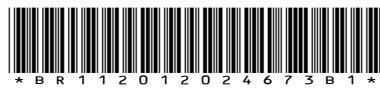




República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012024673-9 B1



(22) Data do Depósito: 31/03/2011

(45) Data de Concessão: 29/06/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA ANESTÉSICA TERMOGELIFICANTE E USO DA MESMA PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOR

(51) Int.Cl.: A61K 47/34; A61K 47/44; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2010 SE 1050321-7; 19/04/2010 US 61/325,418.

(73) Titular(es): PALETTE LIFE SCIENCES AB.

(72) Inventor(es): MARK SUNDBERG; ARNE BRODIN; NILS KALLBERG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011055009 de 31/03/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/121074 de 06/10/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/09/2012

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA ANESTÉSICA TERMOGELIFICANTE E USO DA MESMA PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOR . A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica termogelificante compreendendo anestésicos locais na forma de base e que é adequada para administração tópica. As composições compreendem ainda um óleo de rícino de polioxietileno e um ou mais tensoativos para obter características termogelificantes.

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANESTÉSICA TERMOGELIFICANTE E USO  
DA MESMA PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O  
TRATAMENTO DE DOR**

**Campo da invenção**

[001] A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas que compreendem anestésicos locais para aplicação tópica. As composições podem ser usadas para reduzir a dor em conexão com as condições clínicas e procedimentos clínicos.

**Antecedentes da invenção**

[002] Os anestésicos locais são comumente usados para inibir a dor nociceptiva e são normalmente administrados por injeção local. Composições farmacêuticas para injeção local normalmente contêm anestésicos locais em uma concentração de 1 a 2%.

[003] Na preparação de composições farmacêuticas para administração tópica, prefere-se ter anestésico local presente em uma concentração mais alta.

[004] Os anestésicos locais do tipo amida, código ATC N01 BB, são bases fracas com um  $pK_a$  de cerca de 8. Por conseguinte, em uma solução aquosa em pH neutro estes anestésicos locais estão em sua maioria presentes na forma ácida. No entanto, a forma ácida está carregada e, portanto, é menos adequada para passar através das membranas biológicas. Nas composições farmacêuticas para administração tópica é, portanto, preferido ter o anestésico local presente na sua forma básica o qual pode facilmente passar através das membranas biológicas. Isto pode ser conseguido através do ajuste do pH das composições farmacêuticas para um pH em torno de, ou mesmo, de

preferência, acima do  $pK_a$  do anestésico local, isto é, a um pH acima de 8 ou mais alto.

[005] No entanto, isso conduz a problemas da forma básica dos anestésicos locais relacionados com a baixa solubilidade e estabilidade em soluções aquosas.

[006] Esse problema tem sido abordado, por exemplo, na EP 0.833.612, a qual revela uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura eutética de base de lidocaína e base de prilocaina. Essa mistura está na forma de óleo em temperatura ambiente e, por conseguinte, pode ser formulada como uma emulsão. Essa mistura eutética pode somente ser obtida com algumas misturas de anestésicos locais com pontos de fusão adequados, exemplificadas pela base de lidocaína e base de prilocaina.

[007] EP 1.629.852 descreve um sistema em que o anestésico local é mantido em uma solução com pH ácido e somente misturada com uma solução tampão com pH alto pouco antes do uso proporcionando uma solução de anestésico local em um pH entre 5,5 e 7. Nesse intervalo de pH somente uma pequena porção da solução de anestésico local está presente na forma básica, a forma a qual penetra facilmente nas membranas.

[008] Apesar de muitos esforços de desenvolvimento de composições tópicas eficazes de agentes anestésicos locais, existe ainda a necessidade de uma composição que seguramente e eficazmente possa exercer um efeito anestésico em locais no interior do corpo, enquanto satisfazem as exigências de estabilidade, esterilidade e procedimento de administração compatível. Para esse propósito, os inventores da presente invenção estudaram

diversos agentes termogelificantes juntamente com anestésicos locais do tipo amida a um pH básico. Os resultados indicaram dificuldades para encontrar a estabilidade e para ajustar condições estáveis mesmo com candidatos adequados de tais agentes termogelificantes. A presente invenção tem como objetivo fornecer tais composições farmacêuticas termogelificantes estáveis e esterilizáveis compreendendo um ou mais anestésicos locais e, em uma concentração suficientemente alta e em um pH suficientemente alto para ser capaz de fornecer um alívio eficaz da dor após a administração tópica, enquanto sendo fácil de administrar com ferramentas convencionais e suficientemente coeso no local de administração para exercer o efeito anestésico, de maneira segura, controlada e pré-determinada.

#### **Descrição da invenção**

[009] Antes da presente invenção ser descrita, deve ser entendido que a terminologia empregada aqui é usada com o propósito de descrever modalidades particulares somente particulares e não se destina a ser limitativa, uma vez que o escopo da presente invenção será limitado somente pelas reivindicações anexas e seus equivalentes.

