(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 682 938**

(51) Int. CI.:

A61K 31/02 (2006.01)
A61K 31/08 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/EP2015/054023**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128419**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15706481 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3110410**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de un complejo de flurano**

(30) Prioridad:

28.02.2014 EP 14157249

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ROEWER, NORBERT y
BROSCHEIT, JENS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

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

Procedimiento para la preparación de un complejo de flurano

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

Los fluranos son fármacos que se emplean en anestesia para mantener o inducir la anestesia y que se absorben por inhalación en el estado de la técnica. Los anestésicos inhalatorios se administran como gases o líquidos evaporados mediante un vaporizador a través de una mascarilla respiratoria, una mascarilla laríngea o un tubo endotraqueal.

Los fluranos presentan un bajo punto de ebullición y una elevada presión de vapor. Se trata de éteres polihalogenados. Se trata de sustancias lipófilas, cuya actividad anestésica se explica, entre otras cosas, por una interacción inespecífica, que se debe a la lipofilia, con componentes de la membrana celular.

Ya se sabe cómo complejar fluranos con ciclodextrinas (documentos WO 2011/086146 A1, DE 10 2010 042 615 A1). De este modo, estas sustancias volátiles deben facilitarse con estabilidad en almacenamiento y de manera que se puedan administrar sin problemas. Sin embargo, tanto la estabilidad en almacenamiento como en particular la formulación hasta dar una forma que se pueda administrar *in vivo* siguen siendo problemáticas.

La invención se basa en el objetivo de crear un procedimiento del tipo que se ha mencionado al principio, con el que sea posible una preparación eficaz y no problemática de una forma de fluranos apta para el almacenamiento y que se pueda administrar sin problemas.

Este objetivo se resuelve mediante un procedimiento con las siguientes etapas:

a. preparación de una solución acuosa de sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBECD),

b. atemperado de esta solución a una temperatura de 2 a 15 ºC,

c. adición del flurano a la solución acuosa,

d. dejar reaccionar para la preparación del complejo,

e. separación del complejo.

La invención ha reconocido que, sorprendentemente, mediante la combinación de la selección de SBECD y la complejación a la temperatura baja reivindicada de 2-15 ºC se puede preparar un complejo que, por un lado, se puede almacenar sin más sin liberar el flurano volátil y, por otro lado, se puede llevar del todo sin problemas a una forma que se puede administrar, por ejemplo, se puede disolver en agua, sin que para esto se requieran medidas o medios auxiliares especiales.

Las ciclodextrinas en general presentan una forma de toroide y poseen una cavidad conformada correspondientemente. Los fluranos entran como molécula huésped en esta cavidad, de tal manera que se obtiene un complejo que se puede formular en solución acuosa de los fluranos extremadamente lipófilos, que puede poner a disposición los fluranos en el lugar previsto de acción farmacéutica.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos de moléculas de glucosa con enlace α-1,4-glicosídico. La β-ciclodextrina posee siete unidades de glucosa. En una sulfobutiléter-β-ciclodextrina están eterificados grupos hidroxi de la unidad de glucosa en un alcohol sulfobutílico. De acuerdo con la invención, por norma general está eterificada únicamente una parte de los 21 grupos hidroxi de una β-ciclodextrina.

El experto en la materia está familiarizado con la preparación de sulfoaquiletherciclodextrinas y esta se describe, por ejemplo, en el documento US 5.134.127 o WO 2009/134347 A2.

Los grupos sulfobutiléter se emplean en ciclodextrinas en el estado de la técnica para aumentar la hidrofilia o la solubilidad en agua. La invención ha reconocido que los grupos sulfobutiléter contribuyen en una medida particular al aumento de la estabilidad del complejo de fluranos y β-ciclodextrina sustituida correspondientemente y mejoran así sustancialmente la estabilidad en almacenamiento y la capacidad de formulación de los fluranos particularmente volátiles. El complejo obtenido de acuerdo con la invención se puede formular como solución acuosa o sólido estable en almacenamiento, tal como se mostrará todavía más adelante.

