

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 829**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2011 PCT/AU2011/000050**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO11088503**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11734245 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2525798**

54 Título: **Formulación anestésica**

30 Prioridad:

**22.09.2010 US 385318 P**

**21.01.2010 US 297249 P**

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

**18.12.2017**

73 Titular/es:

**DRAWBRIDGE PHARMACEUTICALS PTY LTD.**  
**(100.0%)**

**23 Milton Parade**  
**Malvern VIC 3144, AU**

72 Inventor/es:

**GOODCHILD, JULIET MARGUERITE;**  
**GOODCHILD, COLIN STANLEY y**  
**BOYD, BENJAMIN JAMES**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 646 829 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

Formulación anestésica

## DATOS DE PRESENTACIÓN

La presente solicitud está asociada y reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 61/297,249, presentada el 21 de enero de 2010, denominada "Formulación anestésica" y la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 61/385,318 presentada el 22 de setiembre de 2010, llamada "Formulación anestésica".

## CAMPO

La presente invención se refiere de forma general al campo de los sistemas de administración de fármacos para agentes anestésicos esteroides neuroactivos. Más particularmente, las composiciones anestésicas y sedantes se proporcionan en la forma de preparaciones hospedador/huésped que comprenden uno o más anestésicos esteroides neuroactivos particulares y una ciclodextrina particular o su forma modificada.

## ANTECEDENTES

Los detalles bibliográficos de las referencias proporcionadas en la memoria descriptiva de la materia se listan al final de la memoria descriptiva.

La referencia a cualquier técnica anterior no es ni debe tomarse como un reconocimiento o ninguna forma de sugerencia de que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común en cualquier país.

Los sistemas de administración de fármacos se dirigen a proporcionar la cantidad requerida de fármaco sistémicamente o a un sitio dirigido durante un tiempo y en condiciones suficientes para lograr el efecto deseado.

Algunos sistemas de administración de fármacos requieren materiales vehículo para mitigar las propiedades particulares indeseadas de los fármacos. Una molécula vehículo de tal tipo es una ciclodextrina que actúa como un hospedador para una molécula huésped seleccionada.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con grupos hidroxilo sobre su superficie externa y una cavidad central hueca que tiene un carácter lipofílico. Las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión con moléculas hidrófobas. La estabilidad del complejo hospedador/ huésped resultante depende de cuán fácilmente la molécula huésped ocupe la cavidad central del hospedador.

Las ciclodextrinas más comunes son las ciclodextrinas  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ - que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa unidas por  $\alpha$ -1,4 respectivamente. Las ciclodextrinas tienen una solubilidad relativamente baja en agua y solventes orgánicos y esto limita su uso en las formulaciones farmacéuticas. Para una descripción de la química general de las ciclodextrinas, puede hacerse referencia a Fromming y Szejtlic (eds), *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 1994; Atwood, Davies, MacNicol and Vogtie (Eds), *Comprehensive Supramolecular Chemistry Vol 4*, Pergamon: Oxford UK, 1996; y Thomason, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 14:1*, 1997.

La alfaxalona [Alfaxalona o 3- $\alpha$ -hidroxi-5- $\alpha$ -,pregnan-11,20-diona] es un poderoso anestésico esteroide neuroactivo actualmente utilizado en la medicina veterinaria (Child *et al.*, *British Journal of Anaesthesia 43:2-13*, 1971).

La alfaxalona fue utilizada ampliamente alrededor del mundo como un anestésico intravenoso junto con la alfadolona [Althesin; Alfathesin] en pacientes humanos hasta 1983. A pesar de que estos anestésicos tienen un alto índice terapéutico, se retiraron, no obstante, de la práctica clínica debido a las reacciones anafilactoides esporádicas, impredecibles aunque severas al aceite de ricino polietoxilado (Cremophor EL [Marca registrada]).

Actualmente, el agente anestésico más utilizado es una formulación lipídica de di-isopropil fenol (propofol). No obstante, el propofol puede contraindicarse en ciertos pacientes de riesgo debido a su efecto de disminución de la presión sanguínea, el efecto que presenta sobre la reducción del volumen minuto del corazón y a que puede afectar de forma adversa el control respiratorio. En particular, el propofol se formula en una emulsión lipídica que puede soportar el crecimiento microbiano si estuviere contaminada. La formulación no puede, de hecho, esterilizarse. Ha habido casos en los que las formulaciones de propofol contaminadas microbianamente han resultado en la infección de pacientes. Otro problema con la formulación de propofol actual es el dolor inducido después o durante la inyección intravenosa. Los intentos por reformular en una preparación a base de agua han conducido a un aumento en el dolor por inyección. No obstante, el documento US2003/0073665 divulga una formulación inyectable que comprende propofol y una sulfoalquil éter-ciclodextrina que estabiliza y compleja el excipiente que demuestra una incidencia reducida del dolor tras la inyección y que se puede esterilizar. Sin embargo, el propofol asimismo puede conducir a la depresión cardiovascular y respiratoria y tiene un índice terapéutico bajo de 5, es decir, solamente 5 veces la dosis anestésica normal puede llevar a la muerte. Además, el anestésico es incompatible con los recipientes de almacenamiento de plástico y jeringas de plástico lo que complica los equipos de administración por

jeringas frecuentemente de uso estándar para la anestesia y sedación intravenosa. El fármaco también puede causar hiperlipidemia y puede inducir toxicidad cuando se lo utiliza en una dosis mayor mediante infusión. Esto es particularmente problemático en el escenario de cuidados intensivos.

- 5 El anestésico esteroide neuroactivo tiene el potencial de ser más eficaz con menos efectos secundarios que el propofol.

Por tanto, existe una necesidad de desarrollar una formulación adecuada para permitir el uso de un agente anestésico esteroide neuroactivo en los sujetos.

10

## SUMARIO

15 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto exija lo contrario, se comprenderá que la palabra "comprenden" o sus variaciones, tales como "comprende" o "que comprende" implican la inclusión de un elemento indicado o número entero o etapa del método o grupo de elementos o números enteros o etapas del método pero no la exclusión de ningún otro elemento o número entero o etapa del método o grupo de elementos o números enteros o etapas del método.

20 La presente invención pertenece al campo general de formulaciones complejas hospedador/huésped que comprenden un anestésico esteroide neuroactivo y una ciclodextrina o su forma modificada para el uso en la inducción de la anestesia o sedación en sujetos mamíferos. Generalmente, el anestésico esteroide neuroactivo es moderadamente soluble. La formulación compleja hospedador/huésped es, por consiguiente, un sistema de administración de fármaco para un anestésico esteroide neuroactivo. Una ciclodextrina puede ser una  $\beta$ -ciclodextrina polianiónica modificada y un anestésico esteroide neuroactivo puede ser alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona), ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahydrodeoxicorticosterona y su derivado, forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable. Otras ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas  $\gamma$  y  $\alpha$  o sus formas modificadas así como sus sales. El término "derivado" incluye derivados deuterados del anestésico esteroide neuroactivo. Los derivados deuterados se contemplan por su uso como medicamentos mejorados. Uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por deuterio. Las formas modificadas de las ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas metiladas, hidroxialquiladas, ramificadas, alquiladas, aciladas y aniónicas. El término "alquiladas" incluye un derivado de alquil éter así como una ciclodextrina alquil éter-alquil éter. El agente "alfadolona" incluye su sal, acetato de alfadolona. Las referencias a la ciclodextrina o a su forma modificada incluye sus sales (por ejemplo, una sal de sodio).

35 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición anestésica o sedante que comprende un anestésico esteroide neuroactivo con una ciclodextrina, donde el anestésico esteroide neuroactivo se selecciona de la lista que consiste en alfaxalona, alfadolona y acetato de alfadolona o su sal y donde la ciclodextrina es (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o su derivado de alquil éter y donde la proporción molar del anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:6.

40

La formulación anestésica o sedante de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas muestra características tales como el hecho de ser esterilizable, de causar una incidencia reducida de dolor por inyección, de que presenta un índice terapéutico mayor con relación al propofol (incluido un índice terapéutico mayor que 5), que puede almacenarse en un recipiente de plástico y que produce una rápida inducción de la anestesia a niveles quirúrgicos con un tiempo de despertar similar o más rápido que el propofol o Althesin (alfaxalona y alfadolona).

45

Por tanto, en la presente se describe una composición anestésica o sedante que comprende un anestésico esteroide neuroactivo y una ciclodextrina o su forma modificada donde el anestésico y la ciclodextrina se formulan para proporcionar una composición anestésica que muestra una propiedad que se selecciona de ser esterilizable, mostrar un dolor mínimo en la inyección intravenosa, tener un índice terapéutico mayor que 5 y ser almacenable en recipientes de plástico. Una formulación puede presentar una, dos, tres o todas estas cuatro propiedades.

50

Asimismo se describe en la presente una composición hospedador/huésped de administración anestésica o sedante que comprende un hospedador de ciclodextrina o su forma modificada con un huésped de fármaco anestésico esteroide neuroactivo, donde la composición hospedador/huésped se formula para ser esterilizable, administrarse mediante inyección intravenosa con un dolor mínimo y para mostrar un índice terapéutico mayor que 5. La formulación también puede almacenarse en un recipiente de plástico.

55

60 Los anestésicos esteroides neuroactivos incluyen alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona), ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahydrodeoxicorticosterona y sus derivados, formas de sal o profármaco farmacéuticamente aceptables y pueden ser formulados con una ciclodextrina o su forma modificada.

60

65 Una composición anestésica o sedante adicional divulgada en la presente comprende un anestésico esteroide neuroactivo que se selecciona de alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona),

ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahydrodeoxicorticosterona y sus derivados, formas de sal o profármaco farmacológicamente aceptables formulados con una ciclodextrina o su forma modificada donde la composición muestra una propiedad que se selecciona de ser esterilizable, mostrar un dolor mínimo en la inyección intravenosa, tener un índice terapéutico mayor que 5 y poder almacenarse en recipientes de plástico.

La ciclodextrina útil en la práctica de la presente invención es una (7) sulfobutil-éter- $\beta$ -ciclodextrina. Este compuesto puede prepararse como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5,376,645. Otra ciclodextrina útil es un derivado de alquil éter que incluye sulfoalquil-éter-alquil-éter-ciclodextrina. Otros derivados de ciclodextrina pueden ser formas metiladas, hidroxialquiladas, ramificadas, aciladas y aniónicas. La formulación anestésica de la presente invención permite la administración inyectable a individuos mamíferos y en particular a pacientes humanos.

Otra composición anestésica o sedante divulgada en la presente comprende un esteroide neuroactivo que se selecciona de alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona), ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahydrodeoxicorticosterona y sus derivados, formas de sal o profármaco farmacológicamente aceptables formulados con una sulfoalquil-éter-ciclodextrina o su forma modificada para generar una composición esterilizable con un índice terapéutico mayor que 5.

En una realización, la composición descrita en las reivindicaciones adjuntas también es almacenable en un recipiente de plástico.

La formulación puede comprender un tampón para mantener el pH dentro de un intervalo de aproximadamente pH 5,5 a pH 8. De forma alternativa, la formulación puede no ser tamponada donde el pH de la formulación puede ser de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 9,5. La formulación puede comprender además un conservante, un agente antimicrobiano y/o un agente que reduce la toxicidad. Además, para mejorar la solubilidad y/o estabilidad puede incluirse un copolímero. Los ejemplos de copolímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) y carboximetilcelulosa (CMC).

La presente invención contempla además una cantidad eficaz como anestésico de un anestésico esteroide neuroactivo formulado con una ciclodextrina tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para el uso en la inducción o mantenimiento de la anestesia o sedación en un sujeto, donde dicha composición es para la administración por infusión o bolo intermitente.

Asimismo se describe en la presente un método para inducir o mantener mediante la administración por infusión o bolo intermitente, la anestesia o sedación en un individuo, el método comprende administrar una cantidad anestésicamente eficaz de un anestésico esteroide neuroactivo que se selecciona de alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona), ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahydrodeoxicorticosterona y sus derivados, formas de sales o profármacos farmacológicamente aceptables, formulados con una ciclodextrina o su forma modificada durante un tiempo y en condiciones suficientes para inducir la anestesia o sedación, donde la formulación anestésica o sedante muestra una propiedad que se selecciona de ser esterilizable, mostrar un dolor mínimo en la inyección intravenosa y tener un índice terapéutico mayor que 5.

En una realización, la formulación también es almacenable en un recipiente de plástico.

La proporción molar del anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:6, más particularmente de 1:1 a 1:4, aún más particularmente de 1:1 a 1:3 y aún más particularmente 1:2.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para inducir o mantener mediante administración por infusión o bolo intermitente la anestesia o sedación o ambas en los sujetos.

Una formulación se puede envasar para la venta con un conjunto de instrucciones. Las instrucciones pueden incluir un protocolo de manejo del paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un anestésico esteroide neuroactivo formulado con la ciclodextrina durante un tiempo y en condiciones suficientes para inducir la anestesia.

El uso de un anestésico esteroide neuroactivo y una ciclodextrina o forma modificada.

Asimismo se describe en la presente el uso de un anestésico esteroide neuroactivo y una ciclodextrina o su forma modificada, en la fabricación de un medicamento para inducir la anestesia en un individuo.

Asimismo se describen en la presente los kits que comprenden en forma compartimental el anestésico esteroide neuroactivo en un primer compartimiento y la ciclodextrina en un segundo compartimiento y opcionalmente excipientes y/o copolímeros en un tercer u otro compartimiento. El kit puede encontrarse en la forma de una jeringa modificada.

Las formas marcadas de los anestésicos esteroides neuroactivos son también útiles para el control y seguimiento de los anestésicos durante la sedación o anestesia. Por tanto, los kits y aparatos se describen en la presente para

asistir en el control de los anestésicos esteroideos neuroactivos marcados. Los derivados marcados incluyen los deuterados, tritios y otros agentes marcados.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 Las figuras 1a a 1f son representaciones gráficas de los experimentos en ratas Wistar a las que se les implantó catéteres intravenosos en la vena yugular interna con el anestésico halotano y a las que después se les proporcionó propofol (a,b), Althesin [alfaxalona y acetato de alfadolona] (c,d) o Phaxan<sub>CD</sub> [alfaxalona en una proporción de complejación molar 1:2 con (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina] (e,f).

10 La figura 2 es una representación gráfica de la dosis letal de las preparaciones de alfaxalona [Phaxan<sub>CD</sub> y Althesin en ratas].

15 La figura 3 es una representación gráfica de una traza de regresión para la dosis letal de una preparación de Althesin en ratas.

La figura 4 es una representación gráfica del tiempo de sueño de las ratas mediante el uso de dosis repetidas de Phaxan<sub>CD</sub> (alfaxalona en una proporción de complejación molar 1:2 con (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina).

20 La figura 5 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo del reflejo de reacomodamiento en ratas con el uso de pregnanolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

25 La figura 6 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo a los pellizcos en la cola en ratas con el uso de pregnanolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

La figura 7 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo de la prueba Rotarod en ratas con el uso de pregnanolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

30 La figura 8 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo del reflejo de reacomodamiento en ratas con el uso de alfadolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

La figura 9 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo a los pellizcos en la cola en ratas con el uso de alfadolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

35 La figura 10 es una representación gráfica de las curvas de respuesta/tiempo de la prueba Rotarod en ratas con el uso de alfadolona en una (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

La figura 11 es una representación gráfica del cambio porcentual en la presión sanguínea sistólica media en ratas después de la inyección con propofol, Althesin o Phaxan<sub>CD</sub>.

