



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2523691 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.03.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.01
(86)	Europeisk søknadsnr	11700182.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.01.14
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.11.21
(30)	Prioritet	2010.01.14, EP, 10150786
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	SapioTec GmbH, Nikolausstrasse 18, 97082 Würzburg, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	ROEWER, Norbert, Nikolausstraße 20, 97082 Würzburg, DE-Tyskland BROSCHT, Jens, Kerzenleite 35, 97209 Würzburg, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Flurankompleks
(56)	Anførte publikasjoner	BREWSTER ET AL: "Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1016/J.ADDR.2007.05.012, Bd. 59, Nr. 7, 24. August 2007 (2007-08-24), Seiten 645-666, XP022211985, ISSN: 0169-409X WO-A2-2008/070490 GB-A- 2 350 297 US-A- 3 216 897 US-A- 4 725 442 VIERNSTEIN H ET AL: "Intravenous anesthesia with isoflurane in the rabbit", PHARMACEUTICAL AND PHARMACOLOGICAL LETTERS, MEDPHARM, SCIENTIFIC PUBL., STUTTGART, DE, Bd. 3, Nr. 5, 1. Januar 1994 (1994-01-01), Seiten 165-168, XP008122434, ISSN: 0939-9488

FLURANKOMPLEKS

Oppfinnelsen vedrører et flurankompleks samt dets formulering som anestetikum.

5

Fluraner er legemiddelstoffer som anvendes innen anestesi for å opprettholde eller innlede narkosen og som i teknikkens stand tas opp ved inhalering. Inhalasjonsanestetika administreres via en pustemaske, en larynksmaske eller en endotrakealtube som gasser eller væsker som ble fordampet ved hjelp av en forstøver.

10

Fluraner har en lav kokepunkt og høy damp. De er flergangs halogenerte etere. De er lipofile stoffer hvis anestetiske effekt forklares blant annet med en uspesifikk interaksjon med cellemembranens bestanddeler som har sitt opphav i lipofiliteten.

15

Viernstein H.; Stumpf C.; Reiter, S. "Intravenous anaesthesia with isoflurane in the rabbit" Pharmaceutical and Pharmacological Letters 1994, 3, 165-168 omtaler en løsning inneholdende et kompleks av hydroksypropyl- β -syklodekstrin (HP- β -CD) og anestetikumet isofluran til administrering.

20

Formålet som ligger til grunn for oppfinnelsen, er å tilveiebringe en fluranformulering som tillater dens administrering på en annen vei enn ved inhalering.

25

Gjenstand for oppfinnelsen er et kompleks av α -syklodekstrin og en fluran, der fluraninnholdet er minst 3 vekt-% av kompleksets samlede vekt.

Oppfinnelsen har innsett at det overraskende nok er mulig å fremstille komplekser av fluraner med α -syklodekstriner, som kan danne grunnlaget for en formulering av disse anestetika for oral og intravenøs administrering, og som kan ha et høyt fluraninnhold på 3 eller mer vekt-%.

30

Syklodekstriner har generelt toroidform og har et tilsvarende formet hulrom. Fluraner kommer inn i dette hulrommet som gjestemolekyl, slik at det oppnås et kompleks av de ekstremt lipofile fluranene som er formulerbart i løsning og som kan stille fluranene til rådighet på det planlagte farmasøytiske virkningsstedet.

35

α -syklodekstrin har seks glukopyranose-enheter som hver bærer tre OH-grupper som eventuelt kan være substituert (f.eks. metylert).

5 Fluraninnholdet i komplekset ifølge oppfinnelsen er foretrukket minst 5 vekt-%, videre foretrukket minst 7 vekt-%, videre foretrukket minst 8 vekt-%, videre foretrukket 8 til 12 vekt-%. De nevnte verdiene kan kombineres etter ønske til områder ifølge oppfinnelsen.

10 Fluranen er en flergangs fluorert eter og fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av sevofluran, enfluran, isofluran, desfluran og metoksyfluran. Sevofluran er spesielt foretrukket.

15 Komplekset kan ifølge oppfinnelsen ha et vanninnhold (restvanninnhold) på 5 til 15 vekt-%, foretrukket 7 til 13 vekt-%.

Gjenstand for oppfinnelsen er dessuten et kompleks ifølge oppfinnelsen for anvendelse som legemiddel.

20 En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er et anestetikum formulert til oral og/eller intravenøs administrering, som inneholder et kompleks ifølge oppfinnelsen.

