



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 266**

51 Int. Cl.:
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07712215 .8**
96 Fecha de presentación : **14.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1988924**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Nueva composición hiperbárica estable que comprende HCL de prilocaina, uso de dicha nueva composición para anestesia intratecal y método para la fabricación de dicha composición.**

30 Prioridad: **16.02.2006 IT MI06A0282**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2009

73 Titular/es: **Sintetica S.A.**
Via Penate, 5
6850 Mendrisio, CH

72 Inventor/es: **Mitidieri, Augusto y**
Donati, Elisabetta

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 331 266 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva composición hiperbárica estable que comprende HCL de prilocaina, uso de dicha nueva composición para anestesia intratecal y método para la fabricación de dicha composición.

Campo del invento

El presente invento se refiere al campo de la anestesia intratecal, y en particular a la provisión de nuevas composiciones estables apropiadas para este tipo específico de administración.

Antecedentes técnicos

Dada la tendencia corriente en medicina - dictada por la exigencia de servicios de salud nacional y compañías de seguros privadas para limitar los costos de la medicación - para llevar a cabo el mayor número posible de operaciones sin anestesia general y por consiguiente sin hospitalización del paciente, existe actual interés en ampliar el desarrollo de técnicas anestésicas regionales y locales, frente a las generales. Dado los recientes desarrollos y los progresos comparativos obtenidos, las anestésicas regionales y locales han probado ser aún más seguras que la anestesia general, que es por tanto evitada particularmente en pacientes vulnerables tales como los de edad avanzada. Por consiguiente el problema no es precisamente del costo que ha de soportar la comunidad, sino que importa principalmente la mejora de la calidad de la terapia ofrecida a los pacientes.

Las anestésicas llamadas regionales antes citadas incluyen, por lo normal, técnicas apropiadas para la administración de anestésicos locales a la columna vertebral y el plexo nervioso de las extremidades superiores, así como a las periferias de nervios individuales. Las técnicas espinales pueden dividirse en inyección epidural e inyección intratecal (con la que el narcótico se inyecta en el llamado espacio subaracnoideo) que son ambas apropiadas para inducir, por medio de una inyección de anestésico objetivizado en un espacio espinal contenido, una anestesia regional de las extremidades inferiores mediante la interrupción temporal de la conexión nerviosa entre dichas extremidades y el cerebro. Si bien la técnica intratecal es más invasiva que la técnica epidural (por cuanto la inyección se lleva a cabo en una región más profunda dentro de la columna vertebral), tiene la ventaja de requerir cantidades comparativamente pequeñas del anestésico utilizado.

Un anestésico intratecal ideal para uso de cirugía ambulatoria debe proporcionar un efecto inmediato o por lo menos rápido (y por tanto tener un breve tiempo de inicio), debe tener una acción fácilmente ajustable para una duración predecible, y debe exhibir baja neurotoxicidad así como no tener efectos secundarios.

Los anestésicos corrientemente utilizados para aplicación intratecal incluyen lidocaina, procaina y bupivacaina, utilizándose esta última en pequeñas dosis. Desafortunadamente, ninguno de los perfiles farmacológicos de estas sustancias puede considerarse ideal. Por ejemplo, noticias sobre daño neurológico permanente ha conducido a dudas que sugieren la neurotoxicidad potencial de la lidocaina (1-3). Por otra parte, la procaina puede alcanzar un ratio inadecuado tan alto como del 17% (4). Si bien la bupivacaina es eficiente, esta puede inducir actualmente bloqueos cuya duración en algunos casos es de difícil predicción a pesar de ser baja la dosis administrada.

Por consiguiente resulta que ninguno de los anestésicos corrientemente utilizados para la aplicación intratecal, en las formulaciones corrientemente autorizadas, satisface totalmente todos los criterios que caracterizan un preparado ideal. Por consiguiente persiste la necesidad de proporcionar composiciones adicionales y mejoradas para administración intratecal.

Esto se debe a que una formulación hiperbárica de prilocaina autorizada para uso intratecal corrientemente no existe.

