemplu, Li⁺, Na⁺, K⁺) metale alcalinopământoase (de exemplu, Ca⁺², Mg⁺²), ioni de amoniu și aminocationi, cum sunt cationii de C₁₋₆-alchilamine, piperidină, pirazină, C₁₋₆-alcanolamină și C₄₋₈ cicloalcanolamină.

În altă variantă preferată de realizare (2):

R₁ reprezintă grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, de preferință, O-(CH₂)_m-SO₃⁻ (de exemplu, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ sau OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻),

R₂ până la R₉ reprezintă O⁻;

25 S₁ până la S₉ au semnificațiile definite în varianta anterioară (1) de realizare.

În altă variantă preferată de realizare (3):

R₁, R₂ și R₃ fiecare, independent, reprezintă grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, de preferință, grupa O-(CH₂)_m-SO₃⁻ (de exemplu, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ sau OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

R₄ până la R₉ reprezintă O⁻, și

30 S₁ până la S₉ au semnificațiile definite anterior (1).

Intr-o altă variantă preferată de realizare (4):

R₁ până la R₃ au semnificațiile definite în variantele (2) și (3), cel puțin, unul din R₄, R₆ și R₈ reprezintă grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, de preferință, grupa O-(CH₂)_m-SO₃⁻ (de exemplu, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ sau OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

35 R₅, R₆ și R₇ reprezintă O⁻, și

S₁ până la S₉ au semnificațiile definite în varianta de realizare (1).

Intr-o altă variantă preferată de realizare (6):

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ și R₈ fiecare, independent, reprezintă grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻, de preferință, grupa O-(CH₂)_m-SO₃⁻ (de exemplu, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ sau OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

40 R₅, R₇ și R₉ reprezintă O⁻, și

S₁ până la S₉ au semnificațiile, definite în varianta de realizare (1).

Termenii "alchilen" și "alchil", utilizați în această descriere (de exemplu, in grupa O-(C₂₋₆-alchilen)-SO₃⁻ sau in alchilamine), includ grupele alchilen bivalente și grupele alchil monovalente cu catene atât liniare, cât și ramificate, saturate și nesaturate (de exemplu, ce conțin o legătură dublă). Termenul "alcanol" în această descriere, de asemenea, include componentele alchil ale grupelor alcanol, atât liniare, cât și ramificate, saturate și nesaturate, în care grupele hidroxile se pot situa în orice poziție în partea alchil. Termenul "cicloalcanol" include alcooli ciclici nesubstituiți sau substituiți (de exemplu, metil sau etil).

45 Invenția se referă la unele compoziții, ce conțin amestec de derivați de ciclodextrină, cu structura reprezentată prin formula (2), în care compoziția, în general, conține în medie, cel puțin, de la 1 la 3+6 părți de acid alchilsulfonic pentru o moleculă de ciclodextrină. Invenția, de asemenea, se referă la unele compoziții, care conțin exclusiv unul sau un singur tip de derivați de ciclodextrină.

50

MD 1813 C2 2001.12.31

6

Derivații de ciclodextrină conform invenției sunt substituiți, cel puțin, în poziția grupei hidroxil primare (de exemplu, cel puțin, unul din R₁ până la R₃ are substituent) sau sunt substituiți atât în poziția grupei hidroxil primare, cât și în poziția a 3-a a grupei hidroxil (de exemplu, atât, cel puțin, unul din R₁ până la R₃, cât și, cel

5 puțin, unul din R₄, R₆ și R₈ au substituenți). Substituirea în poziția a 2-a a grupei hidroxil, teoretic posibilă, în baza investigațiilor solicitantului nu pare în realitate să se manifeste în produsele conform invenției.

Derivații de ciclodextrine conform invenției s-au obținut sub formă de compoziții pure, de preferință, cu conținut, de cel puțin, 95% din greutatea derivatului (derivaților) de ciclodextrină cu substituirea realizată, cel puțin, în poziția grupei hidroxil primare în molecula de ciclodextrină (de exemplu, R₁, R₂ sau R₃ în formula (2), determinată prin ¹H RMN la 300 MHz). Intr-o realizare preferată se pot obține compoziții pure, cu conținut de, cel puțin, 98% derivat (derivați) de ciclodextrină.

Aceasta se opune descrierii brevetului US nr. 3426011, în care se relevă numai obținerea produselor reacției ciclodextrinei cu agent sultonic. Aceste produse ale reacției conțin o cantitate considerabilă de material ciclodextrinic inițial.

15 În aceste variante preferate de compoziții conform invenției ciclodextrina, care nu a intrat în reacție, într-un grad semnificativ se elimină în impurități reziduale (de exemplu, ≤5% greutate a compoziției), care nu influențează în procesul preparării compoziției cu conținut de derivat de ciclodextrină.

Derivații de ciclodextrină mai înalt substituiți cu acid alchilsulfonic conform invenției s-a determinat că, în adădire la caracteristicile ce includ solubilitatea înaltă și toxicitatea redusă, manifestă o proprietate 20 avantajoasă de a cauza rupturi minimale ale membranei. În studiile hemolizei hematiilor, derivații de ciclodextrină mai înalt substituiți exercită o ruptură neglijabilă a membranei. Derivații de ciclodextrină monosubstituiți provoacă o ruptură similară rupturii cauzate de hidroxipropilderivați.

Acești indici înalți se obțin prin compozițiile purificate conform invenției, care conțin <5%, de preferință, mai puțin de 2%, de β-ciclodextrină, care nu a reacționat, și sunt deosebit de importanți pentru 25 compozițiile administrate pacientului parenteral. Solicitanții, însă, au determinat că compozițiile, care conțin o cantitate mai mare de β-ciclodextrină, care nu a reacționat, sunt utili pentru administrare per os, nepotrivindu-se pentru administrare parenterală.

Pentru administrare intravenoasă medicamentul inclus în preparatul de ciclodextrină, nu trebuie să conțină β-ciclodextrina, care este nefrotoxică. Doza introdusă intravenos primește acces la rinichi prin 30 circulația sângelui. Imediat după filtrarea β-ciclodextrinei de către rinichi, aceasta își manifestă nefrotoxicitatea sa, cauzată de ruptura membranelor celulare prin ieșirea colesterolului din membranele celulare. Deci, există o toleranță neesențială a ciclodextrinei transformate, care conține β-ciclodextrină, dacă acest produs se utilizează în formă parenterală.

În contrast, admiterea β-ciclodextrinei reziduale pentru preparatul sulfoalchileterificat de ciclodextrină, 35 utilizat în formulări orale, poate fi mai extinsă. Absorbția orală a β-ciclodextrinei este limitată (dacă ea există în general) și eliminarea β-ciclodextrinei în excremente va preveni orice efect nefrotoxic. Însă, nivelul β-ciclodextrinei, care poate fi admis în formulările pentru administrare orală va depinde de alte caracteristici ale materialului, în special, de hidrosolubilitatea specifică a lui.

Astfel, derivații sulfoalchileterificați, conform invenției pot fi utilizați în formulări orale, chiar și în cazul 40 în care β-ciclodextrina care nu a reacționat se conține în cantități până la 50%, cu toate că cantitatea preferată este limitată de mai puțin de 40%, și mai preferată mai puțin de 25%.

Obținerea derivaților de ciclodextrină (CD)

Derivații de ciclodextrină examinați pot fi obținuți, în general, prin dizolvarea ciclodextrinei în soluție apoasă de bază la o temperatură potrivită, de exemplu, de la 70°C la 80°C, într-o concentrație maximală de 45 înaltă. De exemplu, pentru obținerea derivaților de ciclodextrină conform variantei de realizare (4), cantitatea de alchilsultonă potrivită, care corespunde numărului de moli de grupe hidroxil primare prezente în CD, se adaugă cu o agitare viguroasă pentru a atinge contactul maximal în faza heterogenă.

Pentru obținerea derivaților de ciclodextrină conform variantei de realizare (2), se utilizează o cantitate de moli de alchilsultonă, ce corespunde numărului de moli de CD utilizată. Evident, un specialist în domeniu cu 50 ușurință va determina că pentru obținerea derivaților de ciclodextrină conform variantei de realizare (1), care include derivații de ciclodextrină atât din varianta de realizare (1), cât și din varianta (2), cantitatea de alchilsultonă, utilizată în aceste cazuri, este considerabil mai mare. Alți derivați de ciclodextrină, examinați în această invenție, se obțin *mutatis mutandis*.

Amestecul se expune interacțiunii până la formarea unei faze, care indică epuizarea alchilsultonei. 55 Amestecul de reacție se diluează cu cantități egale de apă și se neutralizează cu un acid, cum este acidul clorhidric. Apoi soluția se diluează pentru eliminarea impurităților, cu concentrarea ulterioară prin ultrafiltrare.

MD 1813 C2 2001.12.31

7

Soluția concentrată se cromatografiază cu schimbători de ioni pentru eliminarea ciclodextrinei, care nu a intrat în reacție, și apoi se usucă prin liofilizare cu obținerea produsului dezirabil.

5 CD utilizată în invenție poate fi orice CD obținută prin procedee cunoscute, de exemplu, prin acțiunea ciclodextrin-glucoamiltransferazei (CG Tase, E. C., 2. 4. 1. 19.) asupra amidonului. Astfel, CD înseamnă aici α -CD, în care 6 unități de glucoză sunt cuplate împreună în α -1,4-legătură, β -CD, în care 7 unități de glucoză sunt cuplate împreună, sau γ -CD, în care 8 unități de glucoză sunt cuplate împreună, sau amestecurile lor. În același timp, utilizarea β -CD este preferată pentru obținerea, în special, a produselor transformate de largă utilitate.