Preferentemente, el grado de sustitución de la ciclodextrina con grupos sulfobutiléter asciende a de 3 a 8, más preferentemente de 4 a 7. Están descritas sulfobutiléter-β-ciclodextrinas adecuadas con un grado de sustitución medio de 6 a 7, por ejemplo, en el documento WO 2009/134347 A2 mencionado y están disponibles en el mercado con el nombre comercial Captisol®. Así mismo se pueden usar las correspondientes ciclodextrinas con un grado de sustitución de 4-5, por ejemplo 4,2.

El flurano es un éter polifluorado y está seleccionado preferentemente del grupo compuesto por sevoflurano, enflurano, isoflurano, desflurano y metoxiflurano. Se prefiere en particular el sevoflurano.

El documento WO 2011/086146 A1 ciertamente desvela así mismo la preparación de un complejo estable en almacenamiento (con α-ciclodextrinas), sin embargo, se ha mostrado que estos complejos no se pueden llevar ya sin más a una solución acuosa, sino que para este fin se requieren medidas o coadyuvantes particulares. La formulación, por ejemplo, de una solución que se puede administrar i. v. según este estado de la técnica por tanto es problemática. El documento DE 10 2010 042 615 A1 desvela una complejación de fluranos con distintas ciclodextrinas, entre ellas también SBECD, sin embargo, la enseñanza técnica es una complejación a temperaturas elevadas de 50 ºC. Esta elevada temperatura se considera necesaria para una complejación exitosa. Por el contrario, la presente invención ha reconocido que, sorprendentemente, es posible una complejación a temperaturas muy bajas y, además, tiene la considerable ventaja de que no se produce, o se produce en una medida mucho menor, una liberación de fluranos gaseosos, cuyos puntos de ebullición se encuentran en o por debajo de 50 ºC.

El dejar reaccionar para la preparación del complejo se realiza preferentemente en un recipiente cerrado con exclusión de aire. Se prefiere un periodo de tiempo de 1 a 10 h, más preferentemente de 2 a 5 h, por ejemplo de aproximadamente 3 h. Preferentemente se agita o se mezcla de otro modo adecuado. Después de la finalización de esta reacción se obtiene preferentemente una fase líquida homogénea.

La separación del complejo puede comprender una retirada parcial o completa del disolvente agua.

De acuerdo con la invención, la solución acuosa preparada preferentemente en la etapa a. contiene SBECD en una concentración del 5 al 20 % en peso, preferentemente del 10 al 15 % en peso. En este intervalo de concentraciones se produce en combinación con el intervalo de temperaturas reivindicado una complejación en esencia completa, el complejo producido permanece en solución acuosa monofásica homogénea.

La adición del flurano en la etapa c. se realiza preferentemente en una relación molar con respecto a la SBECD de 4:1 a 1:1, más preferentemente de 3:1 a 2:1.

En el marco de la invención, la solución acuosa preparada del complejo, dado el caso después de la retirada de una parte del disolvente agua, se puede usar directamente, por ejemplo como solución que se puede administrar i. v. Sin embargo, preferentemente el complejo obtenido se separa como sólido, esto se puede realizar de acuerdo con la invención de forma particularmente preferente mediante una retirada del disolvente mediante secado por congelación (liofilización). Son condiciones particularmente preferentes para la liofilización un periodo de tiempo de 12 a 48 h, por ejemplo de aproximadamente 24 h; una temperatura de -30 a -70 ºC, por ejemplo de aproximadamente -50 ºC; así como un vacío, por ejemplo una presión de 1 a 20 Pa, preferentemente de 5 a 10 Pa. Así se obtiene un complejo en el que se conservan en esencia sin cambios la estructura química y el aspecto amorfo del complejante y que presenta un reducido contenido en agua residual de, típicamente, por debajo del 5% en peso, por ejemplo de aproximadamente el 3-4% en peso.

Además es objeto de la invención un complejo obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. El contenido en flurano de este complejo de acuerdo con la invención es mayor del 8 % en peso, preferentemente mayor del 8,2 % en peso, más preferentemente mayor del 8,5 % en peso. De forma particularmente preferente, en el complejo el flurano complejado es sevoflurano.

La relación molar de SBECD a flurano asciende, en el complejo de acuerdo con la invención, preferentemente al menos a 1:0,6, más preferentemente al menos a 1:0,7, más preferentemente al menos a 1:0,8, más preferentemente al menos a 1:0,85. Por tanto, el complejo obtenible de acuerdo con la invención presenta un contenido molar muy alto del flurano con una estabilidad en almacenamiento al mismo tiempo alta y una capacidad de formulación sin problemas hasta dar una forma administrable, por ejemplo una solución acuosa.