Este no ha sido siempre el caso, por cuanto existe para este uso una solución de prilocaina al 5% hiperbárica (espesada con glucosa) utilizada para estar disponible en los mercados de Inglaterra y Francia. Este preparado tiene actualmente problemas de estabilidad con el tiempo y se retiró de la venta debido a que el fenómeno nunca fue resuelto. Dadas las ventajas obvias de este principio activo, están disponibles otras formulaciones de prilocaina exentas de glucosa, también destinadas para otros usos.

En vista de lo antes indicado existe por consiguiente el problema de proporcionar un preparado estable de prilocaina hiperbárica para uso intratecal, así como un procedimiento para su preparación.

Sumario

Con el objeto de resolver los problemas antes indicados los inventores de la presente solicitud de patente han encontrado ahora, sorprendentemente, la nueva composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende HCl de prilocaina y glucosa en una solución hiperbárica, caracterizada por tener una vida de almacenamiento a temperatura ambiente de por lo menos 5 años, y cuyo contenido de metilnilina, a través de toda la duración de la vida de almacenamiento es inferior a 0,10% respecto a la cantidad de HCl de prilocaina contenida. Las nuevas composiciones farmacéuticas de conformidad con el presente invento son particularmente apropiadas para administración intratecal.

ES 2 331 266 T3

Los inventores de la presente solicitud de patente han encontrado también el método de la reivindicación 10 para la obtención de una composición farmacéutica como se ha indicado antes que comprende las etapas siguientes:

5 - mezclar agua para inyección, HCl de prilocaina y glucosa anhidra en las cantidades necesarias, en una atmósfera de gas inerte para dar una solución medicada bajo gas inerte,

- adicionar opcionalmente NaOH a la solución medicada, para estabilizar el pH de 5,0 a 6,0,

10 - filtrar la solución medicada a través de un filtro esterilizante (0,22 μm),

- distribuir la solución medicada filtrada en viales bajo gas inerte,

15 - esterilizar la solución medicada en viales sellados bajo gas inerte a por lo menos 121°C durante por lo menos 15 minutos, para proporcionar una solución medicada esterilizada.

Descripción detallada del invento

20 La prilocaina, o la N-(2-metilfenil)-o-propilamino)propanamida (CAS 1786-81-8) en su forma de sal de adición clorhidrato (HCl de prilocaina) es una sustancia narcótica conocida hace tiempo, ya introducida en clínicas en los 1960. La prilocaina (HCl), en su forma racémica (corrientemente comercializada como Xylonest® y Citanest® por AstraZene en diversas variantes con o sin agentes conservantes y con o sin pequeñas cantidades de adrenalina) se utiliza hoy solo en anestésias regionales intravenosas (IVRA), en concentraciones de 0,5% y 1,0% y también para anestesia epidural en concentraciones de 1,0% y 2,0%. Dentro de la esfera de los métodos de administración antes citados, la prilocaina es ampliamente valiosa por su baja toxicidad sistémica que se debe al hecho de que la prilocaina (en contraste con la lidocaina, por ejemplo, un anestésico muy similar en términos de comienzo y duración de bloqueo del nervio) es una amina secundaria - una peculiaridad que facilita su metabolización. Dentro de la esfera del uso epidural, la prilocaina está aquí bien establecida y solo no está recomendada para anestesia en dosis por encima de 600 mg, una cantidad que se considera vinculada con el riesgo de formación de metemoglobina.

30 Sin embargo, respecto de la administración intratecal, la prilocaina hiperbárica (o sea cuya densidad se ha aumentado con la adición de glucosa) no está corrientemente autorizada en ningún país del mundo por este tipo específico de administración, y por consiguiente no existen corrientemente formulaciones en el mercado apropiadas para esta finalidad.