40 La figura 12 es una representación gráfica del cambio porcentual en la presión sanguínea diastólica media en ratas después de la inyección con propofol, Althesin o Phaxan<sub>CD</sub>.

45 La referencia a "Phaxan<sub>CD</sub>" significa una preparación de alfaxalona con (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 La presente invención pertenece al campo general de los sistemas de administración de fármacos para un anestésico esteroideo neuroactivo. Generalmente, el anestésico esteroideo neuroactivo es moderadamente soluble en agua. El sistema de administración de fármaco comprende un vehículo hospedador en la forma de una ciclodextrina o su forma modificada. La referencia a la "ciclodextrina" incluye una ciclodextrina α-, β- o γ- o su forma modificada o derivada. La referencia a la "ciclodextrina" asimismo incluye una sulfoalquil-éter-dextrina, como (7) sulfobutil-éter-β-ciclodextrina o su derivado de alquil-éter como una sulfobutil-éter-alquil-éter-ciclodextrina. Los derivados de las ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas metiladas, hidroxialquiladas, ramificadas, alquiladas, aciladas y aniónicas.

55 El término "alquiladas" incluye un derivado de alquil éter tal como una alquil éter-alquil éter ciclodextrina. Las ciclodextrinas particulares se muestran en la tabla 7 [Uekama *et al.*, *Chem. Rev.* 98: 2045-2076, 1998] e incluyen β-ciclodextrina sulfobutil éteres, etil éteres, β-ciclodextrina sulfobutil éteres (fijos), γ-ciclodextrina sulfobutil éteres y α-ciclodextrina sulfobutil éteres y sus sales (por ejemplo, sales de sodio).

60 El sistema de administración de fármacos descrito en la presente permite administrar un anestésico esteroideo neuroactivo a un individuo en una forma esterilizada. Además, la administración en sí es con menos dolor en comparación con la administración intravenosa de propofol. La formulación de la presente invención además tiene un índice terapéutico mayor que 5 (lo que significa que la administración de más de 5 veces de la dosis anestésica puede conducir a la muerte del animal de prueba). El término "mayor que 5" significa que un índice terapéutico entre 65 5 y 200 que incluye 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 y 200 así

como enteros o fracciones intermedias. La formulación de la presente invención también es almacenable en un recipiente de plástico y es compatible para su uso en aparatos de administración de plástico.

Por consiguiente, se describe en la presente una composición hospedador/huésped de administración anestésica o sedante que comprende un hospedador de ciclodextrina o su forma modificada con un huésped de fármaco anestésico esteroide neuroactivo, donde la composición hospedador/huésped se formula para ser esterilizable, administrarse mediante inyección intravenosa con un dolor mínimo y para mostrar un índice terapéutico mayor que 5. La formulación también puede almacenarse en un recipiente de plástico. La formulación puede mostrar una, dos, tres o todas estas cuatro propiedades.

El término "dolor reducido" significa en comparación con una formulación que comprende propofol como referencia.

La formulación es útil para inducir la anestesia o sedación en individuos mamíferos y en individuos humanos particulares.

Los esteroides neuroactivos incluyen alfaxalona, alfadolona, acebrocol, alopregnanolona, eltanolona (pregnanolona), ganaxolona, hidroxidiona, minaxolona, Org20599, Org21465 y tetrahidrodeoxicorticosterona y sus derivados, formas de sal o profármacos farmacológicamente aceptables.

Un ejemplo de una sal farmacológicamente aceptable es acetato de alfadolona. Un ejemplo de un derivado de un anestésico esteroide neuroactivo es un derivado deuterado. Una ciclodextrina "modificada" incluye un derivado de una ciclodextrina.

Puede hacerse referencia a la composición de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas como una formulación, una composición hospedador/huésped, un sistema de administración de fármaco, un medicamento, un anestésico o sedante así como más descriptivamente como una formulación anestésica o formulación sedante.

La presente invención se extiende a mezclas de dos o más fármacos anestésicos esteroides neuroactivos como una composición tal como se define en las reivindicaciones adjuntas que comprende alfaxalona y alfadolona y/o acetato de alfadolona o sus sales.

Un "derivado farmacológicamente aceptable" es un derivado que aún induce la anestesia mientras que no aumenta los efectos secundarios adversos. El término "derivado" incluye derivados deuterados donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio. Esto puede llevar a una eficacia superior. Además, los agentes anestésicos pueden estar individuos a alquilación, alcoxilación, acetilación y/o fosforilación para generar otros derivados. Otros tipos de derivados incluyen deuterados o trititados u otras formas marcadas útiles para controlar y seguir al anestésico en el cuerpo. Los términos "derivado" y "forma modificada" se utilizan de forma intercambiable en la presente. Las sales de alfadolona incluyen acetato de alfadolona. La referencia a los profármacos incluye profármacos transportados.

Una ciclodextrina  $\beta$  o su forma modificada como, a modo no taxativo, una sulfoalquil-éter-dextrina, es una ciclodextrina. Una sulfoalquil-éter-dextrina es la (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina. Los derivados de alquil éter incluyen una sulfoalquil éter-alquil éter ciclodextrina. Un ejemplo de un derivado de alquil éter es una sulfoalquil-éter-alquil-éter-ciclodextrina. Otras ciclodextrinas se enumeran en la tabla 7 e incluyen los derivados metilados, hidroxialquilados, alquilados, ramificados, acilados y aniónicos.

Un ejemplo de una sulfoalquil-éter-dextrina es la (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina. De las propiedades mostradas, en una realización particular, la formulación de las reivindicaciones adjuntas muestra dos o más, tres o más o todas las propiedades. Estas propiedades incluyen imitar una rápida inducción de anestesia a niveles quirúrgicos con un tiempo de despertar similar o más rápido en comparación con el propofol.

La formulación entre el esteroide neuroactivo y la ciclodextrina tal como se define en las reivindicaciones adjuntas presenta una proporción molar de 1:1 a 1:6 (esteroide neuroactivo:ciclodextrina), más particularmente aproximadamente 1:1 a 1:4, aún más particularmente aproximadamente 1:1 a 1:3 y aún más particularmente aproximadamente 1:2. El intervalo de 1:1 a 1:6 incluye 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4, 1:3,5, 1:3,6, 1:3,7, 1:3,8, 1:3,9, 1:4, 1:4,1, 1:4,2, 1:4,3; 1:4,4, 1:4,5, 1:4,6, 1:4,7, 1:4,8, 1:4,9, 1:5, 1:5,1, 1:5,2, 1:5,3, 1:5,4, 1:5,5, 1:5,6, 1:5,7, 1:5,8, 1:5,9 y 1:6.

La (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina puede comprender menos de 100ppm de un fosfato y tener una absorción menor que 0,5AU debido a una enzima de degradación de fármacos, como se determina por espectrofotometría UV/v a una longitud de onda de 245nm a 270nm para una solución acuosa que contiene 300mg de la dextrina por ml de solución en una célula que tiene 1cm de longitud de trayectoria.

La composición anestésica de la presente invención puede en una realización comprender un tampón como un tampón de fosfato o tris o fosfato de citrato para mantener el pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente pH 8.

5 Esto incluye valores de pH de 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 y 8. De forma alternativa, la composición no comprende un tampón y el pH es de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 9,5 tal como pH 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 o 9,5.

10 En un aspecto adicional, las formulaciones de la presente invención incluyen además uno o más agentes como excipientes y/o conservantes, retardantes microbianos. Pueden incluirse otros agentes para reducir la toxicidad. Los agentes incluyen, por ejemplo, EDTA, alcohol bencílico, bisulfitos, monogliceril éster de ácido láurico (Monolaurina), ácido cáprico y/o sus sales alcalinas solubles o su monogliceril éster (Monocaprina), edetato y ácido cáprico y/o sus sales alcalinas solubles o su monogliceril éster (Monocaprina) y edetato. La formulación puede contener además uno o más copolímeros para ayudar en la solubilidad o estabilidad del agente anestésico. Los ejemplos de copolímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) y carboximetilcelulosa (CMC).

15  
20 Convenientemente, el anestésico esteroide neuroactivo se proporciona a una concentración de aproximadamente 0,5 a 100 mg/ml en una suspensión salina que comprende la ciclodextrina. Tal concentración incluye 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 y 100mg/ml del fármaco. Como se indica anteriormente, la composición se formula de forma tal que la proporción molar de esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina sea de 1:1 a 1:6, particularmente de aproximadamente 1:1 a 1:4, aún más particularmente de aproximadamente 1:1 a 1:3 y más particularmente aproximadamente 1:2.

25 La referencia a cualquier esteroide neuroactivo o sus sales incluye una mezcla racémica de enantiómeros de cada anestésico así como un único enantiómero del agente.

30 El esteroide neuroactivo se selecciona de la lista que consiste en alfaxalona, alfadolona y acetato de alfadolona. En una realización, la alfaxalona se encuentra en la formulación a una concentración de 1 a 100mg/ml tal como 10mg/ml. En otra realización, la alfadolona o acetato de alfadolona se encuentra presente a 0,5 a 50mg/ml tal como 3 mg/ml.

35 Las formulaciones descritas en la presente son para la administración *in vivo*, lo que significa que el anestésico esteroide neuroactivo es para la administración de forma intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intratecal, intramuscular, intravitreal, transdérmica, por supositorio (rectal), pesario (vaginal), inhalación, de forma intranasal y similares. Más eficazmente, la formulación es una formulación intravenosa (iv).

40 Un anestésico esteroide neuroactivo puede utilizarse solo o en combinación con otro anestésico o sedante u otro agente activo. En una realización, la alfaxalona se utiliza con alfadolona o su sal, acetato de alfadolona. Por tanto, la referencia a "alfadolona" incluye acetato de alfadolona. La composición puede comprender, por tanto, alfaxalona o alfadolona sola o una combinación de alfaxalona y alfadolona o cualquiera de sus sales.

45 Por tanto, en una realización particular, la presente invención proporciona una composición que comprende alfaxalona o su sal y/o alfadolona o su sal formulada con (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina donde la proporción molar de alfaxalona y/o alfadolona con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:6. Puede hacerse referencia de forma conveniente a *Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Eaton, USA, 1990* y *Rowe's Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009* para los métodos de formulación y reactivos.

50 La referencia a "(7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina" incluye sus derivados metilados, hidroxialquilados, ramificados, alquilados, acilados y aniónicos como una sulfobutil éter-alquil éter  $\beta$ -ciclodextrina. Otros derivados incluyen  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutil éteres, éteres de etilo,  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutil éteres (fijo),  $\gamma$ -ciclodextrina sulfobutil éteres y  $\alpha$ -ciclodextrina sulfobutil éteres y sus sales (por ejemplo, sales de sodio).

55 Como se indica anteriormente, un individuo particular es un individuo humano.

60 La formulación anestésica puede envasarse para la venta con un conjunto de instrucciones para su uso. El uso incluye un protocolo de manejo del paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un anestésico esteroide neuroactivo seleccionado de alfaxalona, alfadolona y sus sales formuladas con (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, durante un tiempo y en condiciones suficientes para inducir la anestesia.

65 En términos de una cantidad anestésicamente eficaz, esta generalmente es de aproximadamente 0,25mg/kg a aproximadamente mg/kg de peso corporal. La cantidad sedante eficaz se proporciona en forma similar o en cantidades inferiores e incluye de aproximadamente 0,05mg/kg a aproximadamente 10mg/kg de peso corporal.

5 En la presente se divulga un kit que puede encontrarse en cualquier forma que incluye una jeringa o jeringa modificada. El kit puede comprender alfaxalona y/o alfadolona u otro anestésico esteroide neuroactivo o sus derivados, formas de sales o profármacos en uno o más compartimientos y una sulfoalquil éter dextrina en un compartimiento adicional así como excipientes en compartimientos subsiguientes. Los contenidos de los compartimientos pueden mezclarse antes de su uso.

10 En una realización particular, la presente invención proporciona una formulación que comprende alfaxalona y/o alfadolona o sus sales en complejo con (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina, para el uso en la inducción o mantenimiento de la anestesia o sedación en un sujeto humano, donde dicha formulación es para la administración por infusión o bolo intermitente.

15 Las formas anestésicas pueden marcarse como formas deuteradas o tritadas o mediante otras marcas para facilitar el control y seguimiento de los anestésicos en el cuerpo. Se divulgan kits y aparatos que se pueden utilizar para controlar los anestésicos esteroides neuroactivos marcados.

20 Mientras que la presente invención se refiere particularmente a formulaciones anestésicas para su uso en humanos, las formulaciones también pueden utilizarse en animales como para ensayos clínicos o uso veterinario. Los animales no humanos contemplados en la presente incluyen ratas, ratones, caballos, hámsters, ovejas, cerdos, perros, gatos, caballos, vacas, cabras, camellos y primates no humanos.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición anestésica o sedante que comprende un anestésico esteroide neuroactivo y una ciclodextrina donde la composición tiene las siguientes propiedades:

- (i) el esteroide neuroactivo y la ciclodextrina se formulan en una proporción molar de 1:1 a 1:6;
- 25 (ii) el esteroide neuroactivo se selecciona de alfaxalona, alfadolona y su sal;
- (iii) la ciclodextrina se selecciona entre (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o su derivado de alquil éter;
- (iv) el tampón se encuentra presente de forma opcional y cuando se encuentra presente el pH de la formulación es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 8,0 y en la ausencia de un tampón, el pH es de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 9,5;
- 30 (v) la formulación es esterilizable;
- (vi) la inyección intravenosa de la formulación produce menos dolor que la de una formulación de propofol;
- (vii) el índice terapéutico de la formulación es mayor que 5;
- (viii) la formulación puede almacenarse en un recipiente de plástico; y
- 35 (ix) la formulación puede además iniciar una rápida inducción de anestesia a niveles quirúrgicos con tiempo de despertar similar o más rápido en comparación con el propofol.

40 En una realización particular, se proporciona una formulación anestésica o sedante que comprende (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o su derivado de alquil éter, tal como un derivado de sulfoalquil éter o sulfoalquil éter-alquil éter, un anestésico esteroide neuroactivo seleccionado entre alfaxalona y alfadolona y uno o más copolímeros tales como HPMC, PVP y/o CMC.

En una realización particular, el anestésico esteroide neuroactivo es alfaxalona o alfadolona y se formula con (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina.

45 En la presente se divulga un método para formular una composición anestésica o sedante, el método genera una composición hospedador/huésped que comprende una ciclodextrina y un esteroide neuroactivo. Un ejemplo de una ciclodextrina es sulfoalquil éter o sulfoalquil éter-alquil éter dextrina como (7) sulfobutil ya sea  $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil éter-alquil éter  $\beta$ -ciclodextrina. Otras ciclodextrinas incluyen  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutil éter-etil éter,  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutil éteres (fijo),  $\gamma$ -ciclodextrina sulfobutil éter,  $\alpha$ -ciclodextrina sulfobutil éter y sus sales de sodio.

50 Las composiciones, métodos y usos descritos en la presente se describen adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Cuando se formula un anestésico esteroide neuroactivo con una ciclodextrina, se hace referencia a este como un "anestésico esteroide neuroactivo<sub>CD</sub>". Un ejemplo es Phaxan<sub>CD</sub>, que comprende alfaxalona formulada con una ciclodextrina que en este caso es (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina. Otros ejemplos incluyen pregnanolona<sub>CD</sub> y alfadolona<sub>CD</sub>.

55

EJEMPLO 1

Efectos anestésicos de la alfaxalona en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina al 30% en p/v

5 La alfaxalona se formuló como 6ml de un líquido incoloro claro que contiene:

- Alfaxalona 60mg (10mg/ml);
- (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina 1800mg;
- Solución salina (0,9% p/v) 6ml.