Además es objeto de la invención un complejo obtenible de acuerdo con la invención para el uso como medicamento. Otro objeto de la invención es un anestésico formulado para la administración oral y/o intravenosa que presenta un complejo obtenible de acuerdo con la invención.

A continuación se describen ejemplos de realización de la invención. En los dibujos muestran:

Fig. 1: difractogramas en rayos X en polvo de SBECD y un complejo de acuerdo con la invención;

Fig. 2: electroferogramas capilares de SBECD y un complejo de acuerdo con la invención;

1. Materiales usados

- agua destilada
- sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBECD)
- sevoflurano

La SBECD se adquirió en la empresa Cyclo Lab Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd., Hungría. El sevoflurano se adquirió en Abbott GmbH, Wiesbaden.

2. Determinación del contenido en sevoflurano de los complejos preparados

La determinación del contenido en sevoflurano de los complejos se realizó mediante cromatografía de gases. Las

condiciones de la cromatografía de gases eran las siguientes:

Cromatógrafo de gases:	Shimadzu GC-17A
Detector: Inyector:	detector de ionización de llama (DIL)
	Shimadzu AoC-5000 auto inyector
Software:	Shimadzu Class-VP 7.4 Versión
Gases:	
Portador:	helio (99,999 %)
otros gases:	nitrógeno (99,999 %) aire sintético (99,999%) hidrógeno (generador de hidrógeno Whatman)

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

PROGRAMA DE TEMPERATURA:

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

Temperatura de inyector:	220 ºC
Temperatura de detector:	220 ºC
Índice de división:	100:1
Velocidad:	30 cm/s

El programa de inyección era el siguiente: después de un tiempo de incubación de 10 min a 60 ºC se inyectó una muestra de vapor con un volumen de 250 µl a 70 ºC en el cromatógrafo de gases.

Preparación de la muestra

Soluciones comparativas: 1 ml de agua destilada con 250 µl de DMF se pone en los viales.

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

Se rellenan distintas cantidades de esta solución madre (20, 65, 110, 155 y 200 µl) en cada caso con DMF hasta 200 µl y se cargan con 1 ml de agua destilada en viales con espacio de cabeza (19,5 ml).

Solución de muestra: se ponen 50 mg del complejo de muestra en un vial con espacio de cabeza (19,5 ml) con 1 ml de agua destilada y 200 µl de DMF.

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la preparación de un complejo de SBECD de sevoflurano.

En un matraz redondo se disolvieron con agitación continua a temperatura ambiente 22,8 g (10,54 mmol) de SBECD en 190 ml de agua. Se produjo una solución clara, que se enfrió a 8 ºC. Se añadieron 5,1 g (25 mmol) de sevoflurano, el matraz redondo se cerró firmemente y se agitó a 8 ºC a lo largo de un periodo de tiempo de 3 h con 400 min^{-1}. Se obtuvo una fase líquida homogénea con un contenido en sevoflurano del 0,75 % en peso.

La solución obtenida se congeló a -50 ºC y se liofilizó durante 24 h a una presión en el intervalo de 6,0 a 8,7 Pa. Se obtuvo un sólido amorfo, que se molió y se tamizó a través de un tamiz con un ancho de malla de 0,3 mm. El contenido residual en agua era reducido (datos véase más adelante), de tal manera que no fue necesaria ninguna etapa adicional de liofilización.

El contenido del complejo sólido en sevoflurano (determinación como se ha descrito anteriormente) ascendió al 8,6 % en peso.

Ejemplo 2

En este ejemplo se examinó la influencia que tiene la temperatura en la preparación sobre el complejo. La preparación del ejemplo 1 se repitió con divergencias en la temperatura de la solución durante la preparación (ejemplos comparativos no de acuerdo con la invención).

Con una temperatura de preparación de 22 ºC, el contenido del complejo sólido en sevoflurano ascendió al 1,7 % en peso, a 30 ºC al 0,7 % en peso.

Se observa que incluso a temperaturas de 22 ºC, en particular también de 30 ºC se puede conseguir únicamente un rendimiento muy reducido. El contenido en sevoflurano del complejo es significativamente menor que en el procedimiento de acuerdo con la invención. El procedimiento desvelado en el estado de la técnica de acuerdo con el documento DE 10 2010 042 615 A1 (preparación a 50 ºC), por tanto, prácticamente no se debería poder llevar a cabo.

