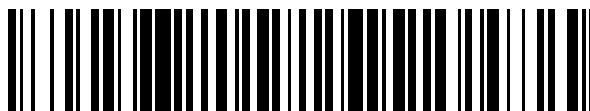


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 010**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/08 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11700182 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2523691**

54 Título: **Complejo de flurano**

30 Prioridad:

14.01.2010 EP 10150786

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.01.2015

73 Titular/es:

SAPIOTEC GMBH (100.0%)
Nikolausstrasse 18
97082 Würzburg, DE

72 Inventor/es:

ROEWER, NORBERT y
BROSCHKEIT, JENS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 010 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complejo de flurano

La invención se refiere a un complejo de flurano así como a su formulación como anestésico.

5 Los fluranos son fármacos que se usan en la anestesia para el mantenimiento o el inicio de la narcosis y se administran mediante inhalación en el estado de la técnica. Los anestésicos por inhalación se administran como gases o líquidos vaporizados por medio de un vaporizador a través de una mascarilla, una mascarilla laríngea o un tubo endotraqueal.

10 Los fluranos presentan un punto de ebullición bajo y alto vapor. Se trata de éteres halogenados múltiples veces. Se trata de sustancias lipófilas, cuya actividad anestésica se explica entre otras cosas con una interacción inespecífica, que procede de la lipofilia, con partes constituyentes de la membrana celular.

Viernstein H.; Stumpf C.; Reiter, S. "Intravenous anaesthesia with isoflurane in the rabbit" Pharmaceutical and Pharmacological Letters 1994, 3, 165-168 da a conocer una solución que contiene un complejo compuesto de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y el anestésico isoflurano para la administración intravenosa.

15 La invención se basa en el objetivo de proporcionar una formulación de flurano que permita su administración de otro modo distinto de mediante inhalación.

Es objeto de la invención un complejo compuesto de α -ciclodextrina y un flurano, en el que el contenido de flurano asciende a al menos el 3 % en peso del peso total del complejo.

20 La invención ha reconocido que pueden prepararse sorprendentemente complejos de fluranos con α -ciclodextrina, que pueden formar la base para una formulación de estos anestésicos para la administración oral o intravenosa y pueden presentar un alto contenido de flurano del 3 % en peso o más.

Las ciclodextrinas presentan generalmente una forma toroidal y tienen una cavidad correspondientemente conformada. Los fluranos se producen como molécula huésped en esta cavidad, de modo que se obtiene un complejo que puede formularse en solución acuosa de los fluranos extremadamente lipófilos, que puede facilitar los fluranos en el sitio de acción farmacéutico previsto.

25 La α -ciclodextrina presenta seis unidades de glucopiranosas, de las cuales cada una lleva tres grupos OH que pueden estar eventualmente sustituidos (por ejemplo metilados).

30 El contenido de flurano del complejo de acuerdo con la invención asciende a preferentemente al menos el 5 % en peso, más preferentemente al menos el 7 % en peso, más preferentemente al menos el 8 % en peso, más preferentemente del 8 % al 12 % en peso. Los valores mencionados pueden combinarse de manera discrecional con respecto a los intervalos de acuerdo con la invención.

El flurano es un éter fluorado múltiples veces y preferentemente se selecciona del grupo que está constituido por sevoflurano, enflurano, isoflurano, desflurano y metoxiflurano. Se prefiere especialmente sevoflurano.

El complejo puede presentar de acuerdo con la invención un contenido de agua (contenido de agua residual) del 5 % al 15 % en peso, preferentemente del 7 % al 13 % en peso.

35 Es objeto de la invención además un complejo de acuerdo con la invención para su uso como medicamento.

Otro objeto de la invención es un anestésico formulado para una administración oral y/o intravenosa, que contiene un complejo de acuerdo con la invención.

Es objetivo de la invención además un procedimiento para la preparación de un complejo de acuerdo con la invención, con las etapas

- 40
- a) preparar una solución acuosa de la α -ciclodextrina,
 - b) añadir el flurano a la solución acuosa,
 - c) separar el complejo precipitado.

