

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 184**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 31/24	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)
A61K 31/166	(2006.01)
A61K 31/216	(2006.01)
A61K 31/245	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2016 PCT/US2016/064782**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17096273**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016 E 16871644 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2021 EP 3383370**

54 Título: **Formulación anestésica local de duración prolongada**

30 Prioridad:

04.12.2015 US 201514960214

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2021

73 Titular/es:

**VENTIS PHARMA (100.0%)
5000 Birch St. West Tower, Suite 3000
Newport Beach, CA 92660, US**

72 Inventor/es:

**POULSEN, JEREMY;
STANFIELD, LOUIS y
VOLZ, LAWRENCE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 862 184 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

Formulación anestésica local de duración prolongada

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Las realizaciones de los conceptos de la invención descritos en esta invención se dirigen generalmente hacia los anestésicos locales, y más particularmente hacia los anestésicos locales de larga duración para producir analgesia prolongada durante los procedimientos quirúrgicos.

10

ANTECEDENTES

La anestesia local describe cualquier técnica para inducir la ausencia de sensación en una parte específica del cuerpo, generalmente con el objetivo de inducir analgesia local o insensibilidad local al dolor. La anestesia regional tiene como objetivo anestesiar una parte más grande del cuerpo, como un brazo, una pierna o una región del tronco, generalmente bloqueando la función de un nervio o nervios específicos. Generalmente, se inyectan varios anestésicos locales en el sitio quirúrgico o en sitios adyacentes a nervios específicos para proporcionar analgesia a una región específica. Los medicamentos actualmente en uso proporcionarán generalmente analgesia entre dos y dieciocho horas. Una formulación patentada de bupivacaína liposomal, comercializada bajo la marca comercial Exparel, tiene una duración establecida de hasta 72 horas, pero esa duración generalmente no se ve realmente. Además, ciertas características de Exparel y otros productos similares son altamente tóxicas, lo que limita las dosis empleadas.

La anestesia local y regional, en comparación con la anestesia general, permite a los pacientes someterse a procedimientos quirúrgicos con menos dolor y estrés, y disminuye la necesidad de narcóticos durante y después de la cirugía, lo que mejora la recuperación posquirúrgica. Durante mucho tiempo, los médicos han necesitado proporcionar anestesia local o regional durante un período prolongado de tiempo (treinta y seis a cuarenta y ocho horas o más) para proporcionar un alivio significativo del dolor posoperatorio hasta que el dolor del procedimiento quirúrgico se haya resuelto lo suficiente como para ser controlado con narcóticos orales o sin analgésicos opioides en absoluto. Además, se necesitan tratamientos suficientes para el dolor crónico debido a patologías tisulares y el dolor neuropático debido al daño del nervio periférico o del sistema nervioso central.

La investigación sobre el alivio del dolor durante las últimas dos décadas se ha centrado en la identificación de nuevas formulaciones de anestésicos locales para producir analgesia de larga duración con un deterioro mínimo de la función autónoma y baja toxicidad. Para fines analgésicos, es deseable un bloqueo motor mínimo o nulo. Se informa que la bupivacaína y la etidocaína ofrecen un bloqueo nervioso importante durante tres a doce horas; desafortunadamente, cada uno de estos anestésicos locales también es altamente cardiotoxico y es posible que se produzcan muertes por absorción vascular. Algunos productos existentes utilizan altas concentraciones (aproximadamente 2 %) de bupivacaína, que también ha provocado muertes.

En consecuencia, sería ventajoso que existiera un fármaco o una combinación de fármacos que sea adecuado para proporcionar analgesia local o regional de duración prolongada para procedimientos quirúrgicos y que presente una toxicidad mínima.

El documento US 6.708.822B1 se refiere a kits para proporcionar prescripciones compuestas de unidades de uso, y describe procedimientos y composiciones que producen tales kits, que incluyen compuestos farmacéuticos para uso anestésico. El documento US 6.708.822B1 describe específicamente lidocaína, epinefrina y tetracaína como lociones o formulaciones de gel para administración tópica.

RESUMEN

50

En consecuencia, las realizaciones de los conceptos inventivos descritos en esta invención están dirigidas a un procedimiento y aparato novedosos para proporcionar una analgesia local o regional de duración prolongada para procedimientos quirúrgicos.

En un aspecto de la presente descripción, las realizaciones de los conceptos inventivos descritos en el presente documento están dirigidas a un kit para proporcionar analgesia local o regional de duración prolongada durante un procedimiento quirúrgico. El kit incluye un anestésico local a corto plazo en solución y una preparación en polvo de tetracaína. La solución y la preparación en polvo se mantienen en cámaras separadas de un dispositivo de

almacenamiento de múltiples cámaras; las cámaras separadas se separan mediante una barrera rompible. Al apretar la cámara de la solución, se rompe la barrera, se mezcla la solución y la preparación en polvo en una proporción predeterminada. El kit proporciona un acceso con aguja roma o un puerto de acceso sin aguja para extraer la mezcla. A continuación, la mezcla se inyecta local o regionalmente según sea necesario.

5

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones ejemplares de los conceptos inventivos descritos en esta invención y, junto con la descripción general, sirven para explicar los principios.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los expertos en la técnica pueden comprender mejor las numerosas ventajas de las realizaciones de los conceptos inventivos descritos en esta invención haciendo referencia a las figuras adjuntas en las que:

- 15 la FIG 1 muestra una estructura química de tetracaína;
- la FIG 2-1 muestra una estructura química de ambucaína;
- la FIG 2-2 muestra una estructura química de amilocaína;
- la FIG 2-3 muestra una estructura química de articaína;
- la FIG 2-4 muestra una estructura química de benzocaína;
- 20 la FIG 2-5 muestra una estructura química de benzonatato;
- la FIG 2-6 muestra una estructura química de bupivacaína;
- la FIG 2-7 muestra una estructura química de butacaína;
- la FIG 2-8 muestra una estructura química de butanilicaína;
- la FIG 2-9 muestra una estructura química de cloroprocaína;
- 25 la FIG 2-10 muestra una estructura química de dncocaína;
- la FIG 2-11 muestra una estructura química de cocaína;
- la FIG 2-12 muestra una estructura química de ciclometacaína;
- la FIG 2-13 muestra una estructura química de diperodón;
- la FIG 2-14 muestra una estructura química de dimetisoquina;
- 30 la FIG 2-15 muestra una estructura química de dimetocaína;
- la FIG 2-16 muestra una estructura química de etidocaína;
- la FIG 2-17 muestra una estructura química de hexilcaína;
- la FIG 2-18 muestra una estructura química de hidroxiprocaína;
- la FIG 2-19 muestra una estructura química de isobucaína;
- 35 la FIG 2-20 muestra una estructura química de levobupivacaína;
- la FIG 2-21 muestra una estructura química de lidamidina;
- la FIG 2-22 muestra una estructura química de lidocaína;
- la FIG 2-23 muestra una estructura química de mepivacaína;
- la FIG 2-24 muestra una estructura química de mepirilcaína;
- 40 la FIG 2-25 muestra una estructura química de metabutoxicaína;
- la FIG 2-26 muestra una estructura química de ortocaína;
- la FIG 2-27 muestra una estructura química de oxetacaína;
- la FIG 2-28 muestra una estructura química de oxibuprocaína;
- la FIG 2-29 muestra una estructura química de paraetoxicaína;
- 45 la FIG 2-30 muestra una estructura química de fenacaína;
- la FIG 2-31 muestra una estructura química de piperocaína;
- la FIG 2-32 muestra una estructura química de piridocaína;
- la FIG 2-33 muestra una estructura química de pramocaína;
- la FIG 2-34 muestra una estructura química de prilocaína;
- 50 la FIG 2-35 muestra una estructura química de procainamida;
- la FIG 2-36 muestra una estructura química de procaína;
- la FIG 2-37 muestra una estructura química de propoxicaína;
- la FIG 2-38 muestra una estructura química de pirrocaína;
- la FIG 2-39 muestra una estructura química de quinisocaína;
- 55 la FIG 2-40 muestra una estructura química de ropivacaína;
- la FIG 2-41 muestra una estructura química de tolicaína;
- la FIG 2-42 muestra una estructura química de timecaína;
- la FIG 2-43 muestra una estructura química de tropococaína;
- la FIG 3 muestra una estructura química de epinefrina;
- 60 la FIG 4 muestra una realización de un envase de almacenamiento según los conceptos inventivos descritos en

esta invención;

la FIG 5 muestra una vista en sección transversal del envase mostrado en la Figura 4;

la FIG 6 muestra una vista ambiental de una realización de un kit según los conceptos inventivos descritos en esta invención durante la mezcla;

5 la FIG 7 muestra una vista en sección transversal del envase mostrado en las Figuras 4 y 5 durante la mezcla;

la FIG 8 muestra una vista ambiental en sección transversal del envase mostrado en la Figura 7 con el contenido mezclado;

la FIG 9 muestra una vista ambiental de una realización según los conceptos inventivos descritos en esta invención;

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. A continuación, se hará referencia en forma detallada a la materia descrita, que se ilustrará en los dibujos adjuntos. El alcance de los conceptos inventivos descritos en esta invención está limitado únicamente por las reivindicaciones; se engloban numerosas alternativas, modificaciones y equivalentes. Por motivos de claridad, el material técnico que se conoce en los campos técnicos relacionados con las realizaciones de la presente descripción no se ha descrito en detalle para evitar oscurecer innecesariamente la descripción.

15 En un aspecto de los conceptos inventivos descritos en esta invención, una mezcla de tetracaína y un anestésico local de corta duración seleccionado de una clase de tales anestésicos proporciona analgesia local o regional que comienza menos de cinco minutos después de la inyección y dura más de veinticuatro horas. En otro aspecto de la presente descripción, la mezcla se produce en el momento de la aplicación a partir de una solución que incluye el anestésico local de corta duración y una preparación en polvo de tetracaína. La preparación en polvo de tetracaína permite una formulación anestésica que no requiere refrigeración. Las realizaciones de la presente descripción son particularmente útiles para tratar el dolor localizado que es atribuible a un dolor mediado por nociceptores resultante de una cirugía o lesión.

20 Con referencia a la Figura 1, se muestra una estructura química de la tetracaína. La tetracaína es un anestésico local de larga duración. Los anestésicos locales alternativos de larga duración conllevan riesgos importantes; incluidas convulsiones, paro cardíaco y muerte si se produce una inyección intravascular. La tetracaína se metaboliza inmediatamente en contacto con la sangre, lo que mejora los riesgos asociados con la inyección intravascular involuntaria y, por lo tanto, conlleva un riesgo mínimo.

30 Actualmente, la tetracaína está disponible en solución para su uso como anestésico tópico o espinal, pero requiere refrigeración una vez en solución. La refrigeración dificulta el almacenamiento de las soluciones de tetracaína en las farmacias, las hace más caras de almacenar y sitúa la solución en riesgo de degradación si no se administra antes de que vuelva a la temperatura ambiente. En forma de polvo, la tetracaína es estable a temperatura ambiente.

