



* B R P I O 6 1 5 7 0 2 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0615702-5 B1

(22) Data do Depósito: 05/09/2006

(45) Data de Concessão: 06/06/2023

(54) Título: NOVO USO PARA UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA HC1, UMA NOVA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA HC1, E UM MÉTODO PARA SUA MANUFATURA

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/245.

(30) Prioridade Unionista: 06/09/2005 IT MI2005A001633.

(73) Titular(es): SINTETICA S.A.

(72) Inventor(es): AUGUSTO MITIDIERI; ELISABETTA DONATI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006065994 de 05/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/028788 de 15/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/03/2008

(57) Resumo: NOVO USO PARA UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA HC1, UMA NOVA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA HC1, E UM MÉTODO PARA SUA MANUFATURA A presente invenção se refere a um novo uso para uma composição compreendendo cloroprocaína HC1, e, em particular, seu uso para a manufatura de uma droga para narcose intratecal. A presente invenção também se refere a uma nova composição compreendendo cloroprocaína HC1, sendo particularmente adequada para este novo uso, bem como a um novo método para manufatura de referida composição.

**"NOVO USO PARA UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA
HCl, UMA NOVA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CLOROPROCAÍNA HCl, E
UM MÉTODO PARA SUA MANUFATURA"**

5 **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção se refere ao campo de anestesia intratecal, e, em particular, à provisão de novas composições adequadas para este tipo específico de administração.

10

TÉCNICA ANTERIOR

Dada a tendência atual na medicina - ditada pelo requerimento de serviços de saúde nacionais e companhias de seguro privadas para limitar os custos de medicação - para
15 efetuar o número máximo possível de operações cirúrgicas sem anestesia geral e, portanto, sem hospitalização, existe interesse corrente no desenvolvimento local e regional, preferivelmente do que técnicas de anestesia geral. Dados os desenvolvimentos recentes e o progresso comparativo
20 alcançado, as anestésias regionais e locais se comprovam ainda mais seguras do que as anestésias gerais, que é, conseqüentemente, particularmente evitada em pacientes vulneráveis, tal como o idoso. É, portanto, um problema não somente de custo a ser suportado pela comunidade, mas
25 também, acima de tudo, de aperfeiçoar a qualidade de terapia oferecida ao paciente, que aperfeiçoa a complacência deste.

FJ

As assim denominadas anestésias regionais antes mencionadas incluem como uma regra, técnicas adequadas para administração de anestésias locais à espinha e ao plexo do nervo das extremidades superiores, bem como aos nervos periféricos individuais. As técnicas espinhais são divididas, por sua vez, em injeção epidural e injeção intratecal (pelas quais narcótico é injetado no assim denominado espaço subaracnóide) que são ambas adequadas para indução, por meio de uma injeção anestésica alvo em um espaço espinhal contido, uma anestesia regional das extremidades inferiores pela interrupção temporariamente da conexão nervosa entre referidas extremidades e o cérebro. Enquanto a técnica intratecal é mais invasiva do que a técnica epidural (em que a injeção é efetuada em uma região mais profunda dentro da espinha), ela tem a vantagem de requerer quantidades comparativamente pequenas do anestésico usado.

Um anestésico intratecal ideal para uso cirúrgico em paciente de ambulatório deve dar um efeito imediato ou pelo menos rápido (e, desse modo, ter um período de indução breve - assim denominado tempo de começo), e deve ter uma ação facilmente ajustável para uma duração prognosticável, e deve exibir baixa neurotoxicidade, bem como ser sem efeitos colaterais.

Um narcótico já em uso para anestesia intratecal é procaína, que pode, contudo, resultar em uma taxa de impropriedade de 17% (1). Ao invés, a lidocaína tem sido associada a sintomas da assim denominada síndrome

8

neurológica transiente (TNS) (2), considerando que bupivacaína, embora eficiente, pode, não obstante, induzir blocos cuja duração, em alguns casos, é difícil de prognosticar, apesar de administração de dose baixa.

5 Parece, portanto, que nenhum dos anestésicos atualmente usados para aplicação intratecal, em formulações atualmente autorizadas, satisfazem totalmente todos os critérios que caracterizam uma preparação ideal. Permanece, portanto, uma necessidade de proporcionar composições
10 adicionais e aperfeiçoadas para administração intratecal.

RESUMO

Na tentativa de solucionar os problemas antes mencionados, os inventores do presente Pedido verificaram
15 surpreendentemente que os problemas anteriormente descritos da técnica conhecida podem ser superados pelo uso de uma composição livre de preservativo, compreendendo cloroprocaina HCl em solução em água para injeção, para a manufatura de uma droga para narcose intratecal.