[010] Deve-se notar que, como usado nesse relatório e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", e "o" incluem referentes plurais a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[011] Também, o termo "cerca de" é usado para indicar um desvio de +/- 2% do valor fornecido, de preferência, +/- 5%, e mais preferivelmente +/- 10% dos valores numéricos, onde aplicável.

[012] Em uma modalidade geral, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica termogelificante estável compreendendo uma quantidade anestesicamente eficaz de um ou mais anestésicos locais, um óleo de rícino de polioxietileno em uma quantidade de entre cerca de 10 e cerca de 30% em peso, e um ou mais tensoativos em uma quantidade de pelo menos 15% em peso para fornecer a composição com propriedades termogelificantes.

[013] No contexto desse relatório, o termo "tensoativo" refere-se a qualquer agente que age como um estabilizante de emulsificante e/ou suspensão e/ou agente espessante, de preferência, com propriedades termogelificantes mais preferivelmente com propriedades de gelificação termorreversíveis. Se apenas um tensoativo é utilizado na composição, ele deve ser escolhido com cuidado e em quantidades adequadas, de modo que ele aja ambos como um emulsificante assim como um agente de espessamento, de preferência, com propriedades de gelificação termorreversíveis.

[014] No contexto da presente composição, "termogelificante" tem o significado que as composições são geralmente líquidas com baixa viscosidade em temperatura ambiente (ambiente) de cerca de 20 a 25°C, mas é um gel à temperatura corporal em aproximadamente 37 a 40°C. A transição entre o líquido e gel não precisa necessariamente ser em temperatura corporal, mas de preferência, a composição será submetida à transição no intervalo de cerca de 30 a cerca de 37°C. É, contudo, importante que a transição seja suficientemente distinta a uma temperatura

definida ou em um intervalo de temperatura relativamente estreito.

[015] As composições termogelificantes geralmente são possíveis de ejetar a partir de cânulas padrão ou outros dispositivos de injeção em modalidades preferidas com uma agulha/ponta tão fina como com um diâmetro interior de cerca de 1 mm, tal como cerca de 0,5 a cerca de 2 mm, em temperatura ambiente, enquanto as composições a partir de um gel coesivo viscoso em temperatura corporal. Muitos materiais com características termogelificantes são bem conhecidos para administração de medicamentos tópicos, tais como diferentes celuloses e copolímeros em blocos de tensoativos. No contexto da presente invenção, é adequado que as composições tenham um módulo de elasticidade ( $G'$ ), em temperatura ambiente inferior a cerca de 20 Pa, mais adequado a cerca de 1 Pa e em certas modalidades tão baixo quanto 0,001 a 0,1 Pa, enquanto o módulo de elasticidade em temperatura corporal dentro da faixa aproximada de 50 Pa até 10.000 Pa, tal como cerca de  $10^4$  Pa em temperatura corporal. Adequadamente, a viscosidade em temperatura ambiente é de preferência inferior a cerca de 20 Pas, mais preferivelmente de cerca de 0,4 até cerca de 10 Pas, de preferência menos do que cerca de 20 Pas. Composições da invenção incluindo componentes termogelificantes adequados para cumprir tais requisitos são incorporados nas seções seguir. Termorreversível tem o significado que as características reológicas devem ser possíveis de se repetir após o aquecimento e o resfriamento das composições.

[016] "Estabilizada" da presente invenção indica que as composições não precipitam, degradam ou em outros termos alteram a sua aparência ou utilidade durante o armazenamento e/ou a termo-esterilização, incluindo a sua termogelificantes e preferivelmente propriedades de gelificação termorreversíveis.

[017] De preferência, a composição farmacêutica da presente invenção compreende ainda um solubilizante em uma quantidade de entre cerca de 0 e cerca de 10% em peso, mais preferivelmente em uma quantidade de entre 1 e 5% em peso.

[018] A composição farmacêutica compreende os anestésicos locais presentes em uma quantidade entre 1 e 10% em peso, preferivelmente em uma quantidade entre 1 e 7% em peso. Concentrações mais apropriadas para incluir dependerão dos limites de solubilidade atingíveis com os sistemas de composição da invenção. Encontrar tais concentrações eficazes está dentro do conhecimento geral daquele com experiência em formular anestésicos locais.

[019] Uma característica importante da presente invenção é o valor de pH final das composições farmacêuticas que é ajustado para um valor em que uma quantidade suficiente de solução de anestésico local (s) esteja presente na forma de base não carregada. Essa característica é importante para promover a penetração do anestésico local no tecido e, consequentemente, ser capaz de exercer o efeito anestésico. Que o pH é suficientemente alto de modo a que uma quantidade suficiente de solução de anestésico local está na sua forma de base (próximo ou superior ao pK<sub>a</sub> dos anestésicos locais), é uma vantagem em

relação a um pH fisiológico (7,4) devido à penetração promovida da forma de base não carregada.

