

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 059**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2019 PCT/IB2019/050552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2019 WO19145863**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2019 E 19705572 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024 EP 3743043**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor posoperatorio**

30 Prioridad:

25.01.2018 IT 201800001890

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

13.11.2024

73 Titular/es:

FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)

Via Ponte della Fabbrica 3/A

35031 Abano Terme (PD), IT

72 Inventor/es:

PASTORELLO, ANDREA;

BETTELLA, FABIO y

GALESSO, DEVIS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 987 059 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor posoperatorio

- 5 La invención se refiere a las composiciones farmacéuticas en forma de gel que comprenden un anestésico local de tipo amida.

Técnica anterior

- 10 El dolor posoperatorio es una respuesta compleja al traumatismo tisular causado por la cirugía, que induce hipersensibilidad del sistema nervioso central. El dolor posoperatorio puede surgir después de cualquier procedimiento quirúrgico, y aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias, interfiriendo también con la recuperación del paciente y su retorno a las actividades normales. El proceso de cura se ralentiza considerablemente cuando el paciente no puede moverse independientemente, comer o dormir sin sentir dolor, ya que el dolor también se siente en zonas alejadas del lugar de la operación. El dolor también induce un estado de postración psicológica en el paciente que agrava aún más el cuadro clínico general. El manejo cuidadoso del dolor posoperatorio es esencial hoy en día y es fuertemente promovido por la Organización Mundial de la Salud ya que se considera un derecho fundamental de los pacientes.

- 20 La percepción del dolor depende no sólo del tipo de cirugía (la cirugía abdominal y la cirugía de tórax son más dolorosas que los procedimientos que involucran las extremidades, y las incisiones abdominales o torácicas causan dolor aún más intenso cuando se involucra el peritoneo o la pleura), sino también de condiciones subjetivas, como experiencias dolorosas previas, ansiedad y predisposición genética; por ello, el personal de salud busca implementar medidas analgésicas adecuándolas a la intensidad reportada por cada paciente, la cual puede ser medida correctamente con el uso de una escala de evaluación del dolor. Las escalas más usadas de las diversas escalas disponibles son las escalas unidimensionales, de fácil administración y en donde el único parámetro que se considera es la expresión de la cantidad de dolor percibido por el paciente. Las más conocidas son la escala NRS (Escala de Calificación Numérica) Downie y otros, Ann Rheum Dis, 1978, 378-381), en donde el operador pide a los pacientes que expresen verbalmente la cantidad de dolor que sienten en una escala de 0 a 10 (0 = sin dolor; 10 = dolor máximo), y la escala VAS (Escala Analógica Visual - Scott, Huskisson, Pain, 1976, 2, 175-184), en donde el paciente indica el dolor sentido en una línea parecida a una regla de 10 cm de largo. Esta última escala es ampliamente usada porque es fácilmente comprendida por los pacientes, incluidos aquellos en edad pediátrica. Otras escalas más complejas se usan para pacientes incapaces de expresarse o que padecen trastornos concomitantes que impiden la correcta expresión verbal y/o motora.

- 40 El manejo del dolor posoperatorio depende del tratamiento farmacológico. Para aliviar el dolor durante e inmediatamente después de la cirugía, generalmente se administran fármacos por vía intravenosa; los fármacos en cuestión son generalmente opioides, cuyo uso se limita a períodos bastante cortos debido a sus graves efectos secundarios.

- 45 Cuando el paciente puede tomarlos y el cuadro clínico general lo permite, se administran fármacos por vía oral, tales como el paracetamol, los NSAID tradicionales o la COX-2, cuyos efectos secundarios son bien conocidos. Otro enfoque para el tratamiento del dolor posoperatorio implica un bloqueo nervioso mediante el uso de anestésicos locales. En dependencia del tipo de cirugía, la analgesia del bloqueo nervioso puede ser periférica, cuando el anestésico se administra localmente a lo largo del recorrido de un nervio, o central, cuando el anestésico se administra cerca de las raíces espinales posteriores de los nervios. La analgesia periférica alivia el dolor en el área precisa del cuerpo inervada por el nervio específico anestesiado, tal como el brazo o la pierna, y generalmente se obtiene mediante inyecciones intradérmicas cerca del nervio a bloquear; la analgesia central actúa de una manera mucho más amplia y se administra mediante inyección en el espacio epidural a través de catéteres o bombas, que pueden dejarse in situ durante varios días después de la cirugía si es necesario. Sin embargo, este tratamiento siempre se inicia después de la cirugía.