45 De acuerdo con la invención se prepara en la primera etapa una solución acuosa de la α -ciclodextrina. Preferentemente se trata de una solución completa, en la que no queda ciclodextrina que no se ha disuelto en suspensión. Las concentraciones preferentes de la α -ciclodextrina en la solución acuosa son del 5 % al 30 % en peso, preferentemente del 5 % al 20 % en peso, más preferentemente del 5 % al 15 % en peso. Si se usa α -ciclodextrina no sustituida, se encuentra el límite superior en el 14,5 % en peso (solubilidad de α -ciclodextrina no sustituida en agua). Las α -ciclodextrinas sustituidas, en particular (parcialmente) metiladas pueden presentar una solubilidad superior en agua.

La solución de la α -ciclodextrina en agua se realiza preferentemente a temperatura ambiente. A la α -ciclodextrina disuelta se añade el flurano. Se forma un complejo, que precipita de manera cristalina en la solución acuosa y puede separarse.

5 En el contexto de la invención se prefiere cuando la adición del flurano se realiza en una proporción molar con respecto a la α -ciclodextrina de 1:0,5 a 1:2, preferentemente de 1:0,8 a 1:1,2. En particular puede realizarse una adición aproximadamente equimolar del flurano en la proporción con respecto a la ciclodextrina.

10 En el complejo precipitado se encuentra una proporción molar de flurano con respecto a la ciclodextrina aproximadamente en el intervalo de 1:1,5 a 1:6. Se prefieren intervalos de 1:1,5 a 1:2. Medido en la proporción molar de flurano y ciclodextrina en el complejo precipitado se usa, por tanto, en la preparación preferentemente un exceso molar del flurano.

De acuerdo con la invención se enfría preferentemente tras la adición del flurano, por ejemplo hasta una temperatura de 5 °C a 10 °C, para favorecer la precipitación del complejo y con ello elevar el rendimiento.

A continuación se describen ejemplos de realización y ejemplos comparativos.

1. Materiales usados

- 15
- agua purificada (calidad de agua Millipor Q) = α -ciclodextrina
 - β -ciclodextrina
 - 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina
 - metil- β -ciclodextrina (RAMEB)
 - sevoflurano

20 Todas las ciclodextrinas se adquirieron de la empresa Cyclo Lab Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd., Hungría. Se adquirió sevoflurano de Abbott GmbH, Wiesbaden.

2. Determinación del contenido de sevoflurano de complejos preparados

La determinación del contenido de sevoflurano de los complejos se realizó mediante cromatografía de gases. Las condiciones de cromatografía de gases eran tal como sigue:

25

cromatógrafo de gases:	Shimadzu GC-17A
detector: inyector:	detector de ionización de llama (FID)
	autoinyector Shimadzu AoC-5000
<u>software:</u>	Shimadzu Class-VP versión 7.4

30

<u>gases:</u>	
<u>portador:</u>	helio (99,999 %)
otros gases:	nitrógeno (99,999 %)
	aire sintético (99,999 %)
	hidrógeno (generador de hidrógeno Whatman)

Columna: Rtx624 (30 m x 0,32 mm x 1,8 mm) (Restek)

35 PROGRAMA DE TEMPERATURA:

Velocidad (°C/min)	Temperatura (°C):	Tiempo (min):
-	38	4,0
40	220	1,5

40

<i>Temperatura de inyector:</i>	220 °C
<i>Temperatura de detector:</i>	220 °C
<i>Proporción de separación:</i>	100:1
<i>Velocidad:</i>	30 cm/s

El programa de inyección era tal como sigue: tras un tiempo de incubación de 10 min a 60 °C se inyectó una muestra de vapor con un volumen de 250 μ l a 70 °C en los cromatógrafos de gases.

Preparación de muestras

Soluciones comparativas: se añade 1 ml de agua destilada con 250 μ l de DMF en los viales.

Soluciones de calibración: como solución madre se pesan 100 mg de sevoflurano en frascos de vidrio de 2 ml y se completan hasta la marca con DMF.

Distintas cantidades de esta solución madre (20, 65, 110, 155 y 200 μ l) se completan respectivamente con DMF hasta 200 μ l y se introducen con 1 ml de agua destilada en viales Head Space (19,5 ml).