10 După cum s-a relatat anterior și în funcție de derivatul de ciclodextrină necesar, cantitatea de sultonă, utilizată ca agent de derivare, nu poate fi mai mare de circa un echivalent molar, în raport cu numărul de grupe hidroxil primare, prezente în CD, deși cantitatea optimă poate depinde, parțial, de concentrația agentului. Ca accelerator poate fi utilizat hidroxidul de litiu, hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu. De preferință, se utilizează hidroxidul de sodiu, având un preț de cost mai redus. Cantitatea lui trebuie să fie mai mare de circa 30 echivalenți molari, de preferință, în limitele de la 80 la 200 echivalenți molari la o concentrație a agentului la un nivel depășind 10% (greut./greut.), de preferință de la 40% la 60% (greut./greut.).

15 Ca mediu de reacție poate fi folosit orice solvent, care, în esență, este inert în raport cu alchilarea parțială. Exemplele tipice includ apa, DMF, DMSO și amestecurile lor, însă utilizarea apei este preferată, pentru facilitarea tratării ulterioare.

20 Tipul și concentrația de alchilsultonă și de bază nu sunt importante pentru reacție. Însă, reacția, de obicei, se conduce în condiții de agitare și la o temperatură de la 10 la 80°C timp de o oră, de preferință, de la 20 la 50°C într-o perioadă de la 5 la 20 ore.

25 Pentru izolarea și purificarea compușilor cu destinație specială din amestecurile de reacție, pot fi aplicate metode cunoscute în domeniul dat. Ele includ: extragerea cu solvenți organici, dializa, cromatografia adsorbivă cu cărbune activat, silicagel, oxid de aluminiu și alți adsorbanti, cromatografia cu utilizarea, în calitate de purtător a dextrinei cu legături transversale, a copolimerilor stirenului/divinilbenzenului și a altor polimeri cu legături transversale și combinațiile acestora.

Obținerea complexurilor clatrate

30 Complexurile clatrate conform invenției se pot obține prin orice procedeu, cunoscut în domeniul dat, de obținere a complexurilor de ciclodextrine.

De exemplu, pentru obținerea complexurilor clatrate, derivatul de ciclodextrină se dizolvă în apă sau se adaugă un solvent organic miscibil cu apa la un compus (medicament) fiziologic activ, dizolvat într-un solvent organic, care se fuzionează cu apa. După încălzirea amestecului, produsul dezirabil se obține prin concentrarea amestecului sub o presiune joasă sau se lasă să se răcească. În acest caz, raportul solventului organic față de apă în amestec poate varia, în mod respectiv, în conformitate cu solubilitatea materialului inițial și a produselor inițiale.

35 Exemplele de medicamente, care pot forma complexuri cu derivații de ciclodextrină, includ difenil hidantoină, adifenină, alobarbitol, acid aminobenzoic, amobarbitol, ampicilină, anetol, aspirină, azopropazon, acid azulen-barbituric, beclometazon, beclometazon dipropionat, benciclan, benzaldehidă, benzocaină, benzodiazepină, benzotiazidă, betametazon, betametazon-17-valerat, acid brombenzoic, bromizovaleriluree, butil-para-aminobenzoat, cloralhidrat, clorambucil, cloramfenicol, acid clorbenzoic, clorpromazin, acid cinamic, clofibrat, coenzima A, cortizon, cortizon-acetat, ciclobarbitol, ciclohexil antranilat, acid deoxicolic, dexametazon, dexametazonacetat, diazepam, digitoxon, digoxină, estradiol, acid fluorfenamic, fluorchinolon-acetonid, 5-fluoruracil, fluorbiprofen, grizeofulvină, cuaazulenă, hidroclortizon, hidroclortizon acetat, ibuprofen, indican, indometacină, iod, cetoprofen, antibiotice din grupa lincamicin, acid mefanamic, menadionă, mefobarbitol, metbarbitol, metamicilină, metroindazol, mitomicină, nitrazepam, nitroglicerină, nitrozuree, parametazon, penicilină, pentobarbitol, fenobarbitol, fenobarbiton, acid fenil-butiric, acid fenil-valeric, fenitoină, prednizolon, prednizolon-acetat, progesteron, propilaraben, proscilaridin, seriile de prostaglandină A, seriile de prostaglandină B, seriile de prostaglandină C, seriile de prostaglandină F, preparatele chinolone antimicrobiene, reserpină, spironolacton, sulfacetamidă de sodiu, sulfonamidă, testosteron, talidomid, dilaurilsulfat de tiamină, tiamfenicol-palmitat, tiopental, triamcinolon, vitaminele A, D₃, E, K₃ și varfarina.

55 Medicamentul se poate dizolva în apă sau într-un solvent organic (atât miscibil, cât și nemiscibil cu apa). Solvenții potriviți includ, de exemplu, eter dietilic, tetrahidrofuran, dioxan, acetonă, dimetilsulfoxid și dimetilformamidă alcooli alifatici inferiori. De preferință, medicamentul se dizolvă sau în apă, sau într-un amestec de apă cu un solvent miscibil cu apa, cum este metanolul sau etanolul. Medicamentul poate fi, de asemenea, trecut în suspensie apoasă.

MD 1813 C2 2001.12.31

8

După stabilirea echilibrului, complexul poate fi izolat prin orice procedeu potrivit, de exemplu, prin liofilizare, evaporarea solventului, precipitare, cristalizare la temperatură joasă sau uscare prin pulverizare. Complexuri de incluziune ai ciclodextrinei se pot obține, de asemenea, prin triturare fizică sau amestecarea ciclodextrinei și a moleculei "oaspete" cu sau fără o cantitate mică de solvent.

5 Raportul derivatului de ciclodextrină și medicamentului, utilizat pentru prepararea complexurilor clatrate, conform invenției, poate fi orice raport convenabil, însă potrivit este acela, în care derivatul de ciclodextrină se utilizează în exces molar.

10 Efectul benefic al invenției se obține la un raport molar al derivatului de ciclodextrină față de medicament în limitele de la 10:1 la 1:10, de preferință, de la 2:1 la 5:1, de exemplu 3:1, aplicând procedee și raporturi, menționate mai sus. Complexurile se obțin ușor cu un conținut de până la 20% din greutatea medicamentului. Însă, având în vedere dozele joase de medicamente de obicei administrate și dificultatea preparării amestecurilor omogene de ingredient activ și excipienți, posibil că dezirabilă este obținerea complexului cu un exces de derivat de ciclodextrină prezent, de exemplu, complexuri ce conțin în limitele de la 0,1 la 10% din greutatea medicamentului, în particular, de la 0,5 la 0,2% din greutate.

15 Complexurile clatrate conform invenției asigură un mod accesibil de administrare a medicamentelor, deoarece ciclodextrina acționează numai ca agent de solubilizare, neinfluențând nici într-un mod comportarea terapeutică a medicamentului.

Compoziții ce conțin complexuri clatrate conform invenției.

20 Invenția prevede de asemenea complexuri de incluziune, definite anterior, pentru uz uman sau utilizare în medicina veterinară. Complexul pentru uz farmaceutic se prezintă în formulări farmaceutice.

25 Invenția până acum prevede în aspect ulterior o formulare farmaceutică, ce conține complex de incluziune al medicamentului cu un derivat de ciclodextrină împreună cu un purtător farmaceutic acceptabil și opțional alte ingrediente terapeutice și/sau profilactice. Purtătorii trebuie să fie "acceptabili" în sensul că ei trebuie să fie compatibile cu alte ingrediente din formulare și, deci, să nu deterioreze recipientul. Formulările farmaceutice pot fi sub formă de unități dozate. Fiecare unitate de doză va conține respectiv o cantitate de medicament normal încorporată într-o unitate dozată de așa medicament în absența ciclodextrinei.

30 Formulări farmaceutice pot fi orice formulări în care pot fi administrate complexuri de incluziune și includ acele pentru administrare orală, intranasală, intraoculară sau parenterală (inclusiv intramuscular și intravenos). Formulările pot fi, dacă este potrivit, convențional prezentate în unități discret dozate și pot fi preparate prin orice procedeu bine cunoscut în farmaceutică. Toate procedeele includ etapa de formare a unei combinații de compus activ cu purtători lichizi sau purtători solizi fin triturați sau cu ambii și apoi, dacă este necesar, formularea produsului într-un preparat dezirabil.

35 Preparatele farmaceutice, potrivite pentru administrare orală, în care purtătorul este o substanță solidă, în majoritatea cazurilor sunt prezentate în formulări dozate unice, cum sunt tabletele, capsulele, cașetele sau pilulele, fiecare conținând o anumită cantitate de ingredient activ. Tabletele se pot obține prin presare sau modelare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente accesibile. Tabletele presate se pot obține prin presare cu un dispozitiv potrivit a compusului activ în flux liber, cum este praful sau granulele, opțional amestecate cu un liant, lubrifiant, un solvent inert, agent lubrifiant, surfactant sau dispersant. Tabletele modelate se pot obține prin modelarea unui diluant lichid inert. Tabletele pot fi opțional acoperite și, dacă nu sunt acoperite, pot fi opțional marcate. Capsulele se obțin prin umplerea cu un compus activ, fie solitar, fie în amestec cu unul sau mai multe ingrediente accesibile, a cavității capsulei și apoi închiderea ei prin metode uzuale. Cașetele sunt similare capsulelor și se umplu cu ingredient activ împreună cu orice ingredient (ingredient) accesibile și se ambalează într-un înveliș din hârtie de orez.

