



**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

ES 463289 A1  
FECHA DE PRESENTACION  
17 OCT. 1977

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
--	--	--

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C08B//A61K	-- --

54 TITULO DE LA INVENCION

**"Procedimiento de preparar complejos quimicos de inclusion"**

71 SOLICITANTE (S)

**CHINOIN GYOGYSZER ES VEGETSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

**1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría**

72 INVENTOR (ES)

**József Szejtli, Lajos Szente, Agoston Dévid, Sándor Virág,  
Gyula Sebestyén y Attila Mándi**

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

**M. Carell Sufiol**

20595-77 AG/Ny Case 523  
EX-HU

UNE A-4 MOD. 3108

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20. OCT. 1978

POOR QUALITY

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-  
miciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce-  
dimiento de preparar complejos químicos de inclusión". - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Esta invención se refiere a nuevos complejos de  
inclusión de ciclodextrinas, a su uso como medicamentos, a  
procedimientos para su preparación y a composiciones farma-  
céuticas que comprenden los nuevos complejos. - - - - -

15. En particular, esta invención se refiere a nuevos  
complejos de inclusión de ciclodextrinas con indomethacin,  
a procedimientos para su preparación, a su uso como antiin-  
flamatorios y a composiciones farmacéuticas que comprenden  
los nuevos complejos. En su aspecto reivindicado, la inven-  
ción se refiere a la preparación de dichos compuestos. - -

Es bien conocido que las ciclodextrinas forman

complejos de inclusión con otras moléculas de tamaño y polaridad adecuados [J. Pharm. Sci. 64, 1585 (1975)]. Las ciclo dextrinas --conocidas también, por su otro nombre común, como "dextrinas de Schardinger"-- son oligosacáridos cíclicos, cicloamilosos o cicloglicanos. Los representantes mejor conocidos de estos compuestos son la alfa-ciclodextrina, compuesta por seis unidades de anhidroglicopiranosas, y la beta-ciclodextrina, compuesta por siete unidades de anhidroglicopiranosas por molécula. - - - - -

5.

10.

Los complejos de ciclodextrinas con compuestos farmacéuticamente activos han sido descritos en las siguientes publicaciones: patente alemana 895.769, solicitudes de patente japonesa 129.520/75 y 50.119/70 y solicitud publicada de patente alemana 2.353.797. - - - - -

15.

Se conoce además que el ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético (indomethacin (R)) es útil como agente antiinflamatorio que, sin embargo, presenta un indeseable efecto secundario ulcerógeno. - - - - -

20.

Sorprendentemente, se ha hallado que los complejos de ciclodextrinas con indomethacin son potentes agentes antiinflamatorios y, al mismo tiempo, presentan en menor grado el indeseable efecto secundario ulcerógeno. - - - - -

El indomethacin es bifuncional con respecto a la reacción de formación de complejos de inclusión, dado que

la porción p-clorofenilo y la porción que lleva el grupo carboxilo pueden incorporarse en el interior de dos moléculas independientes de ciclodextrina como se ilustra en la Fig. 1, en que los discos huecos representan una ciclodextrina cuya estructura se ilustra en la parte inferior de la misma lámina de dibujos. En este caso la relación molar de indomethacin a ciclodextrina es de 0,5:1 pero puede también prepararse un complejo con una relación molar de 1:1. - - -

Los complejos a los que se refiere esta invención pueden prepararse por reacción de una alfa- o una beta-ciclodextrina con ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético. En particular, se hace reaccionar la disolución acuosa de una ciclodextrina con una disolución orgánica de indomethacin. El indomethacin está preferentemente disuelto en una cetona, por ejemplo acetona, un dimetilsulfóxido o éter, por ejemplo dietiléter. La disolución de indomethacin en un disolvente orgánico se añade preferentemente a la disolución acuosa de una ciclodextrina, preferentemente de beta-ciclodextrina, con calentamiento. La reacción se efectúa con calentamiento aproximadamente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a una mayor temperatura hasta que ha acabado la reacción. El complejo de inclusión puede separarse fácilmente, preferentemente por refrigeración de la mezcla de reacción. - - - - -

Según otra realización del procedimiento según es

ta invención se prepara ciclodextrina en la mezcla de reacción de almidón prehidrolizado con enzima ciclodextrinasa.