20 Os inventores da presente invenção também encontraram um método para o manufaturamento de uma droga útil para narcose intratecal, caracterizado pelo uso de uma composição livre de preservativo compreendendo cloropracaina HCl em solução em água para injeção.
25 Adicionalmente, os inventores da presente invenção encontraram uma nova composição farmacêutica na forma de uma solução aquosa consistindo, comprovada ser particularmente adequada para administração intratecal,

9

consistindo, por ml de solução em água para injeção, das seguintes substâncias: 9-11 mg de cloroprocaína HCl, 6-8 mg de NaCl, e HCl em uma quantidade suficiente para conceder um pH de 3,0-4,0. Os inventores do presente Pedido também

5 encontraram um método para obtenção de uma composição farmacêutica, conforme antes descrita, compreendendo as seguintes etapas: - mistura de água para injeção, cloroprocaína HCl, NaCl e HCl, nas quantidades necessárias, em uma atmosfera de gás inerte, para dar uma solução

10 medicada sob gás inerte;

- filtragem da solução medicada através de um filtro de esterilização (0,22 µm);

- dispensa da solução medicada filtrada em frascos sob gás inerte;

15 - esterilização da solução medicada filtrada em frascos vedados sob gás inerte, a pelo menos 121°C por pelo menos 10 minutos ($F_0 > 10$ minutos), para proporcionar uma solução medicada esterilizada.

20 **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A cloroprocaína, ou 2-(dietilaminoetil)-4-amino-clorobenzoato (CAS 3858-89-7), em sua forma de sal de adição de hidrocloreto (cloroprocaína HCl), é uma substância narcótica há muito conhecida, tendo sido usada

25 há mais de 50 anos. A cloroprocaína (HCl) tem um perfil farmacológico similar a lidocaína, com um breve tempo de começo (15-20 minutos) e uma curta duração (30-60 minutos) (3). A cloroprocaína é rapidamente metabolizada; de fato,

sua meia vida de plasma é entre 45 e 60 minutos, tornando-a o anestésico mais rapidamente metabolizado no uso clínico hoje conhecido (4, 5). Dada esta característica, a cloroprocaína tem uma toxicidade sistêmica muito baixa. A
5 cloroprocaína é também usada como um anestésico local em cirurgia de paciente de ambulatório quando uma anestesia muito breve é requerida (3, 6).

Apesar de todas estas vantagens aparentes, a cloroprocaína, e, em particular, a cloroprocaína HCl, em
10 suas formulações atualmente disponíveis ["Injeção de Cloroprocaína Hidrocloreto, USP" of Bedford Laboratories (Boehringer Ingelheim) e Nesacaine®-MPF of AstraZeneca] é autorizada, por exemplo, pelo FDA e Swiss Medic, exclusivamente para aplicação epidural, mas não para
15 aplicação intratecal. Neste particular, com o objetivo de prevenir o máximo possível o uso sem rótulo ou involuntário ou acidental destas preparações, os folhetos de informação dos respectivos produtos comerciais dão advertências específicas que explicitam avisos contra uso intratecal
20 destas. Como um resultado, a cloroprocaína HCl não é atualmente usada para anestesia intratecal, nem são formulações adequadas e autorizadas para este tipo de administração no mercado mundial no presente. Um objetivo da presente invenção é, portanto, superar os problemas da
25 técnica conhecida, e permitir administração intratecal de cloroprocaína HCl, preferivelmente pela provisão de novas formulações adequadas para esta aplicação. Isto é porque todas as formulações anteriormente desenvolvidas, apesar de

várias tentativas descritas na literatura, têm, desse modo, se comprovado inadequadas para permitir uso intratecal seguro de cloroprocaína HCl.

Embora a administração intratecal de cloroprocaína HCl fosse inicialmente proposta - em vista de sua rápida hidrólise por pseudocolinesterase - quase imediatamente após seu aparecimento em anestesia clínica por Foldes e McNall (7), esta trajetória (que nunca foi atualmente investigada no sentido que ela nunca conduz ao desenvolvimento de formulações específicas) foi, em seguida, rapidamente abandonada à luz de alguns incidentes sérios seguintes a casos de administração intratecal acidental durante administração epidural "normal" da preparação disponível no momento, a saber, Nesacaine®-CE (8). Especificamente, nos casos em questão, paralisia de membro inferior e disfunção neurológica sacral ocorreram, cuja resolução completa foi alcançada em até 6-12 semanas, e foi atualmente encontrado para ser permanente em alguns casos. Embora em alguns estudos subseqüentes fosse sugerido que o pH baixo e/ou a presença de preservativo (bisulfito de sódio) em Nesacaine® fossem responsáveis pelas enfermidades encontradas (9, 10), e embora na média 90 outros preservativos fossem também removidos de formulações comercialmente disponíveis naquele tempo, tal como EDTA (11), o quadro total, apesar de experimentos sem rótulo recentemente conduzidos com novas formulações incluindo Nesacaine®-MPF (12, 13, 14, 15), está ainda longe de claro, em que outro trabalho publicado no mesmo período (16)