10 Esta es una proporción de complejación molar de alfaxalona con respecto a la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina de 1:4.6. Las ratas Wistar macho (peso [p] 270 a 315g) con catéteres intravenosos en la vena yugular interna se colocaron en un retardador Perspex y se les dio las inyecciones con las observaciones adjuntas tras la liberación del retardador mostrado en la tabla 1.

15

TABLA 1  
Efectos de la formulación de alfaxalona en las ratas Wistar

TIEMPO MINUTOS	PRC447	PRC 446	PRC 468	PRC 461	PRC 448	PRC 469	PRC 455
	C 5	C 10	C 15	C 20	C 20	C 25	C 100
0	s					S	TP-
1	s					S	TP-
2	s	s	S	RR-	TP-	RR-	TP-
3	s	s	S	TP-	TP-	RR-	TP-
4	s	RR-	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
5	REC	RR-	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
6		RR-	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
7		RR+	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
8		s	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
9		s	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
10		s	RR-	TP-	TP-	RR-	TP-
11		s	RR-	TP-	TP+	RR+	TP-
12		s	RR+	TP+	RR-	RR+	TP-
13		s	S	RR-	RR-	RR+	TP-
14		s	S	RR-	S	RR+	TP-

20 EXPLICACIÓN DE LOS SIGNOS

S	sedado
RR+	reflejo de acomodamiento recuperado
RR-	reflejo de acomodamiento perdido
TP+	respuesta al pellizco en la cola normal
TP -	respuesta al pellizco en la cola mínima o nula
REC	recuperado
	sin sedación
C = formulación de ciclodextrina [5, 10, 15, 20, 25 y 100 mg/kg]	

25 Las ratas a las que se les proporcionó 25 y 100 mg/kg de peso corporal se recuperaron a los 60 minutos; no murieron o sufrieron ningún efecto adverso con estas dosis. En estos experimentos puede observarse que la inyección intravenosa de alfaxalona 10mg/ml disuelta en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina causó la pérdida de la consciencia a dosis superiores a los 10mg/kg y hubo un efecto anestésico relacionado con la dosis con un amplio margen de seguridad; las ratas que recibieron 25 y 100 mg/kg de peso corporal (dos veces y diez veces la dosis anestésica) no fallecieron lo que indicó un amplio margen de seguridad para la preparación. Esto es claramente diferente de una formulación de alfaxalona en hidroxipropil β-ciclodextrina. Tal preparación (AlfaxanCD-RTU)

preparada por Jurox Pty, Newcastle NSW, Australia tiene una LD<sub>50</sub> publicada, la dosis de alfaxalona que causa la muerte en el 50% de las ratas cuando se administra intravenosamente, es de 19mg/kg de peso corporal, una cifra muy significativamente por debajo de la mostrada aquí para la alfaxalona formulada en sulfobutil éter β-ciclodextrina [Alfaxan CD-RTU Material safety Data Sheet; Jurox Pty, Newcastle NSW Australia].

5

## EJEMPLO 2

Farmacocinética en ratas

10 Dos grupos de diez ratas con catéter intravenoso en la vena yugular interna y catéter intraarterial carotídeo implantados recibieron inyecciones intravenosas en bolo mediante la vena yugular de 10mg/kg de peso corporal de una formulación de (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina de alfaxalona (n=10 ratas) o una mezcla de alfaxalona y alfadolona en CremophorEL (un aceite de ricino polietoxilado), 1,1 ml/kg (n=10 ratas). La sangre extraída de la

15 arteria carótida o de la cola en varios intervalos de tiempo después de esta inyección se analizó para detectar los niveles en sangre de alfaxalona. Estos se adecuan a un modelo farmacocinético de tres compartimientos y se calcula la media ± sem para los parámetros clave para ambas preparaciones de anestésicos esteroides.

Se espera que no haya una diferencia significativa entre los parámetros farmacocinéticos calculados para la formulación de (7) sulfobutil éter-β-ciclodextrina y la formulación Althesin (marca registrada). Esto indicaría que se espera que la nueva formulación se comporte en una forma similar a la forma en la que Althesin (marca registrada) se ha comportado en el pasado, particularmente con respecto a las dosis necesarias para la anestesia y la sedación y también la velocidad de recuperación. La tabla de muestra de los niveles sanguíneos que pueden esperarse de estos experimentos aparece en la tabla 2.

25

TABLA 2

Variable	Unidades	
Duración de la anestesia	Minutos	35,0 [9,0]
AUC	Min*mg/L	58,6 [11,7]
t <sub>1/2(elim)</sub>	Min	38,2 [5,6]
Cl <sub>T</sub>	mL/min/kg	38,0 [8,2]
V <sub>c</sub>	L/kg	0,5 [0,3]
V <sub>dss</sub>	L/kg	1,8 [0,6]

## EJEMPLO 3

30 Efectos anestésicos de la alfaxalona en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina en comparación con la alfaxalona como Althesin (marca registrada) y propofol

A las ratas Wistar macho (peso 150 a 220 g) se les implantó catéteres intravenosos en la vena yugular interna con anestesia de halotano. Veinte horas después cada rata recibió una inyección intravenosa en un intervalo de dosis de: propofol (10 mg/ml en emulsión Intralipid al 10% p/v; Diprivan [marca registrada]); Althesin [marca registrada] (9mg/ml de alfaxalona más acetato de alfadolona 3 mg/ml en CremophorEL al 20% p/v); o Phaxan<sub>CD</sub> (10mg/ml de alfaxalona en una proporción de complejación molar 1:2 con Captisol (marca registrada) - (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina). Se evaluó lo siguiente en intervalos de tiempo regulares después de la inyección intravenosa:

- 40 1. reflejo de reacomodamiento: valor: 1 normal; 2 lento; 3 algún intento; 4 ninguno; esta fue una medida del comienzo y duración de la inconsciencia;
2. respuesta a pellizcos en la cola: valor: 1 normal; 2 débil; 3 sólo presente; 4 ninguna; esta fue una medida del comienzo y duración de la anestesia quirúrgica; y
- 45 3. tiempo en que la rata fue capaz de caminar en el rotarod (cilindro giratorio) medido en segundos: el tiempo de ejecución normal máximo es de 120 segundos en las ratas sin sedar, llegar a este valor fue una medida del tiempo que tomó lograr la recuperación total de los efectos de sedación de las inyecciones anestésicas.

Los resultados de los grupos de las diez ratas tratadas con el mismo anestésico y la misma dosis se combinaron a los efectos estadísticos. Se consideró que las ratas que alcanzaron un valor de 4 para la pérdida del reflejo de reacomodamiento habían perdido la consciencia y se consideró que aquellas que tuvieron un valor de 4 para la pérdida de la respuesta al pellizco en la cola habían sido anestesiadas quirúrgicamente. La cantidad de ratas en cada grupo de 10 animales tratados de forma similar que tuvieron un valor de 4 se sometieron a un análisis de regresión mediante el uso de *SPSS Statistics 18* para producir las gráficas del valor de regresión contra la dosis logarítmica (traza de regresión) y también para calcular la dosis estimada que causó la anestesia en un 50 y un 95% de los individuos (AD<sub>50</sub> y AD<sub>95</sub>, respectivamente) para la inconsciencia (medidas del reflejo de reacomodamiento) y anestesia quirúrgica (respuestas a pellizcos en la cola). El número de caminatas en el rotarod también se graficó para cada dosis y tratamiento. Esto se utilizó como una medida de recuperación completa. Los resultados se muestran en las figuras 1a a 1f, desempeño en el rotarod para cada anestésico, n = 10 ratas por dosis.

55

La tabla 3 a continuación resume los resultados de esta serie de experimentos. Puede observarse que Phaxan<sub>CD</sub> es equipotente con Althesin (marca registrada) en la provocación de la inconsciencia y la anestesia quirúrgica y ambos son más poderosos que el propofol a este respecto. La recuperación de la inconsciencia causada por Phaxan<sub>CD</sub> es tan rápida como con el propofol. No obstante, la recuperación de Phaxan<sub>CD</sub> es un poco más lenta que el propofol pero más rápida que Althesin (marca registrada) si la profundidad de la anestesia se toma a un nivel quirúrgico. Los experimentos de control revelaron que los vehículos proporcionados solos intravenosamente, CremophorEL al 20%, Intralipid al 10% y Captisol al 13% no produjeron efectos sedantes o anestésicos.

TABLA 3

	Althesin (marca registrada )	Phaxan <sub>CD</sub>	propofol	
<b>dosis mínima que hizo que la totalidad de las 10 ratas perdiera el reflejo de reacomodamiento mg/kg</b>	5	5	10	
<b>Dosis ED<sub>50</sub> para la pérdida del reflejo de reacomodamiento mg/kg</b>	2,95	2,79	4,63	
<b>Dosis ED<sub>95</sub> para la pérdida del reflejo de reacomodamiento mg/kg</b>	4,39	4,26	8,4	
<b>dosis mínima que hizo que la totalidad de las 10 ratas perdiera el reflejo de respuesta a los pellizcos en la cola mg/kg</b>	15	15	15	
<b>Dosis ED<sub>50</sub> para la pérdida del reflejo de respuesta a los pellizcos en la cola mg/kg</b>	6,46	6,56	8,4	
<b>Dosis ED<sub>95</sub> para la pérdida del reflejo de respuesta a los pellizcos en la cola mg/kg</b>	14,09	8,56	14,46	
				ANOVA con Tukey post hoc
duración de la pérdida del reflejo de reacomodamiento a dosis que hicieron que la totalidad de las 10 ratas perdiera el reflejo de reacomodamiento (minutos) <b>media =</b>	3,6	1,9	2,5	ANOVA no significativo, p = 0,0527
<b>SD =</b>	2,18	0,84	1,15	
duración de la pérdida de la respuesta a pellizcos en la cola a dosis que hicieron que la totalidad de las 10 ratas perdiera la respuesta a pellizcos en la cola (minutos) <b>media =</b>	13,45	4,65	4,05	Althesin contra Phaxan <sub>CD</sub> *** P<0,001; Althesin contra propofol *** P<0,001; Phaxan <sub>CD</sub> contra propofol ns P>0,05
<b>SD =</b>	3,9	2,55	1,28	
Tiempo (minutos) para la recuperación total (completa) de la actuación en el rotarod después de la dosis anestésica mínima (perdido RR) <b>media =</b>	19,9	17	16	Althesin contra Phaxan <sub>CD</sub> *** P<0,001; Althesin contra propofol *** P<0,001; Phaxan <sub>CD</sub> contra propofol ns P>0,05
<b>SD =</b>	3,93	2,16	1,89	
Tiempo (minutos) para la recuperación total (completa) de la actuación en el rotarod after minimum surgical anaesthetic dose (lost tail pinch) <b>mean =</b>	39	32,5	23,1	Althesin contra Phaxan <sub>CD</sub> *** P<0.001; Althesin vs propofol *** P<0.001; Phaxan <sub>CD</sub> vs propofol *** P<0.001
<b>SD =</b>	3.16	3.54	3.25	

De este conjunto de experimentos puede concluirse que:

- El Phaxan<sub>CD</sub> es un anestésico intravenoso eficaz que provoca un comienzo rápido de la anestesia general después de la inyección intravenosa.
- Es equipotente con Althesin y dos veces más poderoso que el propofol.

EJEMPLO 4

Descubrimiento de dosis letal para las preparaciones anestésicas de alfaxalona

Esta serie de experimentos se llevó a cabo para determinar las dosis LD<sub>50</sub> y LD<sub>95</sub> para la alfaxalona formulada en CremophorEL [Althesin (marca registrada)] y (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina (Phaxan<sub>CD</sub>); es decir, las dosis de alfaxalona en Captisol (marca registrada) que provocaron la muerte de un 50% y un 95% de los sujetos. A las ratas Wistar macho (peso 150 a 220 g) se les implantó catéteres intravenosos en la vena yugular interna con anestesia de halotano. Veinticuatro horas después cada rata recibió una inyección intravenosa en un intervalo de dosis de: Althesin (marca registrada) (9mg/ml de alfaxalona más 3 mg/ml de acetato de alfadolona en CremophorEL al 20%);

o Phaxan<sub>CD</sub> (10mg/ml de alfaxalona en una proporción de complejación molar 1:2 molar con Captisol (marca registrada) - (7)sulfobutil éter β-ciclodextrina). Se registró el número de ratas que murió para cada grupo de 10 ratas a las que se les administró la misma dosis de fármaco. Los resultados de los grupos de las diez ratas tratadas con el mismo anestésico y la misma dosis se combinaron a los efectos estadísticos. La gráfica de los datos sin procesar se muestra en la figura 2 [% de ratas que murió en cada grupo de dosis contra la dosis].

En las dosis de alfaxalona entre 50 y 60mg/kg todas las ratas en los grupos de Althesin (marca registrada) murieron mientras que ninguna murió en los grupos de Phaxan<sub>CD</sub> que recibieron las mismas dosis de alfaxalona. Los valores de letalidad para Phaxan<sub>CD</sub> mostraron un techo al 20%; no más de un 20% de las ratas murió aún si la dosis de alfaxalona administrada como Phaxan<sub>CD</sub> se hubiere aumentado. Los porcentajes de ratas que murieron en todos los diferentes grupos de tratamiento se sometieron a un análisis de regresión mediante el uso de *SPSS Statistics 18* y los valores de regresión se graficaron en una gráfica contra la dosis logarítmica de anestésico; a esto se le llama traza de regresión. Esto se muestra en la figura 3.

La traza de regresión para Althesin (marca registrada) se utilizó para calcular la dosis de alfaxalona en esta formulación que causó la muerte en un 50% y en un 95% de las ratas; la LD<sub>50</sub> y LD<sub>95</sub> respectivamente. Estos valores fueron 43,6 mg/kg [LD<sub>50</sub>] y 51,5 mg/kg [LD<sub>95</sub>]. A medida que aumentó la dosis de alfaxalona, el número de ratas que murió aumentó en proporción a cuando la alfaxalona se proporcionó como Althesin (marca registrada). Por el contrario, hubo un efecto techo de la letalidad de la alfaxalona en la formulación de (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina (Phaxan<sub>CD</sub>). La alfaxalona fue mucho menos tóxica en su evaluación de letalidad en comparación con la alfaxalona formulada con CremophorEL (Althesin [marca registrada]). Una dosis de 52mg/kg de alfaxalona como Althesin (marca registrada) provocó la muerte de la totalidad de las 10 ratas en dicho grupo pero 64mg/kg de alfaxalona no provocó ninguna muerte en las 10 ratas que recibieron esa dosis de alfaxalona formulada con (7) sulfobutil éter-β-ciclodextrina (Phaxan<sub>CD</sub>). Además, a diferencia de la traza de regresión para Althesin (marca registrada), que mostró una relación directamente proporcional con el aumento de la letalidad con una dosis superior, la alfaxalona formulada en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina (Phaxan<sub>CD</sub>) mostró un efecto techo para la letalidad; cuando la dosis de alfaxalona en esta preparación se aumentó a 71, 78 y después a 84 mg/kg únicamente un 20% de las ratas murió en cada grupo. Por tanto, no fue posible hallar la dosis de alfaxalona en esta formulación que causara la muerte en un 50% y un 95% de las ratas (la LD<sub>50</sub> y LD<sub>95</sub>, respectivamente). En cualquier caso, ambos valores son mayores que 84mg/kg que es más del doble de los valores equivalentes para Althesin (marca registrada) y cuatro veces el valor de la LD<sub>50</sub> para alfaxalona formulada en hidroxipropil β-ciclodextrina fabricada por Jurox [*Alfaxan CD-RTU Material Safety Data Sheet. Jurox Pty, Newcastle NSW Australia*].