40 Tabletele conțin un ingredient activ în amestec cu excipienți netoxici farmaceutic admisibili, potriviți pentru prepararea tabletelor.

45 Așa excipienți pot fi, de exemplu, diluanții inerti, cum este carbonatul de calciu, carbonatul de sodiu, lactoza, fosfatul de calciu sau fosfatul de sodiu; agenții de granulare și de dezintegrare, de exemplu, amidonul de porumb sau acidul alginic; lianții, de exemplu, amidonul, gelatina sau acacia sau lubrifiantii, de exemplu, stearatul de magneziu, acidul stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau acoperite prin procedee cunoscute pentru a reține dezintegrarea și absorbția în tractul gastrointestinal și, astfel, pentru a asigura o perioadă îndelungată de acțiune. De exemplu, se poate utiliza un material cu eliberare lentă, cum este griceril-monostearatul sau griceril-distearatul, singur sau cu ceară.

50 Invenția, de asemenea, prevede complexuri conform invenției în formulări farmaceutice, care manifestă o eliberare lentă (prolongată) a medicamentului. Preparate farmaceutice, care manifestă eliberare (prelungită) sunt cunoscute în general. Așa formulări includ polimeri inerti sau poliacizi biodegradabili, în care ingredientul activ (complexul conform invenției) sau este dispersat, cuplat covalent în pozițiile legăturilor mobile, sau este amplasat într-un rezervor între membrane polimerice. Eliberarea prelungită se

MD 1813 C2 2001.12.31

9

obține prin difuzia ingredientului activ prin matricea polimerică sau prin hidroliza unor legături covalente prezente.

5 Eliberare prelungită poate fi prezentată și prin eliberarea ingredientului activ cu pompe osmotice. Pompele osmotice conțin un rezervor cu soluție sau suspensie de ingredient activ (de exemplu, complexul conform invenției), înconjurat de o membrană semipermeabilă, având o ieșire pentru medicament. Pe măsură ce apa penetrează membrana semipermeabilă, soluția de complex se expulzează prin ieșire și se eliberează.

Derivații ciclodextrinei conform invenției în sistemul dat acționează ca agenți de solubilizare a medicamentelor. Derivații ciclodextrinei conform invenției pot acționa, de asemenea, ca agenți dirijați prin osmoză, asigurând posibilitatea umplerii acestui sistem cu apă.

10 Formulările farmaceutice, potrivite pentru administrare orală, în care purtător este un lichid, pot fi prezentate convențional sub formă de soluții în apă sau într-un lichid neapos, sau sub formă de emulsii lichide ulei-in-apă sau apă-in-ulei. Formulările farmaceutice potrivite pentru administrare parenterală, sunt prezentate convențional sub formă de recipiente cu doză solitară sau cu doze multiple, care se includ după introducerea unității de preparat, necesare pentru administrare.

15 Formulările pentru uz oral, de asemenea, pot fi prezentate sub formă de capsule solide de gelatină, în care ingredientul activ se combină cu un diluant solid inert, de exemplu, cu carbonatul de calciu, fosfatul de calciu sau caolina, sau sub formă de capsule moi de gelatină, în care ingredientul activ se combină cu apa sau cu un mediu uleios, de exemplu cu uleiul de arahide, uleiul de alune de pământ, parafina lichidă sau cu uleiul de măsline.

20 Trebuie de înțeles că în aditie la ingredientele purtătoare, formulările farmaceutice menționate anterior pot include: unul sau mai multe ingrediente purtătoare potrivite, cum sunt diluanții, tamponale, aromatizantii, lianții, surfactanții, aglutinanții, lubrifianții, agenții de protecție (inclusiv antioxidanții) etc. și substanțe incluse pentru menținerea izotoniei formulării cu sângele recipientului, căruia sunt destinate.

25 În aceste scopuri compuşii conform invenției se pot administra oral, local, intranasal, intraocular, parenteral, prin inhalarea aerosolilor sau pe cale rectală sub formă de preparate cu unități dozate, care conțin purtători, adjuvanți și diluanți netoxici farmaceutic admisibili. Termenul "parenteral" utilizat în această descriere, include injecții subcutanate, intravenoase, intramusculare, intrasternale sau metode de infuzie. În afară de tratamentul animalelor homeoterme, cum sunt șoarecii, șobolanii, caii, câinii, pisicile etc., compuşii conform invenției sunt eficienți și în tratamentul oamenilor.

30 Suspensiile apoase conțin materiale active în combinație cu excipienți potriviți pentru prepararea suspensiilor apoase. Așa excipienți reprezintă suspensoizi, cum este sodiul de carboximetilceluloză, metilceluloza, hidroxipropilceluloza, alginatul de sodiu, polivinilpirolidona, rășina tragacantă și guma arabică; dispersanți și umectanți, cum sunt fosfatidele, care se întâlnesc în natură, de exemplu, lecitina, sau produsele de condensare ale alchilenoxidului cu acizii alifatici, de exemplu, cu polioxietilenstearatul, sau produsele de condensare a etilenoxidului cu alcoolii alifatici cu catenă lungă, de exemplu, cu heptadecaetilenoxicetanolul, sau produsele de condensare a etilenoxidului cu esterii parțiali, derivații de acizi alifatici și hexitol, de exemplu, polioxietilensorbitol-mono-oleatul, sau produsele de condensare a etilenoxidului cu esterii parțiali, derivații de acizi alifatici și anhidridelor hexitolului, de exemplu, polioxietilen-sorbitan-mono-oleatul. Suspensiile apoase pot conține, de asemenea, unul sau mai mulți agenți de protecție, de exemplu, etil sau n-propil p-hidroxibenzoat, unul sau mai mulți coloranți, unul sau mai mulți aromatizatori și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, cum este sucroza sau zaharina.

35 Suspensiile în ulei se pot obține prin trecerea în suspensie a ingredientului activ într-un ulei vegetal, ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de sesam, ulei de cocos sau într-un ulei mineral, cum este parafina lichidă. Suspensia în ulei poate conține un aglutinant, de exemplu, ceară de albine, parafină grea și alcool cetilic. Agenții de îndulcire, cum sunt cei menționați mai sus, și aromatizatorii atribuie un gust plăcut preparatelor orale. Aceste compoziții pot fi protejate prin aditia antioxidanților, de exemplu a acidului ascorbic.

40 Prafurile și granulele dispersabile, potrivite pentru prepararea suspensiei apoase prin aditia apei, conțin ingredientul activ în combinație cu un dispersant sau umectant, un suspensoid și unul sau mai mulți agenți de protecție. Dispersanții sau umectanții potriviți și suspensoizii pot fi ilustrați prin cei prezentați mai sus. De asemenea sunt prezenți excipienții suplimentari, ca de exemplu, agenții de îndulcire, aromatizatorii sau coloranții.

45 Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi de asemenea sub formă de emulsii ulei-in-apă. Faza uleioasă poate fi ulei vegetal, de exemplu, uleiul de măsline sau uleiul de arahide, sau ulei mineral, de exemplu parafina lichidă, sau amestecurile lor. Emulgatori potriviți pot fi rășinile întâlnite în natură, de exemplu, guma arabică sau rășina de tragacant, fosfatidele naturale, de exemplu, lecitina boabelor de soia, și esterii sau esterii parțiali, derivații acizilor alifatici și anhidridelor hexitolului, de exemplu, sorbitan mono-oleatul, și produsele de condensare a esterilor menționați cu etilenoxidul, de exemplu, polioxietilen-sorbitan-mono-oleatul. Emulsiile, de asemenea, pot conține agenți de îndulcire și aromatizatori.

MD 1813 C2 2001.12.31

10

Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, de exemplu, cu glicerol, sorbitol sau sucroză. Așa formulări pot conține, de asemenea, demulcent, agenți de protecție și aromatizatori și coloranți. Compozițiile farmaceutice pot fi sub formă de preparate injectabile sterile, de exemplu, sub formă de suspensii apoase sau uleioase injectabile sterile. O astfel de suspensie poate fi formulată conform metodelor cunoscute, utilizând acei dispersanți, umectanți și suspensoizi potriviți, care au fost menționați mai sus. 5 Preparatele injectabile sterile pot fi, de asemenea, soluții sau suspensii injectabile sterile într-un diluant sau solvent netoxic parenteral acceptabil. Diluanții și solvenții potriviți, care pot fi utilizați, includ apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, anumite uleiuri sterile sunt comode în utilizare ca solvenți sau mediu suspensoid. În aceste scopuri pot fi utilizate orice uleiuri moi, inclusiv mono- și digliceridele sintetice. În plus, acizii alifatici, de exemplu, acidul oleic, se utilizează în preparatele injectabile. 10

Compușii conform invenției pot fi administrați, de asemenea, sub formă de supozitoare pentru administrarea medicamentului pe cale rectală. Aceste compoziții se pot obține prin fuzionarea medicamentului cu un excipient potrivit, care nu irită și care la temperatură normală este în stare solidă, însă la temperatură rectală, lichidă, și care de aceea se va topi în regiunea rectumului, eliberând medicamentul. Astfel de excipienți sunt untul de cacao și polietilenglicolii. 15

Pentru uz local se utilizează creme, unguente, jeleuri, soluții sau suspensii etc., care conțin ingredientul activ.