[020] Por conseguinte, o valor de pH da composição farmacêutica é ajustado com ácido ou base adequado, de tal forma que o valor de pH final para a composição é maior ou igual ao  $pK_a$  do anestésico local menos 1,0, de preferência, o valor de pH final para a composição é maior ou igual ao  $pK_a$  do anestésico local menos 0,5, ainda mais preferivelmente, o valor de pH final para a composição é maior ou igual ao  $pK_a$  do anestésico local.

[021] Se a composição farmacêutica compreende dois ou mais anestésicos locais do valor de pH final para a composição é ajustada em relação ao  $pK_a$  do anestésico local com o menor  $pK_a$  de valor.

Tabela 1. Exemplos de  $pK_a$  de anestésicos locais

Anestésico local	$pK_a$
Lidocaína	7,9
Prilocaina	7,9
Mepivacaína	7,6
Ropivacaína	8,1
Bupivacaína	8,1
levobupivacaína	8,1

[022] De preferência, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem a forma de base de um ou mais anestésicos locais do tipo amida código ATC N01 BB e tem um pH de pelo menos 8,0. Adequados tais anestésicos locais do tipo amida é selecionado a partir do grupo que consiste em lidocaína, prilocaina, mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína e levobupivacaína. Em uma modalidade particular, o anestésico local está na forma de base de

lidocaína presente numa quantidade de 1 a 7% em peso, de preferência de 2 a 6% em peso.

[023] O óleo de rícino de polioxietileno atuando como solubilizante principal está presente em uma quantidade de entre 10 e 30% em peso, de preferência o óleo de rícino de polioxietileno é selecionado a partir de óleos de rícino de polioxietileno 35, e mais preferivelmente o óleo de rícino de polioxietileno é Cremophor EL.

[024] Derivados de óleo de rícino de polioxietileno são uma série de materiais obtidos reagindo quantidades variáveis de óxido de etileno ou com óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado. Vários tipos diferentes de materiais estão disponíveis comercialmente, os mais conhecidos é a série Cremophor (BASF Corp). Derivados de óleo de rícino de polioxietileno são misturas complexas de vários componentes hidrofóbicos e hidrofílicos. Membros de cada faixa têm diferentes graus de etoxilação (moles)/unidades de PEG, tal como indicado pelo seu sufixo numérico (*n*). As estruturas químicas dos óleos de rícino hidrogenados polietoxilados são análogas aos óleos de rícino polietoxilados com a exceção de que a ligação dupla na cadeia graxa foi saturada por hidrogenação. Os PhEur 2005 estabelece que o óleo de rícino de polioxil contém principalmente ricinoleil glicerol etoxilado com 30 a 50 moléculas de óxido de etileno com pequenas quantidades de ricinoleato de macrogol, e dos correspondentes glicóis livres. O PhEur 2005 também afirma que óleo de rícino de polioxila hidrogenado contém principalmente trihidroxistearil glicerol etoxilado com 7 a 60 moléculas de óxido de etileno. Em óleo de rícino de polioxila 35 (Cremophor EL),

os constituintes relativamente hidrofóbicos compreendem cerca de 83% da mistura total, o componente principal sendo o ricinoleato de glicerol de polietileno-glicol. Constituintes hidrofóbicos incluem ésteres de ácidos graxos de polietileno-glicol, juntamente com algum óleo de rícino inalterado. A parte hidrófila (17%) consiste em polietileno glicóis e etoxilatos de glicerol. Cremophor ELP, um grau purificado de Cremophor EL também é um óleo de rícino de polioxila 35, que tem um menor teor de água, de potássio, e ácidos graxos livres e, consequentemente, é reivindicada a ter uma estabilidade melhorada.

[025] Sinônimos aplicáveis a derivados de óleo de rícino de polioxietíleno são mostrados abaixo na Tabela 2.

Tabela 2. Sinônimos de derivados de óleo de rícino de polioxietíleno

Nome	Sinônimo
Óleo de rícino de polioxil 5	Acconon CA-5; óleo de rícino POE-5; Etocas 5; Hetoxide C-5; Jeechem CA15; óleo de rícino PEG-5; óleo de rícino de polioxietíleno 5.
Óleo de rícino de polioxil 9	Acconon CA-9; óleo de rícino POE-9; Jeechem CA 9; óleo de rícino PEG-9; óleo de rícino de polioxietíleno 9; Portachem C-A9.
Óleo de rícino de polioxil 15	Acconon CA-15; óleo de rícino POE-15; Jeechem CA15; óleo de rícino PEG-15; óleo de rícino de polioxietíleno