40 Con referencia a las Figuras 2-1 a 2-43, se muestran las estructuras químicas de anestésicos locales de corta duración: ambucaína; amilocaína; articaína; benzocaína; benzonatato; bupivacaína; butacaína; butanilcaína; cloroprocaína; cinchocaína; cocaína; ciclometacaína; diperodón; dimetisoquina; dimetocaína; etidocaína; hexilcaína; hidroxiprocaína; isobucaína; levobupivacaína; lidamidina; lidocaína; mepivacaína; mepirilcaína; metabutoxicaína; ortocaína; oxetacaína; oxibuprocaína; paraetoxicaína; fenacaína; piperocaína; piridocaína; pramocaína; prilocaína; procainamida; procaína; propoxicaína; pirrocaína; quinisocaína; ropivacaína; tolicaína; timecaína; y tropacocaína, respectivamente. Los anestésicos locales de corta duración se utilizan generalmente en concentraciones de 1 %-2 %.

45 Las aplicaciones actuales de los anestésicos locales de corta duración dependen de la toxicidad; estas toxicidades varían según el fármaco. Para el fármaco anestésico local de acción corta más comúnmente utilizado, la lidocaína, una dosis de 3 mg por kilogramo, sin epinefrina, o 7 mg/kg con epinefrina, es tóxico en caso de absorción intravascular. La inyección intravascular o una dosis tóxica conlleva el riesgo de posibles complicaciones como arritmias cardíacas o convulsiones. Para el anestésico local de más larga actuación más comúnmente utilizado, bupivacaína, la dosis tóxica con o sin epinefrina es de 2,5 mg por kg. Esta dosis puede provocar alteraciones del ritmo cardíaco, incluido el bloqueo prolongado del sistema de conducción cardíaca, produciendo la muerte en la mayoría de los casos en los que esto ocurre.

50 Debido a los problemas de toxicidad inherentes y graves de la bupivacaína, las técnicas de anestesia local y regional que se basan predominantemente en la bupivacaína minimizan la dosis total de anestésico empleado en cualquier situación para minimizar las consecuencias graves de una sobredosis. Un paciente hipotético de 70 kg solo puede recibir un máximo de 70 ml de bupivacaína al 0,25 %. Para la bupivacaína al 0,5 % más concentrada y de más larga duración, la dosis total sería de 35 ml. Por lo tanto, el volumen recomendado de anestésico a base de bupivacaína

para un bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP) es de 30-35 ml por lado. Este bloqueo se usa comúnmente en pacientes sometidos a procedimientos abdominales, lo que da como resultado una duración analgésica de 12 a 16 horas. Usando realizaciones de la presente descripción, se puede realizar el mismo bloqueo de TAP con 50 ml por lado, lo que conduce a una duración más larga (además de la duración más larga proporcionada por el efecto intrínseco de la formulación).

Lo mismo ocurre con otros tipos de anestésicos regionales. Los bloqueos axilares e interescalénicos se realizan habitualmente con 30 ml o menos de anestésico a base de bupivacaína. Hasta 50 ml de anestésico según las realizaciones de la presente descripción es seguro y proporciona tanto la duración intrínsecamente más larga como la duración más larga proporcionada por el mayor volumen depositado en la vaina neurovascular. Una concentración al 0,2 % de tetracaína no es neurotóxica y produce un bloqueo motor mínimo, lo que permite un bloqueo sensorial más largo y más completo, lo que es ideal para la analgesia posoperatoria. La dosis depende de la constitución física no depende de la edad y, por lo tanto, es segura en la población pediátrica. Generalmente, los pacientes más jóvenes, que son metabolizadores más rápidos, tienden a tener una duración del efecto algo más breve que los pacientes mayores.

A diferencia de las formulaciones de liberación prolongada de productos basados en bupivacaína, que retienen la toxicidad indeseable del compuesto original, las realizaciones de la presente descripción son seguras y eficaces en todo el espectro de pacientes. Debido a que la tetracaína es un éster cuyo producto de degradación es el ácido para-aminobenzoico, existe una fracción muy pequeña de la población que puede exhibir sensibilidad al PABA. Sin embargo, otro congénere del PABA, el metilparabeno, es un conservante de uso común para muchos medicamentos de venta libre y protectores solares, por lo que el número de personas que pueden verse afectadas negativamente por la tetracaína es extremadamente pequeño. Incluso la anafilaxia franca a PABA se puede tratar fácilmente con epinefrina, a diferencia de los problemas costosos, laboriosos y altamente problemáticos asociados con el tratamiento de la toxicidad de la bupivacaína.

En una realización de la presente descripción, una solución diluida de anestésico local de corta duración elimina virtualmente el riesgo asociado con la inyección intravascular. Una solución diluida puede comprender no más de 0,5 % de anestésico local de corta duración. Una solución diluida no afecta la eficacia ya que la concentración permite un rápido inicio del efecto, pero la analgesia primaria es el resultado de un componente anestésico local de larga duración.

Con referencia a la Figura 3, se muestra una estructura química de la epinefrina. En una realización de la presente descripción, en la que se usa una solución diluida de anestésico local de corta duración tal como se muestra en las Figuras 2-1 a 2-43, la solución puede incluir además epinefrina para minimizar o eliminar el riesgo de una posible sobredosis, minimizar o eliminar los riesgos debido a la toxicidad del anestésico local de corta duración y extender la duración de la analgesia. Una solución diluida que tiene 0,5 % de un anestésico local de corta duración y entre una parte por 250.000 y una parte por 50.000 de epinefrina prácticamente asegura que la cantidad de anestésico local de corta duración no alcance niveles tóxicos.

Con relación a la Figura 4, se muestra una realización de un envase de almacenamiento 400 según los conceptos inventivos descritos en esta invención. El envase 400 comprende un compartimento 402 de solución y un compartimento 404 de polvo separados por una barrera 406 rompible. El compartimento de solución 402 puede configurarse para contener una solución de anestésico local de corta duración. El compartimento de polvo 404 puede configurarse para contener una preparación en polvo de anestésico de larga duración. La barrera rompible 406 puede configurarse para mantener la separación del contenido del compartimento de solución 402 y el compartimento de polvo 404 durante la manipulación normal. Cuando se aplica suficiente presión externa al compartimento de solución 402, se rompe la barrera rompible 406 y el contenido del compartimento de solución 402 puede mezclarse y disolverse con el contenido del compartimento de polvo 404. A continuación, el contenido mezclado puede extraerse, mediante una jeringa, a través de un puerto de salida 408. Un experto en la técnica puede apreciar que el envase 400 que se muestra es solo a modo de ejemplo y que se pueden emplear otras opciones de envasado. Puede emplearse cualquier opción de envasado que separe una solución y un componente en polvo, y permita que dichos componentes se mezclen justo antes del momento de la administración.

Con relación a la Figura 5, se muestra una vista en sección transversal del envase 400 mostrado en la Figura 4. En una realización de la presente descripción, el compartimento de solución 402 contiene una solución 502 que comprende al menos un anestésico local de corta duración tal como se muestra en las Figuras 2-1 hasta 2-43. La solución 502 puede ser una solución diluida 502 que comprende no más de 0,5 % de anestésico local de corta duración. La solución 502 puede comprender además epinefrina para mejorar la eficacia del anestésico local de corta duración y para reducir la toxicidad.

El compartimento de polvo 404 contiene una composición de tetracaína en polvo 504. La cantidad de composición de tetracaína en polvo 504 está relacionada con la cantidad de solución 502 de manera que cuando se mezcla, se disuelve una concentración deseable de tetracaína en la solución 502.

5

Con relación a la Figura 6, se muestra una vista ambiental de una realización tal como se muestra en la Figura 4 durante la mezcla. Con suficiente presión aplicada al compartimento de la solución del envase 404, la barrera rompible 406 se rompe y el compartimento de la solución y el compartimento del polvo se unen para permitir la mezcla de la solución contenida y la composición de tetracaína en polvo.

10

Se puede almacenar un envase 400 según las realizaciones de la presente descripción a temperatura ambiente sin riesgo de degradación de la composición de tetracaína en polvo. Debido a que el envase 400 incluye cantidades premedidas de solución anestésica local de corta duración y anestésico local de larga duración en forma de composición de polvo de tetracaína, la mezcla final se puede realizar fácilmente en el momento del uso.

15

Con relación a las Figuras 7y 8, se muestran vistas en sección transversal del envase 400 mostrado en las Figuras 4 y 5 durante la mezcla. Con la aplicación de suficiente presión al compartimento de solución 402, se rompe la barrera rompible y se forma un canal de mezcla 706 entre el compartimento de solución 402 y el compartimento de polvo 404. La agitación del compartimento 402 de la solución facilita la mezcla de la solución 502 y la composición de tetracaína 504 en polvo en una solución 802 de anestésico local de duración prolongada mixta. La solución de anestésico local de duración prolongada 802 puede extraerse mediante una jeringa 810 e inyectarse donde se desee anestesia local o regional.

20

En una realización de la presente descripción, el compartimento de solución 402 contiene aproximadamente 30 cc a 100 cc de una solución 502 al 0,5 % de anestésico local de corta duración y una parte por 200.000 de epinefrina, mientras que el compartimento de polvo 404 contiene aproximadamente 60 mg a 240 mg de composición de tetracaína en polvo 504, lo que da como resultado una solución de anestésico local de duración prolongada mezclada 802 que comprende aproximadamente tetracaína al 0,2 %. El mismo intervalo seguro para la tetracaína en solución es de 0,15 % a 0,55 %; 0,2 % es óptimo para minimizar el bloqueo motor; 1 % es tóxico si se aplica directamente a las estructuras nerviosas. La solución de anestésico local de duración prolongada 802 se puede extraer usando una jeringa estéril de 30 cc-50 cc 810 y una aguja roma o un puerto de extracción sin aguja, inmediatamente después de mezclar, y a continuación inyectar en el lugar deseado. Ciertas realizaciones de la presente descripción pueden incluir un aditivo de bicarbonato de sodio en la solución para hacer que el anestésico local mezclado de duración prolongada sea menos desagradable tras la inyección.

35

Un kit que comprende un envase 400 con cantidades premedidas de solución anestésica local de corta duración 502 y composición de tetracaína en polvo de larga duración 504 evita mediciones y mezclas innecesarias en el punto de atención, lo que genera un ahorro de tiempo y minimiza el riesgo de error de medicación. La tecnología actual requeriría mezclar la solución de tetracaína en múltiples ampollas de vidrio de 2 cc con una solución de lidocaína, o algún otro anestésico local de corta duración, en el momento y lugar de uso. Dicha mezcla se produciría fuera de la farmacia, lo que aumentaría en gran medida la probabilidad de errores de medicación o contaminación. Tal procedimiento también requeriría mucha mano de obra. Un kit según las realizaciones de la presente descripción aceleraría el procedimiento de mezcla y aseguraría una mezcla correcta, eliminando los errores de medicación y el riesgo de contaminación relacionados con este procedimiento.

45

Un kit según las realizaciones de la presente descripción proporcionaría una vida útil prolongada y beneficios significativos a la población militar en hospitales de combate y en emplazamientos militares o del tercer mundo donde la refrigeración no es una opción viable. Un kit según las realizaciones de la presente descripción beneficiaría a tales instalaciones en particular porque muchos procedimientos que de otro modo no se realizarían por falta de una opción anestésica viable podrían realizarse bajo anestesia local o regional. Por lo general, estos lugares tienen capacidades reducidas para manejar el dolor posoperatorio de manera eficaz. Un kit según las realizaciones de la presente descripción beneficiaría a las instalaciones militares operativas de avanzada al permitir el transporte de personal militar lesionado a una instalación definitiva, sin dolor por traumatismos graves en las extremidades mediante el empleo de técnicas de anestesia regional con un producto anestésico local de acción prolongada.