Cantitatea de ingredient activ, care poate fi combinată cu purtătorii pentru obținerea unei forme dozate unice, va varia în funcție de molecula "oaspete" tratată și de modul particular de administrare. De exemplu, preparatul prescris oamenilor pentru administrare orală, conține de la 1,0 la 750 mg ingredient activ combinat cu o cantitate potrivită și convenabilă de purtător, care poate varia de la 5 la 95% din greutatea totală a compoziției. Formele dozate unice vor conține, în general, de la circa 1 până la circa 500 mg de ingredient activ. 20

25 Administrarea complexurilor clatrate pacientului.

Trebuie de înțeles că nivelul specific al dozei pentru orice pacient în particular va depinde de diverși factori, inclusiv activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutatea corporală, starea generală a sănătății, sexul, dieta, timpul administrării, căile de administrare, viteza de excreție, combinarea medicamentelor și severitatea afecțiunii, care necesită tratament. 30

Formulările farmaceutice, care conțin complexuri de incluziune, pot fi administrate în doze și intervale de doze, suficiente pentru obținerea răspunsului farmacologic dezirabil, care sunt, de obicei, similare dozelor de medicamente și stării de boală, în lipsa ciclodextrinei.

Alte particularități ale invenției se vor manifesta în descrierea care urmează a exemplurilor de realizare, prezentate pentru ilustrarea invenției și care nu intenționează limitarea ei. 35

35 *Exemple*

Hidroxiropilderivatul de ciclodextrină, utilizat în experiențele ce urmează, a fost comercializat de Pharmatec Inc., Alachua, Fl.

Obținerea derivatului de ciclodextrină conform invenției.

40 *Exemplul 1. Esterul monosulfobutilic al β-ciclodextrinei*

40 Într-un balon cu fund rotund, cu capacitatea de 100 ml, se adaugă 10 g de β-ciclodextrină ($8,81 \times 10^{-3}$ mol) la o soluție apoasă, care conține 30 ml apă și 5,0 g hidroxid de sodiu, agitând-o și menținând-o la 70°C. La această soluție se adaugă lent 1,8 ml (2,40 g, $1,76 \times 10^{-2}$ mol) butansultonă, agitând viguros pentru a realiza contactul maxim al fazelor heterogene.

45 După omogenizare, în care se observă consumul complet al alchilsultonei, soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu 20 ml apă. Soluția obținută se neutralizează cu 1 N de acid clorhidric și se dializează cu 3×700 ml apă pentru eliminarea sărurilor și acizilor hidroalchilsulfonici, formate ca produse secundare.

Dializatul se concentrează prin ultrafiltrare și se plasează în coloana cu schimbători de ioni, ce conține 50 g A-25 DEAE-Sephadex, plasat într-o coloană de sticlă cu diametrul de 1,25 țoli. β-Ciclodextrina care nu a intrat în reacție se elimină prin eluare cu apă distilată. Esterul sulfobutilic monosubstituit al β-ciclodextrinei se izolează prin eluare cu 0,1 N hidroxid de sodiu. Frația efluentă, care conține derivatul mono-substituit, se ultrafiltrează pentru eliminarea oricăror săruri restante. pH-ul reziduului se ajustează la valori neutre și reziduul se liofilizează, obținându-se 2,17 g de eter sulfobutilic monosubstituit al β-ciclodextrinei, sub formă de substanță solidă amorfă de culoare albă. Analiza elementelor produsului indică raportul carbonului și sulfului egal cu 13,7, ceea ce corespunde substituțiilor Ca. 1. 2. pentru o moleculă. 55

Exemplul 2. Esterul monosulfopropilic al β-ciclodextrinei

MD 1813 C2 2001.12.31

11

Utilizând procedeul, descris în exemplul 1, însă substituind butansultonă cu 1,54 ml (2,15 g, $1,76 \times 10^{-2}$ mol) propansultonă se obțin 1,97 g de eter monosulfopropilic al β -ciclodextrinei, sub formă de produs solid amorf de culoare albă. Analiza elementelor indică raportul carbonului față de sulf de 12,1, ceea ce corespunde substituțiilor Ca.1.4. pentru o moleculă.

5 Exemplul 3. Esterii sulfobutilici ai β -ciclodextrinei

Intr-un balon cu fundul rotund, cu o capacitate de 50 ml, se adaugă 5 g de β -ciclodextrină ($4,41 \times 10^{-3}$ mol), agitându-le, la o soluție apoasă, ce conține 10 ml apă și 2,0 g hidroxid de sodiu, la o temperatură de 70°C. La această soluție se adaugă lent 4,5 ml (6,0 g, $4,41 \times 10^{-2}$ mol) butansultonă, agitând viguros pentru asigurarea contactului maxim al fazelor heterogene. După formarea unei faze unice, în care se observă epuizarea completă a alchilsultoniei, soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu 20 ml apă. Soluția obținută se neutralizează cu 1 N acid clorhidric și se dializează cu 3×700 ml apă pentru eliminarea resturilor de săruri și acizi hidroxilalchilsulfonici, formați ca produse secundare. Dializatul se concentrează prin ultrafiltrare și se ajustează pH-ul rezidului la valori neutre, apoi se liofilizează, obținându-se eterul sulfobutilic 01 β -ciclodextrinei, sub formă de substanță solidă amorfă de culoare albă. Analiza elementelor produsului indică raportul carbonului la sulf de 3,73, ceea ce corespunde substituțiilor Ca.7 pentru o moleculă. Cromatografia în strat subțire a produsului (2 butanon:metanol:apă; 4:4:2) indică absența β -ciclodextrinei nereacționate.

15 Exemplul 4. Sulfoalchileterii suplimentari ai ciclodextrinei

Variind procedeul descris în exemplul 3, în funcție de agenți și raporturi molare, s-au obținut derivați de ciclodextrină cu grad diferit de substituție. Rezultatele reprezentative sunt următoarele:

Ciclodextrină	Moli	Sultonă	Moli	Raportul carbon/sulf	Substituții
β -	$4,41 \times 10^{-3}$	propan	$4,4 \times 10^{-2}$	3,28	7,2
β -	$4,41 \times 10^{-3}$	propan	$2,2 \times 10^{-2}$	5,53	3,6
β -	$4,41 \times 10^{-3}$	butan	$2,2 \times 10^{-2}$	4,83	4,7
γ	$1,54 \times 10^{-3}$	propan	$7,71 \times 10^{-3}$	*	3,5
γ -	$1,54 \times 10^{-3}$	butan	$7,71 \times 10^{-3}$	*	3,2

25 * Substituția s-a determinat după suprafețele vârfurilor spectrului $^1\text{H-RMN}$.

Excreția cumulativă urinară a ciclodextrinei.

30 Datele referitoare la grupa prezentată în fig.1 atestă că, deși derivații sulfoalchilici ai ciclodextrinei conform invenției, ca și hidroxipropilderivatul, se excretă la șoareci mai repede și într-un grad mai înalt, comparativ cu compusul inițial, derivații conform invenției se excretă cel mai rapid. În fig.1 sunt prezentate datele, referitoare la compusul de ciclodextrină netransformată, hidroxipropilderivatul și sulfopropilderivatul conform invenției.

Toxicitatea acută parenterală.

35 Sulfoalchiliderivații de ciclodextrină conform invenției nu manifestă efecte toxice observabile la șoarecii masculi timp de peste 30 de zile după administrarea intraperitoneală a $5,49 \times 10^{-3}$ mol/kg.

Această doză este echivalentă cu 7,1 g/kg pentru derivații monosulfoalchilici, 12,3 g/kg pentru derivatul sulfobutilic W/7 grade de substituție și 11,7 g/kg pentru sulfopropilderivatul W/7 grade de substituție.

Azotul ureei în plasmă.

40 Nivelurile azotului ureei în plasmă sunt indicii funcției rinichilor, migrarea nivelurilor indicând o afecțiune renală. Datele tabelului 1 atestă că sulfoalchiliderivații ciclodextrinei conform invenției nu cauzează creșterea nivelurilor de azot al ureei în plasma șoarecilor, comparativ cu compusul inițial netransformat (martor). Însă, lipsește o diferență statistică între derivații conform invenției și hidroxipropilderivatul.

Tabelul 1

Azotul ureei în plasmă⁽¹⁾.

	Timpul probei (ore)	PUN+S.D. (mg/dL) ⁽²⁾
Martor (soluție salină obișnuită)	24	15,88 \pm 1,21
β -ciclodextrină	24	160,10 \pm 26,16

MD 1813 C2 2001.12.31

12

Molecusol™ (hidroxipropilderivatul)	24	15,43+1,50
Ester sulfopropilic de β -ciclodextrină	24	15,27+0,71
(substituenții 3,6 pentru molecula de CD)		
Eter sulfobutolic de β -ciclodextrină		
(substituenții 4,7. pentru molecula de CD)	24	14,42+0,46

⁽¹⁾ SIGMA Urea Nitrogen Procedure No. 640-A

⁽²⁾ n=4

Hemoliza hematiilor

5 Datele din fig. 2 și 3 relevă că derivații acidului alchilsulfonic înalt substituiți, conform invenției cauzează rupturi mai mici ale membranei, indicate prin procentul hemolizei, comparativ cu derivații monosubstituiți. Derivații monosubstituiți cauzează aproximativ aceeași ruptură ca hidroxipropilderivatul.