	15; Portachem CA-15.
Óleo de rícino de polioxil 35	Óleo de rícino POE-35; Cremophor EL; Cremophor ELP; Etocas 35; ricinoleato de flicerol de polietilenoglicol; óleo de rícino de PEG-35; óleo de rícino polietoxilado; óleo de rícino de polioxietileno 35.
Óleo de rícino de polioxil 40	Óleo de rícino POE-40; Cirrasol G-1284; Croduret 40; Etocas 40; Eumulgin RO; Hetoxide C40; Jeechem CA-40; Marlowet R40; Niccol CO 40TX; Nonionic GR-40; óleo de rícino de PEG-40; óleo de rícino de polioxoetileno 40; Protachem CA40.
Óleo de rícino de polioxil hidrogenado 40	Cremophor RH40; Croduret 40; Eumulgin HRE40; oxiestearato de glicerol de polietilenoglicol; Hetoxide HC40; óleo de rícino hidrogenado de POE-40; Jeechem CAH-40; óleo de rícino hidrogenado de PEG-40; óleo de rícino hidrogenado polietoxilado; óleo de rícino hidrogenado

	de polioxietileno 40; Lipocol HCO 40; Lipocol LAV hco 40; Nikkol HCO 40 Pharma; Nonionic GRH-40; Protachem CAH-40.
Óleo de rícino de polioxil 60	Óleo de rícino de POE-60; Jeechem CA-60; Nikkol CO 60TX; Óleo de rícino de PEG-60; óleo de rícino de polioxietileno 60
Óleo de rícino de polioxil hidrogenado 60	Croduret 60; Eumulgin HRE 60; Hetoxide HC60; óleo de rícino hidrogenado de POE-60; Jeechem CAH-60; óleo de rícino hidrogenado de PEG-60; óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 60; Lipocol HCO 60; Nikkol HCO 60 Pharma; Protachem CAH-60.
Óleo de rícino de polioxil hidrogenado 100	Óleo de rícino hidrogenado de POE-100; Jeechem CA-100; óleo de rícino hidrogenado de PEG-100; óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 100.
Óleo de rícino de polioxil hidrogenado 100	Cirrasol G-1300; Jeechem CA-100; Nikkol HCO 100; óleo de rícino hidrogenado de polioxoetileno 100.

Óleo de rícino de polioxil 200	Hetoxide C200; Jeechem CA-200; óleo de rícino de polioxietileno 200; óleo de rícino de PEG-200; óleo de rícino de POE-200.
Óleo de rícino de polioxil hidrogenado 200	Óleo de rícino hidrogenado de POE-200; Jeechem CAH-200; óleo de rícino hidrogenado de PEG-200; óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 200.

[026] O tensoativo pode ser um agente tensoativo não-iônico ou iônico, de preferência o tensoativo é um tensoativo não-iônico presente em uma quantidade de cerca de 15 a cerca de 25% em peso e em certas modalidades entre cerca de 18% a 22% em peso. É possível utilizar pelo menos um tensoativo com propriedades de gelificação termorreversíveis. Ao escolher o tensoativo (s) com os domínios hidrofóbicos e hidrofílicos em quantidades adequadas, é possível obter composições farmacêuticas com anestésicos locais, com propriedades de gelificação termorreversíveis. Isso permite que a composição farmacêutica seja menos viscosa em temperatura ambiente e, quando aplicada no local de destino, a viscosidade da composição é aumentada. Desse modo, a composição pode seguramente permanecer no local onde ela é administrada e liberar o ingrediente ativo em uma forma controlada. De preferência o tensoativo com propriedades de gelificação termorreversíveis são copolímeros em blocos não iônicos de polioxi(etileno) e poli(oxiproileno) de acordo com a

fórmula geral HO- [C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>α</sub>- [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O]<sub>β</sub>- [C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>α-H</sub>, α e β representando o número de cadeias de óxido de etileno hidrofílicas e óxido de propileno hidrofóbicas respectivamente. Eles são geralmente referidos como poloxâmeros.

[027] De acordo com o que é preferível o com a presente invenção, as composições farmacêuticas que compreendem copolímeros em blocos não iônicos do tipo poli(oxietileno) e poli (oxipropileno) presentes em uma quantidade de pelo menos 15% em peso, de preferência de cerca de 18 a cerca de 25% em peso, exemplificado por 20 a 22% em peso. Variantes especialmente adequados de tais copolímeros em blocos compreendem um poloxâmero de peso molecular mais alto e um poloxâmero de peso molecular menor, e em que o poloxâmero de peso molecular mais alto está presente em excesso em relação ao poloxâmero de menor peso molecular. Tipicamente, os poloxâmeros compreendem uma mistura de poloxâmero 188 e poloxâmero 407, adequadamente os dois poloxâmeros estão presentes em quantidades iguais ou próximas a quantidades iguais. Em uma modalidade especial a proporção em peso de poloxâmero 407 para poloxâmero 188 é de cerca de 1,5 a cerca de 1,3.