35 Como se ha indicado antes, si bien una formulación hiperbárica de prilocaina (Citanest 5% heavy®) para uso intratecal fue probada evidentemente en los 1970 (5, 6), el producto fue luego retirado del mercado en 1978 debido a problemas con la estabilidad, y aparentemente también pérdida de efectividad, ocurrido en los preparados en dicho tiempo. Si bien la retirada fue criticada por algunos expertos en el campo, investigaciones conducidas en el tiempo no condujeron a una resolución de los problemas (7, 8). En un intento para superar las dificultades antes citadas, relacionadas, entre otras, con la ocurrencia de anestesia insuficientemente profunda, se emprendieron luego experimentos en Francia en los 1980 (9, 10, 11) con mezclas de prilocaina y morfina, principalmente con el objeto de aumentar la intensidad de la anestesia resultante. A pesar del progreso realizado, no obstante, dichos preparados no se introdujeron en el comercio. Lo mismo es aplicable a los preparados hiperbáricos de prilocaina al 0,5% examinados en Francia al final de los 1980, los cuales mediante estudios comparativos demostraron ser mediblemente inferiores a la bupivacaina en términos de probable insuficiencia porcentual.

50 En vista de lo antes citado, y particularmente en vista de los inconvenientes de formulaciones conocidas, el uso intratecal de HCl de prilocaina en formulación hiperbárica como una medicación estándar dejó de considerarse factible después de los eventos en 1978 que condujeron a la desaparición del producto comercial. A pesar de esto el interés en el uso de este principio activo en el campo intratecal ha permanecido siempre muy alto como lo indican numerosos estudios clínicos durante las décadas, con frecuencia conducidas en la ausencia de productos comerciales, ya sea con formulaciones preparadas *ad hoc* o con formulaciones no autorizadas. Esto se confirma también en trabajos recientes (13, 14, 15, 16, 17) que parecen haber llevado ahora a la luz el hecho de que la lidocaina, una sustancia ampliamente utilizada en el campo intratecal, tiende a causar dolor del miembro inferior (llamado síntomas neurológicos transitorios o TNS), hasta un grado considerablemente mayor que la prilocaina.

60 Por consiguiente parece que se ha sentido durante algún tiempo la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones farmacéuticas estables de prilocaina hiperbárica apropiadas para la administración intratecal debido al problema no resuelto que surge de la retirada de Citanest 5% heavy® del mercado.

65 La presente solicitud de patente enfoca, por consiguiente, el problema de superar los inconvenientes antes citados. Los inventores de la presente solicitud de patente han encontrado ahora, sorprendentemente, que los problemas del arte conocido como se ha descrito antes pueden superarse mediante la provisión de la nueva composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende HCl de prilocaina y glucosa en una solución hiperbárica en agua para inyección, caracterizada por tener una vida de almacenamiento de por lo menos 5 años a temperatura ambiente. La nueva composición hiperbárica descubierta por los inventores de la presente solicitud de patente se considera por tanto estable y se utiliza como una solución inyectable para anestesia intratecal, superando los problemas asociados con viejas formulaciones, por ejemplo la formación de contaminantes coloreados, aún después de almacenamiento durante varios

ES 2 331 266 T3

años sin tomar precauciones particulares (a temperatura ambiente, en viales claros). El término “temperatura ambiente”, para los fines de la presente solicitud de patente, significa una temperatura entre 15°C y 27°C, de preferencia $25 \pm 2^\circ\text{C}$. La nueva composición hiperbárica estable aquí descrita de preferencia no contiene estabilizantes o conservantes y comprende de 1,8% a 2,2% (p/V) de HCl de prilocaina. Se prefiere particularmente una nueva composición hiperbárica estable que comprende 2,0% (p/V) de CHI de prilocaina.

El contenido de 2-metilamina de las nuevas composiciones hiperbáricas estables del presente invento es inferior a 0,10%, de preferencia inferior a 0,06% respecto a la cantidad de HCl de prilocaina contenida en la nueva composición. En adición, a través de la duración total (por lo menos 5 años), a temperatura ambiente, no se observó formación de contaminantes coloreados como se describe por contra para las preparaciones retiradas del mercado entorno de hace 30 años. Esto también es cierto en ausencia de precauciones particulares, o sea provisión de las nuevas composiciones hiperbáricas estables en viales no oscurecidos (claros).

Los componentes de la composición del presente invento se equilibran para caer dentro de los parámetros antes citados, hasta obtenerse una osmolaridad de entre 490 y 540 mOsm/kg.