Ejemplo 3

Se comprobó la estructura de SBECD y el complejo de acuerdo con el ejemplo 1 mediante difractometría de rayos X. Se usó una radiación habitual de CuKα. Se registraron los picos de reflexión en un intervalo del ángulo 2θ de 5 a 40º.

En la Fig. 1 se puede ver que la SBECD (curva inferior) y el complejo (curva superior) presentan igualmente el patrón de reflexión de una sustancia amorfa.

La estructura amorfa se confirmó mediante observación bajo un microscopio óptico con un aumento de 100 veces bajo luz polarizada. No eran visibles patrones de interferencia, esto confirma la estructura amorfa.

Ejemplo 4

En este ejemplo se confirmó mediante electroforesis capilar que la estructura del complejante no se ve alterada por el procedimiento de acuerdo con la invención y queda intacta. La Fig. 2 muestra (arriba) el electroferograma de SBECD y abajo el correspondiente electroferograma del complejo de acuerdo con el ejemplo 1. La comparación muestra que no se altera la estructura del complejante mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Ejemplo 5

El sólido obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 se almacenó durante 14 días (14 d) en un recipiente abierto a 40 ºC. Las propiedades mostradas en la siguiente tabla se determinaron en los intervalos de tiempo indicados.

	0 d	2 d	7 d	14 d
Contenido en sevoflurano [% en peso]	8,6	8,6	8,6	8,6
Capacidad de re-disolución	claro			claro
Contenido de agua residual [% en peso]	3,5			4,7

Al establecer la capacidad de re-disolución se dispersaron 100 mg del complejo en 0,9 ml de agua destilada. La determinación del contenido de agua residual se llevó a cabo según Karl-Fischer. Ambos parámetros se establecieron solo al comienzo del ensayo y al final después de 14 días.

Se observa que el contenido de sevoflurano no cambia ni siquiera con almacenamiento prolongado en condiciones desfavorables, por tanto, el complejo es muy estable. Incluso después de 14 días en estas condiciones de almacenamiento se puede volver a preparar sin problemas con agua y sin otros coadyuvantes hasta dar una solución clara. El contenido de agua residual en estas condiciones de almacenamiento desfavorables había aumentado solo ligeramente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un complejo de flurano, **caracterizado por** las siguientes etapas:

a. preparación de una solución acuosa de sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBECD),
b. atemperado de esta solución a una temperatura de 2 a 15 ºC,
c. adición del flurano a la solución acuosa,
d. dejar reaccionar para la preparación del complejo,
e. separación del complejo.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la solución acuosa preparada en la etapa a. contiene SBECD en una concentración del 5 al 20 % en peso, preferentemente del 10 al 15 % en peso.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la adición del flurano en la etapa c. se realiza en una relación molar de SBECD de 4:1 a 1:1, preferentemente de 3:1 a 2:1.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la separación del complejo se realiza mediante liofilización.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el flurano está seleccionado del grupo compuesto por sevoflurano, enflurano, isoflurano, desflurano y metoxiflurano.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** el flurano es sevoflurano.

7. Complejo de SBECD y un flurano, obtenible mediante un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el contenido en flurano es mayor del 8 % en peso.

8. Complejo de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** el contenido en flurano es mayor del 8,2 % en peso, más preferentemente mayor del 8,5 % en peso.

9. Complejo de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizado porque** el flurano es sevoflurano.

10. Complejo de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado porque** la relación molar de SBECD a flurano asciende al menos a 1:0,6, más preferentemente al menos a 1:0,7, más preferentemente al menos a 1:0,8, más preferentemente al menos a 1:0,85.

11. Complejo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

12. Anestésico formulado para la administración oral y/o intravenosa, **caracterizado porque** presenta un complejo de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 10.