55

Con relación a la Figura 8, se muestra una vista ambiental de una realización de la presente descripción según los conceptos inventivos descritos en esta invención. Durante un procedimiento quirúrgico, se puede inyectar un anestésico local de duración prolongada que comprende un anestésico local diluido de corta duración y tetracaína en un sitio deseado mediante una jeringa 810 para producir analgesia local o analgesia regional a través de un bloqueo nervioso.

60

Los ejemplos de anestesia regional adecuados para realizaciones de la presente descripción incluyen: bloqueos interescalénicos; bloqueos infraclaviculares; bloqueos supraclaviculares; bloqueos axilares; bloqueos de muñeca altos; bloqueos cubitales de muñeca; bloqueos del nervio radial; bloqueos del nervio mediano; bloqueos nerviosos paraespinales/paravertebrales; bloqueos del plano transversal del abdomen; bloqueos del plexo lumbar; bloqueos del nervio ciático; bloqueos del nervio femoral; bloqueos del canal aductor; bloqueos poplíteos; bloqueos safenos; bloqueos de la vaina del recto; inyecciones epidurales caudales; bloqueos paravertebrales T1-T4; y bloqueos intercostales. Asimismo, ciertas realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para bloqueos de campo ciego o en cualquier aplicación donde la anestesia local sea común, como dedos, orejas, pene, etc.

10

En al menos una realización de la presente descripción, se puede usar una inyección de un solo disparo en el espacio epidural. Las inyecciones epidurales comprenden típicamente de 20 a 40 ml. El bajo efecto de bloqueo motor combinado con la larga duración del bloqueo sensorial conduce a una analgesia prolongada con una mínima interferencia de movilidad. Si bien la infusión continua en el espacio epidural puede ser útil para algunos pacientes en los que la duración prolongada del efecto es secundaria, el mantenimiento de un catéter in situ requiere una atención de enfermería significativamente mayor. Muchas instalaciones no proporcionan el tipo y la cantidad de enfermeras experimentadas necesarias para monitorear de cerca tales catéteres, por lo que un producto de acción prolongada y de una sola inyección contribuye a necesidades de cuidados de enfermería menos intensivos para los pacientes.

15

Además, las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para el tratamiento del dolor local o regional además de los procedimientos quirúrgicos. Muchos procedimientos de manejo del dolor se beneficiarían de un producto anestésico local de acción prolongada con baja toxicidad y larga duración. Tales procedimientos de manejo del dolor pueden incluir: bloqueos del ganglio C-2; bloqueos del nervio occipital; inyecciones de puntos gatillo; bloqueos terapéuticos de la rama medial; todas las inyecciones articulares intraarticulares; inyecciones de bursa; e inyecciones de entesis/tendones. Las formulaciones para el tratamiento del dolor pueden incluir un corticosteroide tal como cortisona u otro fármaco de tipo cortisona, u otros fármacos para prolongar más los efectos terapéuticos de las realizaciones de la presente descripción.

20

Las realizaciones de la presente descripción son útiles para la anestesia por infiltración local de acción más prolongada. Siempre que las áreas infiltradas no sean francamente sanguinolentas, estará presente la duración más prolongada que proporciona el componente de tetracaína. Normalmente, la duración máxima del efecto se observa cuando se dispone de un plano tisular o una vaina neurovascular que sirve como depósito.

30

Las aplicaciones y las cantidades dependen del tipo de procedimiento. Para procedimientos quirúrgicos, y en particular procedimientos quirúrgicos abdominales, se pueden usar 30 ml o más en cada lado del abdomen. Los bloqueos TAP son un desarrollo reciente y se están adoptando rápidamente en el campo de la cirugía abdominal como una opción confiable para la analgesia. El volumen de solución anestésica para bloqueos TAP varía de 40 cc a 60 cc de solución anestésica local. Esto involucra un volumen total significativamente mayor que la mayoría de los otros tipos de bloqueos. Dado este volumen de solución, es mucho más probable que los errores de medicación, como el cálculo erróneo de la concentración del fármaco o la administración de una concentración incorrecta, provoquen toxicidad y muerte con los medicamentos disponibles actualmente. Es más probable que estos tipos de errores ocurran en el período perioperatorio inmediato, donde un farmacéutico no revisa la dosis o concentración de estos medicamentos. Esta realización de la presente descripción eliminaría virtualmente la posibilidad de toxicidad grave y muerte a los volúmenes de administración más altos. Las cantidades del anestésico local de duración prolongada aquí descritas adecuadas para su uso en procedimientos abdominales serían generalmente seguras. Cantidades similares de mezclas existentes serían tóxicas debido a los conservantes lipídicos necesarios para mantener la bupivacaína liposomal en solución y la toxicidad inherente de la bupivacaína, o las concentraciones necesarias de otro anestésico local de corta duración en solución.

35

40

Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos abdominales tales como: cirugía intestinal; reparación de hernia; apendectomía; colecistectomía; histerectomía; nefrectomía; cistectomía; y cesárea. Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos torácicos tales como: mastectomía; resección pulmonar; y decorticación. Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos ortopédicos tales como: tratamiento de fracturas; reemplazo total de rodilla/cadera/hombro; amputaciones; reconstrucción de ligamentos/articulaciones; y artroscopia. Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos espinales tales como: fusión; laminectomía; y discectomía. Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos de cabeza y cuello tales como: tiroidectomía; amigdalectomía/adenoamigdalectomía; y septoplastia. Las realizaciones de la presente descripción pueden ser adecuadas para procedimientos quirúrgicos plásticos tales como: liposucción; reconstrucción facial; y reconstrucción mamaria.

50

55

60

Debido a la toxicidad de las alternativas de alta concentración, la ecografía para la realización de técnicas de anestesia regional ha crecido significativamente para identificar las estructuras neurales pertinentes para un bloqueo regional dado, de modo que se pueda usar una dosis total menor de anestésico local de alta concentración. La consecuencia de un menor volumen de bloqueos es, con frecuencia, una menor duración de la acción. En muchos tipos de anestesia regional, la posibilidad de utilizar un volumen mayor de anestésico en un plano de tejido da como resultado una anestesia de mejor calidad debido a un mejor contacto con las estructuras neurales. Esto es particularmente cierto para las técnicas que se basan en el bloqueo de estructuras neurales dentro de un compartimento anatómico del cuerpo, como el plano transversal del abdomen, el canal aductor, el espacio epidural o la vaina neurovascular. Ser capaz de utilizar volúmenes mayores de anestésicos locales en concentraciones adecuadas para producir anestesia local permite un mejor alivio del dolor en general. Además, la seguridad y el costo relativamente bajo anticipado que proporcionarían las realizaciones de la presente descripción permitirían a los pacientes posiblemente someterse a una nueva aplicación de bloqueos a las 48-72 horas. Esto permite la analgesia durante una recuperación dolorosa prolongada, como ocurre con ciertos procedimientos quirúrgicos abdominales, lo que reduce aún más la necesidad de analgésicos narcóticos.

Las realizaciones de la presente descripción han demostrado bloqueos del plano periférico y transversal del abdomen con efecto analgésico durante hasta 36 horas o más sin efectos adversos. Además, el bloqueo sensorial se prolongó en general mucho más que el bloqueo motor, que generalmente es mínimo.

Las formulaciones de duración prolongada existentes generalmente no son seguras para uso pediátrico. Las realizaciones de la presente descripción descritas en esta invención están dirigidas a concentraciones de anestésico local de corta duración y anestésico local de larga duración sin contraindicación para su uso en poblaciones pediátricas. Las realizaciones de la presente descripción beneficiarían enormemente a la población pediátrica después de procedimientos dolorosos de gran volumen, como la amigdalectomía, en los que el dolor posoperatorio es difícil de controlar y conduce a una ingesta oral deficiente en el posoperatorio.

Las realizaciones de la presente descripción pueden reducir o eliminar los narcóticos intraoperatorios y posoperatorios, que conllevan efectos secundarios perjudiciales significativos que incluyen náuseas, vómitos, dolores de cabeza, íleo, estreñimiento, cambios de estados mentales y posibles problemas de dependencia y habituación.

Cuando se usan terapéuticamente, los compuestos de la descripción descritos anteriormente se administran en cantidades terapéuticamente eficaces. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad necesaria para retrasar el inicio, inhibir la progresión o detener por completo la afección particular que se está tratando. Las realizaciones de la presente descripción se pueden aplicar al tratamiento del dolor crónico (por ejemplo, neuropático) así como al dolor agudo (por ejemplo, dolor inflamatorio) que puede ocurrir después de un trauma, por ejemplo, cirugía, lesión, etc. Preferentemente, la afección que se está tratando es un dolor localizado que está asociado, por ejemplo, con analgesia posoperatoria, dolor por cáncer intratable, dolor crónico, herpes zóster, dolor fantasma, artritis reumatoide y neuropatía diabética dolorosa. Como se usa en el presente documento, "local" se refiere a procedimientos sensoriales que señalan una lesión tisular (nociceptor).

Un experto en la técnica apreciará que las cantidades terapéuticas variarán con la edad, condición y sexo del paciente, así como con la naturaleza y extensión de la enfermedad, sin experimentación indebida. Una cantidad terapéuticamente eficaz varía de 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg y con la máxima preferencia de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, en una o más administraciones de dosis a diario, durante uno o más días. Cuando sea apropiado para uso local o regional, el ajuste de la dosis total puede basarse principalmente en el hábito del paciente y, en segundo lugar, en las comorbilidades y el tipo de cirugía. Las realizaciones de la presente descripción descritas en esta invención pueden administrarse a un paciente inmediatamente antes de que el paciente sea sometido o se exponga a un evento que cause dolor (es decir, como analgesia preventiva), o mientras el paciente experimenta dolor. Se puede utilizar cualquier vía convencional, incluida la inyección, la infusión gradual a lo largo del tiempo, la anestesia por infiltración, la anestesia regional o la anestesia epidural, o cualquier otra técnica habitual. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen componentes que no deteriorarán significativamente las propiedades biológicas de las realizaciones de la presente descripción, como lo entienden los expertos en la técnica.

Diez mililitros de al menos una realización de la presente descripción contienen 40 mg de lidocaína, 20 mg de tetracaína y 40 mcg de epinefrina. Una aplicación típica implica de 50 a 100 ml de solución, o un total de 200-400 mg de lidocaína, 100-200 mg de tetracaína y 400 mcg de epinefrina. La dosis total se ajusta al propósito específico de la administración del anestésico local. La dosis tóxica generalmente aceptada de lidocaína con solución de epinefrina es de 7 mg por kg de dosis total. En un paciente de 70 kg, serían 490 mg de lidocaína; 90 mg más que el total

proporcionado por 100 ml de la presente formulación. Se cita un intervalo de dosis tóxicas en la bibliografía para la tetracaína, habitualmente en un intervalo de 2,5 a 7,5 mg por kg. La mitad de ese rango, 5 mg/kg es de 350 mg en un paciente de 70 kg. Incluso en el intervalo más bajo, 2,5 mg/kg es una dosis total para el mismo paciente de 175 mg. En comparación, 100 ml de la presente formulación contienen 200 mg de tetracaína. Dado que el fármaco se hidroliza
5 inmediatamente al entrar en contacto con la sangre, una dosis tóxica real es significativamente mayor que 5 mg/kg. La dosis de 7,5 mg/kg es de 525 mg para un paciente de 70 kg. Las aplicaciones clínicas de las realizaciones de la presente descripción no han demostrado ninguna toxicidad en un paciente de 70 kg con la dosis total de 100 ml.