[028] O solubilizante adicional das composições da invenção é preferencialmente selecionado a partir do grupo que consiste em alcoóis inferiores tais como etanol, propanol, isopropanol, propilenoglicol e álcool benzílico; glicerol formal, glicofural, polissorbatos, tais como polissorbato 80 e acetato de etila. Mais preferivelmente, o solubilizante é selecionado entre etanol e álcool benzílico.

[029] As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem ainda a adição de água até 100% em peso.

[030] Certas modalidades preferidas da presente invenção são composições farmacêuticas que compreendem um anestésico local selecionado entre lidocaína e prilocaina em uma quantidade entre 2 a 6% em peso, um óleo de rícino de polioxietileno em uma quantidade de entre 15 a 30% em peso, um ou mais copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno em uma quantidade de entre 15 a 30% em peso, e álcool benzílico em uma quantidade de entre 0 a 2% em peso.

[031] Outras modalidades preferidas da presente invenção da composição farmacêutica da invenção compreende um anestésico local selecionado entre lidocaína e prilocaina, em uma quantidade de entre 2 a 6% em peso, um óleo de rícino de polioxietileno, em uma quantidade de entre 10 a 30% em peso, um ou mais copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno em uma quantidade de entre 20 a 30% em peso, e etanol em uma quantidade de entre 2 e 5% em peso.

[032] Ainda em outras modalidades compreende 2 a 6% em peso de lidocaína em forma de base, cerca de 20 a 30% em peso de um óleo de rícino de polioxietileno, cerca de 15 a 25% em peso de poloxâmeros, e nenhum co-solubilizante.

[033] Modalidades especiais da composição de acordo com a presente invenção compreendem cerca de 2 a 6% em peso de lidocaína em forma de base, cerca de 10 a 30% em peso de um óleo de rícino de polioxietileno, cerca de 15 a 25% em peso de poloxâmeros; cerca de 1 a 5% por peso de etanol como co-solubilizante, e são ajustados a um valor de pH de cerca de

8,0 a 8,5. Estas modalidades são ainda exemplificadas com a composição compreendendo cerca de 4% de lidocaína na forma de base, cerca de 20 a 30% em peso de um óleo de rícino de polioxietileno, cerca de 20 a 25% em peso de poloxâmeros; cerca de 2 a 4% em peso de etanol como co-solubilizante ajustado a um valor de pH de cerca de 8,0 a 8,5.

[034] Nestas modalidades preferidas, o óleo de rícino de polioxietileno é selecionado a partir de óleos de rícino de polioxietileno 35, preferível Chremophor EL e os poloxâmeros são selecionados entre poloxâmeros 188 e 407 de acordo com modalidades reveladas no contexto geral precedente.

[035] Também nestas modalidades, as composições têm de pH de cerca de 8,0 a 8,5.

[036] A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser formulada para administração tópica em qualquer tecido da mucosa, tais como, mas não se limitando a administração oral, ocular, nasal, intravaginal, intracervical, pericervical, intrauterina, intra-retal.

[037] A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser formulada para administração por via dérmica em pele saudável, doente e/ou ferida. Administração dérmica pode ser feita diretamente a partir do recipiente, com a mão, ou por meio de ou em conjunto com adesivos, bandagens e gazes para feridas.

[038] A composição farmacêutica pode ser administrada por meio de uma seringa. A seringa pode ser ainda provida de um aplicador. O aplicador pode ter a forma de um tubo.

[039] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser utilizadas para reduzir a dor

em conexão com várias condições clínicas e procedimentos clínicos.

[040] Deste modo, em um aspecto a presente invenção fornece métodos para a redução da dor em conexão com as condições clínicas e procedimentos clínicos compreendendo a administração de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[041] Tais condições clínicas são exemplificadas por, mas não limitadas a, cicatrização de feridas, feridas de queimaduras, especialmente, úlceras cutâneas, hemorróidas, fissuras anais, herpes zoster, herpes simplex, infecções particularmente, herpes labial e herpes genital.

[042] Tais procedimentos clínicos são exemplificados por, mas não limitados a, procedimentos obstétricos, tais como durante o trabalho de parto, procedimentos ginecológicos, tais como, abortos e aplicação de dispositivos intrauterino (DIU), histeroscopia, fertilização in vitro, abortos espontâneos e legais, e exame vaginal geral, procedimentos odontológicos, procedimentos cirúrgicos, tal como enxerto de pele.

[043] A administração da composição farmacêutica em qualquer tecido da mucosa é possível, tais como, mas não limitado a, administração oral, nasal, intravaginal, intracervical, pericervical, intrauterina, intra-retal.

[044] A composição farmacêutica pode também ser administrada dermicamente na pele saudável, doente e/ou ferida. Administração dérmica pode ser feita diretamente a partir do recipiente, com as mãos, ou por meio de ou em conjunto com adesivos, bandagens e gazes para feridas.

[045] A administração pode ser feita por meio de uma seringa. A seringa pode ser ainda dotada de um aplicador. O aplicador pode ter a forma de um tubo.