- 5 Solución de muestra: se añaden 50 mg del complejo de muestra a un vial Head Space (19,5 ml) con 1 ml de agua destilada y 200 μ l de DMF. Además se añade 1 ml de solución madre (preparada a partir del sobrenadante de la formación de complejo de sevoflurano con ciclodextrina tras separación del complejo precipitado) con 200 μ l de DMF a viales Head Space (19,5 ml).

Ejemplo 1

- 10 Este ejemplo describe la preparación de un complejo con α -ciclodextrina (α -CD) de sevoflurano.

En un matraz redondo se disuelven con agitación continua a temperatura ambiente 45,25 g (0,0465 mol) de α -CD en 500 ml de agua. Tras disolver completamente la α -CD se añadieron 6 ml (0,0465 mol) de sevoflurano a temperatura ambiente a la solución. Un precipitado blanco precipitó y se enfrió con agua helada hasta de 5 °C a 10 °C. A esta temperatura se agitó durante 4 h, después se almacenó el frasco durante la noche en el frigorífico. A continuación se separó por filtración el complejo de sevoflurano/ α -CD cristalino precipitado y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo.

Ejemplo 2

- 20 Este ejemplo muestra la influencia de la elección de la ciclodextrina adecuada sobre la formación del complejo. Para fines de comparación se usaron en este caso β -ciclodextrina (β -CD), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y RAMEB. Estos ejemplos comparativos no son de acuerdo con la invención.

Se prepararon respectivamente 1 ml de una solución acuosa de 4 ciclodextrinas. La concentración de las ciclodextrinas en esta solución acuosa era tal como sigue:

- 25 α -CD: 10 % en peso
 β -CD: 2 % en peso
 HP- β -CD: 10 % en peso
 RAMEB: 10 % en peso

A estas soluciones se añadió sevoflurano en la proporción molar 1:1 con respecto al contenido molar de la respectiva ciclodextrina.

En caso de HP- β -CD y RAMEB resultó una solución homogénea, no se precipitó ningún complejo.

- 30 α -CD y β -CD formaron un precipitado blanco.

En una etapa siguiente se prepararon respectivamente 100 ml de solución acuosa de α -CD (9,05 % en peso) y β -CD (1,78 % en peso). De nuevo se añadió sevoflurano en la proporción molar 1:1. La obtención posterior de precipitados blancos que han precipitado se realizó tal como se ha descrito en el ejemplo 1.

- 35 El contenido de sevoflurano del complejo precipitado se determinó mediante cromatografía de gases. Los resultados están indicados en la siguiente tabla 1.

	α -CD	β -CD
Concentración de CD (%)	9,05	1,78
Masa húmeda (g)	10,00	0,97
Masa seca (g)	6,57	0,83
Rendimiento (%)	72,6	46,6
Contenido de sevoflurano (%)	9,2	1,8
Proporción molar de sevoflurano/CD	1 : 1,8	1 : 1,8

La tabla muestra que α -CD es adecuada para una formación de un complejo con alto contenido de sevoflurano, mientras que β -CD permite sólo contenidos proporcionalmente bajos de sevoflurano en el complejo.

Ejemplo 3

En este ejemplo se variaron las condiciones de preparación para la preparación de un complejo de sevoflurano con α -CD. Los resultados están representados en la siguiente tabla 2.

	3.1	3.2	3.3	3.4
α -CD (g)	9,11	9,08	9,06	9,09
Sevoflurano (cm ³)	1,2	1,2	0,6	1,2
Proporción molar de sevoflurano/CD	1 : 1	1 : 1	1 : 2	1 : 1
Agua (cm ³)	14	100	100	40
Producto separado por filtración				
Masa húmeda (g)	17,36	10,66	6,78	19,14
Masa seca (g)	9,49	5,65	3,53	9,01
Rendimiento (%)	86,8	51,8	35,4	82,5
Contenido de sevoflurano (%)	3,5	10,0	11,3	5,7
Proporción molar de sevoflurano/CD	1 : 5,7	1 : 1,9	1 : 1,7	1 : 3,0

- 5 En el ejemplo 3.1 se usó proporcionalmente poco agua, de modo que no pudo disolverse completamente α -CD. Se distingue que el contenido de sevoflurano del complejo se reduce en estas condiciones de preparación.