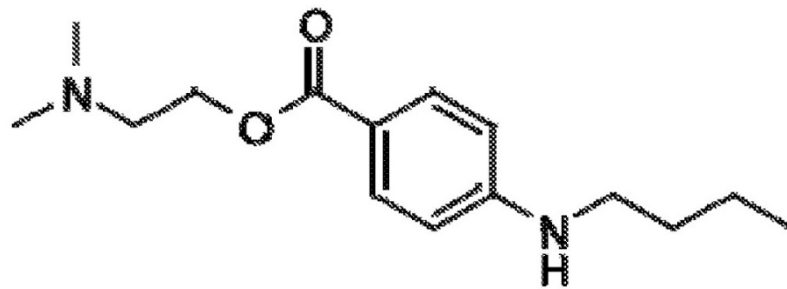
Pueden emplearse realizaciones adicionales para la administración de los agentes. Pueden usarse matrices
10 poliméricas tanto biodegradables como no biodegradables para administrar las composiciones descritas en esta invención. Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos, y se seleccionan con base en el período de tiempo durante el cual se desea la liberación, generalmente en el orden de unas pocas horas a un año o más. Normalmente, lo más deseable es la liberación durante un período que varía entre unas pocas horas y tres a doce meses. Pueden emplearse otras formulaciones de inicio retardado, incluida la encapsulación liposómica.

15 Las realizaciones de la presente descripción se refieren al tratamiento del dolor y, en particular, al alivio del dolor quirúrgico y sus variedades, por ejemplo, dolor neuropático y dolor persistente agudo mediante la administración de diversas formas de una tetracaína y/o mezcla de anestésico local de corta duración, con o sin epinefrina o fármacos de tipo cortisona.

20

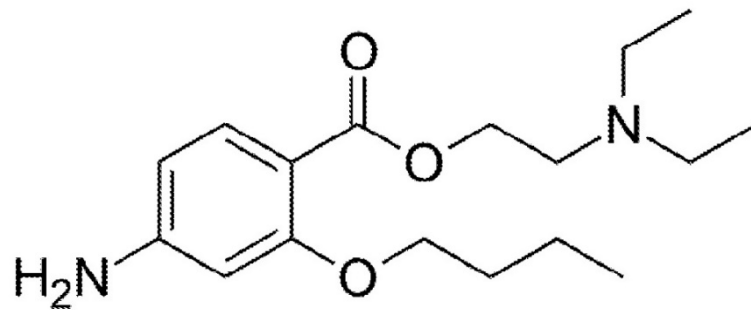
REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende:
 - 5 una solución líquida que comprende (a) entre 0,25 % y 5 % de lidocaína y (b) de epinefrina;
una mezcla de polvo que comprende tetracaína; y
un envase que tiene un primer compartimento para almacenar la solución líquida, un segundo compartimento para almacenar la mezcla de polvo y una barrera rompible que separa el primer compartimento y el segundo compartimento.
- 10 2. El kit de la reivindicación 1, donde la epinefrina no comprende más de una parte por 50.000 de la solución líquida.
3. El kit de la reivindicación 1, donde la epinefrina comprende una parte por 250.000 y una parte por
15 150.000 de la solución líquida.
4. El kit de la reivindicación 3, donde:
 - 20 la solución líquida comprende 30 ml - 100 ml; y
la mezcla de polvo comprende 60 mg - 240 mg.
5. El kit de la reivindicación 1, donde la solución líquida comprende además un fármaco de tipo cortisona.
6. El kit de la reivindicación 1, donde la barrera rompible está configurada para fallar cuando se aplica una
25 presión suficiente al primer compartimento, formando un canal de líquido entre el primer compartimento y el segundo compartimento de modo que la agitación del primer compartimento provoque la mezcla de la solución líquida y la mezcla de polvo.
7. El kit de la reivindicación 1, donde la solución líquida comprende además bicarbonato de sodio.
30