Estos resultados hacen que el índice terapéutico (proporción de dosis que provoca la muerte en un 50% de los individuos (LD<sub>50</sub>) dividida entre la dosis que provoca la anestesia en un 50% de los individuos (la AD<sub>50</sub>) sea 14,8 para Althesin (marca registrada) y >30,2 para alfaxalona formulada en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina (Captisol [marca registrada] Phaxan<sub>CD</sub>). Esta diferencia no es debido a las diferencias en la toxicidad de los excipientes. La tabla 4 a continuación muestra los resultados de los experimentos en 10 ratas con catéteres intravenosos en la vena yugular interna. A cinco ratas se les administró una solución al 20% de Cremophor EL intravenosamente y a otras cinco ratas se administró una solución de (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina, ambos administrados a una dosis y un volumen igual al administrado en los experimentos anteriores en la dosis más alta de alfaxalona. Ningún excipiente provocó la muerte en ninguna rata lo que indicó que la diferencia en la seguridad/letalidad de las dos formulaciones de alfaxalona no fue debido a una toxicidad relacionada con la dosis de los excipientes.

TABLA 4

n/10 murieron	vehículo	dosis=ml/kg
0	Captisol al 13%	9,0
0	Cremophor EL al 20%	4,6

## EJEMPLO 5

Demostración de la limitación de la toxicidad de alfaxalona por Captisol [marca registrada] (sulfobutil éter β-ciclodextrina)

Debido a que la eficacia en la provocación de la anestesia es la misma para una dosis en bolo de alfaxalona administrada en CremophorEL al 20% (Althesin [marca registrada]) o en (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina (Phaxan<sub>CD</sub>), entonces el efecto techo para la toxicidad debe estar relacionado con la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina cuando se administran dosis más altas de alfaxalona en la formulación de (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina. Tal propiedad no ha sido descrita para anestésicos intravenosos anteriormente. Además, esta propiedad no se ha descrito anteriormente para la alfaxalona formulada en otras ciclodextrinas.

Para probar si la baja toxicidad de Phaxan<sub>CD</sub> fue debido al excipiente Captisol, veinte ratas con catéteres intravenosos en la vena yugular interna se dividieron en dos grupos de 10 ratas cada uno. A todas se les administró

inyecciones de alfaxalona formulada en Cremophor al 20% a una dosis que, en experimentos anteriores expuestos en el ejemplo 4, había provocado la muerte de todas las ratas (Althesin [marca registrada]; dosis de 52,5mg/kg de alfaxalona intravenosa, esto iguala 16 veces la AD<sub>95</sub> para Althesin (marca registrada) en la cual se esperó que una gran proporción o la totalidad de las ratas muriera). Sesenta segundos antes de la inyección de Althesin (marca registrada) se proporcionó una inyección de premedicación:

- el grupo 1 (10 ratas) recibió 5,3ml/kg de una solución de cloruro de sodio al 0,9%, 60 segundos antes de los 52,5mg/kg de alfaxalona como Althesin (marca registrada);
- el grupo 2 (10 ratas) recibió 5,3ml/kg de una solución de (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina al 13% en una solución de cloruro de sodio al 0,9%, 60 segundos antes de los 52,5mg/kg de alfaxalona como Althesin (marca registrada).

La cantidad de ratas que murieron en cada grupo se registró como se muestra en la tabla 5. La totalidad de las 20 ratas se anestesió mediante inyección de 52,5mg/kg de alfaxalona como Althesin (marca registrada). No obstante, la presencia de (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina provocó una reducción estadísticamente y clínicamente significativa en la mortalidad causada por la alfaxalona.

TABLA 5

TODAS LAS RATAS QUE SOBREVIVIERON FUERON ANESTESIADAS DURANTE > 1 HORA		
premedicación administrada 60 seg. antes de Althesin @ 16 x AD <sub>95</sub>		
volumen premeditado = 5,25 ml/kg	n que murió	n que no murió
SOLUCIÓN SALINA PREMEDICADA	8	2
SBECD7 PREMEDICADA	2	8

Estudio del efecto del Captisol sobre la tasa de muerte de Althesin.  
Prueba exacta de Fisher.  
El valor P bilateral es 0,0230, considerado significativo.  
La asociación fila/columna es estadísticamente significativa

Este es un resultado muy inesperado.

## EJEMPLO 6

Efecto de la dosificación repetida con Phaxan<sub>CD</sub> sobre los tiempos de sueño

El mecanismo responsable de que la (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina provoque el efecto techo sobre la toxicidad de la alfaxalona es desconocido. Se sabe que la alfaxalona es muy poco soluble en el agua por lo que la gran mayoría de las moléculas de alfaxalona forman un complejo con las moléculas de ciclodextrina en una proporción 1:2 (la proporción de complejación). Se sabe que algo de la alfaxalona se disociará del complejo de ciclodextrina cuando se inyecta Phaxan<sub>CD</sub> intravenosamente. La pregunta planteada por la única propiedad del complejo alfaxalona sulfobutil éter ciclodextrina que muestra un efecto techo para la toxicidad es si esto es provocado por la limitación de la cantidad de alfaxalona liberada del complejo o si ocurre un "barrido" de las moléculas de alfaxalona que de otra forma penetrarían el cerebro para causar la toxicidad, por exceso de las moléculas de ciclodextrina sin complejar liberadas por el metabolismo de la alfaxalona por el hígado. El efecto de este último se predeciría para causar una disminución progresiva en el nivel de la alfaxalona libre a medida que la concentración de sulfobutil éter ciclodextrina no complejada aumenta como resultado de:

- el metabolismo del hígado de la alfaxalona;
- se administran más dosis de Phaxan<sub>CD</sub>, lo que hace que haya más ciclodextrina no complejada disponible.

Si este fuera el caso, se podría predecir la tolerancia a dosis repetidas de alfaxalona formulada en (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, es decir, inyecciones repetidas de Phaxan<sub>CD</sub> provocarían una sedación y un efecto anestésico progresivamente menor.

Para analizar estas cinco ratas con catéteres intravenosos en la vena yugular interna se les administró inyecciones repetidas de la dosis mínima de alfaxalona en (7) sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina (5mg/kg de Phaxan<sub>CD</sub>) que había provocado la anestesia de 10/10 ratas a juzgar por la pérdida completa del reflejo de reacomodamiento. Se midió el tiempo para cada rata que comenzaba a recuperar el reflejo de reacomodamiento (avance de un valor 4 a un valor 3 en el reflejo de reacomodamiento como se describe en el ejemplo 2 que antecede) y después se administró otra dosis de 5mg/kg de Phaxan<sub>CD</sub>. Se midió el tiempo que tomó el comienzo de la recuperación del reflejo de reacomodamiento después de la segunda dosis de anestésico y después se administró intravenosamente otra dosis de 5mg/kg de Phaxan<sub>CD</sub> y el proceso se repitió ocho veces más. Los tiempos de recuperación progresiva para la primera a la décima dosis se muestran en el histograma (figura 4) y en la tabla 6 a continuación como medias (sem)

para esas cinco ratas. Puede observarse que hubo un aumento progresivo significativo en los tiempos de recuperación después de cada una las primeras cuatro dosis. Las demás 5 a 10 dosis no provocaron ningún aumento significativo adicional y más importante, ninguna disminución en el tiempo de sueño. Estos resultados indican que probablemente el efecto techo de la toxicidad de la alfaxalona causado por la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina sea debido a la liberación controlada de la alfaxalona del complejo a una velocidad suficiente para causar la anestesia pero no más que eso, sin importar la cantidad que se proporcione de complejo. Este es un equilibrio único entre la relación química de la alfaxalona y la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina, la baja solubilidad de la alfaxalona en ambientes acuosos, incluidos los fluidos biológicos, la cantidad de alfaxalona necesaria para penetrar el cerebro para causar la anestesia y la farmacocinética de la alfaxalona. Los resultados se muestran en la figura 4 y en la tabla 6. Ninguno de estos se esperaba ni podrían haberse predicho de la técnica anterior.

TABLA 6

Número de dosis	Tiempo de sueño (minutos)	
	media	sem
primera	0,8	0,14
segunda	2,5	0,35
tercera	2,9	0,41
cuarta	3,2	0,45
quinta	3,7	0,38
sexta	4,1	0,21
séptima	4,1	0,21
octava	4,2	0,14
novena	4,3	0,34
décima	4,2	0,14

El análisis ANOVA [Tukey Kramer post hoc] de una vía aplicado a los datos de los tiempos de sueño después de 10 veces de repetición de dosis en 5 ratas con 5mg/kg de Phaxan<sub>CD</sub> reveló que hubo un aumento progresivo estadísticamente significativo en el tiempo de sueño de la primera a la segunda, de la segunda a la tercera y de la tercera a la cuarta pero no hubo aumento en los tiempos de sueño de allí en adelante. Además es importante destacar que no hubo una disminución progresiva en los tiempos de sueño que se predecirían si el mecanismo para la baja toxicidad y el efecto techo del Phaxan<sub>CD</sub> fuera debido a la sulfobutil éter ciclodextrina "libre" no complejada [Captisol (marca registrada)] que barre a la alfaxalona de la sangre. Si ese fuese el caso entonces la cantidad de Captisol no complejado libre aumentaría a medida que se administran más dosis y a medida que la alfaxalona se metaboliza por el hígado lo que conduce a un aumento progresivo en el Captisol no complejado libre a medida que el experimento de exposición repetida continúa. Si la alfaxalona fuera barrida por este entonces podría esperarse un tiempo de sueño menor con cada dosis sucesiva. Por el contrario, el tiempo de sueño aumentó en cada una de la primera a la cuarta dosis y después permaneció constante a partir de entonces con cada dosis subsiguiente.

EJEMPLO 7

Techo de toxicidad

Se realiza la siguiente suposición:

A. que una inyección intravenosa de Althesin (marca registrada) conduce a una dispersión instantánea de la alfaxalona en el plasma, pero, debido a que la anestesia es causada por la inyección del fármaco en una circulación y además la alfaxalona es eliminada de la sangre por el hígado en un primer paso, el nivel alcanzado mediante la mezcla en el plasma alcanzará únicamente el 30% del máximo teórico en la suposición de una mezcla instantánea.

Se considera lo siguiente:

1. la alfaxalona es soluble en agua a 0,03mg/ml;
2. la alfaxalona está unida en un 35% a las proteínas en el plasma;

3. el volumen en plasma es de 31ml/kg en ratas (Davies and Morris, *Pharmaceutical Research*, 10(7):1093-95, 1993);
4. tanto el Althesin (marca registrada) como el Phaxan<sub>CD</sub> tienen concentraciones de alfaxalona de 10mg/ml;
- 5 para la inducción de la anestesia Althesin (marca registrada) y Phaxan<sub>CD</sub> son equipotentes; un mínimo de 4,3mg/kg de alfaxalona mediante cualquier preparación provocan el sueño en la mayoría de las ratas (95%);
6. después de una inyección en bolo inicial, una preparación de fármaco se equilibrará con el volumen de plasma durante el primer ciclo de sueño pero después el fármaco se dispersará en el fluido extracelular [ECF] que es = 297 ml/kg (Davies y Morris, 1993*supra*);
7. El Captisol se distribuye al ECF y se restringe a su espacio; y
- 10 8. La alfaxalona solamente es liberada del Captisol en un ambiente acuoso si el nivel de alfaxalona libre en el ambiente acuoso es menor que la saturación, es decir, < 0,03mg/ml [hecho 1].

Se propone en la presente que:

- I. De A y 5 que anteceden, el nivel en plasma del fármaco necesario para provocar el sueño = dosis administrada como Althesin/ volumen en plasma =  $4,3/31 = 0,14\text{mg/ml}$ .
- 15 II. Con respecto a A, se espera que la concentración en plasma sea un 30% de esta cuando la sangre circuló para mezclar el fármaco de forma eficaz =  $0,046\text{mg/ml}$ .
- III. De este, el nivel de alfaxalona sin unir libre en el plasma asociada con la inducción de la anestesia después de una única inyección en bolo intravenosa = 65% del total (del hecho 2) =  $0,045 \times 0,65 = 0,03\text{mg/ml}$ .
- IV. La proposición III anterior es exactamente la solubilidad conocida de la alfaxalona en agua.
- 20 V. Al combinar los puntos 5 y 8 con la proposición IV, se propone en la presente que la primera dosis de inducción de Phaxan<sub>CD</sub> causó la anestesia mediante la liberación de toda la alfaxalona del complejo solamente alcanzando el nivel anestésico y el nivel de saturación de alfaxalona libre.
- 25 VI. Cuando se administró la segunda dosis de anestésico en el ejemplo 9 la rata comenzó a recuperarse del anestésico debido a que algo de alfaxalona libre había sido metabolizada por el hígado, algo de alfaxalona había sido redistribuida al ECF y algo de la alfaxalona que contenía Captisol había sido redistribuida al ECF. Por tanto, el nivel de alfaxalona libre cayó y la alfaxalona dejó el cerebro lo que provocó el despertar. Por consiguiente, se administró otra dosis. A diferencia de la primera dosis, aún había alfaxalona presente en la sangre por lo que solamente algo de la alfaxalona se liberó del complejo para llevar el nivel de alfaxalona libre nuevamente a  $0,03\text{mg/ml}$ ; el cerebro se recargó y el sueño continuó.
- 30 VII. No obstante, el sueño continuó por un tiempo más prolongado después de la segunda dosis y la tercera dosis y también la cuarta dosis hasta que el ECF se cargó con  $0,03\text{mg/ml}$  de alfaxalona y complejo alfaxalona/Captisol [puntos 6 y 7]. Después de dichas dosis adicionales de Captisol el nivel en sangre de alfaxalona libre simplemente se equilibró y se mantuvo hasta que el metabolismo hepático eliminó dicha dosis de alfaxalona.
- 35 VIII. Una vez que el nivel de alfaxalona libre alcanzó los  $0,03\text{mg/ml}$  el cerebro se anestesió. El cerebro únicamente absorberá más alfaxalona si el nivel de alfaxalona libre aumenta. Esto es posible con Althesin (marca registrada) y resulta en la muerte cuando se administra 15 veces la dosis anestésica de dicho fármaco como un bolo lo que conduce a un nivel teórico de alfaxalona libre de  $0,45\text{mg/ml}$ . En cambio, cuando dicha dosis de alfaxalona se administra como Phaxan<sub>CD</sub>, en un complejo con Captisol (marca registrada), la alfaxalona no se libera del complejo una vez que el nivel de alfaxalona libre alcanza los  $0,03\text{mg/ml}$  [punto 1]. Esto explica el efecto techo sobre la letalidad con la alfaxalona cuando se formula en sulfobutil-7-éter  $\beta$ -ciclodextrina al 13%.
- 40 IX. Debido a que no ocurre ningún otro aumento en el tiempo de sueño después de la quinta dosis de  $5\text{mg/kg}$  de Phaxan<sub>CD</sub> y dosis subsiguientes de la misma magnitud, entonces la eliminación de la alfaxalona debe ser en equilibrio con la velocidad de administración de dosis. Por tanto, la eliminación equilibrada de la alfaxalona es de  $5\text{mg/kg}/4,2\text{min}$ . Como la concentración en plasma es de aproximadamente  $0,04\text{mg/ml}$  entonces la velocidad de eliminación en plasma en el equilibrio =  $((5 \div 4,2) \div 0,04) = 30\text{ml/kg/min}$ . Esto se encuentra dentro de los valores conocidos del flujo sanguíneo hepático (Davies y Morris, 1993 *supra*). Es bien conocido que la alfaxalona se elimina principalmente del plasma por metabolismo hepático de primer paso.
- 45 X. Esto último implica que esta formulación particular de alfaxalona en sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina controla el nivel de anestésico sin unir libre que penetra el cerebro hasta pero no por encima de un nivel que causa la anestesia; el Captisol no puede liberar más compuesto por encima del nivel en el cual el agua del plasma está saturada con alfaxalona y por tanto no se alcanzan niveles en sangre más altos que provocarían la toxicidad.