[046] De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a um método de fabricação de um produto de anestésicos locais compreendendo as etapas de fornecimento de uma composição de um anestésico local do tipo amida, em uma concentração compreendida entre 1 e 10% em peso, e solubilizada com pelo menos 10% em peso de um óleo de rícino de polioxietileno e um solubilizante adicional na quantidade de 0 a 5% em peso. A composição compreende ainda um ou mais tensoativos em uma quantidade de entre pelo menos 15% em peso, para fornecer a composição com propriedades gelificante termo-reversível. De acordo com o método, um recipiente selado é preparado o qual compreende a composição. O método compreende ainda a etapa de submeter o recipiente com a composição para a termo-esterilização (autoclavagem) abaixo de 120°C, de preferência entre cerca de 110 a 120°C e um período de cerca de 10 minutos, preferivelmente a cerca de 115°C por cerca 10 minutos. Pelo método um produto estável com formação de gel termo-reversível mantida e com um nível tão baixo de microorganismos viáveis é obtido, de modo que o produto é adequado para administração tópica a um local do corpo interno. Qualquer uma das composições anteriormente descritas pode ser utilizada com este método de produção. É de considerável vantagem que as composições da presente invenção possam ser esterilizadas em um produto aceitável em condições menos severas do que a autoclavagem a 121°C durante 15 minutos, como de outro modo esperado/exigido

pelas autoridades clínicas, uma vez que reduz significativamente o risco de produtos de degradação potencialmente nocivos. É contemplado que os componentes do sistema podem sinergicamente contribuir para um efeito antimicrobiano sob as condições do método.

[047] As composições da presente invenção até agora geralmente reveladas e exemplificadas na secção seguinte fornecem soluções para uma série de problemas técnicos. Primeiro elas admitem quantidade suficientemente alta de anestésico local na sua forma mais eficaz que necessita de uma presença relativamente alta de um agente solubilizante, que foi selecionado inventivamente como óleo de rícino de polioxietileno presente em pelo menos cerca de 10% em peso na composição e um solubilizante adicional tal como etanol. Estes componentes requerem uma adaptação mútua cuidadosa para os agentes para gerar a gelificação termorreversível das composições, de modo que eles mantenham as características reológicas adequadas e estabilidade suficiente a partir da precipitação e outros efeitos de degradação ambos durante o armazenamento e após a termo-esterilização.

[048] Em resumo, a composição da invenção surpreendentemente cumprir bem as difíceis exigências de um efeito anestésico, controlado, alto no local dentro do corpo, excelente aceitação quando administrado e adequada estabilidade também após a termo-esterilização final e armazenagem.

#### **Descrição da figura**

[049] A Figura 1 é um gráfico que ilustra a libertação *in vitro* dos anestésicos locais a partir das composições

farmacêuticas. -□- 5% prilocaína HCl em Chremophor 20%, 1% de álcool benzílico, -■- 5% de lidocaína em Chremophor 23%, 1% de álcool benzílico, -▲- 4% de lidocaína em Chremophor 23%, 1% de álcool benzílico, -△- 3% de lidocaína em Chremophor 23%, 1% de álcool benzílico; -◆- 2% de lidocaína em Chremophor 23%, 1% de álcool benzílico.

### **Exemplos**

#### **Materiais**

[050] Lidocaína (forma de base) - Apoteket Produktion & Laboratorier (Eur Qual E..) Prilocaína HCl - Ph Eur

[051] Chremophor EL - BASF (grau técnico)

[052] Poloxamer 188 - BASF (grau técnico)

[053] Poloxamer 407 - BASF (grau técnico)

[054] Álcool benzílico - Ph Eur

#### **Exemplo 1. Preparação de composições de lidocaína**

[055] Composições farmacêuticas que compreendem os componentes de acordo com a Tabela 3 foram preparadas como descrito abaixo.

[056] Etapa 1. Componente I é dissolvido em II ou, nos casos aplicáveis, II e III sob aquecimento suave.

[057] Etapa 2. Componentes IV e V são dissolvidos em VI durante a noite em um refrigerador, o que resulta em uma solução límpida, ligeiramente viscosa.

[058] Etapa 3. A solução da etapa 2 é colocada na solução da etapa 1, seguida por uma mistura homogênea, o que resulta em um gel espesso opalescente. O gel pode ser feito um pouco mais fino com uma quantidade apropriada de VI, que é compensada com uma redução da quantidade VIII.

[059] Etapa 4. O pH do gel foi ajustado para 8 com VII.

[060] Etapa 5. Quantidade remanescente de VIII é colocada na mistura da etapa 4, a fim de atingir a quantidade final da preparação.