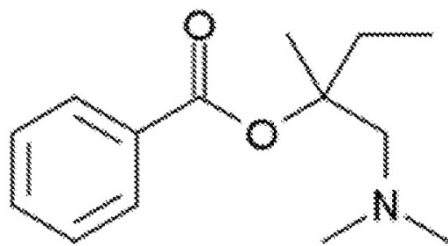
TETRACAÍNA

FIG. 1



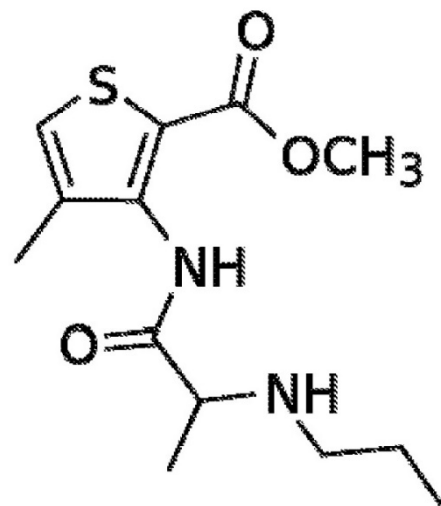
AMBUCAÍNA

FIG. 2-1



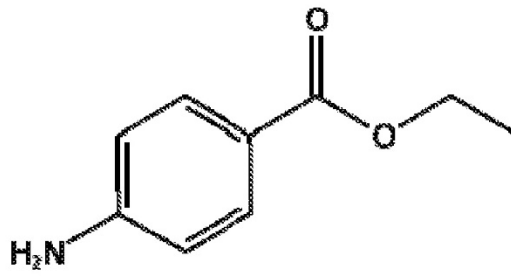
AMILOCAÍNA

FIG. 2-2



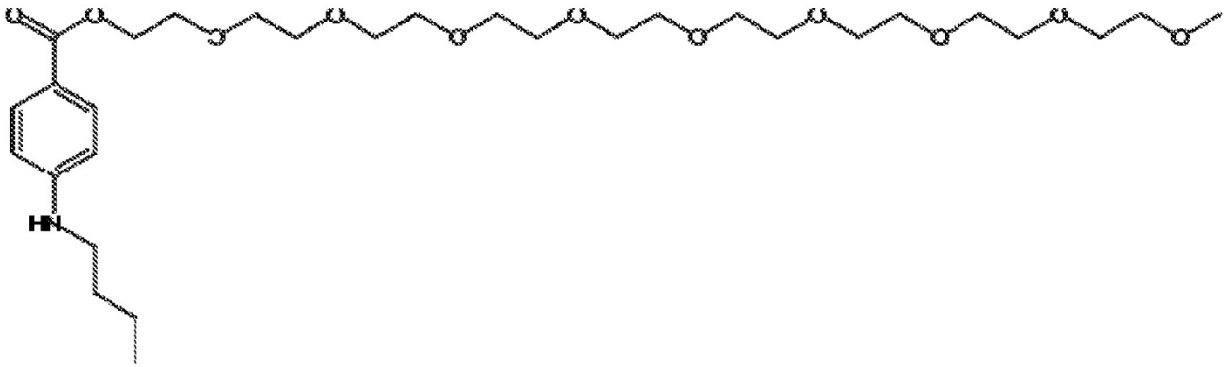
ARTICAÍNA

FIG. 2-3



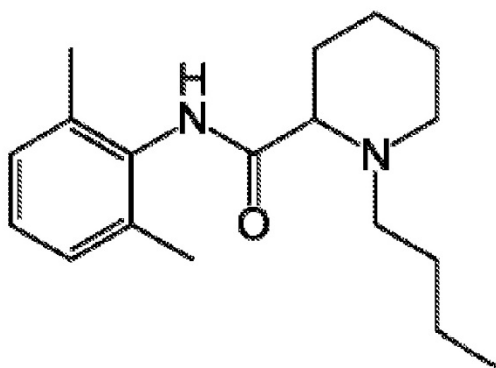
BENZOCAÍNA

FIG. 2-4



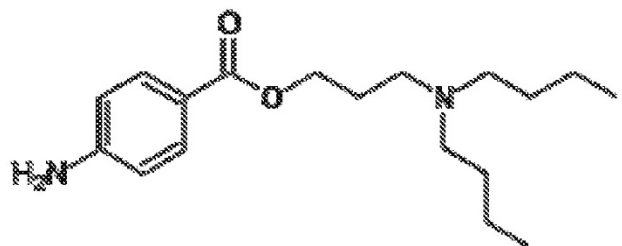
BENZONATATO

FIG. 2-5



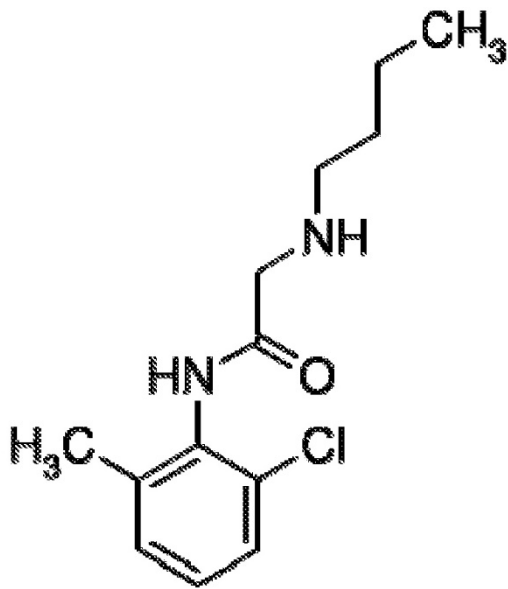
BUPIVACAÍNA

FIG. 2-6



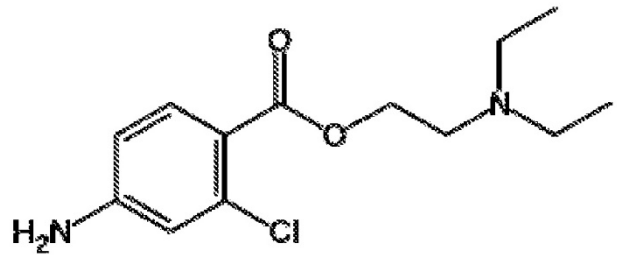
BUTACAÍNA

FIG. 2-7



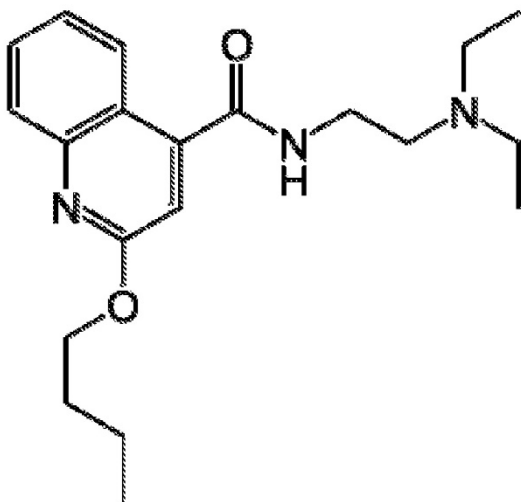
BUTANILCAÍNA

FIG. 2-8



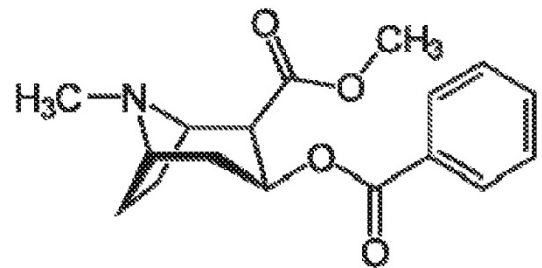
CLOROPROCAÍNA

FIG. 2-9



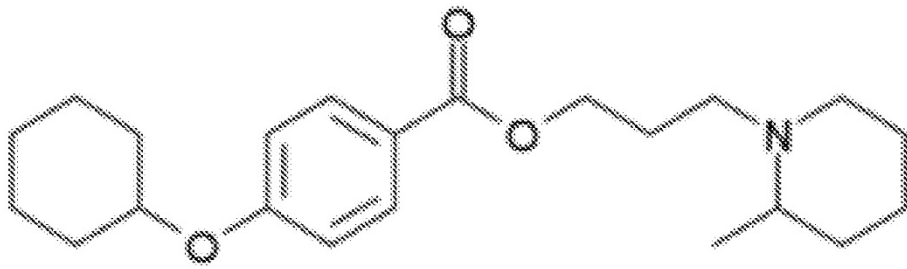
CINCOCAÍNA

FIG. 2-10



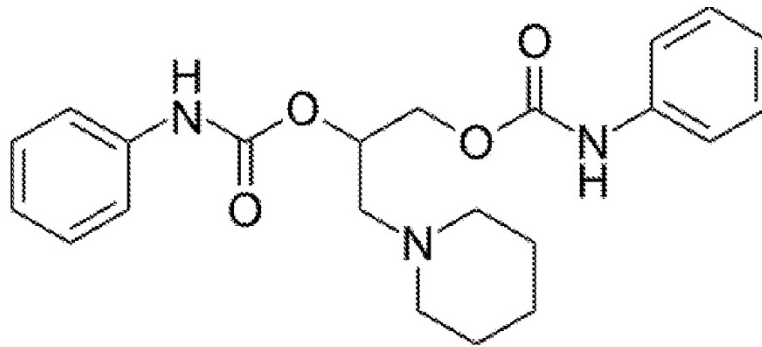
COCAÍNA

FIG. 2-11



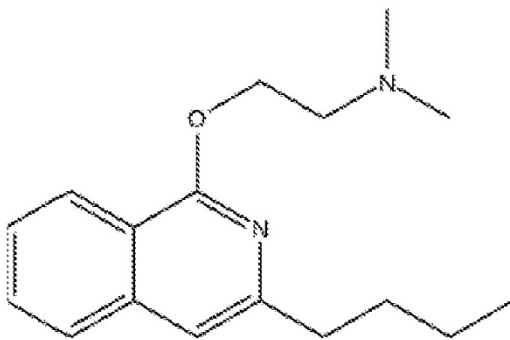