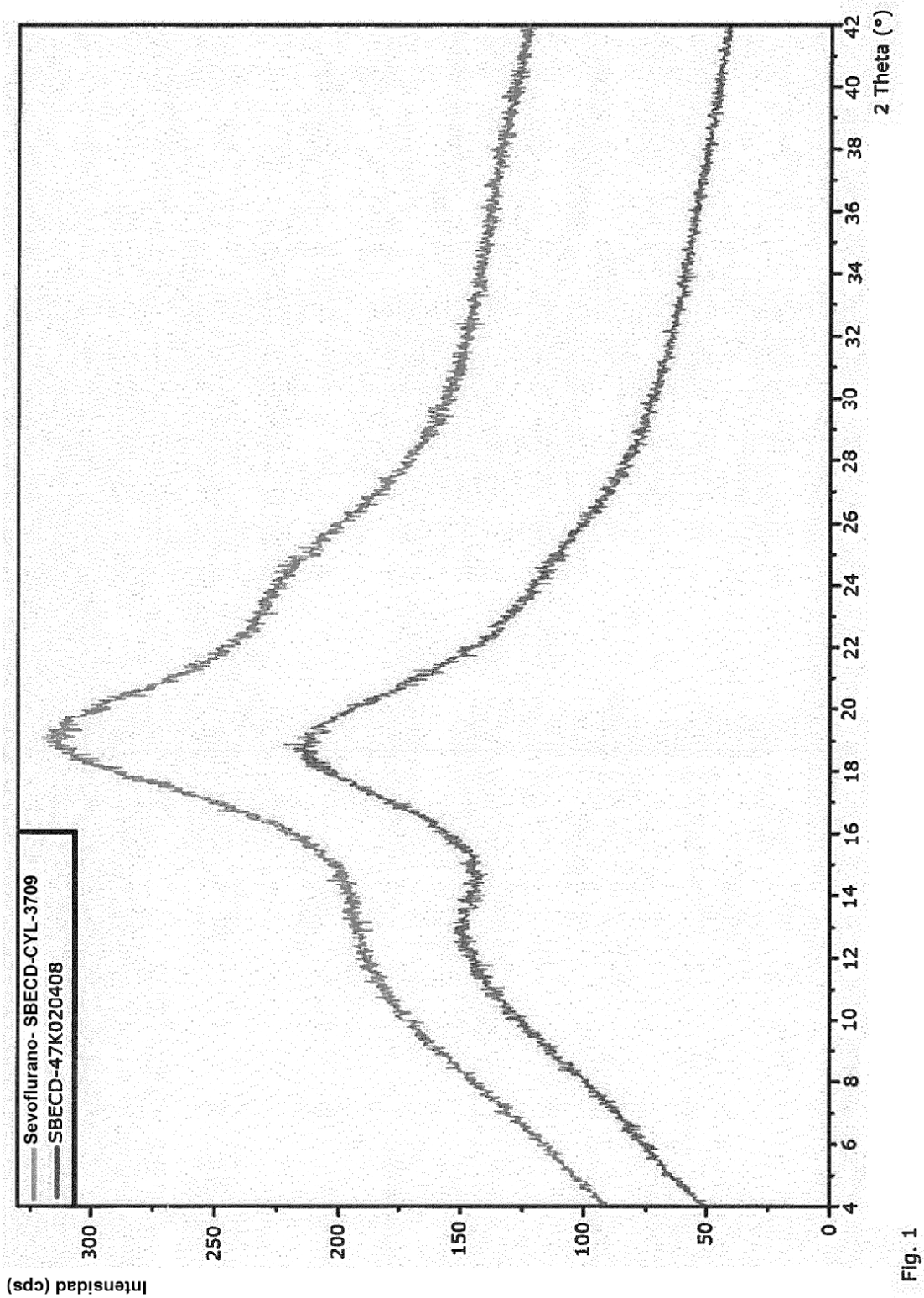
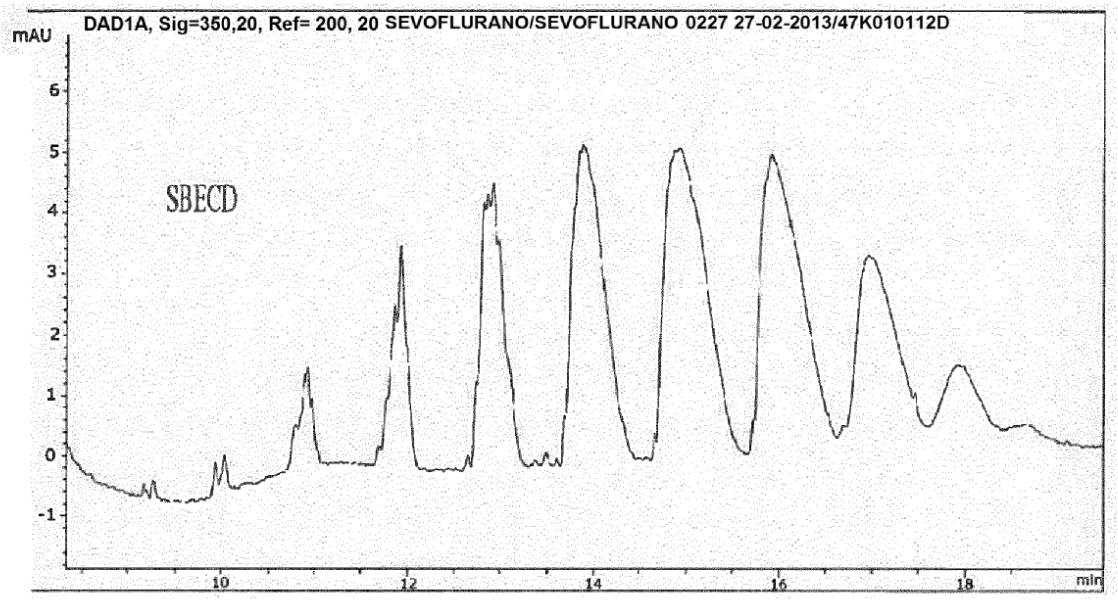