Esta propiedad no ha sido descrita para anestésicos intravenosos o ciclodextrinas intravenosas anteriormente.

Surge de un conjunto de circunstancias únicas no descritas o descubiertas anteriormente:

1. Una interacción única hospedador: huésped. La prueba de esto es el hecho de que el mismo huésped [alfaxalona] formulado en otro hospedador, la ciclodextrina (Alfaxan<sub>CD</sub>-RTU; hidroxipropil β-ciclodextrina; la preparación Jurox) no tiene un techo sobre la toxicidad con una LD<sub>50</sub> indicada de 19mg/kg intravenosa en ratas, a una dosis que es un 75% menor que la dosis de alfaxalona en la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina que solamente causa un 20% de letalidad;
2. El huésped es un compuesto que provoca la anestesia en un nivel de fármaco libre que es igual a su solubilidad acuosa; y
3. El huésped es un compuesto que tiene un índice terapéutico elevado de forma tal que el nivel de fármaco es muy inferior al nivel tóxico.

#### EJEMPLO 8

##### Formulación de pregnalona

La pregnalona anestésica esteroide neuroactiva se mezcló con sulfobutil éter β-ciclodextrina al 13% p/v (Captisol [marca registrada]) en solución salina al 0,9% para formar pregnanolona<sub>CD</sub>. La pregnalona se disolvió incompletamente a una concentración de 10mg/ml y a diferencia de la alfaxalona, solamente se convirtió en una solución después de las 4 horas de agitación continua. La solución fue opalescente. Esta observación indica que no todos los esteroides neuroactivos interactúan con la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina de la misma forma. Se utilizaron quince ratas Wistar macho (150 a 200g peso) con catéteres intravenosos en la vena yugular interna implantados quirúrgicamente para estos experimentos y estas recibieron inyecciones intravenosas de pregnanolona<sub>CD</sub>: 2,5 mg/kg (n=5); 5 mg/kg (n=5); y 10mg/kg (n=5).

La anestesia se evaluó mediante el reflejo de reacomodamiento con los siguientes valores: 1 normal; 2 lento; 3 algún intento; 4 ninguno. Un valor de 4 significa que se alcanzó un estado de inconsciencia (anestesia). La figura 5 a continuación muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 2,5, 5 y 10 mg/kg de pregnanolona. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de pregnanolona.

También se evaluó la anestesia quirúrgica en las ratas mediante el uso de las respuestas a los pellizcos en la cola cuyos valores fueron: 1 normal; 2 débil; 3 solo presente; 4 ninguno. Un valor de 4 indica que se alcanzó la anestesia quirúrgica. La figura 6 muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 2,5, 5 y 10 mg/kg de pregnanolona<sub>CD</sub>. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de pregnanolona<sub>CD</sub>.

El tiempo para la recuperación completa de los efectos de sedación de la pregnanolona<sub>CD</sub> se evaluó con el tiempo de ejecución del rotarod; la pasada de las ratas no sedadas normales en el tambor giratorio de aceleración es de 120 segundos; las ratas están completamente recuperadas cuando pueden caminar en la rueda de andar del rotarod durante 120 segundos. La figura 7 a continuación muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 2,5, 5 y 10 mg/kg de pregnanolona<sub>CD</sub>. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de pregnanolona<sub>CD</sub>.

##### Conclusiones

La pregnanolona<sub>CD</sub> es un anestésico intravenoso pero de larga duración. Provoca la anestesia inmediatamente después de la inyección intravenosa. Este efecto está relacionado con la dosis y es posible que cause suficiente depresión del CNS para conducir a la anestesia quirúrgica.

#### EJEMPLO 9

##### Formulación de alfadolona

La alfadolona anestésica esteroide neuroactiva se mezcló con sulfobutil éter β-ciclodextrina al 13% p/v (Captisol) en solución salina al 0,9% p/v para formar alfadolona<sub>CD</sub>. La alfadolona se disolvió completamente a una concentración de 10mg/ml y a diferencia de la alfaxalona, solamente se convirtió en una solución después de las 4 horas de agitación continua. Esta observación indica que no todos los esteroides neuroactivos interactúan con la (7) sulfobutil éter β-ciclodextrina de la misma forma. Se utilizaron quince ratas Wistar macho (150 a 200g de peso) con catéteres intravenosos en la vena yugular interna implantados quirúrgicamente para estos experimentos y estas recibieron inyecciones intravenosas de alfadolona<sub>CD</sub>: 10 mg/kg (n=5); 20 mg/kg (n=5); y 40mg/kg (n=5).

La anestesia se evaluó mediante el reflejo de reacomodamiento con los siguientes valores: 1 normal; 2 lento; 3 algún intento; 4 ninguno. Un valor de 4 significa que se alcanzó un estado de inconsciencia (anestesia). La figura 8 muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 10, 20 y 40 mg/kg de

alfadolona<sub>CD</sub>. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de alfadolona.

5 También se evaluó la anestesia quirúrgica en las ratas mediante el uso de las respuestas a los pellizcos en la cola cuyos valores fueron: 1 normal; 2 débil; 3 solo presente; 4 ninguno. Un valor de 4 indica que se alcanzó la anestesia quirúrgica. La figura 9 muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 10, 20 y 40 mg/kg de alfadolona<sub>CD</sub>. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de alfadolona<sub>CD</sub>.

10 El tiempo para la recuperación completa de los efectos de sedación de la alfadolona<sub>CD</sub> se evaluó con el tiempo de ejecución del rotarod; la pasada de las ratas no sedadas normales en el tambor giratorio de aceleración es de 120 segundos; las ratas están completamente recuperadas cuando pueden caminar en la rueda de andar del rotarod durante 120 segundos. La figura 10 muestra los resultados de esta prueba para las ratas en los tres grupos que recibieron 10, 20 y 40 mg/kg de alfadolona<sub>CD</sub>. Los resultados mostrados son medias de las lecturas de la totalidad de las 5 ratas en cada intervalo de tiempo después de la inyección intravenosa de alfadolona<sub>CD</sub>.

#### Conclusiones

20 La alfadolona<sub>CD</sub> es un anestésico intravenoso de corta duración. Provoca la anestesia inmediatamente después de la inyección intravenosa. Este efecto está relacionado con la dosis y es posible que cause suficiente depresión del CNS para conducir a la anestesia quirúrgica.

#### EJEMPLO 10

##### 25 Efectos cardiovasculares de Phaxan<sub>CD</sub> en comparación con Althesin y Propofol

Se utilizaron quince ratas Wistar macho (150 a 200g de peso) con catéteres intravenosos en la vena yugular interna implantados quirúrgicamente para estos experimentos en los cuales las ratas en los tres grupos recibieron inyecciones intravenosas de dosis anestésicas AD<sub>95</sub> equipotentes de propofol (6,6mg/kg; Diprivan 10mg/ml propofol en emulsión Intralipid al 10%), Althesin (3,28 mg/kg de alfaxalona; Althesin 9mg/ml de alfaxalona más 3mg/ml de alfadolona disuelta en CremophorEL al 20%), o Phaxan<sub>CD</sub> (3,23 mg/kg de alfaxalona; 10mg/ml de alfaxalona disuelta en Captisol [(7) sulfobutil éter β-ciclodextrina] 13%); n = 5 ratas por grupo. Las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas se midieron antes y después de estas inyecciones. Cada medición se calculó como un cambio porcentual de los niveles preanestésicos para esa rata. Las figuras 11 y 12 muestran los cambios porcentuales contra el tiempo para cada uno de los parámetros cardiovasculares en cada grupo de tratamiento.

#### Conclusión

40 Ambas formulaciones de alfaxalona (Althesin/CremophorEL al 20%; Phaxan<sub>CD</sub>/sulfobutil éter β-ciclodextrina (Captisol [marca registrada])) provocaron menos trastorno cardiovascular que una dosis equianestésica de propofol y en una medida (presión sanguínea diastólica) la formulación de sulfobutil éter β-ciclodextrina de alfaxalona (Phaxan<sub>CD</sub>) provocó menos trastorno cardiovascular en comparación con la preparación de CremophorEL (Althesin [marca registrada]).

#### 45 EJEMPLO 11

##### Ensayo clínico de fase 1/2a

50 En estos experimentos en voluntarios humanos, el propofol y la formulación de sulfobutil éter β-ciclodextrina/alfaxalona se compararon en una forma de estudio doble ciego. Cada voluntario se preparó en una habitación anestésica completamente equipada. La dosificación con propofol o alfaxalona se determinó mediante un programa de aleatorización para propofol o alfaxalona. Un anestésico designado para administrar el anestésico abre el sobre para hallar qué fármaco se le debe administrar a este paciente. La dosis de fármaco se determina por un programa de cálculo (ver a continuación) que depende de la respuesta del paciente anterior a la última dosis de dicho fármaco utilizada; anestesia alcanzada o no basada en una medida de 50 para el índice bispectral del electroencefalograma (valor BIS). El paciente tiene una cánula intravenosa en la mano derecha para la administración del fármaco y otra para la extracción de sangre para obtener muestras para las mediciones de los niveles en sangre del fármaco. Dicho brazo y el anestésico que administra el anestésico no tienen comunicación con el sujeto de prueba o un segundo anestésico que se encuentra en contacto con el sujeto y que es responsable por el cuidado general del sujeto así como el control fisiológico. El brazo y el anestésico que administra el fármaco se encuentran separados por una cortina del anestésico que cuida del sujeto así como el sujeto y enfermero anestésico presente. El primer anestésico que administra el fármaco, solamente comunica que la inyección anestésica está por comenzar al tocar un timbre y el anestésico que cuida del sujeto solamente se comunica con el anestésico que administra el fármaco para comunicarle si se alcanzó un valor BIS de 50 o menor después de que el sujeto dejó la habitación al final del experimento. Mediciones y evaluaciones realizadas:

- Peso del sujeto en kg. Esto se escribe en el registro del caso antes de pasar al anestesista que administra el anestésico.
  - El anestesista que cuida del paciente le pide a este último que le informe si presenta dolor en la inyección y se anota un informe positivo o negativo.
- 5
- El anestesista que cuida del sujeto registra la presencia o ausencia de movimientos anormales.
  - Tiempo transcurrido desde el toque del timbre que indica la inyección del anestésico hasta que el sujeto deja caer una jeringa de 20 ml cargada con agua que se encuentra entre su dedo y el pulgar del brazo izquierdo extendido.
- 10
- Tiempo transcurrido desde el toque del timbre que indica la inyección del anestésico hasta la pérdida del contacto verbal con el paciente y tiempo en que se recupera dicho contacto.
  - Tiempo transcurrido desde el toque del timbre que indica la inyección del anestésico hasta que el sujeto pierde el reflejo de las pestañas y tiempo en que se recupera dicho reflejo.
  - Valor BIS y si se alcanza un valor de 50 o menor y cuándo y cuánto tiempo después de la inyección intravenosa.
- 15
- Presión sanguínea, sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca mediante el uso de métodos no invasivos medidas cada 1 minuto durante 5 minutos, cada 2,5 minutos durante 10 minutos adicionales y cada 5 minutos de allí en adelante.
- 20
- Saturación de oxígeno de la sangre medida con una sonda de pulso oximétrico colocada en el lóbulo de la oreja de la oreja izquierda. El sujeto respira aire a menos que los niveles de saturación de oxígeno caigan por debajo del 93% en cuyo momento se proporciona oxígeno mediante máscara facial y circuito anestésico. La respiración es asistida si ocurre apnea y persiste por más de 30 segundos. Se anota la ocurrencia de saturaciones de oxígeno bajas y apnea.
  - Tiempo para la recuperación total indicado por una actuación normal en una prueba de sustitución digital.
  - Sangre extraída para el análisis de los niveles en sangre de alfaxalona a los 0,5, 1,0, 1,5, 2, 5 10, 15, 30 y 60 minutos después de la inyección anestésica.
- 25
- Sangre extraída antes del experimento, una hora después del experimento y 24 horas y una semana después para:
    - Análisis hematológico completo.
    - Pruebas de función hepática.
    - Pruebas de función renal.
- 30
- Programa de dosis
- Cuando el anestesista que administra la anestesia abre el sobre la instrucción aleatoria consistirá en administrar propofol o alfaxalona. Si este es el primer sujeto que recibe el fármaco se administra: 2 mg/kg propofol; 0,5 mg/kg de alfaxalona.
- 35
- La dosificación para el siguiente paciente que recibirá el fármaco se determina por la respuesta del primer sujeto al que se le administró dicho fármaco.
    - Si el primer sujeto no alcanzó un BIS de 50 o menor, entonces para el propofol la dosis sería de 3 mg/kg y para alfaxalona de 0,75 mg/kg.
    - Si el primer sujeto sí alcanzó un BIS de 50 o menor, entonces para el propofol la dosis sería de 1 mg/kg y para la alfaxalona de 0,25 mg/kg.
  - A partir de entonces la dosis es:
    - una disminución de la dosis del 25% si todos los individuos tratados hasta el momento con dicho fármaco alcanzaron un BIS de 50 o,
    - un aumento de la dosis del 25% si ninguno de los individuos tratados hasta el momento con dicho fármaco alcanzó un BIS de 50 o,
- 45
- En el caso en que haya habido algunos individuos tratados con este fármaco que alcanzaron valores BIS de 50 o menores y otros con valores BIS que no descendieron a 50 o menores entonces:

En el caso de que la última respuesta haya sido un BIS de 50, entonces la dosis del fármaco para el siguiente sujeto que recibirá este fármaco será un término medio entre la dosis para el último sujeto al que se le administró dicho fármaco y la dosis administrada al sujeto anterior más reciente al que se le administró dicho fármaco y que no alcanzó un valor BIS de 50 o menor.

- 5 En el caso de que la última respuesta haya sido un BIS mayor que 50, entonces la dosis del fármaco para el siguiente sujeto que recibirá este fármaco será un término medio entre la dosis para el último sujeto al que se le administró dicho fármaco y la dosis administrada al sujeto anterior más reciente al que se le administró dicho fármaco y que sí alcanzó un valor BIS de 50 o menor.

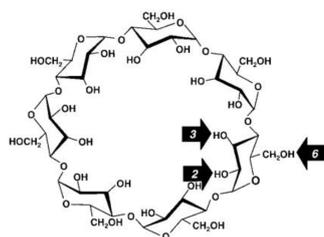
- 10 Esto último se repitió para cada serie de fármaco hasta que las variaciones de intervalo de dosis se hayan vuelto menores y que los seis individuos hayan alcanzado un valor BIS de 50 o menor habiendo recibido la misma dosis  $\pm$  10% del fármaco. Estas 6 dosis que alcanzaron niveles anestésicos de BIS se combinan para calcular la media  $\pm$  sem de dosis de inducción.