187

atualmente atribui fortes propriedades neuroprotetoras para bisulfito especificamente, precisamente pondo o uso de formulações modernas em questão, visto que elas carecem de excipiente. Embora estes desenvolvimentos adicionais tenham
5 conduzido a discussões e controvérsias (17), a situação atual é que existem formulações livres de preservativos (conforme, do mesmo modo, aquelas contendo o antioxidante bisulfito de sódio, que ainda permanece no mercado) que não são autorizadas para uso intratecal, e, acima de tudo, que
10 nenhuma formulação específica para este tipo de administração foi ainda desenvolvida. Isto é porque, dada as experiências passadas, e apesar dos desenvolvimentos recentes que atribuem efeitos colaterais para a presença de bisulfito e/ou o ambiente ácido, que foram, por sua vez,
15 comprovados errados, a cloroprocaína HCl é ainda considerada inadequada para administração intratecal, em que a partir do estado atual de estudos conduzidos, emerge que:

- todas as enfermidades neurotoxicológicas que
20 ocorreram foram, de fato, ligadas a este tipo de administração, sendo aparentemente particularmente problemática;

- o pH das soluções de cloroprocaína HCl comercial é, em qualquer caso, distintamente mais baixo do que aquele de
25 soluções de outros anestésicos e pode, portanto, ter contribuído para o problema que ocorre.

Os inventores do presente Pedido verificaram agora surpreendentemente que os problemas antes mencionados da

técnica conhecida podem ser superados pelo uso de uma composição livre de preservativo compreendendo cloroprocaína HCl em solução em água para injeção, e, em particular, livre de bisulfito de sódio, para a manufatura de uma droga para narcose intratecal. De acordo com uma concretização particularmente preferida, uma composição farmacêutica adequada para administração intratecal é provida na forma de uma solução aquosa consistindo, por ml de solução em água para injeção, das seguintes substâncias:

9-11 mg de cloroprocaína HCl, 6-8 mg de NaCl, e HCl em uma quantidade suficiente para conceder um pH de 3,0-4,0.

De acordo com uma concretização particularmente preferida, os componentes da presente invenção são equilibrados para caírem dentro dos parâmetros antes mencionados, até uma osmolaridade de entre 270 e 300 mOs/kg ser alcançada.

De acordo com outra concretização particularmente preferida, os componentes da presente invenção são equilibrados para caírem dentro dos parâmetros antes mencionados, até uma densidade relativa a 20°C de entre 1,0070 e 1,0080 ser alcançada.

Preferivelmente, a nova composição farmacêutica provida pelos inventores da presente invenção é produzida de acordo com um novo método estabelecido pelos inventores, e compreende as seguintes etapas:

- mistura de água para injeção, cloroprocaína HCl, NaCl e HCl, nas quantidades necessárias, em uma atmosfera

14
V

de gás inerte, para dar uma solução medicada, até sob gás inerte;

- filtração da solução medicada através de um filtro de esterilização (0,22 μ m);

5 - dispensa, sob gás inerte, da solução medicada filtrada em frascos;

- esterilização da solução medicada filtrada sob gás inerte, nos frascos vedados, a pelo menos 121°C por pelo menos 10 minutos ($F_0 > 10$ minutos), para proporcionar uma
10 solução medicada esterilizada.

Preferivelmente, o gás inerte é escolhido a partir do grupo consistindo de nitrogênio e gás raro. A etapa de purga com gás inerte é particularmente crítica e deve garantir o resíduo de oxigênio mais baixo possível com o
15 objetivo de manter o princípio ativo estável por um longo período de tempo (até 5 anos sob condições ordinárias de armazenamento).

Preferivelmente, a dispensa é feita em frascos de 5 ml. Os frascos podem ser de vidro claro, dada a alta
20 estabilidade das soluções específicas providas pela presente invenção. Em adição a capacitação dos preservativos, particularmente antioxidantes, para serem omitidos, o método estabelecido pelos inventores também permite que resultados mais efetivos sejam alcançados, a
25 partir do ponto de vista de esterilização, do que alcançados por produção asséptica (por filtração esterilizante), atualmente usada para composição da técnica conhecida.

15/

Conforme visto anteriormente, nitrogênio é aplicado à solução medicada durante todas as etapas de produção, partindo-se de desgaseificação da água para injeção, direto para a vedação dos frascos. Em conclusão, foi mostrado que a presente invenção permite o uso de uma composição livre de preservativo compreendendo cloroprocaína HCl em solução em água para injeção para a manufatura de uma droga para narcose intratecal, e, em particular, que as novas composições desenvolvidas pelos inventores do presente Pedido solucionam os problemas antes mencionados.