- Según esta variante, se amasa a alta temperatura (unos 100-120°C) una suspensión que contiene almidón, después de lo cual la pasta obtenida se hidroliza parcialmente con alfa-amilasa. El hidrolizado se esteriliza y se añade entonces una enzima ciclodextrinasa --es decir enzima de almidón-ciclodextrin-transglicosilasa--. La conversión se realiza a unos 40-50°C en un tiempo de dos a siete días. La mezcla resultante que contiene ciclodextrina se calienta para inactivar la enzima, opcionalmente después de dilución con agua. Entonces se añade alcohol con calentamiento, la suspensión obtenida se enfría y se filtra y se añade subsiguientemente la disolución de indomethacin en un disolvente orgánico. Entonces se realiza la reacción y el producto se aísla como se ha descrito anteriormente. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- El complejo preparado contiene unos 14-22% de indomethacin y la relación molar de ciclodextrina a indomethacin es en general de entre unos 1:0,46 y unos 1:0,54, es decir unos 1:0,5. - - - - -
- 20.

A partir de los nuevos complejos preparados según esta invención pueden prepararse composiciones farmacéuticas por métodos ampliamente conocidos en la industria farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas preparadas según esta

invención incluyen tabletas o cápsulas orales que son las formulaciones preferidas. Cuando se calcula la dosis eficaz debe tenerse en cuenta que el complejo de inclusión contiene unos 15-20% de indomethacin. El otro componente del complejo, la ciclodextrina, es un vehículo adecuado. Para aumentar el volumen de la tableta puede añadirse más ciclodextrina, lo que origina el desplazamiento en la dirección deseada del equilibrio de la formación del complejo en el estómago y disminuye así el efecto ulcerógeno. - - - - -

5. Una dosis oral diaria es preferentemente de 25 a 200 mg/kg con respecto a la concentración de indomethacin del complejo de inclusión, que puede administrarse en una o más porciones durante el día. - - - - -

10. Los siguientes ejemplos describen la preparación de varios complejos específicos según esta invención y de ciertas composiciones farmacéuticas. No están destinados a limitar el alcance de la invención a los compuestos y formulaciones sino sólo a proporcionar unas indicaciones adecuadas para permitir que el entendido en la técnica prepare cualquiera de los complejos o formulaciones dentro del alcance genérico de la invención y de sus equivalentes obvios.

Ejemplo 1

A una disolución acuosa saturada de 1 mol de beta-

- ciclodextrina se le añade, a 70°C y bajo agitación continua, la disolución en acetona de una cantidad calculada de indomethacin (2 moles de beta-ciclodextrina por 1 mol de indomethacin). La mezcla de reacción se deja enfriar durante seis horas y se refrigera con hielo durante 12 horas. Después de enfriar, se forma un precipitado cristalino blanco que entonces se filtra y se lava con acetona y éter fríos, utilizando 4 ml de líquidos de lavado con respecto a 1 g del complejo. El producto se seca sobre pentóxido de fósforo hasta que el peso se estabiliza. Los cristales se disuelven en agua bajo calentamiento moderado, el complejo se descompone con alcohol y la concentración de indomethacin de la disolución obtenida se determina por fotometría realizada a 230 nm. Sobre la base de esta medida, la concentración de indomethacin del complejo es de 14% y la relación molar de beta-ciclodextrina a indomethacin es de 1:0,46. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- No existe diferencia entre el espectro de uv del indomethacin utilizado como compuesto de partida y el del indomethacin liberado del complejo como se ha descrito anteriormente. En una mezcla física de indomethacin y ciclodextrina puede observarse la vibración del esqueleto aromático a  $1.618 \text{ cm}^{-1}$ . Como consecuencia de la formación del complejo, esta vibración desaparece y por ello no puede observarse vibración en el espectro de ir del complejo de ciclodextrina-indomethacin. - - - - -
- 20.
- 25.