Manifestarea solubilității fazei.

10 Datele din tab. 2 și cele prezentate în fig. 4a și 4b atestă că constantele de asociere pentru echilibrul între sulfobutilderivații conform invenției și digoxină sunt de 5 ori mai înalte, comparativ cu cele ale hidroxipropilderivatului.

15

20

Tabelul 2

Constantele de asociere ale digoxinei

	$K_{1:1}(M^{-1})$
β -ciclodextrină	$2,82 \times 10^4$
Molecusol (hidroxipropil- β -C)	$4,90 \times 10^3$
Eter sulfobutolic al β -ciclodextrinei	
(subst.1) ⁽¹⁾	$2,76 \times 10^4$
(subst. 4.8)	$1,71 \times 10^4$
(subst. 7)	$6,88 \times 10^3$
Eter sulfopropilic al β -ciclodextrinei	
(subst. 1)	$2,74 \times 10^4$
(subst. 3.6)	$1,41 \times 10^4$
(subst. 7)	$5,29 \times 10^3$

25 ⁽¹⁾ Numărul de substituenți pentru molecula de CD.

Tabelul 3

Constantele de asociere ale progesteronului

	$K_{1:1}(M^{-1})$
β -ciclodextrină	-
Molecusol (hidroxipropil β -CD)	$1,12 \times 10^4$
Eter sulfobutolic al β -ciclodextrinei	
(subst. 1) ⁽¹⁾	$1,72 \times 10^4$

MD 1813 C2 2001.12.31

13

(subst. 4.7)	$1,57 \times 10^4$
(subst. 7)	$1,83 \times 10^4$
Eter sulfopropilic al β -ciclodextrinei	
(subst. 1)	$1,66 \times 10^4$
(subst. 3.6)	$1,19 \times 10^4$
(subst. 7)	$7,68 \times 10^3$

⁽¹⁾ Numărul de substituenți pentru molecula de CD.

- 5 Este necesar de remarcat că axa X a graficelor din fig. 4a și 4b are un maximum la $\sim 1,8\%$ din greutatea ciclodextrinei. Dacă de examinat capacitatea solubilizantă relativă a derivaților conform invenției în raport cu hidroxiderivatul (a soluțiilor de 50%, cum se descrie în brevetul US nr. 4727064, tabelul 1), atunci solubilitatea aparentă a digoxinei constituie ~ 216 mg/ml pentru sulfobutilderivații conform invenției, comparativ cu ~ 80 mg/ml pentru hidroxipropilderivat. Valoarea 45,0 mg/ml, indicată în brevetul US, aparține hidroxipropilderivatului, cu un grad diferit de substituire a hidroxiderivatului, decât cel utilizat aici pentru comparare.
- 10 Rezultatele similare se înregistrează pentru progesteron (vezi tabelul 3 și fig. 5 și 6), fenitoină (vezi tabelul 4 și fig. 7 și 8) și testosteron (vezi tabelul 5 și fig. 9 și 10).

MD 1813 C2 2001.12.31

14

Tabelul 4

Constantele de asociere a testosteronului	
	$K_{1:1}(M^{-1})$
β -ciclodextrină	$1,78 \times 10^4$
Moleculsol (hidroxipropil β -CD)	$1,16 \times 10^4$
(subst. 1) ⁽¹⁾	$1,64 \times 10^4$
Eter sulfobutlic al β -ciclodextrinei	
(subst. 4.7)	$1,82 \times 10^4$
(subst. 7)	$2,25 \times 10^4$
Eter sulfopropilic al β -ciclodextrinei	
(subst. 1)	$1,87 \times 10^4$
(subst. 3.6)	$1,43 \times 10^4$
(subst. 7)	$9,63 \times 10^3$

⁽¹⁾ Numărul substituenților pentru molecula de CD.

Tabelul 5

5 Constantele de asociere ale fenitoiniei.

Constantele de asociere ale fenitoiniei	
	$K_{1:1}(M^{-1})$
β -ciclodextrină	$1,51 \times 10^3$
Moleculsol (hidroxipropil β -CD)	$1,07 \times 10^3$
(subst. 1) ⁽¹⁾	$1,22 \times 10^3$
Eter sulfobutlic al β -ciclodextrinei	
(subst. 4.7)	$1,26 \times 10^3$
(subst. 7)	$7,56 \times 10^2$
Eter sulfobutlic al β -ciclodextrinei	$1,03 \times 10^3$
(subst. 1)	
(subst. 3.6)	$1,31 \times 10^3$
(subst. 7)	$8,24 \times 10^2$

⁽¹⁾ Numărul substituenților pentru molecula de CD.

Testarea preparatelor orale.

Din discuția anterioară se relevă că preparatele orale pot include cantități mai mari de β -ciclodextrină fără agravarea indicilor toxicității. Nivelurile tolerate de β -ciclodextrină utilizate, însă, depind de echilibrul altor caracteristici, inclusiv, în particular, solubilitatea specifică în apă.

Maximumul hidrosolubilității oricărei ciclodextrine modificate dictează limitele de utilizare a lor în substanțele medicamentoase solubilizante. Cu cât este mai înaltă solubilitatea în apă, cu atât este mai mare posibilitatea utilizării ciclodextrinei în concentrații suficiente de înalte pentru dizolvarea întregii substanțe medicamentoase cu formarea complexului de incluziune. Tabelul 6 prezintă rezultatele comparative ale hidrosolubilității diferiților sulfoalchilderivați, obținuți conform invenției, cu un conținut rezidual de β -ciclodextrină de la <0,7 la 25% din greutate, cu solubilitatea în apă a derivaților, obținuți prin procedeul descris în brevetul US nr. 3426011 Parmerter, care conțin 62-82% din greutate de β -ciclodextrină.

Rezultatele din tab. 6 relevă că în timp ce concentrația conținutului rezidual de β -ciclodextrină se majorează de la <1% până la 25% din greutate, hidrosolubilitatea se reduce. Însă, chiar și la un conținut de 25% din greutate de β -ciclodextrină reziduală, amestecul de sulfoalchilderivați eterici manifestă o solubilitate în apă de 84 și 94 mg/ml pentru sulfopropil și sulfobutilderivați eterici, respectiv. Aceasta înseamnă că preparatul conform invenției cu un conținut așa înalt, ca și 25 % din greutate, de β -ciclodextrină, manifestă o hidrosolubilitate de 1,5-2 ori mai înaltă, comparativ cu preparatele respective Parmerter.

25

MD 1813 C2 2001.12.31

15

5

Tabelul 6

10 Efectul conținutului de β -CD asupra solubilității în apă. Compararea diferitelor preparate cu conținut de ciclodextrină.

Ciclodextrina	Conținutul de β -CD după greutate (ZCE)*	Solubilitatea în apă (mg/ml)
Beta-ciclodextrina (β -CD)	100	19
β -CD Amaizo		
Sulfopropilderivații eterici		
DAD-6-34	69	45
Prezenta invenție		
DAD-6-40+ β -CD**	25	84
DAD-6-39-F***	7	>700
DAD-6-40-F***	8	>700
DAD-6-39-12****	<0.7	>700
Sulfobutilderivații eterici		
DAD-1-137	82	39
Prezenta invenție		
DAD-6-17+ β -CD**	25	94
DAD-1-127	<2	>800
DAD-6-12	<2	>800
DAD-6-17	<2	>800

* Zona capilară a electroforezei.

** Rajewski/Stella preparatul, ce conține β -ciclodextrină.

15 *** Rajewski/Stella preparatul până la cromatografie.

20 **** Rajewski/Stella preparatul după cromatografie.

25 In fig. 11-13 sunt prezentate grafic caracteristicile solubilității unor medicamente cu derivați conform invenției, ce conțin diferite cantități de β -ciclodextrină. În fig. 11 și 12 sunt prezentate rezultatele testării solubilității a două medicamente diferite, a testosteronului și progesteronului, respectiv. În ambele desene caracteristicile solubilității sunt prezentate pentru sulfobutil- și sulfopropilderivații eterici conform invenției, care conțin diferite cantități de β -ciclodextrină, și, în afară de aceasta, sunt prezentați sulfopropilderivații eterici și sulfobutilderivații eterici Parmerter, pentru comparare. Rezultatele ambelor testări atestă că derivații conform invenției manifestă o hidrosolubilitate mult mai înaltă, comparativ cu derivații Parmerter. Chiar și compoziția care conține sulfobutilderivatul eteric conform invenției cu un conținut de 50% β -ciclodextrină, mai manifestă o hidrosolubilitate mult mai înaltă, comparativ cu compozițiile Parmerter. Rezultatele, de asemenea, indică, însă, o descreștere considerabilă a solubilității la mărirea cantității de β -ciclodextrină mai sus de 50%.