25 Gjenstand for oppfinnelsen er dessuten en fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks ifølge oppfinnelsen, med trinnene:

- a) fremstilling av en vandig løsning av α -syklodekstrin,
- b) tilsetning av fluran til den vandige løsningen,
- c) separering av det utfelte komplekset.

30 Ifølge oppfinnelsen fremstilles det i det første trinnet en vandig løsning av α -syklodekstrin. Foretrukket er dette en fullstendig løsning, der ikke noe uoppløst syklodekstrin forblir i suspensjon. Foretrukne konsentrasjoner av α -syklodekstrin i den vandige løsningen er 5 til 30 vekt-%, foretrukket 5 til 20 vekt-%, videre foretrukket 5 til 15 vekt-%. Ved bruk av usubstituert α -syklodekstrin ligger den
35 øvre grensen ved 14,5 vekt-% (løselighet av usubstituert α -syklodekstrin i

vann). Substituerte, spesielt (delvis) metylerte α -syklodekstriner kan ha høyere løselighet i vann.

5 Oppløsing av α -syklodekstrin i vann foregår foretrukket ved romtemperatur. Fluran tilsettes det oppløste α -syklodekstrin. Det danner seg et kompleks som i den vandige løsningen feller ut og kan separeres i krystallinsk form.

10 Innenfor oppfinnelsens ramme er det foretrukket at tilsetningen av fluran skjer i et molforhold til α -syklodekstrin på 1:0,5 til 1:2, foretrukket 1:0,8 til 1:1,2. Spesielt kan tilsetningen av fluran være i ekvimolart forhold til syklodekstrin.

15 I det utfelte komplekset foreligger et molforhold av fluran til syklodekstrin omtrent i området 1:1,5 til 1:6. Foretrukket er områdene 1:1,5 til 1:2. Målt etter molforholdet mellom fluran og syklodekstrin i det utfelte komplekset anvendes det dermed ved fremstillingen foretrukket et molart overskudd av fluran.

20 Ifølge oppfinnelsen følger foretrukket etter tilsetningen av fluran en nedkjøling, for eksempel til en temperatur på 5 til 10 °C, for å fremme utfelling av komplekset og øke dermed utbyttet.

I det følgende skal utførelseseksempler og sammenligningseksempler beskrives.

1. Anvendte materialer

- 25
- rensset vann (millipor Q quality water)
 - α -syklodekstrin
 - β -syklodekstrin
 - 2-hydroksypropyl- β -syklodekstrin
 - metyl- β -syklodekstrin (RAMEB)

30

 - sevofluran

Alle syklodekstriner ble skaffet fra foretaket Cyclo Lab Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd., Ungarn. Sevofluran ble skaffet fra Abbott GmbH, Wiesbaden.

2. Bestemmelse av sevofluran-innholdet i fremstilte komplekser

Bestemmelse av sevofluran-innholdet i kompleksene foregikk ved gasskromatografi. Gasskromatografibetingelsene var som følger:

Gasskromatograf:	Shimadzu GC-17A
Detector: Injector:	Flame ionization detector (FID)
	Shimadzu AoC-5000 auto injector
<u>Software:</u>	Shimadzu Class-VP 7.4 Version
<u>Gasser:</u>	
<u>Bærer:</u>	helium (99.999 %)
ytterligere gasser:	nitrogen (99.999%)
	syntetisk luft (99.999%)
	hydrogen (Whatman Hydrogen generator)
<u>Kolonne:</u>	Rtx624 (30 m ks 0.32 mm ks 1.8 mm) (Restek)

5

TEMPERATURPROGRAM:

rate (°C/min)	temperatur (°C):	tid (min):
-	38	4.0
40	220	1.5

10 *Injektortemperatur:* 220 °C
 Detektortemperatur: 220 °C
 Split ratio: 100:1
 Hastighet: 30 cm/s

15 Injeksjonsprogrammet var som følger: Etter en inkubasjonstid på 10 min ved 60 °C ble en dampprøve med et volum på 250 µl ved 70 °C injisert i gasskromatografen.

Prøveforberedelse

Sammenligningsløsninger: 1 ml destillert vann med 250 µl DMF fylles i ampullen.

- 5 Kalibreringsløsninger: Som utgangsløsning veies 100 mg sevofluran inn i 2 ml glassflasker og påfylles med DMF inntil markeringen.