- La formación del complejo puede demostrarse también por medio de medidas de rrm. Para los ensayos, o bien se disuelve el complejo de indomethacin-ciclodextrina en dimetilformamida o bien el indomethacin y la ciclodextrina se disuelven simultáneamente en dicho disolvente. En presencia de indomethacin se altera el desplazamiento químico de la señal OH de la beta-ciclodextrina que tiene una intensidad correspondiente a dos protones (hidroxilos secundarios). Además, también sufre cambio la estructura de la señal debido a los protones OH del anillo de beta-ciclodextrina. Demarco y Thakkar [J. Chem. Soc. D(1), 2, (1970)] han observado un cambio similar en el espectro de otros complejos de inclusión de beta-ciclodextrina. La presunción lógica es que en dimetilformamida tiene lugar una formación espontánea del complejo. Por el contrario, si se disuelve en dimetilformamida un complejo preparado previamente permanece invariado y no tiene lugar descomposición. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Cuando el complejo de indomethacin-ciclodextrina se disuelve en dimetilsulfóxido o se disuelven simultáneamente en dicho disolvente beta-ciclodextrina e indomethacin, varía el desplazamiento químico de una de las dos señales OH (presumiblemente el de la señal  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ). Puede sacarse la conclusión de que aunque también en este disolvente existe una interacción entre la beta-ciclodextrina y el indomethacin no se obtiene complejo de inclusión alguno, si
- 20.
- 25.

no que tiene lugar la interacción entre el indomethacin y la superficie exterior del anillo de ciclodextrina. De esta forma se obtiene un complejo de asociación que no provoca ningún otro cambio significativo del espectro. Los resultados del análisis de rnm se indican en la siguiente tabla: -

Disolvente	Desplazamiento químico			
	2 OH	0 CHO	1 OH	
DMSO	beta-CD	5,75	4,90	4,55
	beta-CD + ind.	5,70	4,95	-
DMF	beta-CD	5,90	5,0	-
	beta-CD + ind.	-	5,0	-

DMSO = dimetilsulfóxido  
 DMF = dimetilformamida  
 ind. = indomethacin

Ejemplo 2

5. A una disolución de una ciclodextrina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 se le añade la disolución en éter de indomethacin y la mezcla se hierve durante cuatro horas y se enfría. La concentración de indomethacin del producto precipitado es de unos 21-22%. De su espectro ir  
10. puede verse que aparece una banda de absorción característica de la vibración del esqueleto aromático, lo que significa que el 21-22% de indomethacin se halla sólo parcialmente en forma de complejo de inclusión, formando el exceso simplemente un cristal mixto con el complejo. Por ello el complejo debería lavarse con acetona o éter fríos, e incluso más intensamente que en el Ejemplo 1, para preparar un complejo que contuviera unos 13-14% de indomethacin. - - - - -

15. Ejemplo 3

20. Una suspensión de almidón al 30% se amasa a 120°C, se enfría a 80°C y se le añade 0,2% en peso de alfa-amilasa. La mezcla se hidroliza parcialmente y el hidrolizado se esteriliza y se enfría a 50°C. Entonces se añaden 5 unidades/g de preparado de enzima de almidón-ciclodextrina-transglicolasa a lo que sigue, después de cuatro horas, la adición de 5% en peso de tolueno. Después de un tiempo de dos a siete días se obtiene el rendimiento óptimo de ciclodextrina. El producto de conversión se diluye con agua a dos  
25. veces su volumen, se hierve para inactivar la enzima y des

pués se añade 50% en volumen de disolución de etanol al 96%. La suspensión formada se enfría a 40°C y se separa por filtración. Al filtrado se le añade una disolución en acetona de indomethacin, teniendo en cuenta que unos 70% del contenido de substancia seca del filtrado es beta-ciclodextrina. La mezcla se deja enfriar durante seis horas y luego se mantiene a 0°C durante 24 horas, proporcionando el complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin en forma cristalina. El complejo obtenido es substancialmente idéntico al producto del Ejemplo 1, con la única diferencia de que contiene unos 5-10% de dextrinas diferentes de la beta-dextrina, respecto al contenido de substancia seca. Estas dextrinas comprenden parcialmente alfa-ciclodextrina y parcialmente dextrinas lineales. Estos subproductos no tienen efecto indeseable sobre la aplicación del producto principal y por ello es innecesaria una ulterior purificación. El exceso incidental de indomethacin puede eliminarse por lavado con un disolvente orgánico, como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2. El producto final contiene 14% de indomethacin. - - - - -

20. Ejemplo 4

Se preparan cápsulas por técnica de granulado en seco, de una manera conocida en sí. La composición de las cápsulas es la siguiente: - - - - -

25.	Acido silícico coloidal	166 mg
	Talco	9 mg
	Estearato magnésico	15 mg

Almidón de patata	20 mg
Azúcar de leche	20 mg
Celulosa cristalina	40 mg
	<hr/>
Total peso:	270 mg

5. Ejemplo 5

Se preparan cápsulas por técnica de granulado en seco, de una manera conocida en sí. Su composición es la siguiente: - - - - -

	Complejo de inclusión del Ejemplo 1	330 mg
10.	Amilopectina	10 mg
	Celulosa cristalina	60 mg
	Acido esteárico	12 mg
	Talco	13 mg
		<hr/>
	Total peso:	425 mg

15. La actividad farmacéutica de los complejos preparados y utilizados según esta invención se ilustra por medio de los siguientes ensayos. - - - - -

Ensayo 1

Ensayo sucutáneo de toxicidad en ratas Long Evans.