De conformidad con otra modalidad particularmente preferida, los componentes de la composición del presente invento se equilibran para caer dentro de los parámetros antes citados, hasta obtenerse una densidad relativa a 37°C de entre 1,021 y 1,031.

La nueva composición farmacéutica de la reivindicación 1 proporcionada por los inventores del presente invento se produce de conformidad con el nuevo método de la reivindicación 10, establecido por los inventores y comprende las etapas siguientes:

- mezclar agua para inyección, HCl de prilocaina y glucosa anhidra en cantidades necesarias, en una atmósfera de gas inerte para dar una solución medicada bajo gas inerte,

- adicionar opcionalmente NaOH a la solución medicada, para estabilizar el pH entre 5,0 y 6,0,

- filtrar la solución medicada a través de un filtro esterilizante (0,22 μm),

- distribuir la solución medicada en viales sellados bajo gas inerte a por lo menos 121°C durante por lo menos 15 minutos, para proporcionar una solución medicada esterilizada.

De preferencia el nuevo método antes citado se utiliza como gas inerte nitrógeno o gases raros.

Es importante notar que la solución en viales, obtenido con el método antes indicado, es apta para resistir una *doble* esterilización térmica con dos ciclos a 121°C durante 15 minutos ($F_0 15$), una condición considerada un “sobre-exterminio” de microorganismos, sin que el contenido de 2-metilamina exceda el 0,10% respecto de la cantidad de HCl de prilocaina contenida en la solución. Esta capacidad hace que el producto sea particularmente seguro, aún desde un punto de vista microbiológico, manteniendo excelente estabilidad con el paso del tiempo.

El invento abarca también el uso de la composición de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para anestesia intratecal, una solución inyectable para anestesia intratecal que constituye la composición de la reivindicación 1 y un vial de vidrio claro u oscuro conteniendo dicha solución.

Parte experimental

La vida de almacenamiento de las nuevas composiciones hiperbáricas de conformidad con el presente invento, obtenidas con el método aquí descrito, se determinó como sigue: En particular, para las pruebas siguientes relativas a las partidas 26102, 26103 y 26104, se utilizó una solución constituida por 2% (p/V) de HCl de prilocaina y 6% (p/V) de glucosa anhidra en agua para inyección sin conservantes y/o estabilizantes, a los que se adicionó, inicialmente en pequeñas cantidades, para equilibrar el pH con la obtención de la ventana inicialmente prevista. La osmolaridad de las nuevas composiciones hiperbáricas aquí probadas se mantuvo entre 490 y 540 mOsm/kg.

ES 2 331 266 T3

N°	Prueba	Metodo	Especificación a t=0	Especificación al final de la vida de almacenamiento
1	Color y transparencia	Eur.Ph.	Claro e incoloro	Claro e incoloro
2	Título de prilocaina	Método de HPLC dado en la monografía de Eur.Ph. "Clorhidrato de prilocaina"	96,0-105,0%	95,0-105,0%
3	Título de 2-metilánilina	Método de HPLC basado en el método para determinar o-toluidina dado en la monografía de Eur.Ph. "Clorhidrato de prilocaina"	≤ 0,10% (respecto al contenido de prilocaina)	≤ 0,10% (respecto al contenido de prilocaina)
4	Título de glu-cosa	Método espectrofotométrico tomado del "Swiss manual of foodstuffs"	95,0 - 105,0%	95,0 - 105,0%
5	pH de solución	Eur.Ph	5,0-6,0	4,0-6,0
6	Esterilidad	Eur.Ph	estéril	estéril
7	Prueba LAL	Eur.Ph	<0,25 IU/ml	<0,25 IU/ml
Producto: Inyección de HCl de Prilocaina al 2,0% hiperbárica, viales de 5 ml			Data de fabricación: 31 marzo 1999	
Número de partida: 26104			Tamaño de partida: Industrial	
Condiciones de almacenamiento: 25°C±2°C			Envasado: viales claros de 5 ml, vidrio tipo I	