30 Fig. 13 prezintă caracteristicile solubilității naproxenei pentru compozițiile cu sulfobutilderivații eterici conform invenției cu diverse cantități de β -ciclodextrină. Acest studiu a arătat surprinzător că solubilitatea naproxenei nu era așa înaltă, cum cea a testosteronului și progesteronului, la niveluri joase de β -ciclodextrină, însă solubilitatea nu s-a părut aparent considerabil redusă la majorarea cantității de β -ciclodextrină. Cu toate acestea, rezultatele din fig. 11 și 12 relevă că solubilitatea unor medicamente nu se reduce cu majorarea cantității de β -ciclodextrină. Pentru așa medicamente, compozițiile cu sulfoalchil-derivații ciclodextrinei asigură o excelentă solubilitate a medicamentului, chiar și la un conținut de 40-50% de β -ciclodextrină.

MD 1813 C2 2001.12.31

16

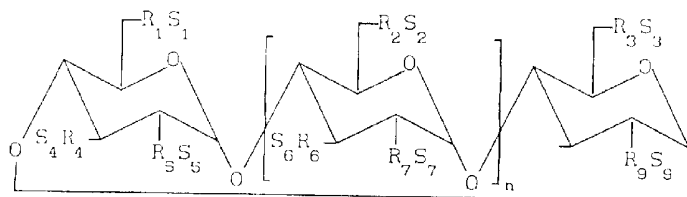
Evident că sunt posibile numeroase modificări și variații ale invenției, în contextul procedeele descrise mai sus. Trebuie de remarcat că fără limitările revendicărilor anexate, invenția își va găsi o aplicare practică mai amplă, decât cea descrisă aici.

5

10

15 (57) Revendicări:

1. Derivați purificați de ciclodextrină ai eterilor sulfoalchilici sau amestecurile lor, în care derivații de ciclodextrină sunt prezentați prin formula generală:

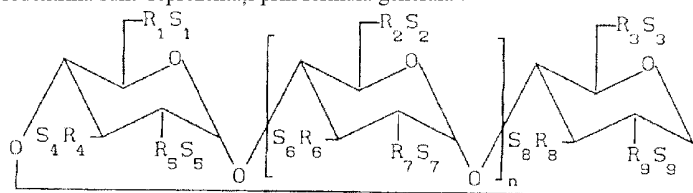


- 20 in care n este un număr egal cu 4, 5 sau 6;
- R_1 - R_9 fiecare, independent, reprezintă O^- sau grupa $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ și, cel puțin, unul din R_1 și R_2 , independent, reprezintă grupa $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ menționată, și
- S_1 - S_9 fiecare, independent, reprezintă un cation acceptabil farmaceutic, și în care derivații menționați conțin în medie circa $1-(3n+6)$ grupe C_2-C_6 -sulfoalchilice pentru o moleculă de ciclodextrină, iar conținutul ciclodextrinei, nederivatizate în amestecul indicat reprezintă 5... 50% mas.
- 25 2. Derivați, conform revendicării 1, în care fiecare R_1 , R_2 și R_3 , independent, reprezintă grupa $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ menționată.
3. Derivați, conform revendicării 1, în care cel puțin unul din R_1 , R_2 și R_3 , independent, reprezintă grupa $O-(CH_2)_m-SO_3^-$, în care m este un număr egal cu 2-6.
4. Derivați, conform revendicării 1, în care R_1 - R_3 fiecare, independent, reprezintă grupa $-O-(CH_2)_m-SO_3^-$, în care m este un număr egal cu 3 sau 4.
5. Derivați, conform revendicării 1, în care cel puțin unul din R_4 , R_6 și R_8 , independent, reprezintă grupa $-O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$, R_5 , R_7 și R_9 , toți, reprezintă O^- .
6. Derivați, conform revendicării 2, în care cel puțin unul din R_4 , R_6 și R_8 , independent, reprezintă grupa $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ menționată, R_5 , R_7 și R_9 , toți, reprezintă O^- .
- 35 7. Derivați, conform revendicării 2, în care R_4 , R_6 și R_8 , fiecare reprezintă grupa $-O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$, R_5 , R_7 și R_9 , toți, reprezintă O^- .
8. Derivați, conform revendicării 1, în care n este egal cu 5.
9. Derivați, conform revendicării 8, în care C_2-C_6 -alchilena reprezintă C_3 -alchilenă.
10. Derivați, conform revendicării 8, în care C_2-C_6 -alchilena reprezintă C_4 -alchilenă.
- 40 11. Derivați, conform revendicării 9, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa o grupă $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.
12. Derivați, conform revendicării 9, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa 3,6 grupe $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.
- 45 13. Derivați, conform revendicării 9, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa 7 grupe $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.
14. Derivați, conform revendicării 10, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa o grupă $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.
15. Derivați, conform revendicării 10, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa 4,7 grupe $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.
- 50 16. Derivați, conform revendicării 10, în care derivații de ciclodextrină în amestecul menționat conțin în medie circa 7 grupe $O-(C_2-C_6\text{-alchilen})-SO_3^-$ pentru o moleculă de ciclodextrină.

MD 1813 C2 2001.12.31

17

17. Derivați, conform revendicării 1, în care amestecul menționat conține cel mult 40% ciclodextrină nederivatizată.
18. Derivați, conform revendicării 8, în care amestecul menționat conține cel mult 40% ciclodextrină nederivatizată.
- 5 19. Derivați, conform revendicării 9, în care amestecul menționat conține cel mult 40% β -ciclodextrină.
20. Derivați, conform revendicării 10, în care amestecul menționat conține cel mult 40% β -ciclodextrină.
21. Derivați, conform revendicării 1, în care amestecul menționat conține cel mult 25% β -ciclodextrină.
22. Derivați, conform revendicării 8, în care amestecul menționat conține cel mult 25% ciclodextrină nederivatizată.
- 10 23. Derivați, conform revendicării 9, în care amestecul menționat conține cel mult 25% ciclodextrină nederivatizată.
24. Derivați, conform revendicării 10, în care amestecul menționat conține cel mult 25% β -ciclodextrină.
- 15 25. Complex clatrat al derivaților de ciclodextrină cu substanță medicamentoasă, **caracterizat prin aceea că derivații de ciclodextrină sunt reprezentați prin formula generală :**



- in care n este un număr egal cu 4, 5 sau 6;
- 19₁-R₉ fiecare, independent, reprezintă O⁻ sau grupa O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ și, cel puțin, unul din R₁ și R₂, independent, reprezintă grupa O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ menționată, și S₁-S₉ fiecare, independent, reprezintă un cation acceptabil farmaceutic,
- in plus, derivații menționați conțin în medie circa 1-(3_n+6) grupe C₂-C₆-sulfoalchilice pentru o moleculă de ciclodextrină, iar conținutul ciclodextrinei nederivatizate în amestecul indicat constituie 5...50% mas., raportul molar al derivaților de ciclodextrină și substanță medicamentoasă fiind cuprins în intervalul de la 10:1 la 1:10, preferabil de la 2:1 la 5:1.
26. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** R₁-R₃ fiecare, independent, reprezintă grupa -O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ menționată.
27. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din R₄, R₆ și R₈, independent, reprezintă grupa -O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ și R₅, R₇ și R₉, reprezintă O⁻.
- 30 28. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din R₄, R₆ și R₈, independent, reprezintă grupa -O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ și R₅, R₇ și R₉, reprezintă O⁻.
29. Complex, conform revendicării 28, **caracterizat prin aceea că** R₄, R₆ și R₈ fiecare, independent, reprezintă grupa -O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻.
30. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** substanța medicamentoasă menționată se selectează din grupa ce conține: amobarbital, ampicilină, aspirină, beclometazon, benzocaină, benzodiazepină, betametazon, clorambucil, cloramfenicol, clorpromazină, clorfibrat, coenzimă A, cortizon, cortizon acetat, ciclobarbitol, dexametazon, dexametazon acetat, diazepam, digitoxină, digoxină, estradiol, 5-fluoruracil, fluorbiprofen, grizeofulvină, hidrocortizon, hidrocortizon acetat, ibuprofen, indometacină, cetoprofen, metilcină, metronidazol, mitomicină, nitrazepam, nitroglicerină, penicilină, pentabarbitol, fenobarbital, fenobarbiton, fenitoină, prednizolon, prednizolon acetat, progesteron, prostaglandinele seriei A, prostaglandinele seriei B, prostaglandinele seriei E, prostaglandinele seriei F, rezerpină, sulfacetamidă de sodiu, testosteron, vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina K₃ și varfarina.
31. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** n este egal cu 5.
32. Complex, conform revendicării 31, **caracterizat prin aceea că** C₂-C₆-alchilena menționată reprezintă C₃-alchilenă.
- 45 33. Complex, conform revendicării 31, **caracterizat prin aceea că** C₂-C₆-alchilena menționată reprezintă C₄-alchilenă.
34. Complex, conform revendicării 32, **caracterizat prin aceea că** derivații de ciclodextrină menționați conțin în medie circa 1; 3,6 sau 7 grupe O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ pentru o moleculă de ciclodextrină.