20. Compuesto de ensayo: Complejo de inclusión del Ejemplo 1 e indomethacin. - - - - -

Animales de ensayo : Ratas Long Evans de 7 semanas, de ambos sexos, que pesan de 150 a 180 g cada una. - - - - -

5. Los animales de ensayo se mantuvieron a 22-24°C en una habitación de temperatura y de humedad relativa constantes. Las ratas recibieron una dieta standard (ad libitum) durante el tratamiento. - - - - -

10. Para los ensayos se utilizaron grupos que contenían 10 ratas macho y hembra, respectivamente. Los compuestos de ensayo se administraron oralmente como suspensión preparada con disolución al 1% de metilcelulosa. A los animales de control se les añadió solamente una disolución al 1% de metilcelulosa, también oralmente. La dosis oral del complejo de ciclodextrina-indomethacin fue de 25 mg/kg y la del indomethacin fue de 5 mg/kg. La concentración de indomethacin del complejo era de unos 20%. - - - - -

20. El ensayo se realizó como sigue: Después de cuatro semanas de tratamiento se averiguó la existencia y el área de las erosiones y/o úlceras en el estómago. Se halló que los animales de ensayo toleraban mal el indomethacin. El 30% de las ratas macho hubo muerto al final de la primera semana y la mortalidad fue del 60% el día 14, del 64% el día 21 y del 70% el día 28. - - - - -

Los animales hembra toleraron mejor el indomethacin

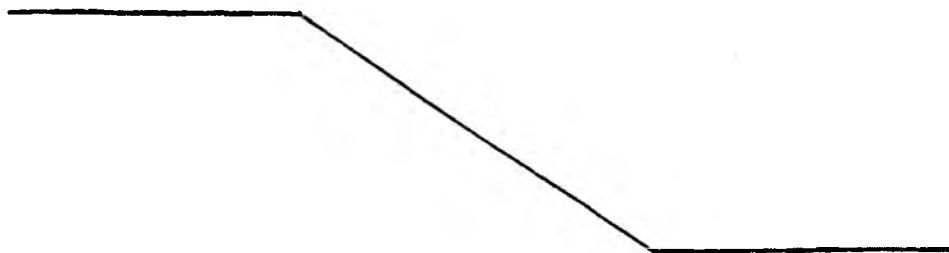
y se halló una mortalidad del 30% el día 7, del 36% el día 14 y del 40% el día 28. - - - - -

5. Se preparó el estómago de los animales muertos y se determinó macroscópicamente el número y el tamaño de las úlceras y erosiones. - - - - -

10. Los animales tratados con el complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin se sacrificaron con éter después de 4 semanas de tratamiento y se prepararon los estómagos. Se averiguó la presencia y el tamaño de las erosiones y de las úlceras. - - - - -

15. Se determinó el número de úlceras por contaje de las úlceras individuales y división del número total obtenido por el número de los animales ensayados. La valoración de las erosiones se realizó de una forma análoga. El día 28 se determinaron los valores de eritrocitos y de leucocitos de la sangre de tres animales de cada grupo y de ambos sexos, - - - - -

Los resultados obtenidos, respecto a úlceras y erosiones, se indican en la siguiente tabla. - - - - -



Presencia de úlceras y erosiones/número de animales no tratados

Compuesto	Úlcera		erosión	
	macho	hembra.	macho	hembra
Control	0/10	0/10	0/10	0/10
Producto del Ejemplo 1	0/10	0/10	0/10	0/10
Indomethacin	7/10	4/10	0/10	0/10

5. En el estómago de los animales tratados con indomethacin se hallaron serias deformaciones. Por el contrario, no se detectó deformación en el estómago de los animales tratados con el complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin y una disolución al 1% de metilcelulosa durante el examen con microscopio. - - - - -

10. Los valores de eritrocitos y leucocitos de los animales de control y de los tratados con el complejo de inclusión preparado y utilizado según la invención fueron idénticos. También fue idéntica la ganancia de peso de los animales tratados y no tratados. - - - - -