Prueba	Especificación	Tiempo (meses)												
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60			
Aspecto de la solución	Claro e incoloro	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
pH	4.0-6.0	5.3	5.3	5.3	n.d.	5.3	5.1	5.0	5.0	5.0	4.7	4.7	4.7	4.7
HCl de prilocaina de título	95.0-105.0	99.8	98.5	100.5	98.0	99.4	101.8	98.0	100.3	100.3	100.0	100.0	99.5	99.5
Glucosa de título (%)	95.0-105.0	99.8	101.0	99.8	99.8	100.3	100.7	100.1	100.9	100.9	102.0	102.0	101.0	101.0
2- metil-anilina (%)	0.10	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	0.0008 % (<0.162 µg/ml)	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	<0.0008 % (<0.162 µg/ml)	0.059%	0.059%	0.03%	0.03%	<0.0008% (< 0.162 µg/ml)	<0.0008% (< 0.162 µg/ml)
Esterilidad	estéril	estéril	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Sterile
LAL Test	< 0.25 IU/ml	< 0.25 IU/ml	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	< 0.25 IU/ml

(0.162 µg/ml corresponde al límite de detección para 2-metil-anilina). La prueba LAL y esterilidad se repiten solo al final de la vida de almacenamiento (60 meses)

A partir de los resultados antes citados puede deducirse que la vida de almacenamiento de las nuevas composiciones de HCl de prilocaina hiperbárica es por lo menos de 5 años, puesto que a través de todo el periodo de observación nunca se obtuvo el límite de 2-metilnilina del 0,10% respecto al contenido de HCl de prilocaina, un límite que se considera inaceptable en preparados de prilocaina de conformidad con la Farmacopea Europea 5.0 monografía 1363.

5 En particular nunca se excede a través de la totalidad de 5 años 0,060% de 2-metilnilina respecto al contenido de HCl de prilocaina. Puede apreciarse también que en los primeros dos años no es analíticamente detectable 2-metilnilina, o sea la cantidad de 2-metilnilina posiblemente contenida en los viales probados como antes permanecerían bajo el límite de 0,0008% de 2-metilnilina respecto al contenido de HCl de prilocaina (un límite que corresponde a 0,162 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de 2-metilnilina sobre una escala absoluta).

10 En este contexto es también importante notar que las soluciones finalmente esterilizadas probaron ser perfectamente claras e incoloras a través de toda la vida de almacenamiento (5 años), o sea, sin la ligera formación de precipitados y/o el desarrollo de coloración.

15 Se obtuvieron resultados similares con las otras partidas 26102 y 26103, probadas bajo condiciones idénticas a las antes especificadas.

Se ha demostrado, por consiguiente, como la nuevas soluciones hiperbáricas estables descritas aquí resuelven el problema técnico identificado.

20 **Literatura citada**

1) **Rigler ML., Drasner K., Krejtle TC. et al.** Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Aesth. Analg.* 1991; 72:275-81.

2) **Drasner K. Rigler ML.** Repeat injection after a "failed spinal": At times, a potentially unsafe practice. *Anesthesiology* 1991; 75:713-4.

3) **Gerancher JC.** Cauda equina syndrome following a single spinal administration of 5% hyperbaric lidocaine through a 25-gauge Whitacre needle. *Anesthesiology* 1997; 87:687-9.

4) **Hodgson, PS, Liu SS, Batra MS et al.** Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2000; 25: 218-22.

5) **Crankshaw, TP.** Citanest® (Prilocaine) in spinal analgesia. *Acta anaesth. Scandinav.* 1965, Suppl. XVI, 287-290.

6) **Fisher A., Bryce-Smith R.** Spinal analgesic agents: A comparison of cinchocaine, lignocaine and prilocaine. *Anaesthesia* Vol. 26 No. 3, 1971.

7) **Hillmann KM,** Spinal prilocaine. *Anaesthesia* 33:68-9, 1978.

8) **Robertson DH,** Spinal prilocaine. *Anaesthesia* 33: 647-8, 1978.

9) **Gleizal B et al.,** Effects of increased doses of adrenaline on the duration of spinal anaesthesia with prilocaine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim* 8: Suppl. R 165, 1989.