- 55 Los anestésicos locales más usados en estos casos son la lidocaína, bupivacaína, etidocaína, ropivacaína y similares, comúnmente llamados "anestésicos locales de tipo amida". Estas moléculas lipofílicas son farmacológicamente activas en su forma de base, capaz de penetrar las membranas de las células nerviosas, pero son poco solubles en agua, por lo que están disponibles en el mercado en su forma protonada y salificada (normalmente con ácido clorhídrico), que es menos activa. La protonación tiene lugar en el átomo de nitrógeno terciario, que adquiere una carga parcialmente positiva y, por tanto, es capaz de unirse a un anión (normalmente cloruro, como ya se ha dicho). La analgesia local o central con anestésicos locales tiene una duración muy corta, debido a la rápida reabsorción del ingrediente activo en el torrente sanguíneo; cuanto más vascularizada esté la zona tratada, más rápida será la reabsorción. Esto se puede remediar, especialmente el bloqueo periférico, combinando el anestésico local con un vasoconstrictor. En ese caso, sin embargo, se requieren administraciones repetidas a intervalos relativamente cortos. Además, debido a su liposolubilidad, los anestésicos locales de tipo amida tienden a acumularse en la grasa presente en los tejidos, por lo que administraciones repetidas o dosis más elevadas pueden dar lugar fácilmente no sólo a formas de dependencia,

sino también a importantes efectos secundarios, que pueden ser neurológicos (somnolencia, sensación de intoxicación, acúfenos, trastornos visuales, agitación hasta convulsiones, coma y depresión cardiorrespiratoria) o cardíacos (trastornos del ritmo, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y supraventricular y trastornos de la conducción). En general, por lo tanto, para lograr una supresión efectiva y duradera del dolor minimizando los riesgos asociados con el anestésico local, éste tiende a combinarse con un NSAID oral en la práctica clínica.

Para mejorar la duración del efecto analgésico, se han estudiado combinaciones de un anestésico con un portador del que se libera.

En particular, se conocen combinaciones con portadores hidrófobos, debido a su afinidad con la forma activa del principio activo; por ejemplo, se ha ideado una formulación inyectable a base de microesferas lipídicas biodegradables que incorporan bupivacaína, que se libera gradualmente (Exparel®). La formulación sólo puede administrarse mediante inyección y a menudo induce enrojecimiento, picor y eritema en el lugar de la inyección, pero sobre todo tiene un efecto de corta duración, que no supera las 24 horas. Se han realizado otros intentos mediante el uso una matriz de ácido poliláctico, ácido poliglicólico y los correspondientes copolímeros, poliortoésteres, etc., capaces de liberar un anestésico local combinado con un NSAID. En este caso, dada la administración concomitante de dos ingredientes activos, pueden producirse fácilmente importantes problemas de toxicidad y efectos adversos (documento US2017035777). Además, existe la posibilidad de que el anestésico local quede retenido de alguna manera en un portador químicamente similar a él, con el riesgo de acumulaciones indeseables y la consiguiente alteración del perfil farmacocinético. Para abordar este aspecto se han realizado otros intentos mediante el uso de matrices hidrófilas en donde el anestésico local se incorpora en su forma de clorhidrato, que es menos activo pero disponible en el mercado y similar a la naturaleza de la matriz; por ejemplo, el documento US2010266693 combina bupivacaína HCl con una matriz de ácido hialurónico y fibrinógeno. Lu y otros. (Arch Med Sci, 2013, 9, 614-621) describen el uso de ropivacaína HCl junto con polímeros hidrófilos. La solicitud de patente publicada WO-9711681 propone una composición farmacológica esterilizada, purificada y de acción prolongada, que comprende: un fármaco activo disperso dentro de una matriz polimérica que se solidifica o suspende en un medio; en donde la matriz polimérica está compuesta de polímeros con carga negativa, tales como sal de hialuronato, mezclados con polímeros no iónicos. La solicitud de patente publicada WO-2015043757 describe un método para la obtención de un hidrogel inyectable a base de ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, y lidocaína. Aunque la matriz hidrófila presenta una mejor biocompatibilidad, incorpora sin dificultad la sal de ropivacaína y no da lugar al efecto de acumulación, los resultados obtenidos en términos de eficacia y duración de la analgesia son insatisfactorios: después de una intensa e indeseable ráfaga inicial, el efecto analgésico desaparece en un tiempo bastante corto, por las razones ya descritas.