Se esperan los siguientes resultados:

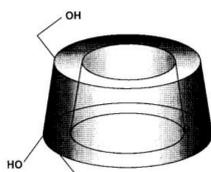
- 15
- La alfaxalona provoca la anestesia general con valores BIS <50 alcanzables en un tiempo de circulación de brazo/cerebro.
  - La calidad de la inducción es al menos tan buena como con el propofol pero con la ventaja adicional de ningún dolor en la inyección.
  - En la “dosis de inducción”, el propofol provoca mayores descensos en la presión sanguínea, una incidencia superior de la apnea y una saturación de oxígeno menor que la alfaxalona.
- 20
- Después de la administración de la “dosis de inducción” la velocidad y calidad de recuperación es más rápida para la alfaxalona.
  - La farmacocinética de la alfaxalona después de la administración intravenosa es la misma que para las cifras de alfaxalona en la bibliografía después de la administración de Althesin (marca registrada).

- 25
- Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente es pasible de variaciones y modificaciones diferentes a aquellas descritas específicamente. Se sobreentenderá que la invención incluye todas estas variaciones y modificaciones que están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. La invención incluye además todas las etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o indicados en esta memoria descriptiva, de manera individual o colectiva, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas etapas o características cualesquiera que están comprendidas en el alcance
- 30 de las reivindicaciones adjuntas.

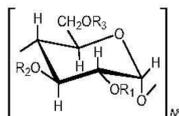
TABLA 7  
Estructuras de ciclodextrina



Cara hidroxilo primaria



Cara hidroxilo secundaria



compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
ciclodextrinas metiladas	Derivados hidrofílicos		
3-mono-O-metilciclodextrinas	H	CH <sub>3</sub>	H
2,6-di-O-metilciclodextrinas	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
2,3,6-tri-O-metilciclodextrinas	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
ciclodextrinas metiladas aleatoriamente	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>3</sub>		
ciclodextrinas hidroxialquiladas	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		
2-hidroxietilciclodextrinas	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>		
2-hidroxipropilciclodextrinas	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		
3-hidroxipropilciclodextrinas	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH		
2,3-dihidroxipropilciclodextrinas	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH		
ciclodextrinas ramificadas			
6-O-glucosilciclodextrinas	H	H	H o glucosa
6-O-maltosilciclodextrinas	H	H	H o maltosa
6-O-dimaltosilciclodextrinas	H	H	H o (maltosa) <sub>2</sub>
	Derivados hidrófobos		
ciclodextrinas alquiladas			
2,6-di-O-etilciclodextrinas	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2,3,6-tri-O-etilciclodextrinas	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
ciclodextrinas aciladas			
2,3-di-O-hexanoilciclodextrinas	COC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H
2,3,6-tri-O-acetilciclodextrinas	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
2,3,6-tri-O-propanoilciclodextrinas	COC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
2,3,6-tri-O-butanoilciclodextrinas	COC <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	COC <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	COC <sub>4</sub> H <sub>7</sub>
2,3,6-tri-O-valerilciclodextrinas	COC <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	COC <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	COC <sub>5</sub> H <sub>9</sub>
2,3,6-tri-O-hexanoilciclodextrinas	COC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
2,3,6-tri-O-octanoilciclodextrinas	COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
	Derivados ionizables		
ciclodextrinas aniónicas			
6-O-(carboximetil)ciclodextrinas			H o CH <sub>2</sub> COONa
6-O-(carboximentil)-O-etilciclodextrinas			H, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> o CH <sub>2</sub> COONa
sulfatos de ciclodextrina	H	H	CH <sub>2</sub> COONa
sulfobutilciclodextrinas	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o SO <sub>3</sub> Na	CH <sub>2</sub> COONa
sulfobutylciclodextrins		R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> = H o (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na	

<sup>a</sup> N = 6, α-CDs; N = 7, β-CDs; N = 8, γ-CDs; N = 9, δ-CDs.

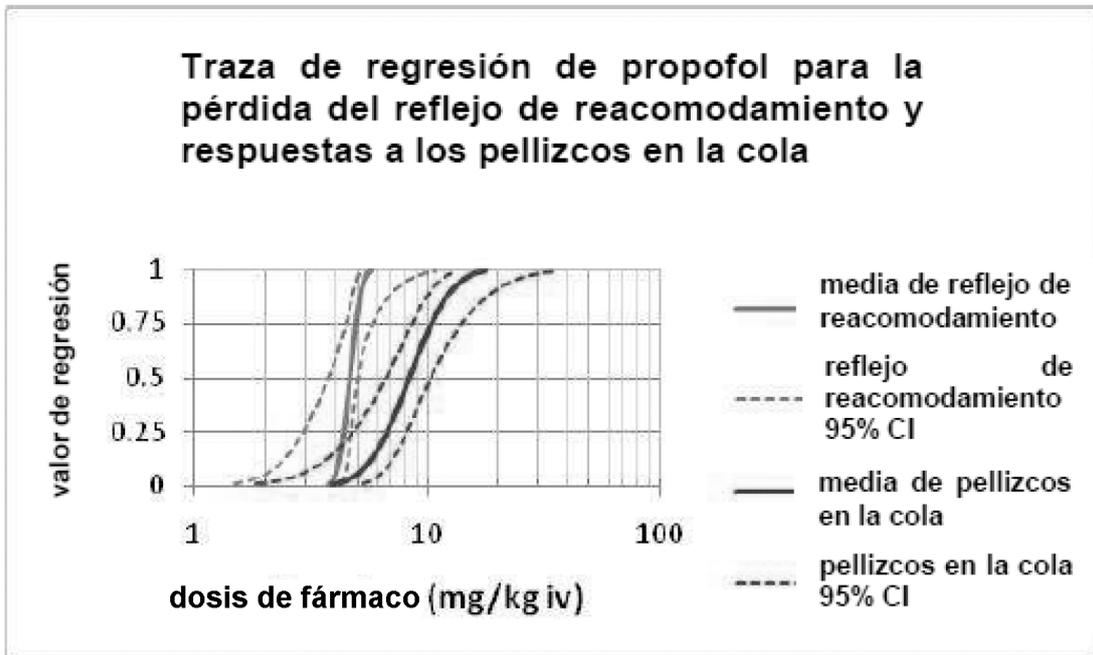
De Uekama *et al.*, 1998 *supra*.

BIBLIOGRAFÍA

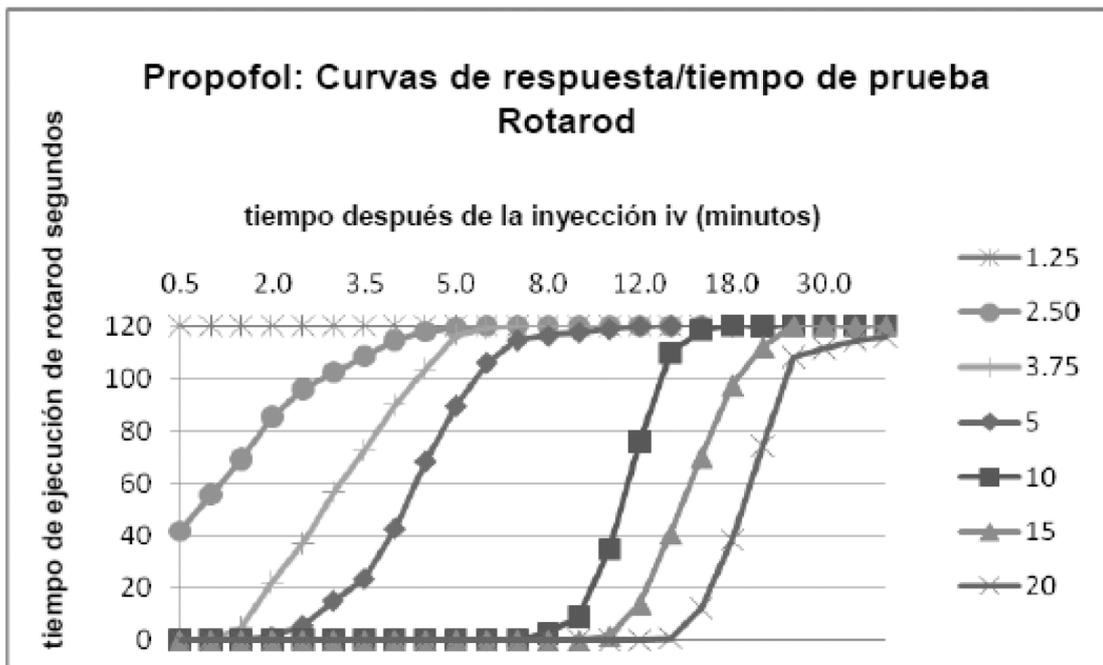
- Atwood, Davies, MacNicol and Vogtie (Eds), *Comprehensive Supramolecular Chemistry* Vol 4, Pergamon: Oxford UK, 1996
- 5 Child *et al.*, *British Journal of Anaesthesia* 43:2-13, 1971
- Davies and Morris, *Pharmaceutical Research*, 10(7):1093-95, 1993
- 10 Fromming and Szejtlic (eds), *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 1994
- Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Eaton, USA, 1990
- Rowe's Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009
- 15 Thomason, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 14:1, 1997
- Uekama *et al.*, *Chem. Rev.* 98: 2045-2076, 1998

**REIVINDICACIONES**

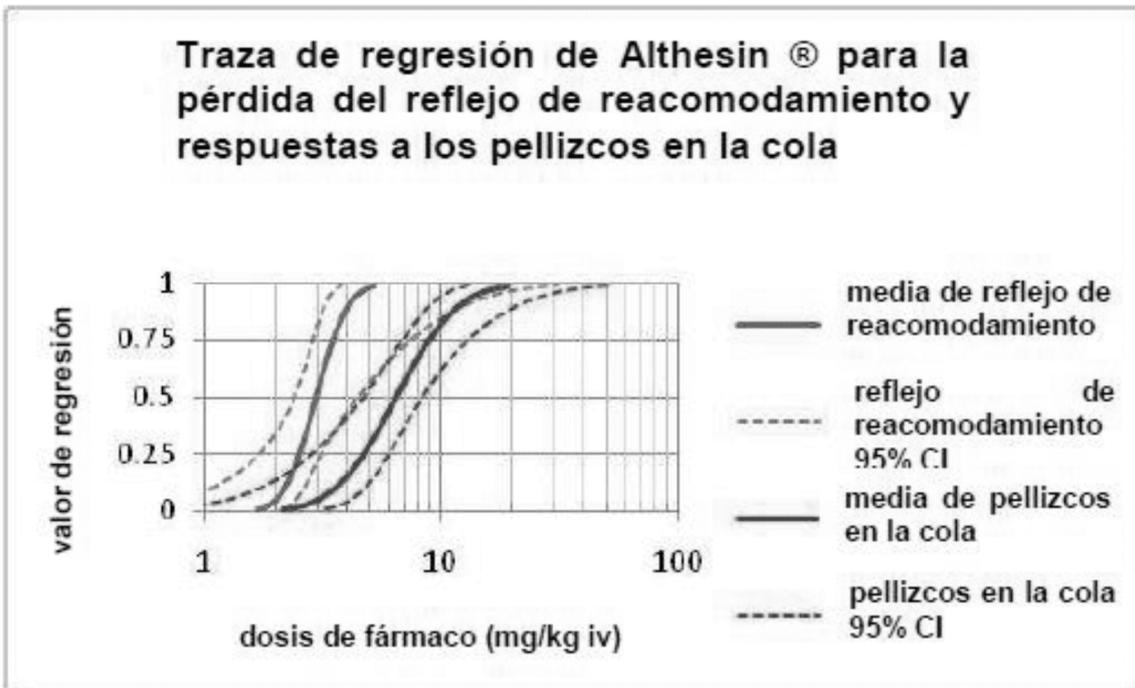
- 5 1. Una composición anestésica o sedante que comprende un anestésico esteroide neuroactivo formulado con una ciclodextrina, donde el anestésico esteroide neuroactivo se selecciona de la lista que consiste en alfaxalona, alfadolona y acetato de alfadolona o su sal y donde la ciclodextrina es (7) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o su derivado de alquil éter y donde la proporción molar de anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:6.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 donde la proporción molar de anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:4.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2 donde la proporción molar de anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es de 1:1 a 1:3.
- 15 4. La composición de la reivindicación 2 o 3 donde la proporción molar de anestésico esteroide neuroactivo con respecto a la ciclodextrina es 1:2.
- 20 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además uno o más de un agente antimicrobiano, un conservante, un tampón y/o un copolímero.
6. La composición de la reivindicación 5 donde el copolímero se selecciona de hidroxipropil metil celulosa, polivinil pirrolidona y carboximetil celulosa.
- 25 7. La composición de la reivindicación 5 donde si el tampón se encuentra presente, el pH es de pH 5,5 a pH 8.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el derivado es sulfobutil éter-alquil éter- $\beta$ -ciclodextrina.
- 30 9. La composición de la reivindicación 8, donde la ciclodextrina es sulfobutil éter-etil éter- $\beta$ -ciclodextrina o su sal de sodio.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la composición comprende alfaxalona y alfadolona o acetato de alfadolona o su sal.
- 35 11. Una composición anestésica o sedante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en la inducción o mantenimiento de la anestesia o sedación en un sujeto, donde dicha composición es para la administración mediante infusión o bolo intermitente.
- 40 12. La composición de la reivindicación 11 donde la alfaxalona es para el uso como una concentración anestésica de 0,25mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal.
13. La composición de la reivindicación 11 donde la alfaxalona es para el uso como una concentración sedante de 0,05 mg/kg a 10mg/kg de peso corporal.
- 45 14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el sujeto es un humano.