Tabela 3. Formulações de lidocaína

	Componentes	1	2	3	4	5
I	lidocaína	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00 g
II	Cremophor EL	20,00	23,00	23,00	25,00	27,00 g
III	Álcool benzílico	1,00	1,00	2,00	0,00	0,00 g
	Poloxâmero 188	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00 g
V	Poloxâmero 407	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00 g
VI	Água purificada	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00 g
VII	ácido clorídrico 1 M a pH 8 (Aproximadamente)	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60 g
VIII	Água purificada (Aproximadamente)	11,40	8,40	7,40	7,40	5,40 g
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00g

[061] As formulações têm propriedades de gelificação termorreversíveis como um resultado da presença dos poloxâmeros. Quando armazenada à temperatura ambiente nenhuma precipitação da lidocaína foi observada com o pH desejado de 8 onde lidocaína está presente principalmente na sua forma de base ativa.

#### **Exemplo 2. Preparação de uma formulação de prilocaina**

[062] Uma composição farmacêutica compreendendo os componentes de acordo com a Tabela 4 foi preparada como descrito abaixo.

[063] Etapa 1. Componentes I e II são dissolvidos em III durante a noite no refrigerador, o que resulta em uma solução ligeiramente viscosa transparente.

[064] Etapa 2. Componente IV é dissolvido na solução da etapa 1.

[065] Etapa 3. Componentes V e VI são adicionados à solução da etapa 2, seguida de uma mistura completa, resultando em uma mistura opalescente.

[066] Etapa 4. O pH da composição é ajustado para 8 com VII.

**Tabela 4.** Formulação de prilocaina

	Componentes	% (p/p)
I	Poloxâmero 188	9,5
II	Poloxâmero 407	8,6
III	Água	34,5
IV	Prilocaina HCl	5,0
V	álcool benzílico	0,9
VI	Cremophor EL	19,9
VII	NaOH 1 M	17,3

[067] A formulação tem propriedades de gelificação termorreversíveis como um resultado da presença dos poloxâmeros. Nenhuma precipitação da prilocaina foi observada com o pH desejado de 8 onde prilocaina está presente principalmente na sua forma de base ativa.

**Exemplo 3. Liberação *in vitro* de anestésicos locais a partir de composições farmacêuticas.**

[068] Liberação de lidocaína e prilocaina a partir de composições farmacêuticas preparadas de acordo com o Exemplo 1 e Exemplo 2 foram medidas ao longo do tempo.

[069] Os resultados são apresentados na Figura 1. Uma liberação constante de anestésico local pode ser observada a partir de diferentes preparações farmacêuticas. A taxa de liberação foi relacionada com a concentração do anestésico local. Embora modalidades particulares tenham sido aqui reveladas em detalhe, isso foi feito por via de exemplo para propósitos de ilustração apenas, e não se destina a ser limitativos no que diz respeito ao escopo das reivindicações anexas que se seguem. Em particular, é contemplado pelo inventor que várias substituições, alterações e modificações podem ser feitas na invenção sem se afastar do espírito e escopo da invenção como definido pelas reivindicações.

**Exemplo 4. Composições de lidocaína com 40 mg/g e diferentes quantidades de co-solventes e poloxâmeros**

[070] Composições farmacêuticas que compreendem os componentes de acordo com a Tabela 5 foram preparadas como descrito a seguir.

[071] Versão 1:

1. Mistura de Poloxâmero 188 e Poloxâmero 407 em água Milli-Q e simultaneamente resfriar a solução para acelerar a dissolução.

2. Cremophor EL, etanol e lidocaína são misturados separadamente pelo aquecimento para 55°C. A solução é resfriada até a temperatura ambiente.

3. Solução de (1) e (2) são misturados em conjunto (centrifugação de 2000 rpm, max 30 minutos).

4. O pH é medido na solução total e o pH é ajustado para pH 8,0-8,3 com 0,2-10 M HCl se necessário.

[072] Versão 2:

1. Mistura de Poloxâmero 188 e Poloxâmero 407 em água Milli-Q e simultaneamente resfriar a solução para acelerar a dissolução.

2. Cremophor EL, etanol e lidocaína são misturados separadamente por aquecimento para 55°C. A solução é resfriada até a temperatura ambiente.

3. Solução em (1) e (2) são misturados em conjunto.

4. O pH é medido na solução total. O pH é ajustado com NaOH 1M ou HCl a atingir pH 8,0-8,3.

[073] A reologia das composições preparadas foram testadas por oscilação dinâmica e medições de viscosidade. O TA Instruments AR-2000 foi utilizado para as condições a seguir:

Modo de oscilação (estresse de oscilação 25 Pa)

Cone acrílico 4 cm, de 1°, espaçamento de 27 µm

T = 15-40°C

Incremento na temperatura = 2°C/min

Freqüência = 1 Hz

Condicionamento: 2 minutos antes de cada medição e 20 segundos depois de cada medição.

Tabela 5. Formulações com lidocaína 40 mg/g de lidocaína e pH é ajustado com 1 M HCl. As amostras não são autoclavadas.