CICLOMETICAÍNA

FIG. 2-12



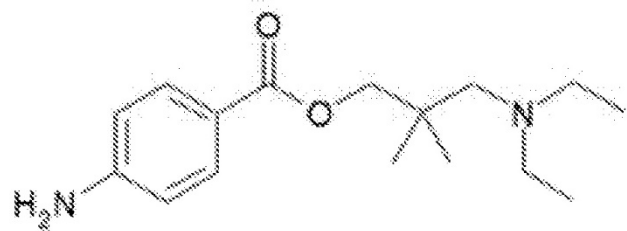
DIPERODÓN

FIG. 2-13



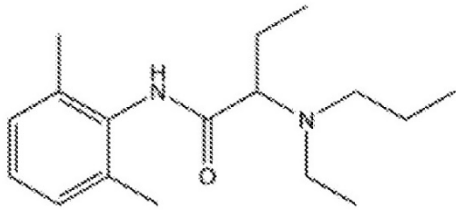
DIMETISOQUINA

FIG. 2-14



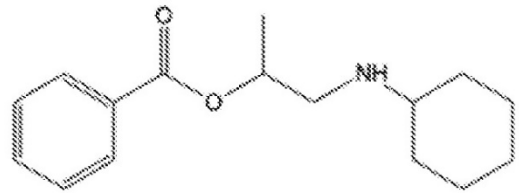
DIMETOCAÍNA

FIG. 2-15



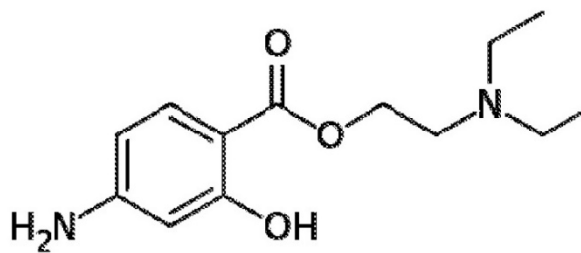
ETIDOCAÍNA

FIG. 2-16



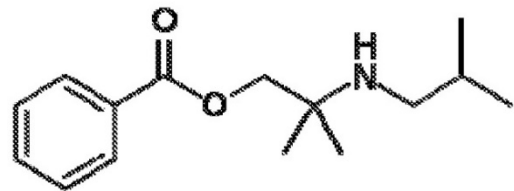
HEXILCAÍNA

FIG. 2-17



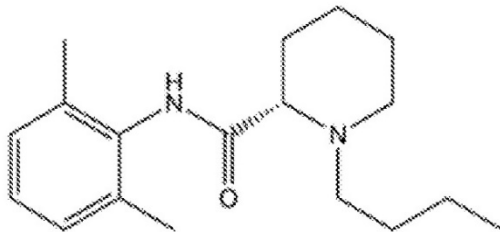
HIDROXIPROCAÍNA

FIG. 2-18



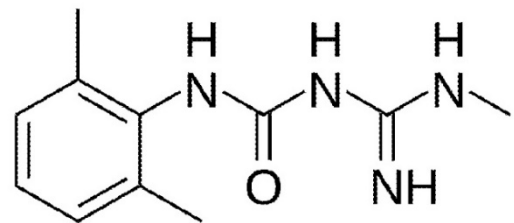
ISOBUCAÍNA

FIG. 2-19



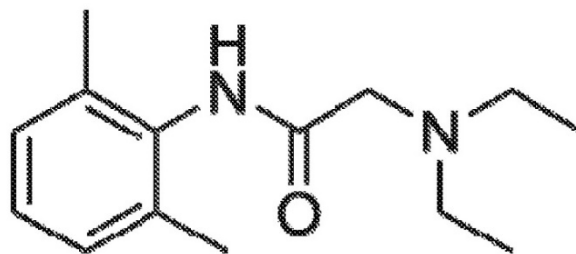
LEVOBUPIVACAÍNA

FIG. 2-20



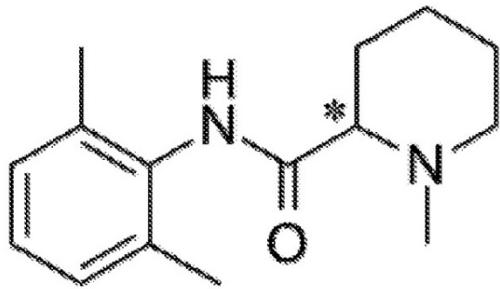
LIDAMIDINA

FIG. 2-21



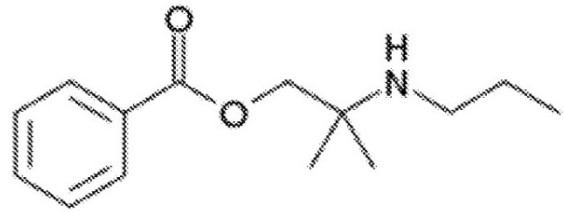
LIDOCAÍNA

FIG. 2-22



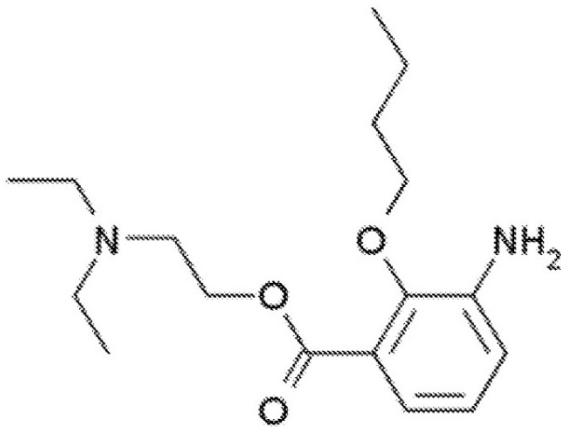
MEPIVACAÍNA

FIG. 2-23