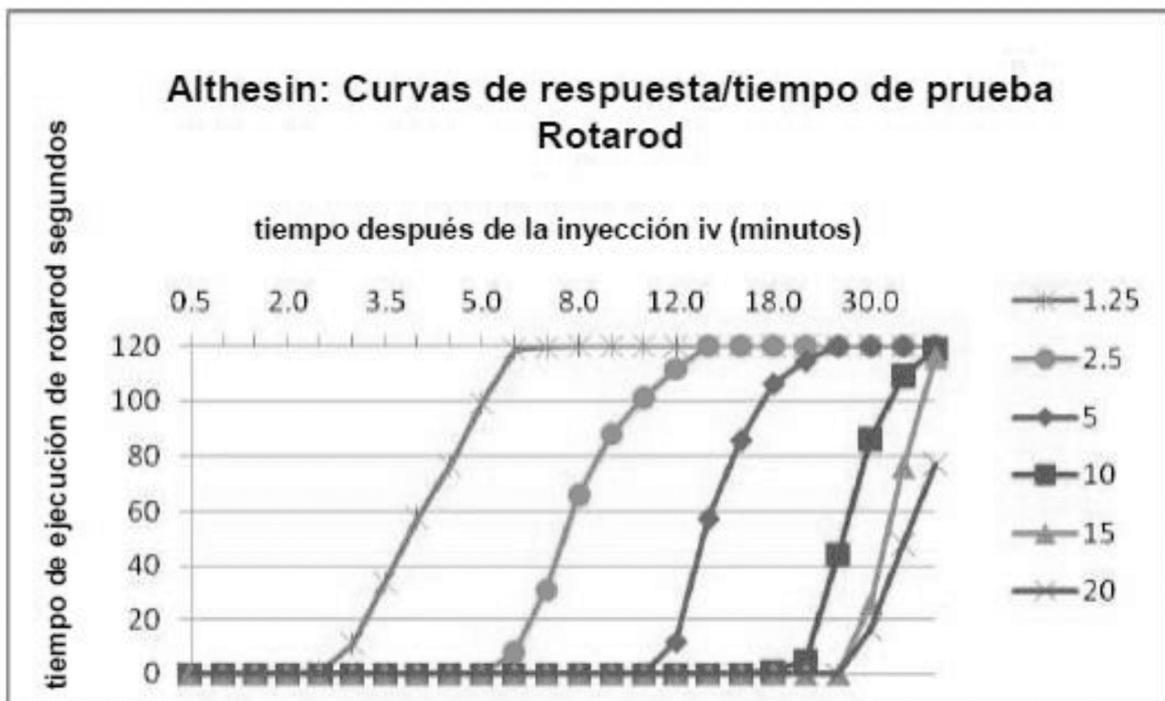
**Figura 1a**



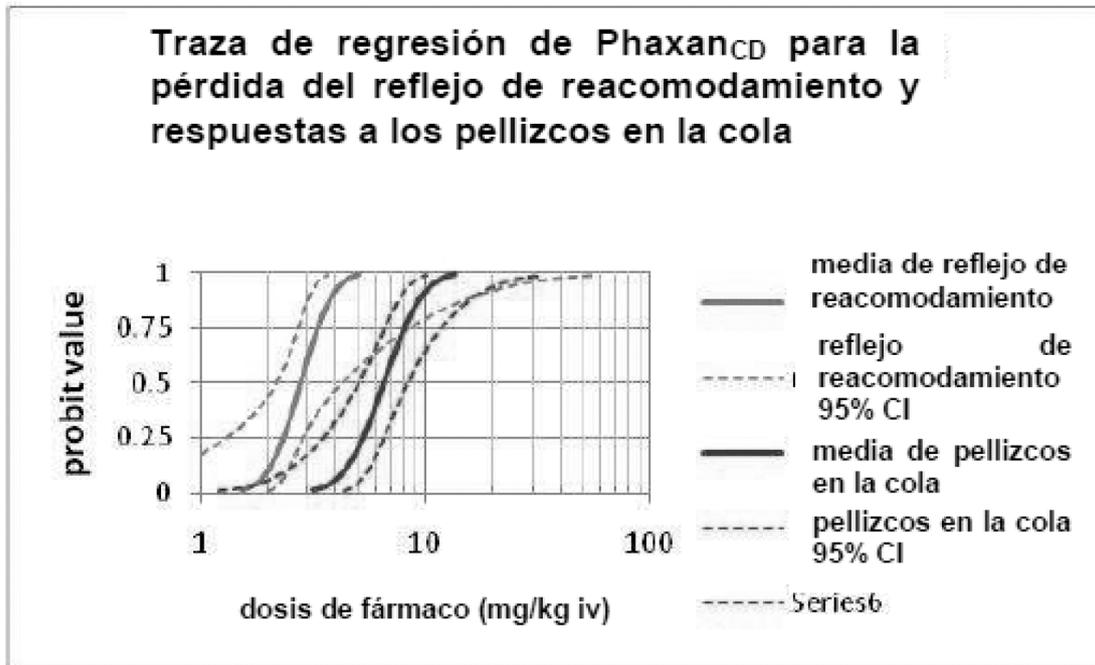
**Figura 1b**



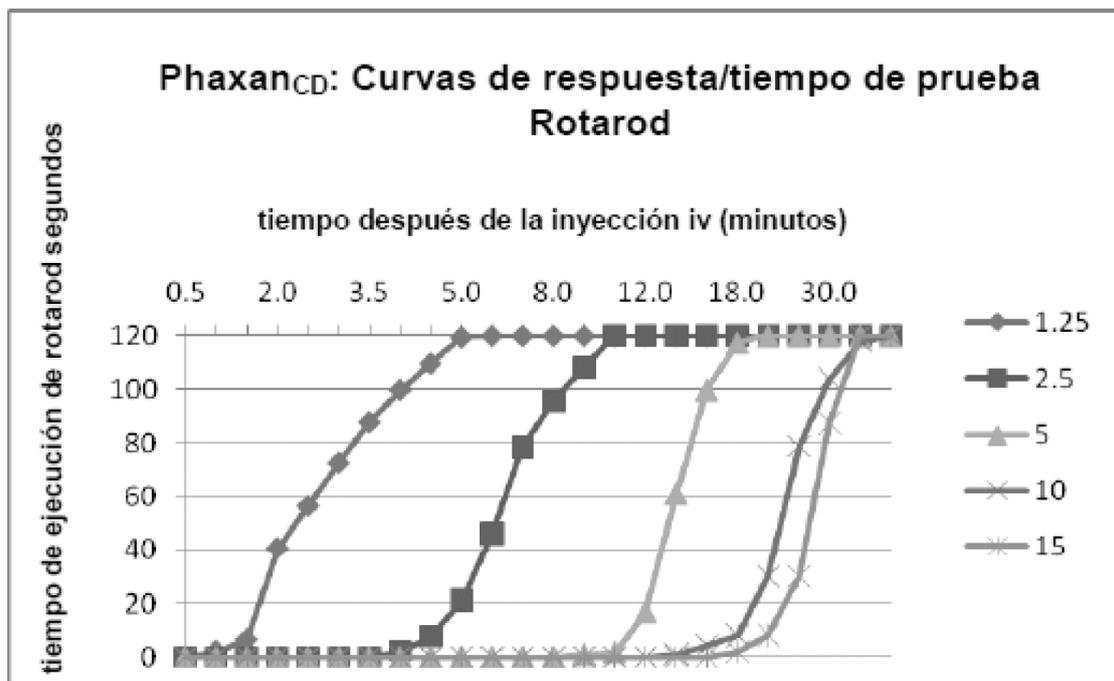
**Figura 1c**



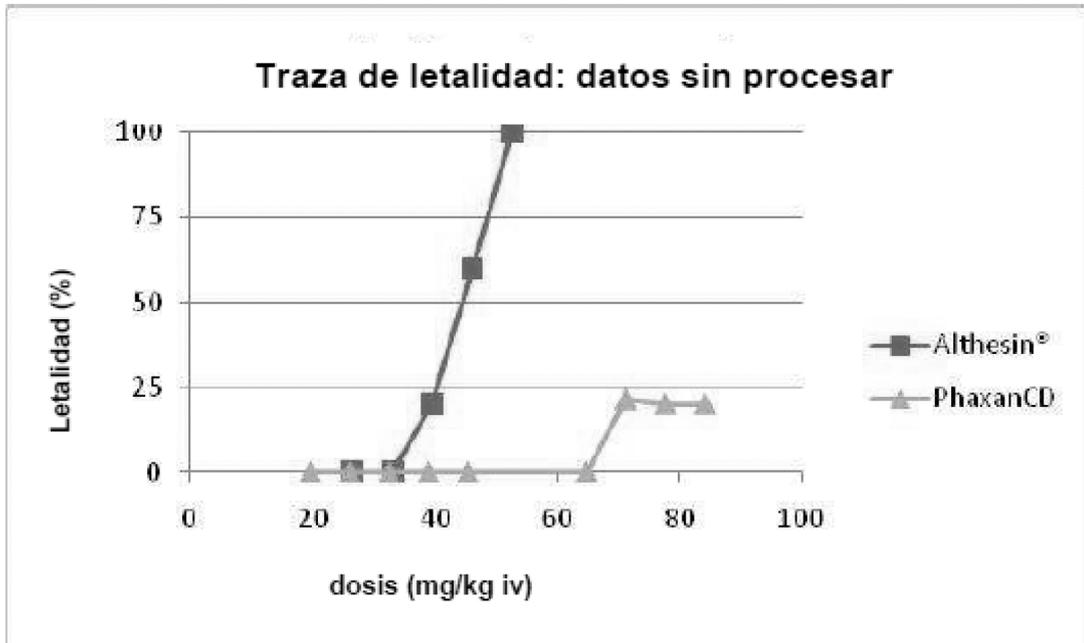
**Figura 1d**



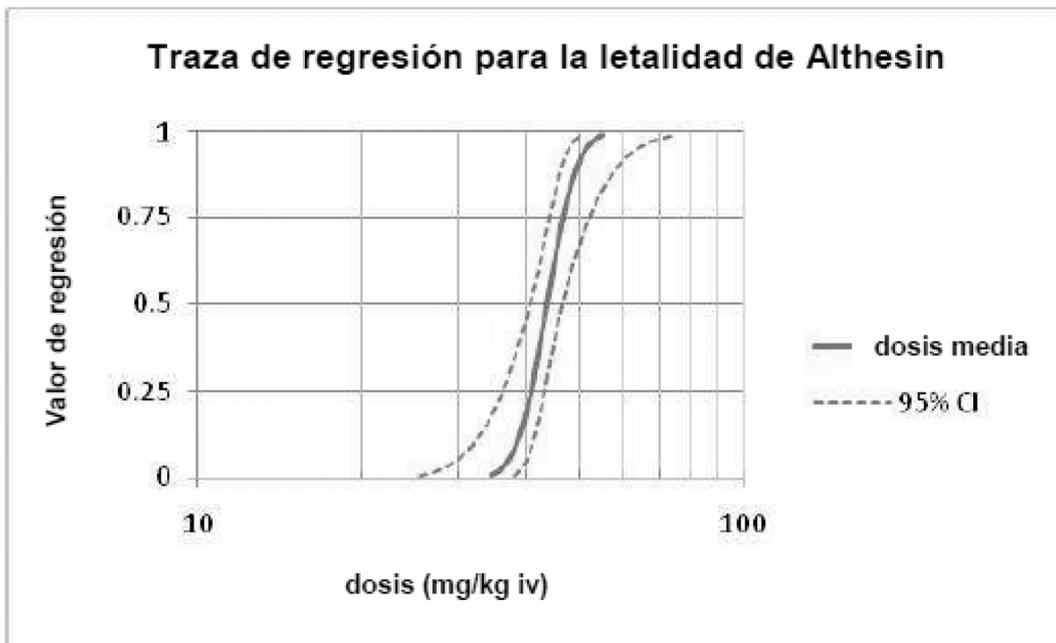
**Figura 1e**



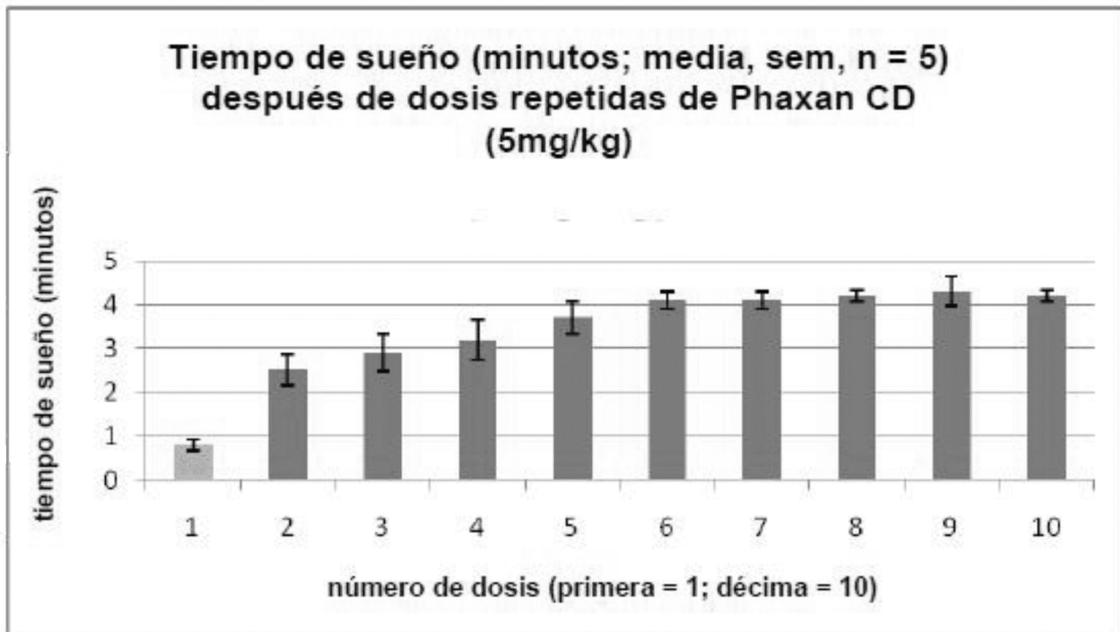
**Figura 1f**



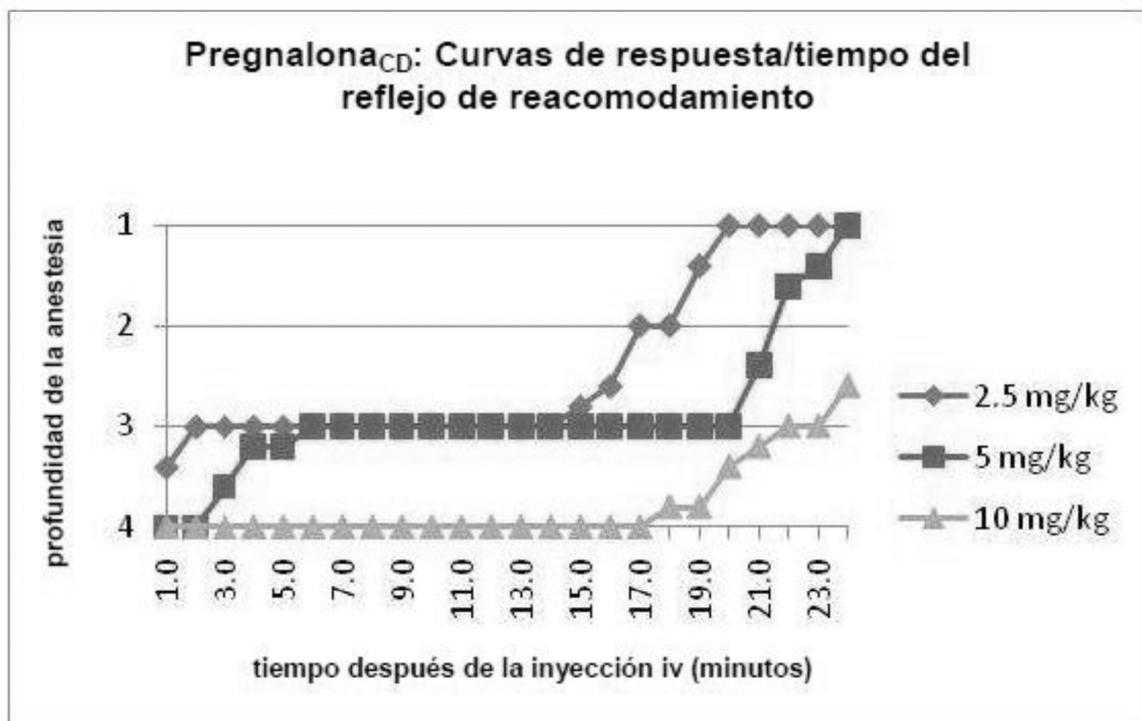
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**