Poloxâmeros 188/407 (mg/g)	Cremophor EL (mg/g)	Co-solvente (mg/g)	pH	HCl Tot (M)	Viscosidade a 20°C (Pa.s)	Reologia (oscilação dinâmica)	Comentários
120/90	210	20 etanol	8,08	0,02	5,9	Tgel = 24°C G' (25°C) =	Sem precipitação a

						0,5 Pa, G' (37°C) = 40 Pa	4°C, gel sólido a 50°C
120/90	230	20 etanol	8,04	0,02	8,4	Tgel = 25°C G' (25°C) = 0,001 Pa, G' (37°C) =	Sem precipi- tação a 4°C, gel sólido a 50°C
120/90	250	20 etanol	8,08	0,02	13,2	Tgel = 31°C G' (25°C) = 3 Pa, G' (37°C) =	Sem precipi- tação a 4°C, gel sólido a 50°C

[074] A Tabela 4 mostra um número de composições úteis dentro das especificações da presente invenção.

#### **Exemplo 5. Esterilização das composições**

[075] Esporos de *Geobacillus searothermophilus* (ATCC 7953) foram adicionados em quantidades diferentes com a composição (120 mg/g de poloxâmero 188, 90 mg/g de poloxâmero 407, 270 mg/g de Cremophor EL, 50 mg/g de lidocaína, água até 1 g). 0,15 ml de suspensão de esporos com diferente quantidade de esporos de acordo com a Tabela 5 foram adicionados à 30 ml do produto antes da autoclavagem e incubação a 55-60°C por 5 dias.

**Tabela 6**

Processo de autoclave	Quantidade de esporos adicionados					
	(CFR/ml)	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	

110°/10 min	<5	1,1x10 <sup>1</sup>	2,5x10 <sup>1</sup>	3,7x10 <sup>2</sup>	2,3x10 <sup>3</sup>
115°/10 min	<5	<5	<5	<5	<5

[076] Os resultados indicam um nível de segurança de esterilidade suficiente para os produtos de lidocaína de acordo com a invenção é obtenível a 115°C por 10 minutos.

[077] A fim de avaliar como diferentes temperaturas de autoclavagem afetam a estabilidade do produto de uma composição que inclui 110 mg/g de poloxâmero 188, 100 mg/g de poloxâmero 407, 270 mg/g de Cremophor EL e 50 mg/g de lidocaína foram fornecidos. As composições foram autoclavadas a 121 e 115°C por 10 minutos, respectivamente.

[078] A Tabela 7 indica que o nível de impurezas foi significativamente inferior a 115°C.

**Tabela 7**

Processo de autoclave	Impureza (% de teor de lidocaína)
121°/10 min	0,73
115°/10 min	0,62

### REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica estabilizada termogelificante de um ou mais anestésicos locais caracterizada por compreender:

(a) 1 a 10% em peso da forma de base de um ou mais anestésicos locais selecionados de lidocaína, prilocaína e mepivacaína, solubilizado(s) em um óleo de rícino de polioxietileno em uma quantidade entre 10 a 30% em peso;

(b) um ou mais copolímeros em blocos não iônicos do tipo de poli(oxietileno) e poli(oxipropileno) em uma quantidade de 15 a 30% em peso; e

(c) água;

em que o pH da composição é, pelo menos, o valor do pK<sub>a</sub> do anestésico local.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender ainda um solubilizante adicional em uma quantidade entre 1 a 5% em peso.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por compreender a forma base de lidocaína.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a lidocaína está presente em uma quantidade de 1 a 7% em peso.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a quantidade de lidocaína é de 3 a 5% em peso.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o óleo

de rícino de polioxietileno é selecionado de óleo de rícino de polioxietileno 35.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o óleo de rícino de polioxietileno é Cremophor EL.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os copolímeros em bloco compreendem um poloxâmero de peso molecular mais alto e um poloxâmero de peso molecular mais baixo, e em que o poloxâmero de peso molecular mais alto está presente em cerca de quantidades iguais ou em excesso ao poloxâmero de peso molecular mais baixo.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizada pelo fato de que o um ou mais tensoativos compreendem uma mistura de poloxâmero 188 e poloxâmero 407.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o solubilizante adicional é selecionado a partir do grupo que consiste em álcoois inferiores adequados, tais como etanol, propanol, isopropanol, propilenoglicol e álcool benzílico; glicerol formal, glicofural, polissorbato 80 e acetato de etila.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o solubilizante adicional é selecionado entre etanol e álcool benzílico.

12. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de dor.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12,  
caracterizado pelo fato de que a dor está em conexão com um  
procedimento obstétrico ou ginecológico.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13,  
caracterizado pelo fato de que o procedimento obstétrico é  
o trabalho de parto.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 13,  
caracterizado pelo fato de que o procedimento ginecológico  
é um aborto, aplicação de um dispositivo intrauterino,  
histeroscopia, fertilização *in vitro* ou exame vaginal  
geral.

**Fig.1**