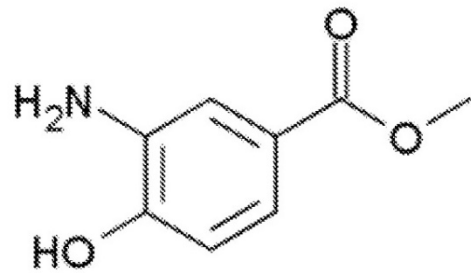
MEPRILCAÍNA

FIG. 2-24



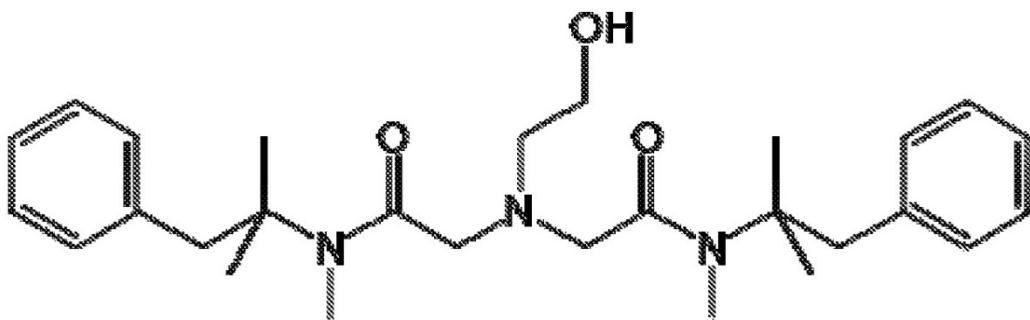
METABUTOXICAÍNA

FIG. 2-25



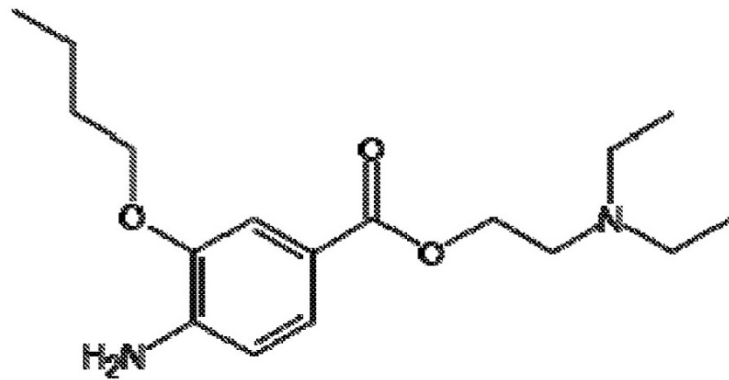
ORTOCAÍNA

FIG. 2-26



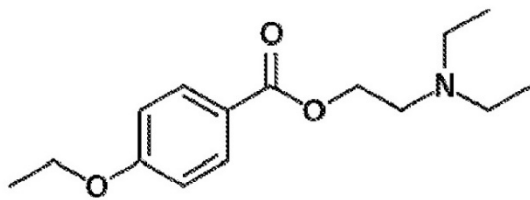
OXETACAÍNA

FIG. 2-27



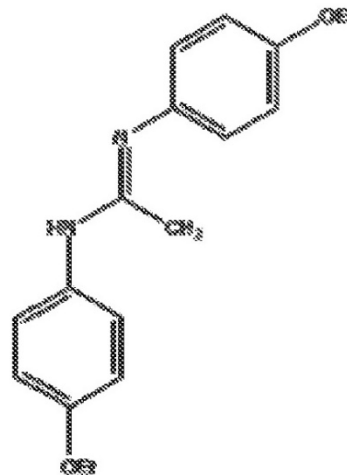
OXIBUPROCAÍNA

FIG. 2-28



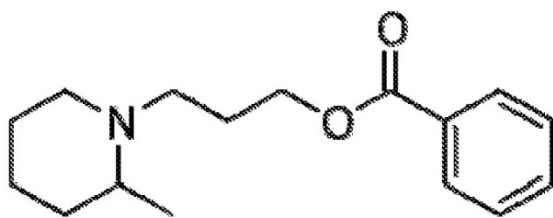
PARAETOXICAÍNA

FIG. 2-29



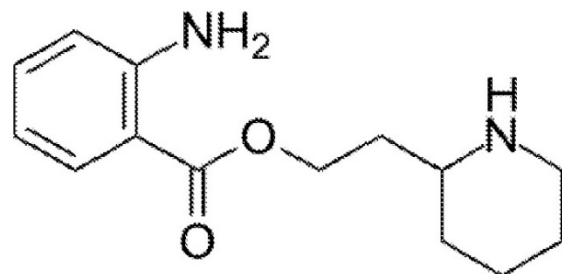
FENACAÍNA

FIG. 2-30



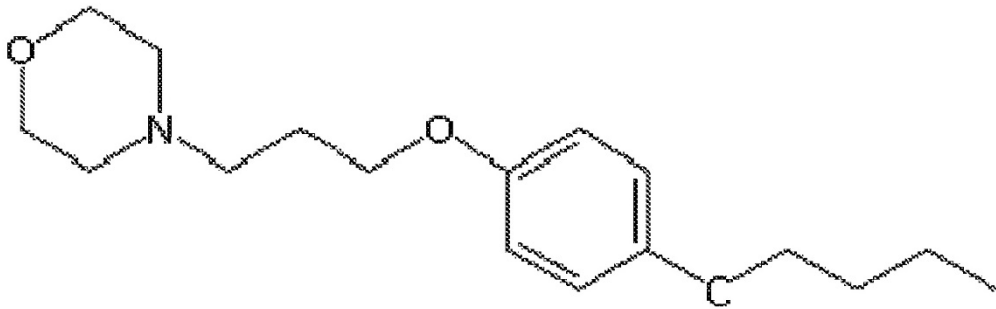
PIPEROCAÍNA

FIG. 2-31



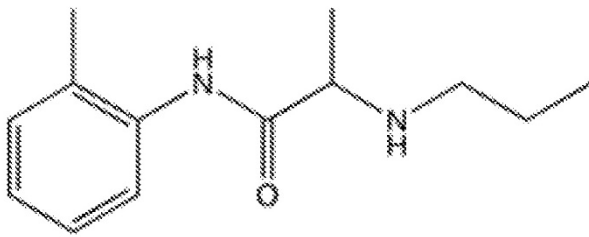
PIRIDOCAÍNA

FIG. 2-32



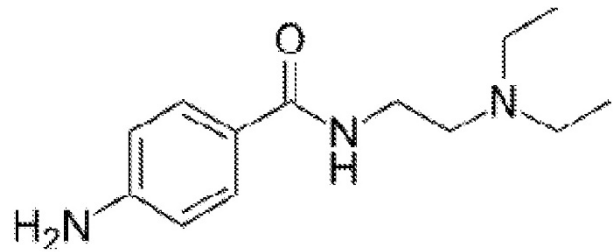
PRAMOCAÍNA

FIG. 2-33



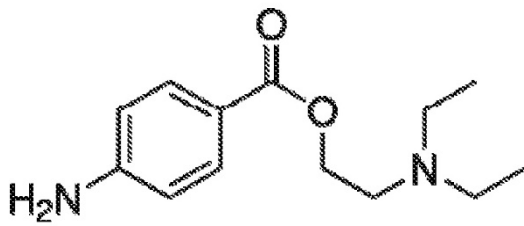
PRILOCAÍNA

FIG. 2-34



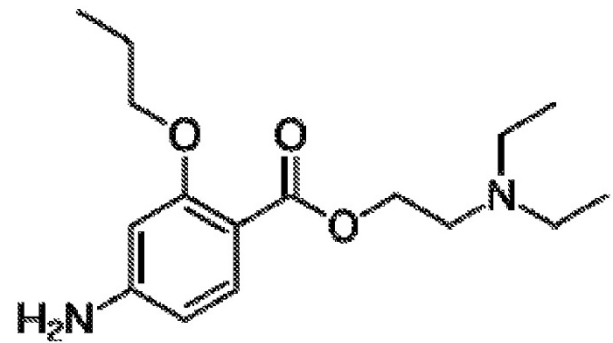
PROCAINAMIDA

FIG. 2-35