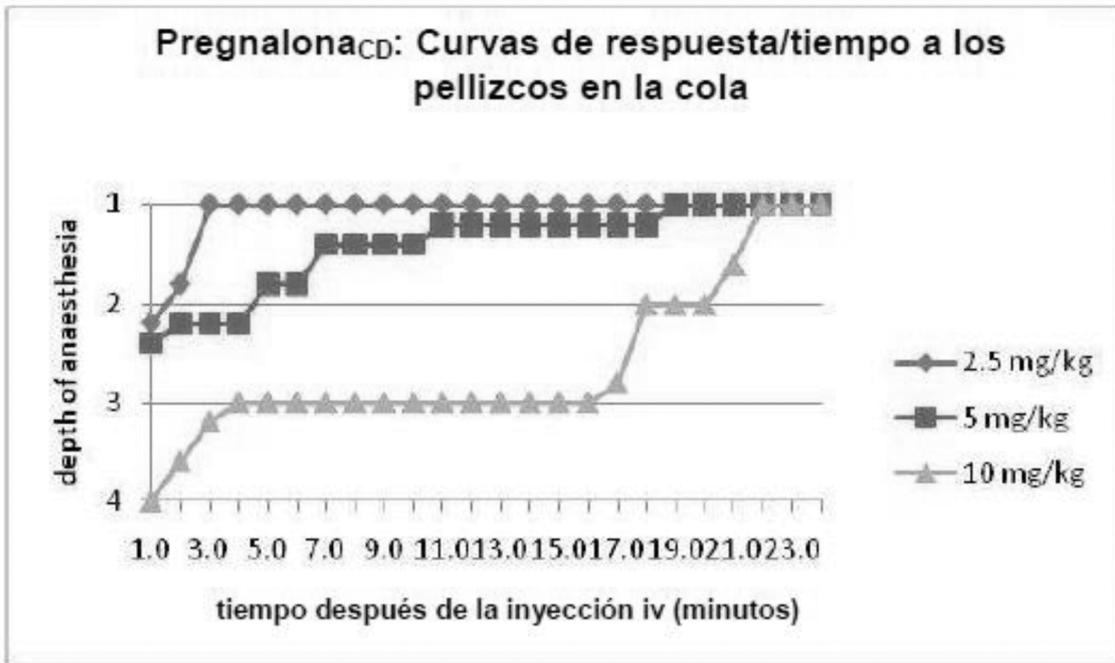


Figura 6

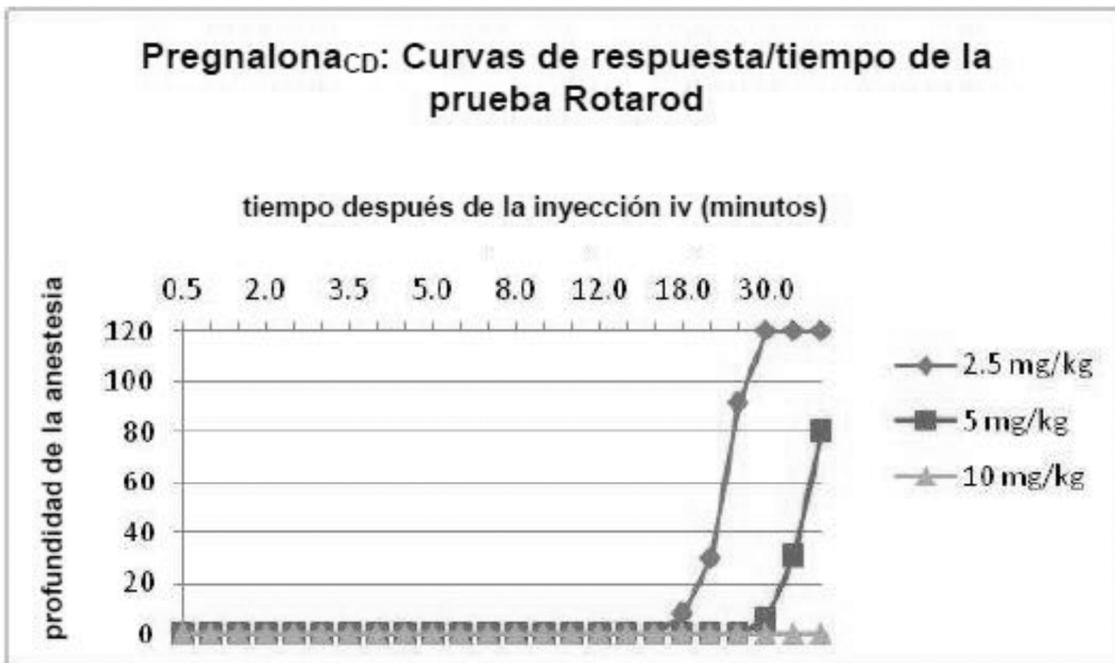
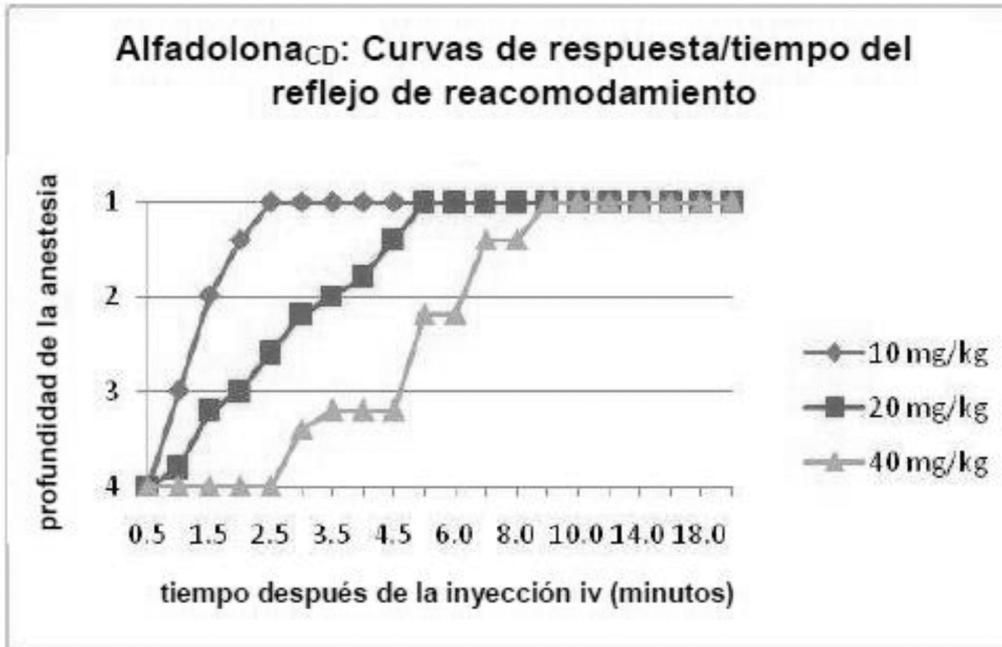
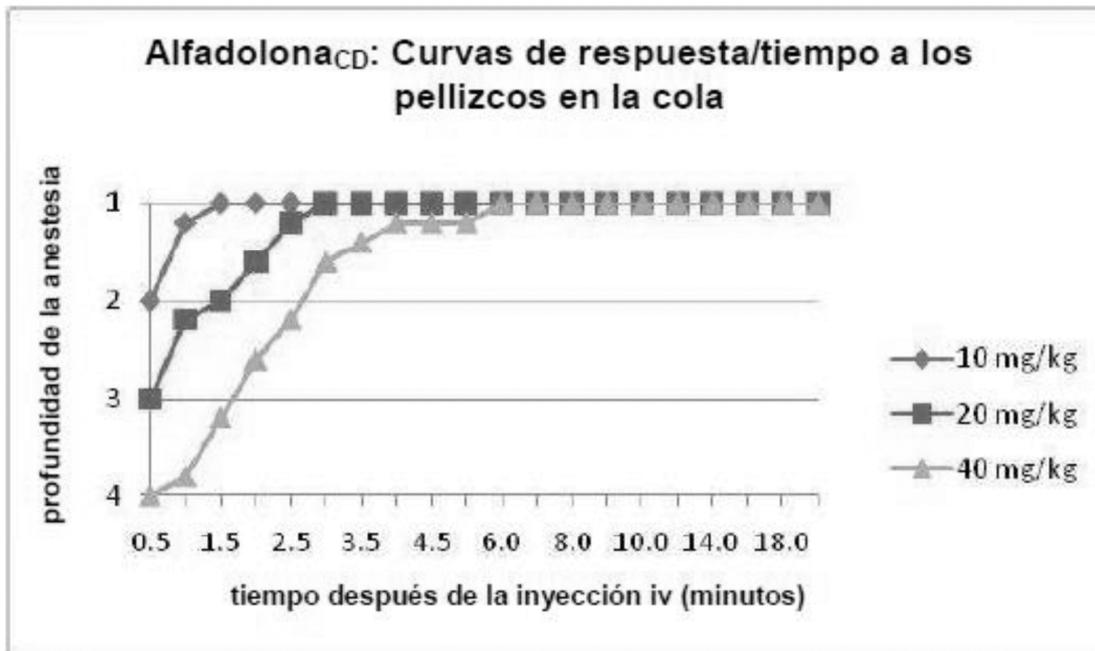


Figura 7



**Figura 8**



**Figura 9**

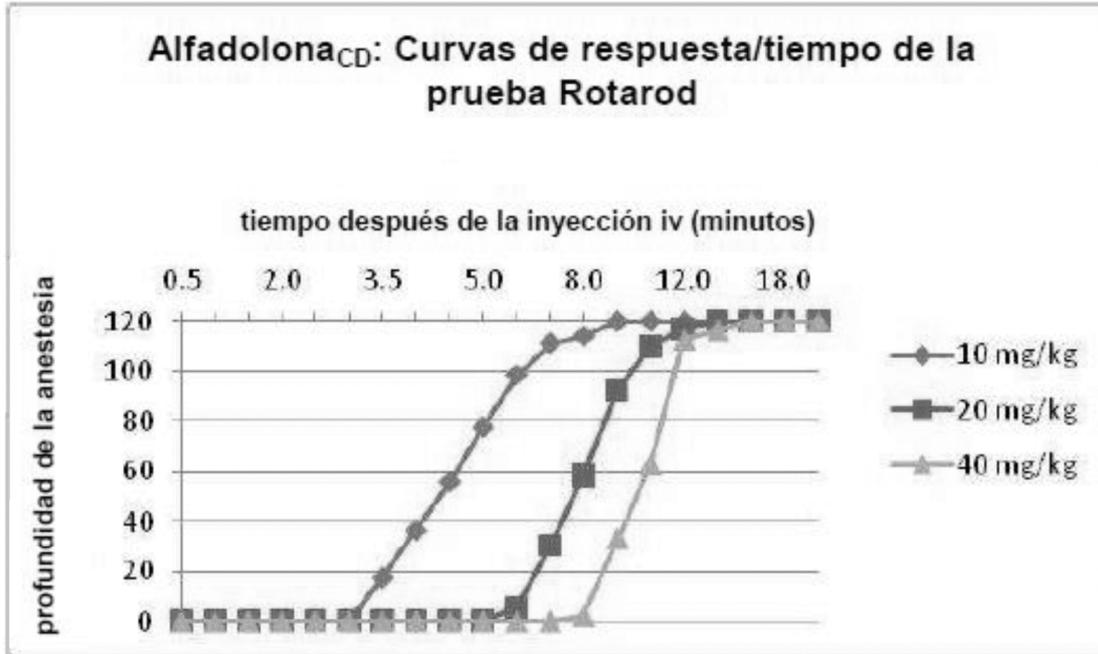


Figura 10

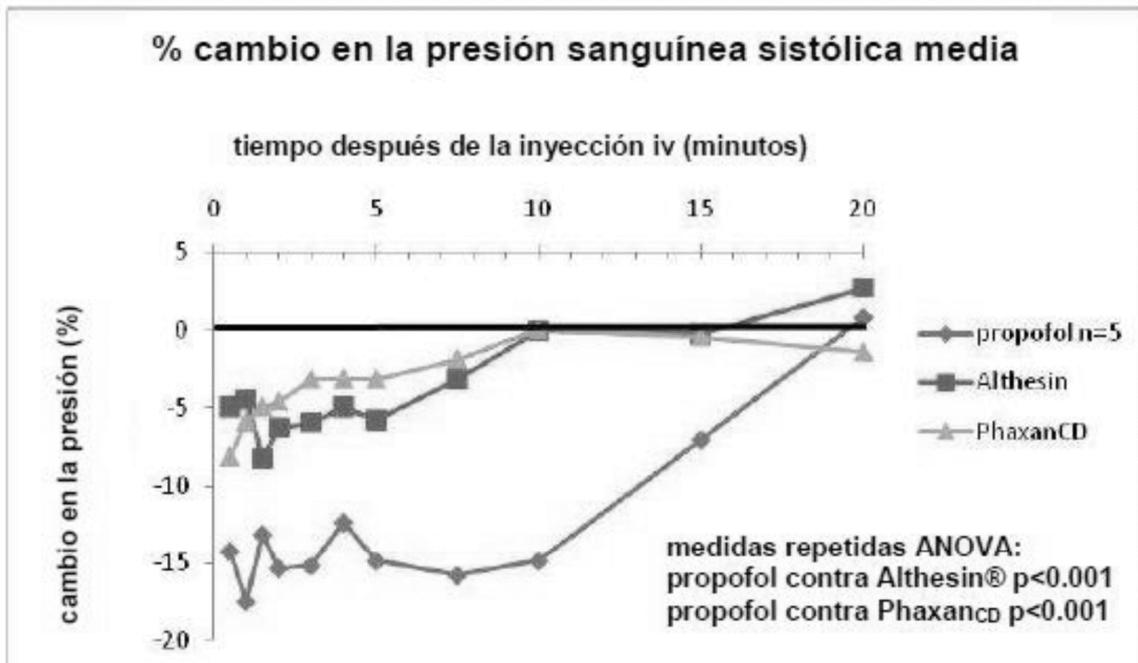


Figura 11

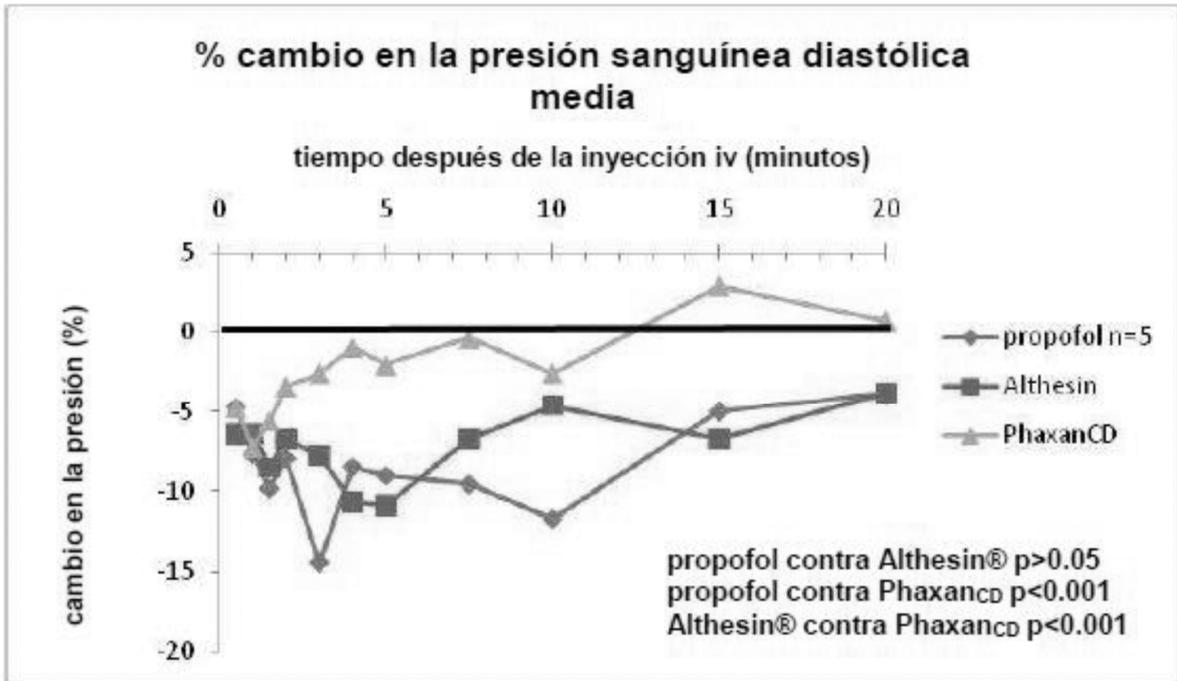


Figura 12