- 10 Ulike mengder av denne utgangsløsningen (20, 65, 110, 155 og 200 µl) påfylles med DMF til 200 µl og fylles med 1 ml destillert vann inn i head space vials (19,5 ml).

- 15 Prøveløsning: 50 mg av prøvekomplekset fylles i en head space vial (19,5 ml), sammen med 1 ml destillert vann og 200 µl DMF. Dessuten fylles 1 ml moderløsning (fremstilt av supernatanten fra komplekseringen av sevofluran med syklodekstrin etter fjerning av det utfelte komplekset) med 200 µl DMF inn i head space vials (19,5 ml).

Eksempel 1

- 20 Dette eksempelet beskriver fremstillingen av et α -syklodekstrin (α -CD)-kompleks av sevofluran.

- 25 I en rundkolbe oppløses α -CD under kontinuerlig omrøring ved romtemperatur 45,25 g (0,0465 mol) i 500 ml vann. Etter fullstendig oppløsning av α -CD ble 6 ml (0,0465 mol) sevofluran tilsatt løsningen ved romtemperatur. Et hvit presipitat felte ut, og det ble kjølt ned til 5 til 10 °C med isvann. Ved denne temperaturen ble det omrørt i 4 h, hvorefter flasken ble lagret i kjøleskap over natt. Deretter ble det utfelte krystallinske sevofluran/ α -CD-komplekset filtrert og tørket i vakuum over fosforpentoksid.

30

Eksempel 2

Dette eksempelet viser hvordan valget av det egnede syklodekstrinet påvirker dannelsen av komplekset. Til sammenligningsformål ble det her anvendt β -

syklodekstrin (β -CD), hydroksypropyl- β -syklodekstrin (HP- β -CD) og RAMEB. Disse sammenligningseksemplene er ikke eksempler ifølge oppfinnelsen.

5 Hver gang ble det fremstilt 1 ml av en vandig løsning av 4 syklodekstriner. Syklodekstrinenes konsentrasjon i denne vandige løsningen var som følger:

10 α -CD: 10 vekt-%
 β -CD: 2 vekt-%
 HP- β -CD: 10 vekt-%
 RAMEB: 10 vekt-%

Til disse løsningene ble det tilsatt sevofluran i molforholdet 1:1 basert på det molare innholdet av det respektive syklodekstrinet.

15 Ved HP- β -CD og RAMEB oppsto en homogen løsning, et kompleks ble ikke utfelt.

α -CD og β -CD dannet et hvit presipitat.

20 I et neste trinn ble 100 ml vandig løsning av hhv. α -CD (9,05 vekt-%) og β -CD (1,78 vekt-%) fremstilt. Igjen ble sevofluran i forholdet 1:1 tilsatt. Den videre høstingen av utfelt hvit presipitat foregikk som beskrevet for eksempel 1.

Sevofluraninnholdet i det utfelte komplekset ble bestemt ved gasskromatografi. Resultatene vises i den etterfølgende tabellen 1.

25

	α -CD	β -CD
CD-konsentrasjon (%)	9.05	1.78
masse fuktig (g)	10.00	0.97
masse tørket (g)	6.57	0.83
utbytte (%)	72.6	46.6
sevofluraninnhold (%)	9.2	1.8
molforhold sevofluran/CD	1 : 1.8	1 : 8.6

Tabellen viser at α -CD egner seg til dannelse av et kompleks med høyt sevofluraninnhold, mens β -CD muliggjør kun forholdsvis lavt sevofluraninnhold i komplekset.

5 **Eksempel 3**

I dette eksempelet ble fremstillingsbetingelsene for fremstillingen av et sevoflurankompleks med α -CD variert. Resultatene vises i den etterfølgende tabellen 2.

	3.1	3.2	3.3	3.4
α -CD (g)	9.11	9.08	9.06	9.09
sevofluran (cm ³)	1.2	1.2	0.6	1.2
molforhold sevofluran/CD	1 : 1	1 : 1	1 : 2	1 : 1
vann (cm ³)	14	100	100	40
filtrert produkt				
masse fuktig (g)	17.36	10.66	6.78	19.14
masse tørket (g)	9.49	5.65	3.53	9.01
utbytte (%)	86.8	51.8	35.4	82.5
sevofluraninnhold (%)	3.5	10.0	11.3	5.7
molforhold sevofluran/CD	1 : 5.7	1 : 1.9	1 : 1.7	1 : 3.0

10

I eksempel 3.1 ble forholdsvis lite vann anvendt, slik at α -CD ikke kunne løses opp fullstendig. Det kan ses at sevofluraninnholdet i komplekset blir lavere ved disse fremstillingsbetingelsene.