El ejemplo 3.4 muestra otro ensayo con un contenido de agua bajo. Se distingue que se obtiene en este caso igualmente un alto rendimiento, sin embargo el contenido de sevoflurano del complejo con un 5,7 % en peso es más bajo que en el ejemplo 1.

- 10 Los ejemplos 2.2 y 2.3 trabajan con una proporción de agua superior. En este caso se ajusta la proporción molar de sevoflurano/ α -ciclodextrina en la solución de partida de manera distinta (1:1 en el ejemplo 3.2, 1:2 en el ejemplo 3.3). En los dos casos resulta un contenido de sevoflurano alto en el complejo. El uso de sevoflurano en exceso claro en comparación con la proporción molar en el complejo (ejemplo 2.2) aumenta el rendimiento, tal como es evidente a partir de la tabla.

15 **Ejemplo 4**

A partir de los ensayos citados anteriormente pudo determinarse que un buen rendimiento y un contenido de sevoflurano alto en el complejo se consiguen cuando se prepara una solución al 9 % de α -ciclodextrina en agua y la proporción molar de sevoflurano añadido con respecto a α -CD disuelta asciende a 1:1. La siguiente tabla 3 muestra que la preparación del complejo en estas condiciones puede reproducirse de manera fiable. En los tres ensayos se

- 20 obtuvieron resultados en gran parte iguales o comparables.

	4.1	4.2	4.3
α -CD (g)	45,25	45,25	45,25
Sevoflurano (cm ³)	6,0	6,0	6,0
Proporción molar de sevoflurano/CD	1 : 1	1 : 1	1 : 1
Agua (cm ³)	500	500	500
Producto separado por filtración			
Masa húmeda (g)	36,22	34,96	39,74
Masa seca (g)	25,07	23,36	21,22

ES 2 527 010 T3

(continuación)

	4.1	4.2	4.3
Rendimiento (%)	46,1	43,0	39,0
Contenido de agua (%)	9,38	10,95	8,93
Contenido de sevoflurano (%)	9,4	8,6	8,6
Proporción molar de sevoflurano/CD	1 : 1,8	1 : 1,9	1 : 2,0

REIVINDICACIONES

1. Complejo compuesto de α -ciclodextrina y un flurano, **caracterizado por** un contenido de flurano de al menos el 3 % en peso en el peso total del complejo.
- 5 2. Complejo según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el contenido de flurano asciende a al menos el 5 % en peso, preferentemente al menos el 7 % en peso, más preferentemente al menos el 8 % en peso, más preferentemente del 8 % al 12 % en peso.
3. Complejo según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el flurano se selecciona del grupo que está constituido por sevoflurano, enflurano, isoflurano, desflurano y metoxiflurano.
- 10 4. Complejo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** presenta un contenido de agua del 5 % al 15 % en peso, preferentemente del 7 % al 13 % en peso.
5. Complejo según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.
6. Anestésico formulado para administración oral y/o intravenosa, **caracterizado porque** presenta un complejo según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 7. Procedimiento para la preparación de un complejo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por** las siguientes etapas:
 - a. preparar una solución acuosa de la α -ciclodextrina,
 - b. añadir el flurano a la solución acuosa,
 - c. separar el complejo precipitado.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la concentración de la α -ciclodextrina en la solución acuosa preparada en la etapa a) asciende a del 5 % al 30 % en peso, preferentemente del 5 % al 20 % en peso, más preferentemente del 5 % al 15 % en peso.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizado porque** la adición del flurano en la etapa b) se realiza en una proporción molar con respecto a la α -ciclodextrina de 1:0,5 a 1:2, preferentemente de 1:0,8 a 1:1,2.
- 25 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado porque** la adición del flurano en la etapa b) se realiza a temperatura ambiente.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizado porque** tras la adición del flurano se enfría, preferentemente hasta una temperatura entre 5 °C y 10 °C.