MD 1813 C2 2001.12.31

18

35. Complex, conform revendicării 33, **caracterizat prin aceea că** derivații de ciclodextrină menționați conțin în medie circa 1; 4,7 sau 7 grupe O-(C₂-C₆-alchilen)-SO₃⁻ pentru o moleculă de ciclodextrină.
36. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
- 5 37. Complex, conform revendicării 31, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
38. Complex, conform revendicării 32, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
- 10 39. Complex, conform revendicării 33, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
40. Complex, conform revendicării 34, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
41. Complex, conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 40% β-ciclodextrină.
- 15 42. Complex, conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
43. Complex, conform revendicării 31, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
- 20 44. Complex, conform revendicării 32, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
45. Complex, conform revendicării 33, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
46. Complex, conform revendicării 34, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
- 25 47. Complex, conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** el conține cel mult 25% β-ciclodextrină.
48. Compoziție farmaceutică pentru administrare orală care conține un purtător acceptabil farmaceutic pentru administrare orală și un complex clatrat al derivatului de ciclodextrină cu substanță medicamentoasă, definit în revendicările 25-47.
- 30

35

(56) Referințe bibliografice:

1. US 4535152 A
2. US 4727064 A

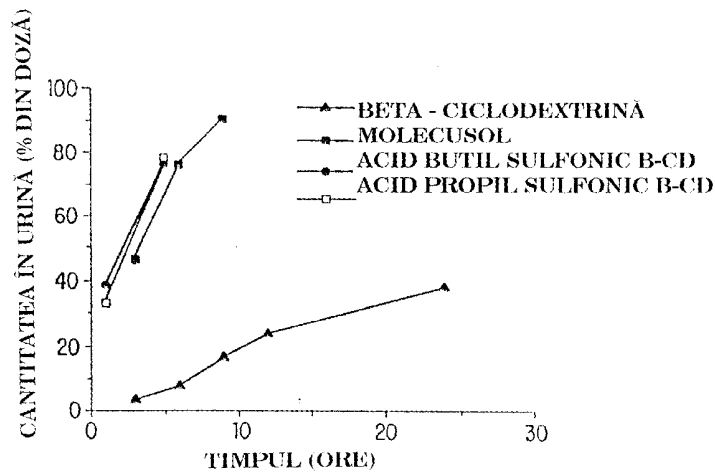


Fig. 1

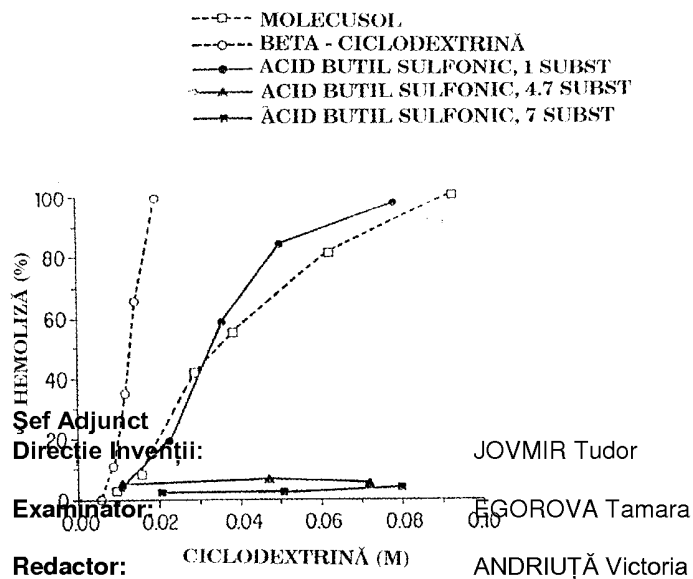


Fig. 2

MD 1813 C2 2001.12.31

20

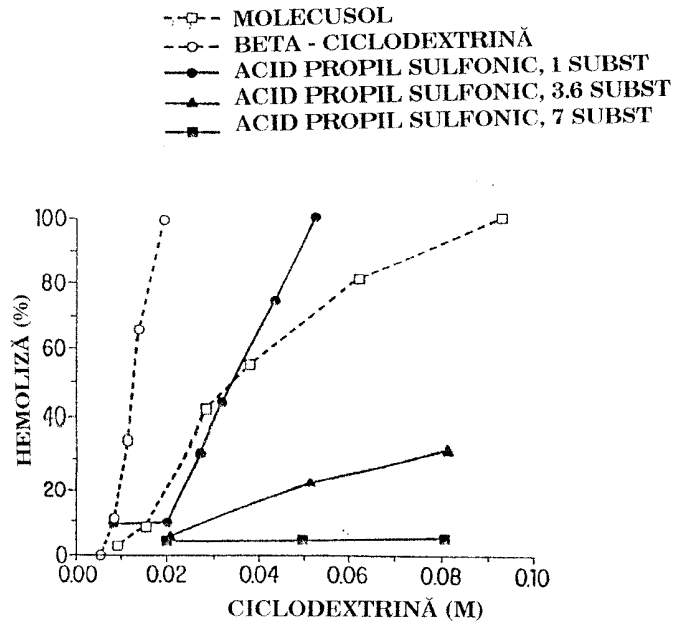


Fig. 3

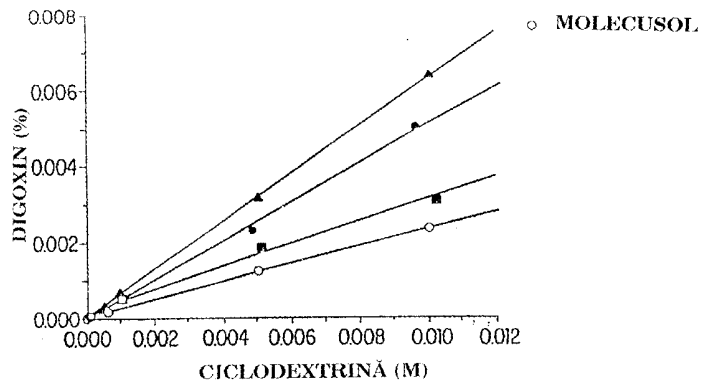


FIG. 4(a)