15

Eksempel 3.4 viser et ytterligere forsøk med lavt vanninnhold. Det kan ses at dette likeså gir høy utbytte, imidlertid er kompleksets sevofluraninnhold på 5,7 vekt-% lavere enn i eksempel 1.

20

I eksemplene 2.2 og 2.3 er vannandelen høyere. Her innstilles molforholdet sevofluran/ α -syklodekstrin ulikt i utgangsløsningen (1:1 i eksempel 3.2, 1:2 i eksempel 3.3). I begge tilfellene oppstår et høyt sevofluraninnhold i komplekset.

Bruk av sevofluran i tydelig overskudd sammenlignet med molforholdet i komplekset (eksempel 2.2) gir større utbytte, som det kan ses i tabellen.

Eksempel 4

- 5 Fra de foregående forsøkene kunne det fastslås at det oppnås godt utbytte og høyt sevofluraninnhold i komplekset når det fremstilles en 9% α -syklodekstrinløsning i vann, og når molforholdet mellom tilsatt sevofluran og oppløst α -CD er 1:1. Den etterfølgende tabellen 3 viser at fremstilling av
- 10 komplekset kan pålitelig reproduseres under disse betingelsene. De tre forsøkene ga stort sett like eller sammenlignbare resultater.

	4.1	4.2	4.3
α -CD (g)	45.25	45.25	45.25
sevofluran (cm ³)	6.0	6.0	6.0
molforhold sevofluran/CD	1 : 1	1 : 1	1 : 1
vann (cm ³)	500	500	500
filtrert produkt			
masse fuktig (g)	36.22	34.96	39.74
masse tørket (g)	25.07	23.36	21.22
utbytte (%)	46.1	43.0	39.0
vanninnhold (%)	9.38	10.95	8.93
sevofluraninnhold (%)	9.4	8.6	8.6
molforhold sevofluran/CD	1 : 1.8	1 : 1.9	1 : 2.0

P a t e n t k r a v

1. Kompleks av α -syklodekstrin og en fluran, **karakterisert ved** et fluraninnhold på minst 3 vekt-% av kompleksets samlede vekt.
- 5 2. Kompleks ifølge krav 1, **karakterisert ved at** fluraninnholdet er minst 5 vekt-%, foretrukket minst 7 vekt-%, videre foretrukket minst 8 vekt-%, videre foretrukket 8 til 12 vekt-%.
- 10 3. Kompleks ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved at** fluranen er valgt fra gruppen bestående av sevofluran, enfluran, isofluran, desfluran og metoksyfluran.
- 15 4. Kompleks ifølge et av kravene 1 bis 3, **karakterisert ved at** det har et vanninnhold på 5 til 15 vekt-%, foretrukket 7 til 13 vekt-%.
- 20 5. Kompleks ifølge et av kravene 1 til 4 for anvendelse som legemiddel.
- 20 6. Anestetikum formulert for oral og/eller intravenøs administrering, **karakterisert ved at** det har et kompleks ifølge et av kravene 1 til 4.
- 25 7. Fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks ifølge et av kravene 1 til 4, **karakterisert ved** følgende trinn:
- 25 a. fremstilling av en vandig løsning av α -syklodekstrin,
- 25 b. tilsetning av fluran til den vandige løsningen,
- 25 c. separering av det utfelte komplekset.
- 30 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, **karakterisert ved at** α -syklodekstrinets konsentrasjon i den vandige løsningen fremstilt i trinn a), er 5 til 30 vekt-%, foretrukket 5 til 20 vekt-%, videre foretrukket 5 til 15 vekt-%.
- 30 9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, **karakterisert ved at** tilsetningen av fluran i trinn b) skjer i et molforhold til α -syklodekstrin på 1:0,5 til 1:2, foretrukket 1:0,8 til 1:1,2.
- 35 10. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 7 til 9, **karakterisert ved at** tilsetningen av fluran i trinn b) skjer ved romtemperatur.

11. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 7 til 10, **karakterisert ved at** etter tilsetningen av fluran følger en nedkjøling, foretrukket til en temperatur mellom 5 og 10 °C.