10) **Tauzin-Fin P. et al.,** Combination pethidine-prilocaine in spinal anesthesia. Clinical and pharmacokinetic aspects. *Ann. Fr. Anesth. Reanim* 8: Suppl. R 148, 1989.

11) **Mora C, Dupuis JL and Feiss P.** Spinal anesthesia and Morphine analgesia in prostatic surgery. *Cah. Anaesthesiol.* 33:25-7, 1985.

12) **Brun-Buisson V. et al.** Failure of spinal anesthesia. Evaluation of the practice at a university hospital. *Ann Fr. Anesth. Reanim.* 7:383-6, 1988.

13) **König W., Ruzizic, D.** Absence of transient radicular irritation after 5000 spinal anesthetics with prilocaine. *Anesthesia* 52:182-3, 1997.

14) **Hampl KF. et al.** Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: A lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine. *Anesthesiology* 1998; 88: 629-33.

15) **De Weert K. et al.** The incidence of transient neurological symptoms after spinal anesthesia with lidocaine compared to prilocaine. *Anaesthesia* 55: 1003-24, 2000.

16) **Ostgaard et al.** A randomized study of lidocaine and prilocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 44:4.

17) **Eberhardt et al.** Transiente neurologische Symptome nach Spinalanästhesie. *Anesthesist* 51:539-46, 2002.

ES 2 331 266 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica que comprende HCl de prilocaina y glucosa en una solución hiperbárica de agua para inyección, exhibiendo dicha composición una vida de almacenamiento, a temperatura ambiente, de por lo menos 5 años y cuyo contenido en 2-metilnilina, a través de toda la duración de la vida de almacenamiento, es inferior a 0,10% respecto a la cantidad de HCl de prilocaina contenida,

10 en donde el contenido de HCl de prilocaina es de 1,8% a 2,2% (p/V), el contenido de glucosa, expresado como glucosa anhidra, es de 5,4% a 6,6% (m/V) y la osmolaridad está en la gama de 490 a 540 mOsm/kg.

2. La composición farmacéutica, de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha composición está exenta de estabilizadores y/o conservantes.

15 3. La composición farmacéutica, de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el contenido de HCl de prilocaina es del 2% (p/V).

20 4. La composición farmacéutica, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el contenido de 2-metilnilina, a través de toda la vida de almacenamiento, es inferior a 0,060% respecto a la cantidad de HCl de prilocaina contenida.

5. La composición farmacéutica, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene una densidad relativa a 37°C de entre 1,0210 y 1,0310.

25 6. La composición farmacéutica, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene un pH entre 5,0 y 6,0.

7. El uso de una composición, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la fabricación de un medicamento para anestesia intratecal.

30 8. Una solución inyectable para anestesia intratecal constituida por una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

9. Un vial de vidrio claro u oscuro que contiene la solución de la reivindicación 8.

35 10. Método para obtener una composición farmacéutica de conformidad con una o mas de las reivindicaciones 1-6, que comprende las etapas siguientes:

40 - mezclar agua para inyección, HCl de prilocaina y glucosa anhidra en las cantidades necesarias, en una atmósfera de gas inerte para dar una solución medicada bajo gas inerte,

- adicionar opcionalmente NaOH a la solución medicada, para estabilizar el pH de 5,0 a 6,0,

45 - filtrar la solución medicada a través de un filtro esterilizante (0,22 μ m),

- distribuir la solución medicada filtrada en viales bajo gas inerte,

- esterilizar la solución medicada en viales sellados bajo gas inerte a por lo menos 121°C durante por lo menos 15 minutos, para proporcionar una solución medicada esterilizada.

50 11. Método, de conformidad con la reivindicación 10, en donde la solución medicada obtenida después de la última etapa se somete a un ciclo de esterilización secundario de por lo menos 121°C durante por lo menos 15 minutos.

55 12. Método, de conformidad con la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde la distribución tiene lugar en viales de 5 ml.

13. Método, de conformidad con la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde los viales obtenidos en la última etapa se esterilizan con vapor.

60 14. Método, de conformidad con la reivindicación 13 en donde los viales son de vidrio oscuro para proteger el contenido de la luz, o de vidrio claro.

65