Sevoflurano- SBECD-CYL-3709
SBECD-47K020408
Intensidad (cps)
2 Theta (°)
0
50
100
150
200
250
300
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42

Fig. 1


DAD1A, Sig=350,20, Ref= 200, 20 SEVOFLURANO/SEVOFLURANO 0227 27-02-2013/47K010112D
mAU
SBECD
min

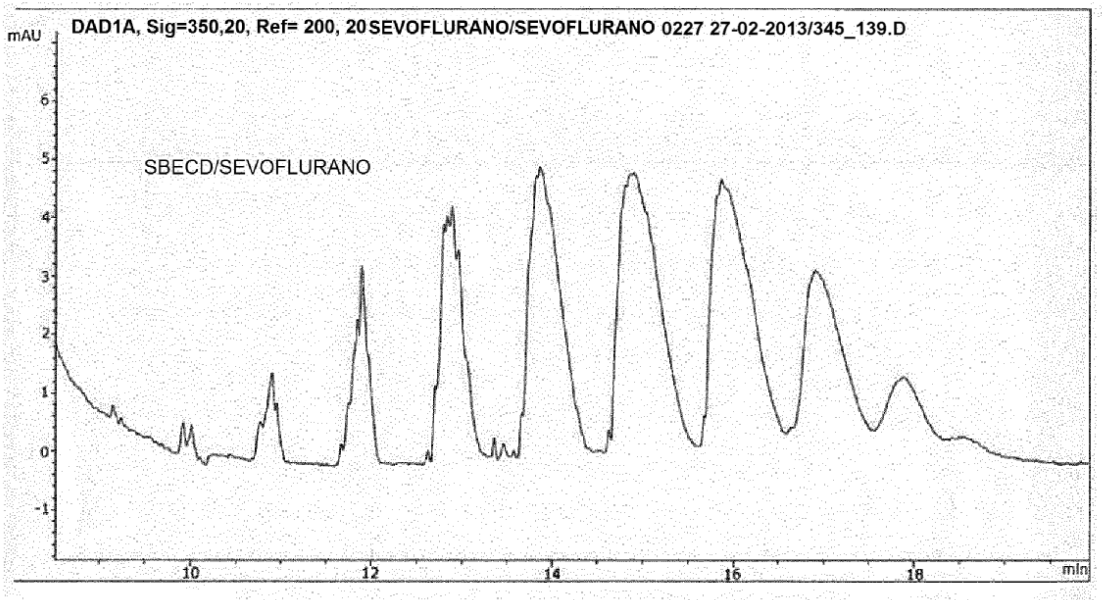

DAD1A, Sig=350,20, Ref= 200, 20 SEVOFLURANO/SEVOFLURANO 0227 27-02-2013/345_139.D
mAU
SBECD/SEVOFLURANO
min

Fig. 2