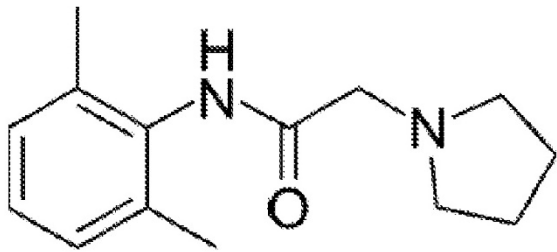
PROCAÍNA

FIG. 2-36



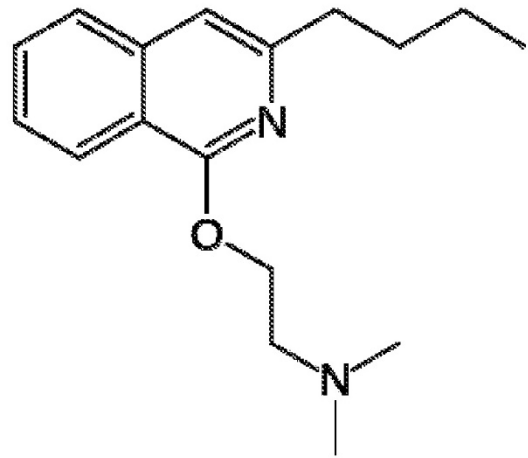
PROPOXICAÍNA

FIG. 2-37



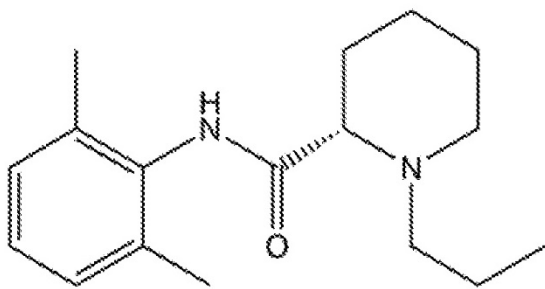
PIRROCAÍNA

FIG. 2-38



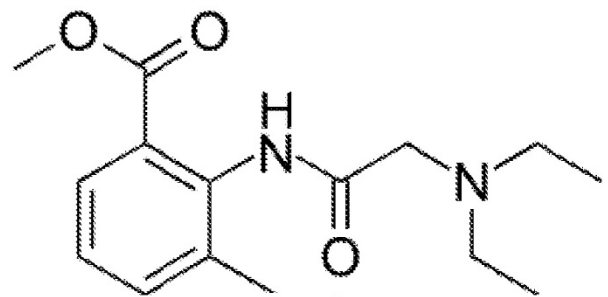
QUINISOCAÍNA

FIG. 2-39



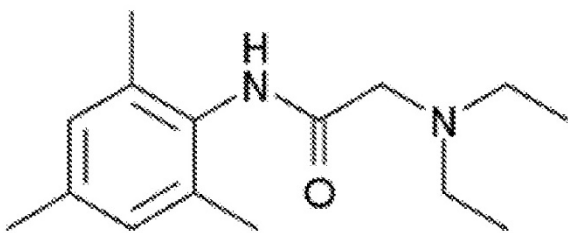
ROPIVICAÍNA

FIG. 2-40



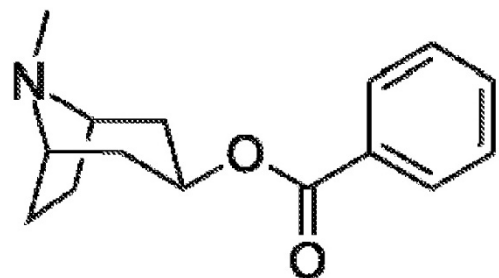
TOLICAÍNA

FIG. 2-41



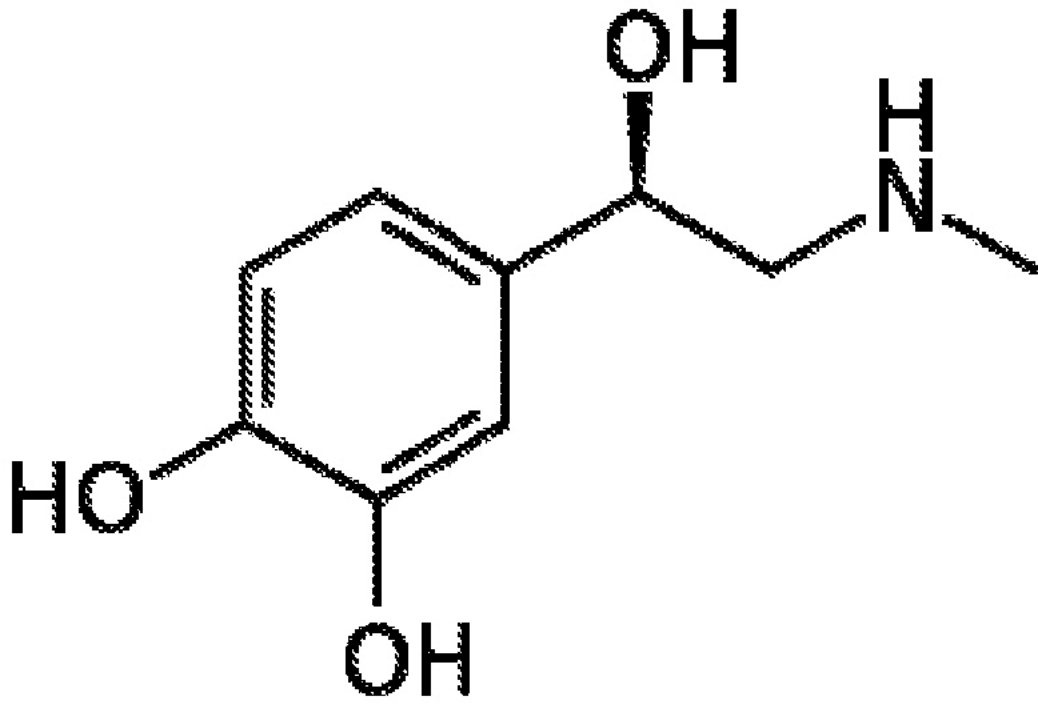
TRIMECAÍNA

FIG. 2-42



TROPACOCAÍNA

FIG. 2-43



EPINEFRINA

FIG. 3

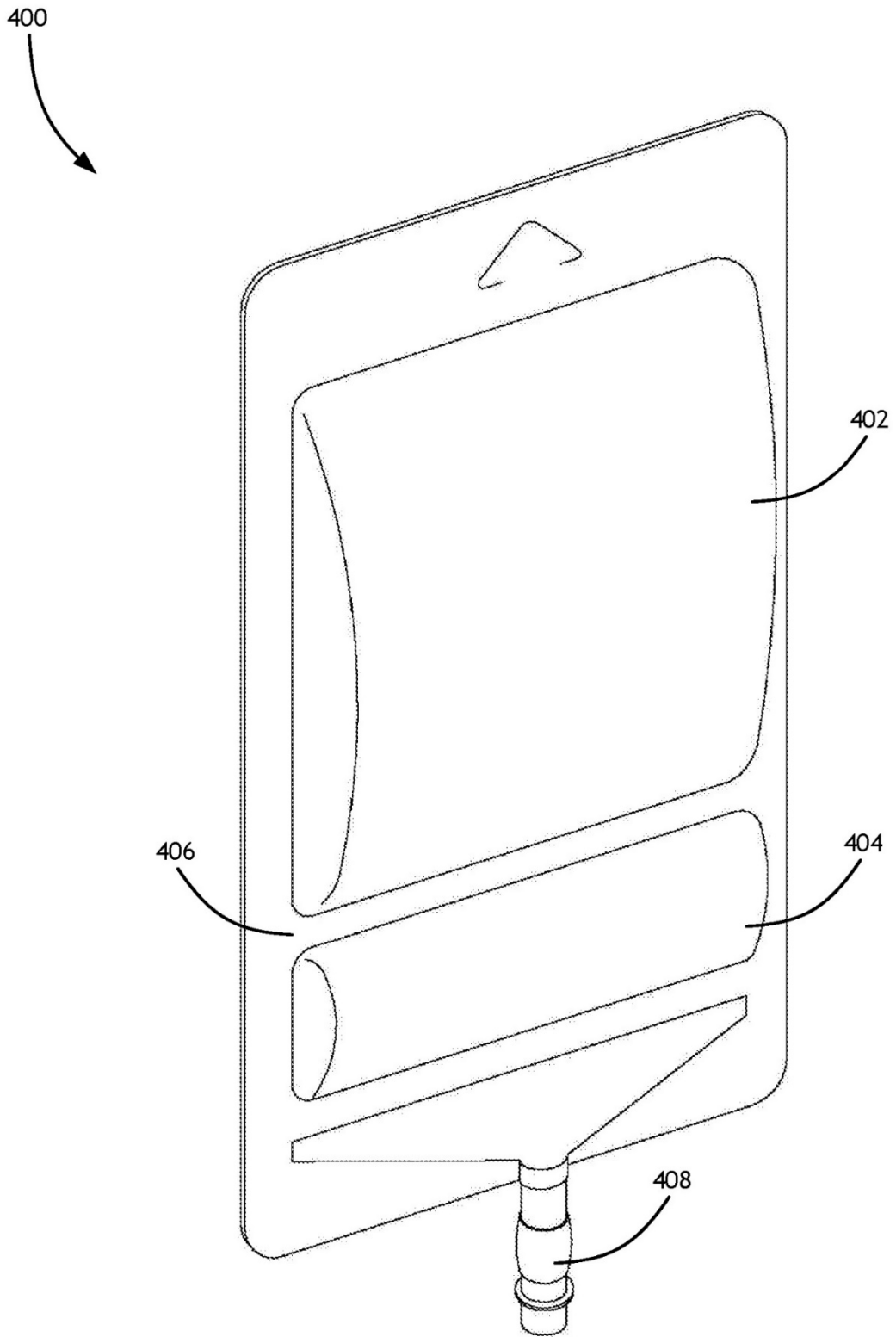


FIG. 4

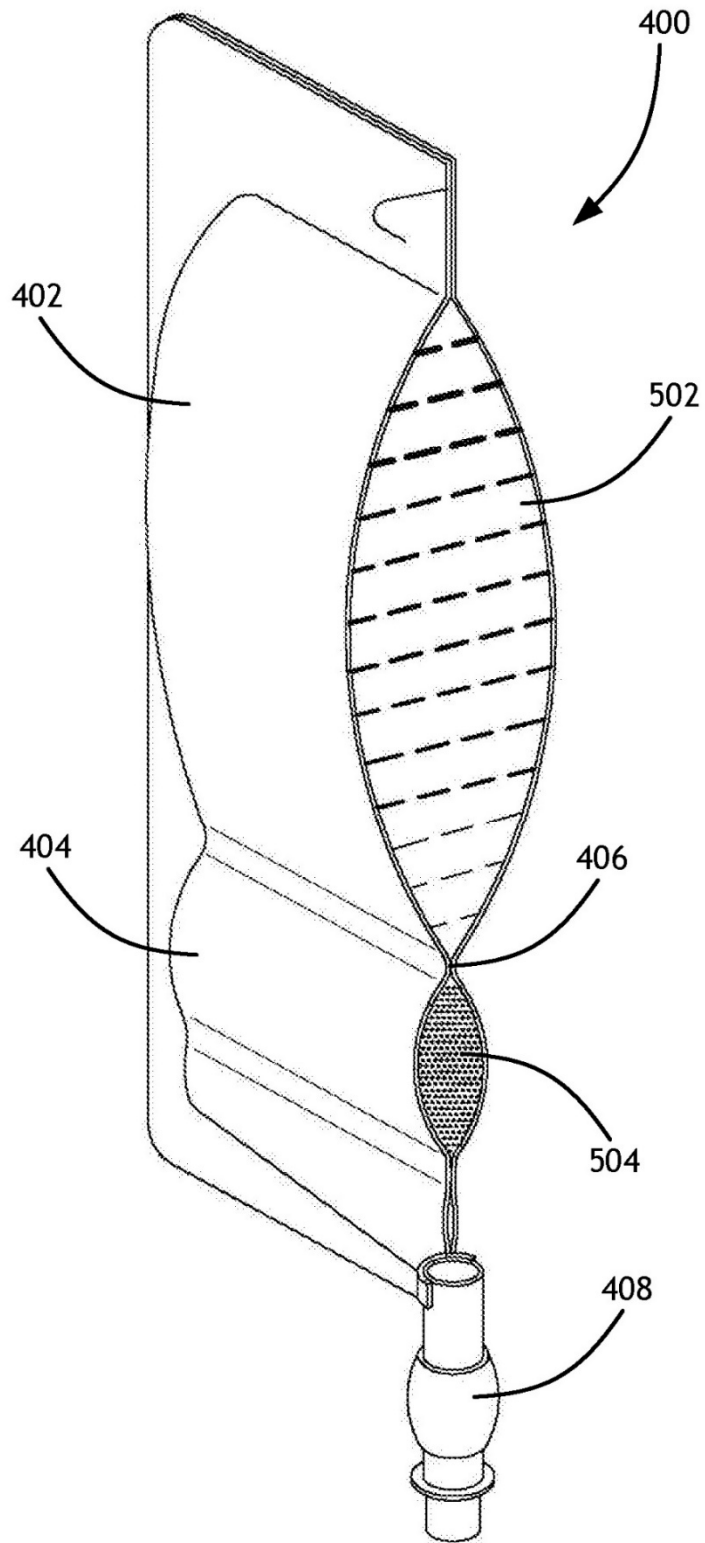


FIG. 5

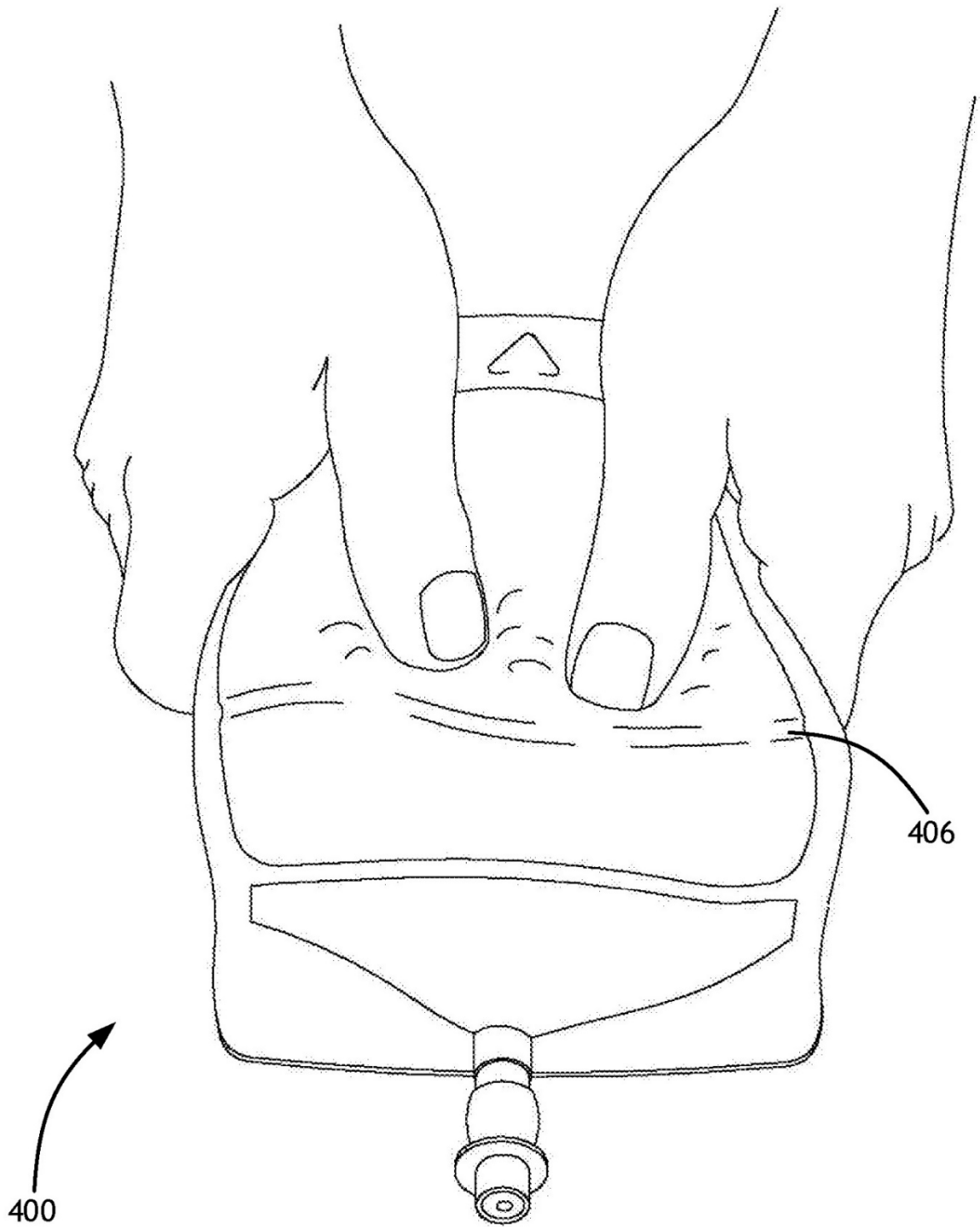


FIG. 6

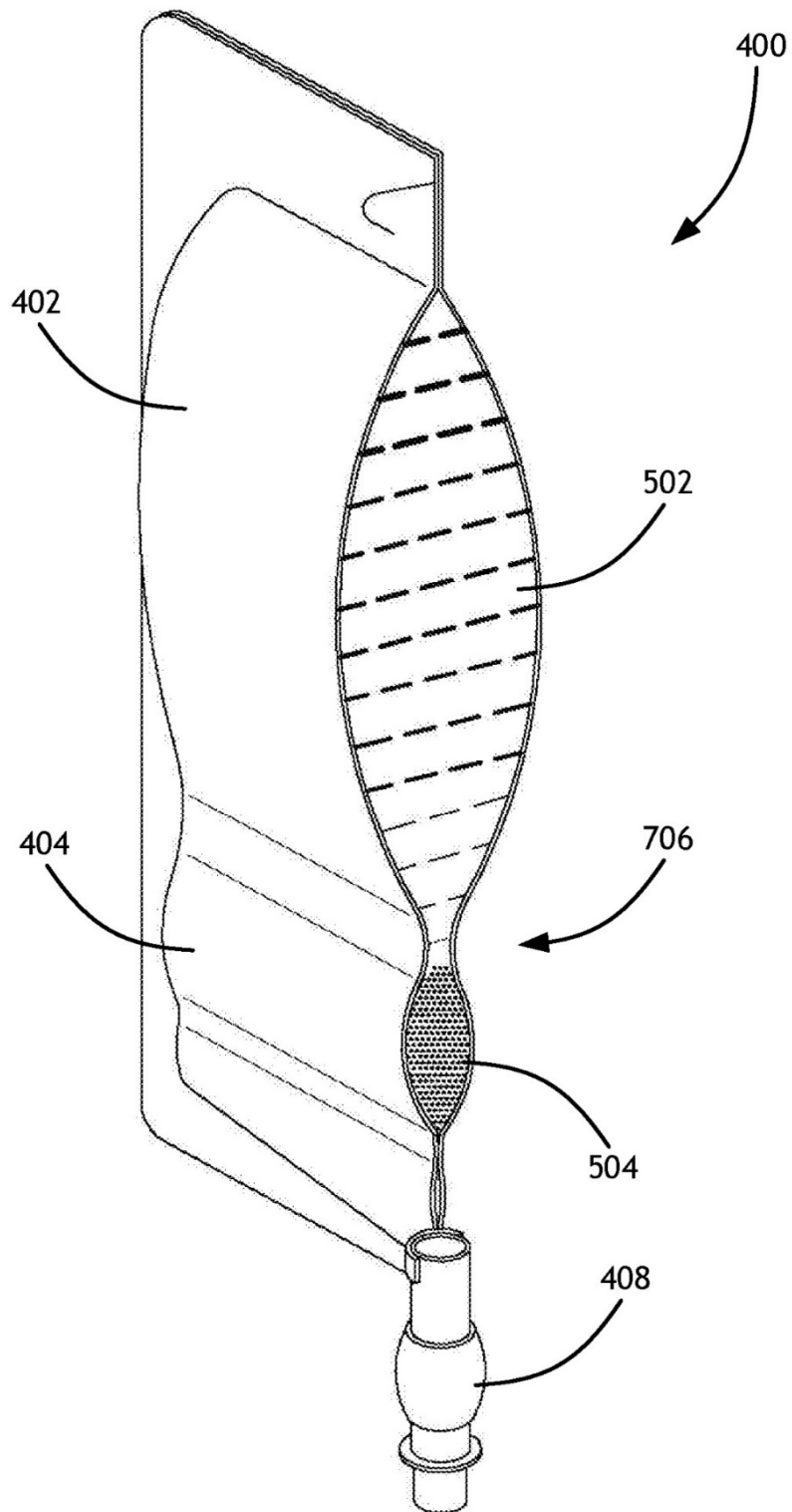


FIG. 7

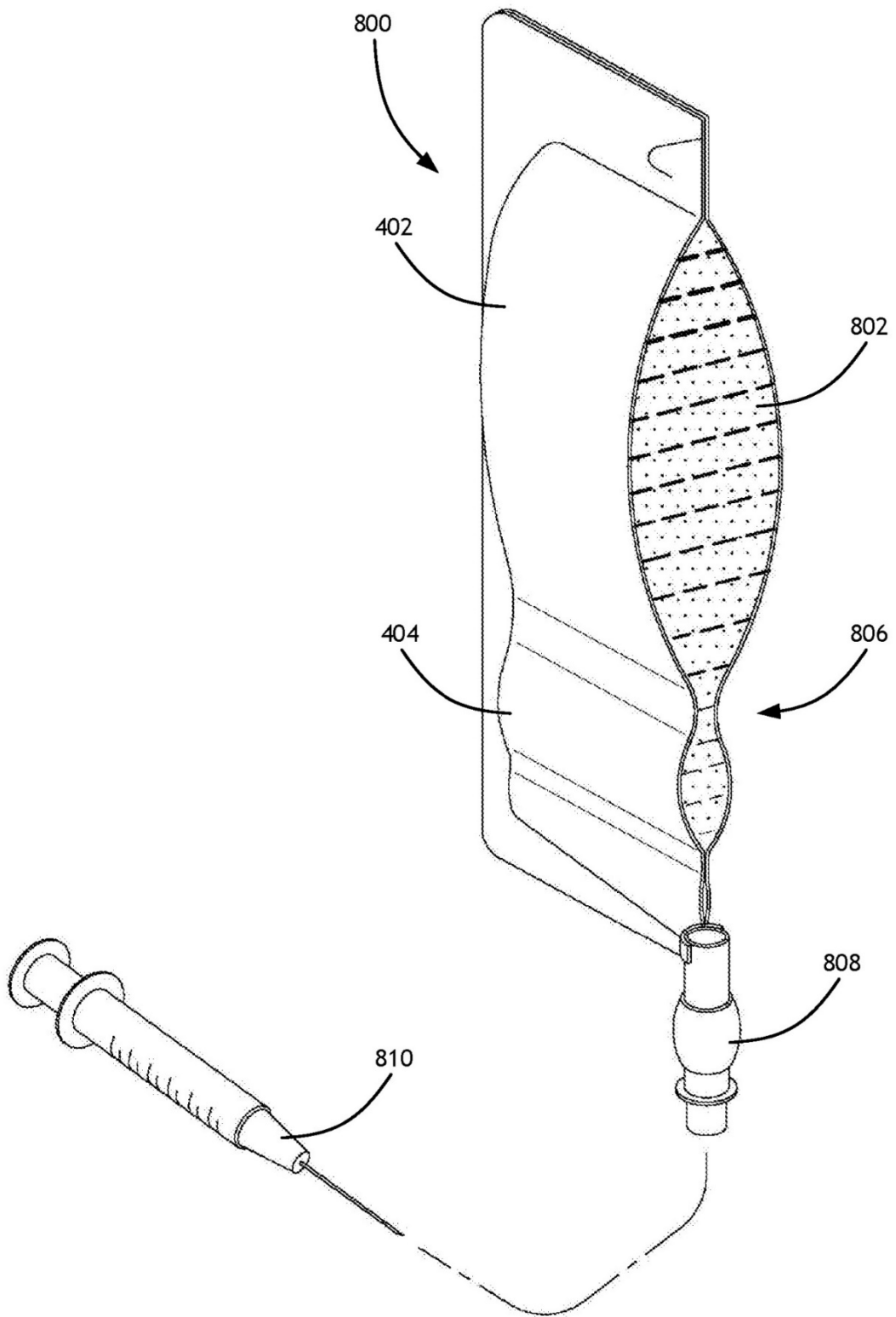


FIG. 8

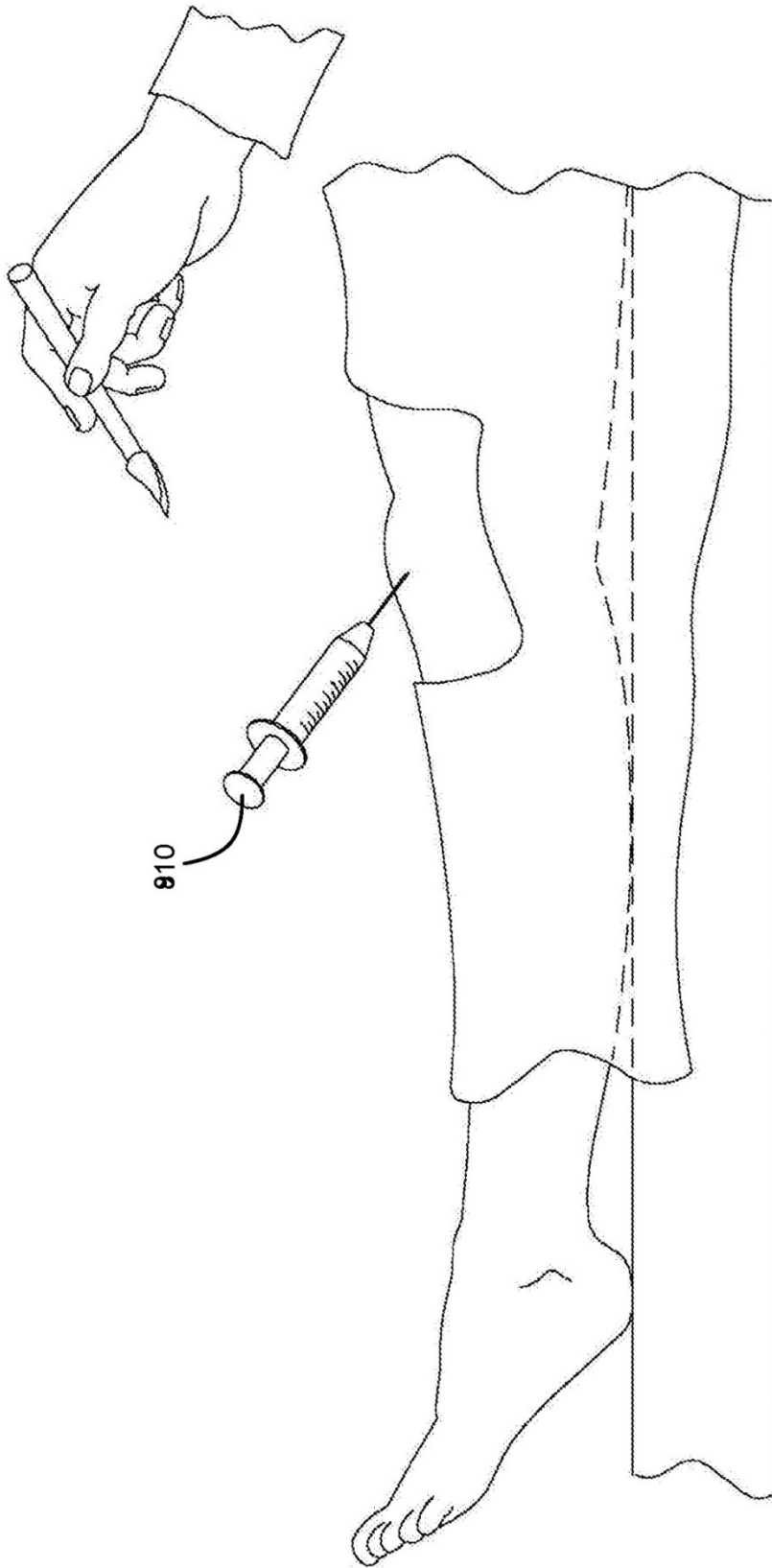


FIG. 9