- ▲ ACID BUTIL SULFONIC, 1 SUBST
- ACID BUTIL SULFONIC, 7 SUBST
- ACID BUTIL SULFONIC, 4.7 SUBST

Fig. 4a

MD 1813 C2 2001.12.31

21

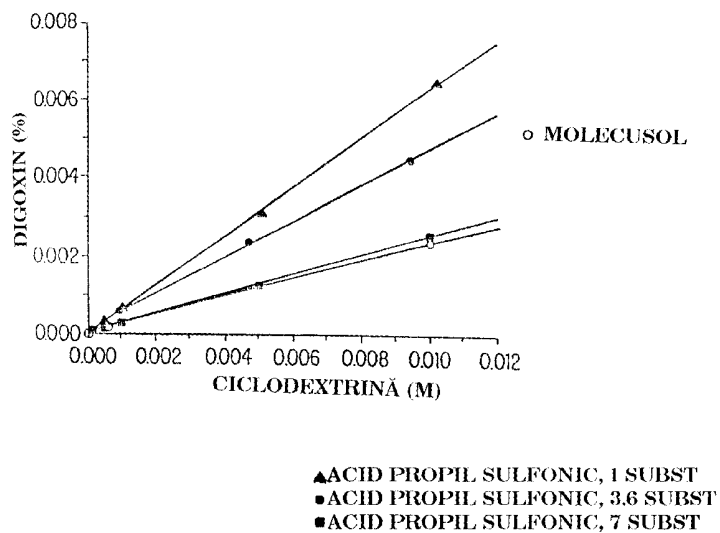


Fig. 4b

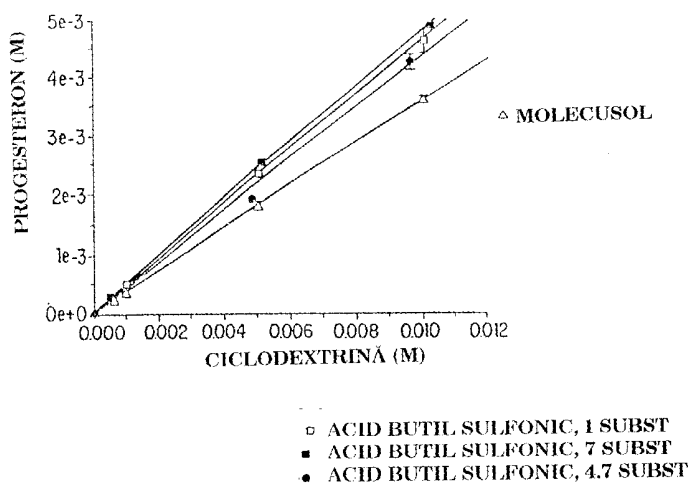


Fig. 5

MD 1813 C2 2001.12.31

22

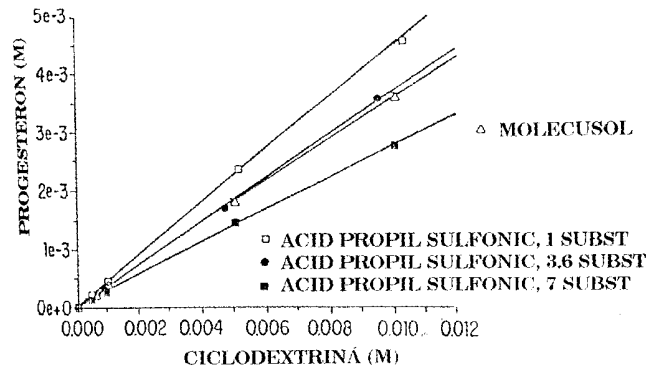


Fig. 6

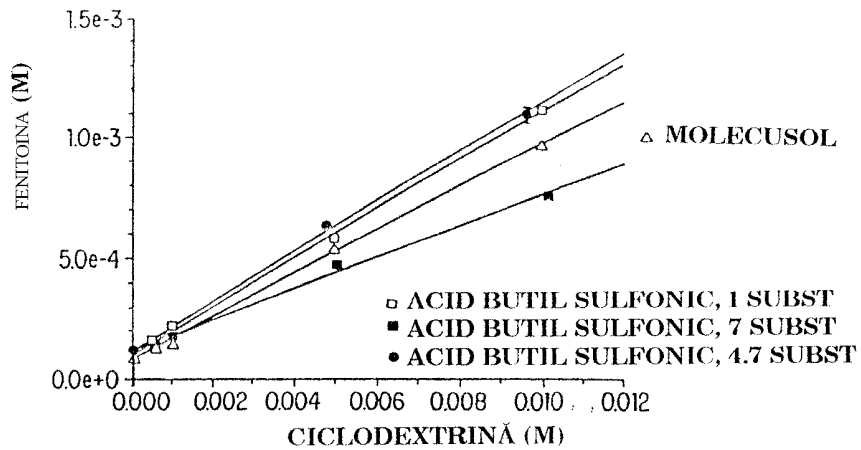


Fig. 7

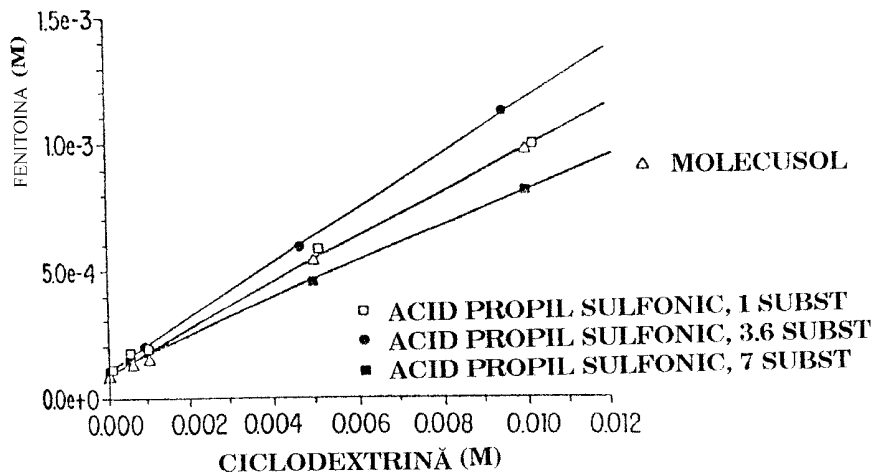


Fig. 8

MD 1813 C2 2001.12.31

23

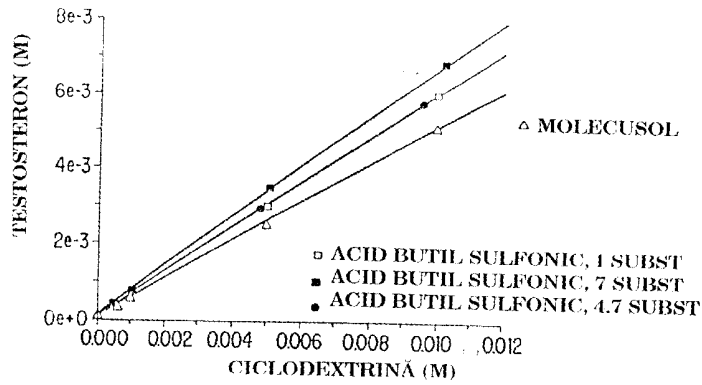


Fig. 9

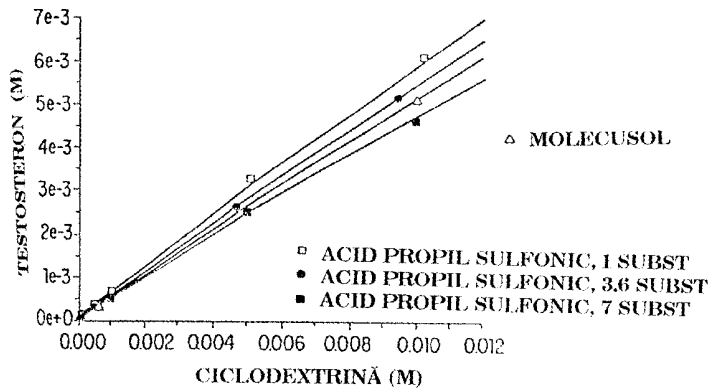


Fig. 10

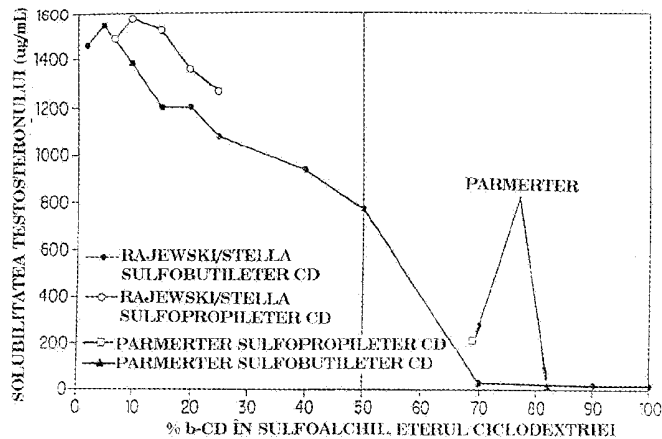


Fig. 11

MD 1813 C2 2001.12.31

24

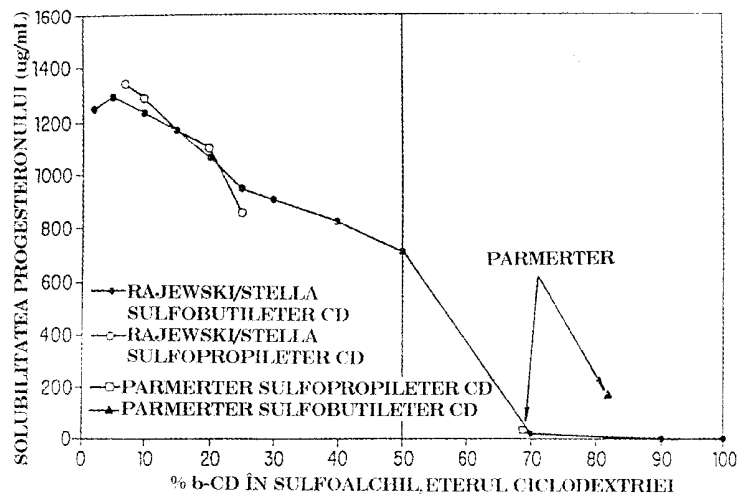


Fig. 12

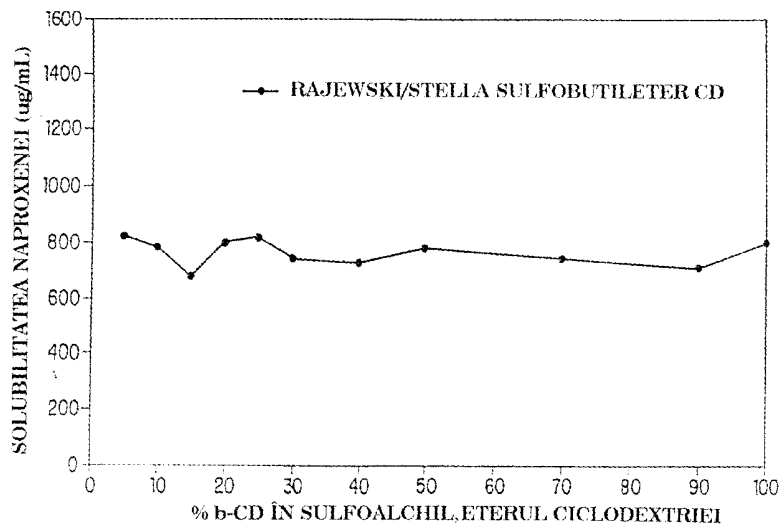


Fig. 13

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 96-0306	(85) Data fazei naționale PCT: 1996.08.08
(22) Data depozit: 1993.07.26	(86) Cerere internațională PCT: PCT/US93/06880; 1993.07.26
<p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 07/918.702 (32) data : 1992.07.27 (33) țara : US</p> <p>(51) Int. Cl. (7) : C 08 B 37/16; A 61 K 31/71, 31/715</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul : Derivați purificați de ciclodextrină ai eterilor sulfoalchilici sau amestecurile lor, complex clatrat al derivaților de ciclodextrină cu conținut de medicament și compoziție farmaceutică.</p> <p>(71) Solicitantul : THE UNIVERSITY OF KANSAS, US</p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: Derivați de ciclodextrină ai eterilor sulfoalchilici, complex clatrat al derivaților de ciclodextrină și compoziție farmaceutică.</p> <p>b) limba engleză: Cyclodextrin derivatives, pharmaceutical preparations</p>	
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)	
Int. cl. (7)C 08 B 37/16; A 61 K 31/71, 31/715; A 61 P 3/00, 43/00	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
Au fost consultate brevetele și cererile de brevet ale RU 1992-2001; FR, GB, DE, US, SU, RO in perioada 1972-2001; CH, PCT 1982-2001; 1980-2001- Exp@cened, Delphion	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	US 4535152 A US 4727064 A	
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu

național reglementar sau după aceasta data	poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare 2001 10 17	
Examinatorul Egorova Tamara	