15. Puede verse que durante el tratamiento clínico se observaron desórdenes en los animales tratados con sólo indomethacin. Al tercer día del tratamiento se observaron síntomas de bradypnoe, depresión y atonía. Los síntomas aparecieron 30 minutos después del tratamiento y duraron tres ho

ras y media. A partir del tercer día los desórdenes se hicieron crónicos. - - - - -

5. El efecto ulcerógeno se ensayó sólo en los animales tratados con indomethacin. Los desórdenes fueron más frecuentes y serios en los animales macho que en los animales hembra. La ganancia de peso observada en los grupos de animales tratados con los complejos de inclusión preparados y utilizados según esta invención y con indomethacin fue del 20% del valor hallado en el grupo de control no tratado.

10.

Ensayo 2

Investigación de la actividad antiinflamatoria. -

Compuestos de ensayo: Complejo de inclusión del Ejemplo 1 e indomethacin, en forma de una suspensión al 1% en metilcelulosa. - - - -

15.

Animales de ensayo : Ratas hembra (cepa CFY) de cuatro a cinco semanas que pesaban de 90 a 110 g cada una. Un grupo comprendía diez animales. - - - - -

20.

Se administró subplantariamente el inflamatorio carragenano en forma de una disolución al 0,5%, a una dosis de 0,1 ml/animal. Se ensayaron ratas ayunadas durante 16 horas. Las dosis aplicadas del complejo del Ejemplo 1 fueron de 5, 10, 15, 20, 25 mg/kg y las de indomethacin fueron de

1, 2, 3, 4, 5 mg/kg. La concentración de indomethacin del complejo de inclusión fue de unos 20%. - - - - -

El ensayo se realizó como sigue: Se ensayó el efecto antiinflamatorio de los compuestos de ensayo sobre las ratas ayunadas durante 16 horas. Se administraron oralmente los agentes antiinflamatorios a los animales de ensayo, a lo que siguió la adición subplantar del inflamatorio carragenano y la adición oral de 1 ml de agua corriente dulce. Tres horas después del tratamiento se sacrificaron los animales y se pesaron los pies separados, no tratados y tratados. La separación se efectuó por el metacarpo. - - - - -

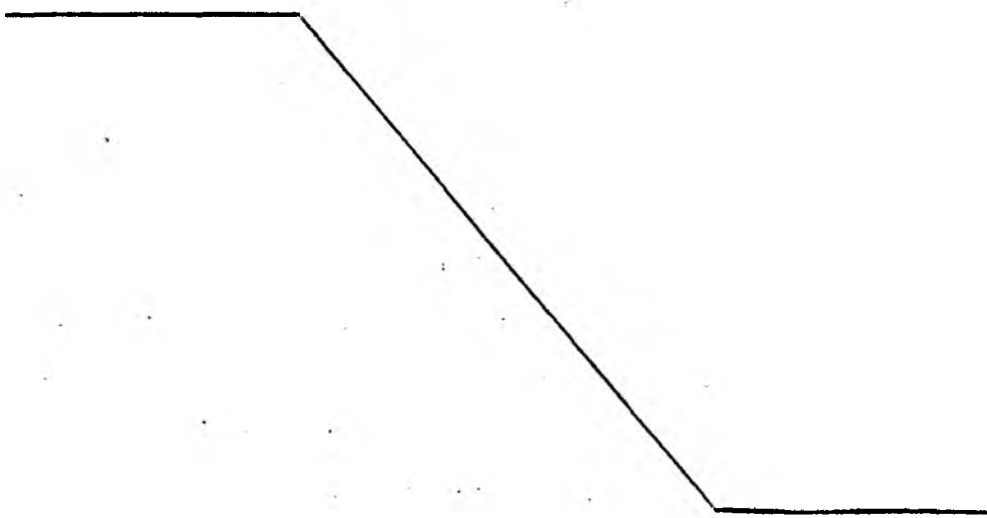
Evaluación:

En el mismo animal se determinó la diferencia entre los pesos de los pies no tratados y de los tratados. Se definió como 100% la ganancia en peso del grupo de control y los resultados obtenidos en los grupos tratados se relacionaron con este valor. Los efectos antiinflamatorios porcentuales se calcularon a dosis diferentes del complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin y del indomethacin. Los resultados obtenidos se indican en la anexa Figura 2 (% de la inflamación provocada por carragenano). En esta figura, se dan en ordenadas los valores porcentuales del efecto antiinflamatorio y se dan en abscisas las dosis, en mg/kg, de indomethacin (valores 1 a 5) y de CHEK-231/S (valores 5 a 25). La línea continua corresponde al indomethacin y la dig

continua al complejo del Ejemplo 1. - - - - -

5. Puede verse que no se detectó diferencia en el efecto antiinflamatorio del complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin y el del indomethacin. Puede llegarse a la conclusión de que el indomethacin conserva también sus propiedades antiinflamatorias en el complejo de inclusión. Por el contrario, en el primer ensayo se demostró que no se hallaban ni erosiones ni úlceras ni en las ratas macho ni en las hembras tratadas con dosis orales de 25 mg/kg del complejo de beta-ciclodextrina-indomethacin. Por consiguiente, los complejos de inclusión preparados y utilizados según esta invención presentan unas ventajas substanciales sobre el indomethacin. - - - - -

15. A los efectos consiguientes, se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento de preparar complejos químicos de inclusión, de ciclodextrina y ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético, caracterizado porque comprende hacer reaccionar alfa- o beta-ciclodextrina con ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclodextrina y el ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético se emplean en una relación molar de unos 1:0,5. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar la disolución acuosa de ciclodextrina con una disolución orgánica de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético. - - - - -

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza una disolución de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético en cetona, preferentemente en acetona o dimetilsulfóxido o en un éter.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque a la disolución acuosa de almidón prehidrolizado se le añaden enzima ciclodextrinasa y ácido 1-(p-clo

robenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il-acético en un disolvente orgánico. -----

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el complejo de inclusión formado se separa por enfriamiento de la mezcla de reacción. -----

7.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPLEJOS QUIMICOS DE INCLUSION", -----

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y de dos láminas de dibujos que la ilustran.

MADRID 17 OCT. 1977

P.A. M. CURELL SUÑER



FIG. 1

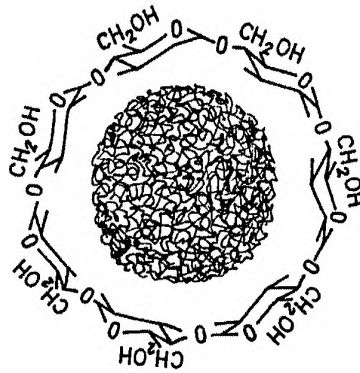
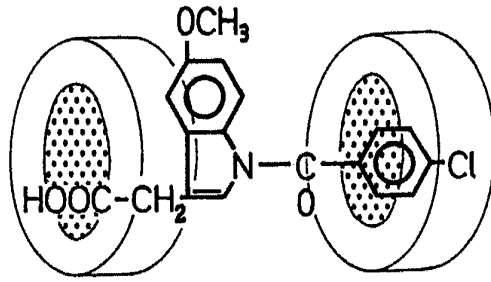
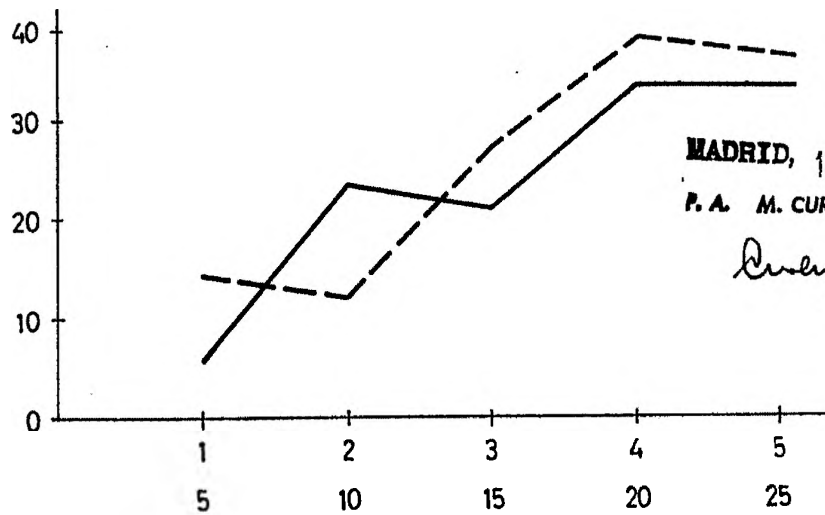


FIG. 2



MADRID, 17 OCT 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL

*Curell*