LITERATURA CITADA

- (1) Hodgson, OS, Liu, SS, Batra MS et al. Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. Reg. Anesth. Pain Med, 2000; **25**:218-22.
 - (2) Pollock JE, Transient neurologic symptoms: etiology, risk factors, and managements. Reg. Anesth. Pain Med. 2002; **27**: 581-6.
 - (3) Niesel HCH, Regionalanästhesie Lokalanästhesie Regionale Schmerztherapie; G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; 83-86.
 - (4) Prithvi Raj P. Practical Management of Pain, Mosby, St. Louis (3ª ed.), 2000; 557-552.
 - (5) Covino BG and Vassallo HG. Local anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use, Grune & Stratton, N. York, 1976; 114-15.
 - (6) Covino BG, Pharmacology of local anesthetic agents, Br. J. Anaesth, 1986; **58**: 701-716.
-

18

(7) Foldes FF and McNall PG 2-Chloroprocaine: a new local anesthetic agent: Anesthesiology, 1952; **13**: 287-96.

(8) Winnie AP, Nader AM. Santayana's prophecy fulfilled. Reg. Anesth. Pain Med. 2001; **26**: 558-64.

5 (9) Wang BC, Hillmann DE, Spielhoz NI et al. Chronic neurological deficits and Nesacaine-CE an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? Anesth Anal. 1984; **63**: 445-7.

(10) Gissen AJ, Datta S, Lambert D. The chloroprocaine
10 controversy. Reg. anesth. 1984; **9**: 124-45.

(11) Wang. BC. Li D, Hiller JM et al. Lumbar
subarachnoid ethylenediamine tetraacetate induces hind limb
titanic contractions in rats: prevention by CaCl₂
pretreatment; observation of spinal nerve root
15 degeneration, Anesth Analg. 1992; **75**: 895-899.

(12) Vath JS and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine:
the effect of added fentanyl, Anesth. Analg. 2004; **98**: 81-
86.

(13) Palas TAR. Two years experience with 1%
20 chloroprocaine for spinal anesthesia in ambulatory
anesthesia, Society for Ambulatory Anesthesia, annual
Meeting 2003, Syllabus, P-29.

(14) Kouri ME and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine:
a comparison with lidocaine in volunteers, Anesth Analg
25 2004; **98**: 75-80.

(15) Warren DT and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine:
the effect of added dextrose, Anesth Analg. 2004; **98**: 95-
101.

(16) Taniguchi M, Bollen AW and Drasner K. Sodium bisulfite. Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? Anesthesiology 2004; 100: 85-91.

(17) Drasner, Kenneth: "Chloroprocaine Spinal Anesthesia: Back to the Future?" Anesth. Analg. 2005; 100: 549-52.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição livre de preservativos compreendendo cloroprocaína HCl em solução em água para injeção **caracterizado** por ser para a fabricação de um medicamento para narcose intratecal, em que a composição tem um pH de 3,0 a 4,0 e em que a composição consiste, por mL de solução em água para injeção, em:

- 9,0 mg a 11 mg de cloroprocaína HCl;

- 6 mg a 8 mg de NaCl; e

- HCl em uma quantidade suficiente para proporcionar um pH de 3,0 a 4,0,

e em que a composição é livre de preservativos.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela composição ter uma osmolaridade entre 270 mOsm/kg e 300 mOsm/kg.

3. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pela composição ter uma densidade relativa, a 20 °C, entre 1,0070 e 1,0080.

4. Método para fabricação de um medicamento para narcose intratecal, em que a composição consiste, por mL de solução em água para injeção, nas seguintes substâncias: 9,0 mg a 11 mg de cloroprocaína HCl; 6 mg a 8 mg de NaCl; e HCl em uma quantidade suficiente para proporcionar um pH de 3,0 a 4,0, o método **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

- misturar água para injeção, cloroprocaína HCl, NaCl e HCl, nas quantidades necessárias, em uma atmosfera de

gás inerte, para fornecer uma solução medicamentosa sob gás inerte;

- filtrar a solução medicamentosa através de um filtro de esterilização (0,22 µm);

5 - distribuir a solução medicamentosa filtrada em frascos sob gás inerte;

- esterilizar a solução medicamentosa filtrada em frascos vedados sob gás inerte a pelo menos 121°C por pelo menos 10 minutos ($F_0 > 10$ minutos), para fornecer

10 uma solução medicamentosa esterilizada.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo gás inerte ser escolhido a partir do grupo que consiste em nitrogênio e um gás raro.

15 6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 e 5, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de distribuição é feita em frascos de 5 mL.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que os frascos são de vidro escuro para proteger os conteúdos da luz, ou frascos de
20 vidro transparente.