Descripción de la invención

Se ha descubierto ahora que se puede obtener una liberación lenta de un anestésico local de tipo amida incorporándolo en una forma de base lipófila en una matriz hidrófila que comprende un derivado del ácido hialurónico; en este contexto, "forma de base" significa la forma no protonada.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones.

La invención tiene por tanto por objeto composiciones farmacéuticas en forma de gel que comprenden una matriz hidrófila que consiste de un derivado del ácido hialurónico que contiene un anestésico local de tipo amida en forma de base, y que contienen opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos. Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente útiles en el tratamiento del dolor posoperatorio derivado de cualquier tipo de cirugía, especialmente después de cirugía ortopédica, y ejercen su actividad analgésica hasta 5 días después de su aplicación.

Pueden administrarse en el momento de la cirugía por diversas vías, por ejemplo, mediante inyección y/o infiltración en los tejidos que rodean la herida quirúrgica, mediante instilación directa en la herida abierta o mediante simple aplicación tópica mediante esparcimiento. El efecto analgésico continúa durante un tiempo sorprendentemente largo (hasta 5 días), especialmente cuando la composición se administra en los tejidos que rodean una herida, en particular en heridas de cirugía ortopédica.

La invención también se refiere al procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, que comprende adicionar el derivado de ácido hialurónico a una suspensión acuosa del anestésico local en forma de base no protonada obtenida neutralizando una solución acuosa de las sales, en particular la sal clorhidrato, del anestésico local, con bases adecuadas.

El proceso, que puede realizarse mediante el procedimiento "en un solo recipiente", que atrapa el anestésico local en su forma activa, lipofílica y base en la malla de la matriz hidrófila que consiste del derivado del ácido hialurónico.

Otro objeto de la invención es un sistema de liberación controlada (Drug Delivery System) que comprende una matriz que consiste de un derivado del ácido hialurónico capaz de liberar un anestésico local en su forma de base de forma controlada, y que contiene además excipientes farmacéuticamente aceptables, conocidos por el experto en la materia.

5

Descripción detallada de la invención

Los anestésicos locales de tipo amida comprenden lidocaína, bupivacaína, etidocaína y ropivacaína. La ropivacaína es particularmente preferida, debido a sus características farmacotoxicológicas.

10

El ácido hialurónico (HA) es un heteropolisacárido de cadena lineal que consiste en residuos alternados de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, con un peso molecular (PM) que varía entre 50 000 y 13×10^6 Da, en dependencia de la fuente de donde se obtenga y de los métodos de preparación usados. El "peso molecular promedio" aquí significa peso molecular promedio en peso, calculado mediante el método de "viscosidad intrínseca" (Terbojevich y otros, Carbohydr Res, 1986, 363-377).

15

El ácido hialurónico está presente de forma ubicua en el cuerpo humano, en donde realiza una gran variedad de actividades, que van desde el soporte mecánico de las células de muchos tejidos, tales como la piel, los tendones, los músculos y el cartílago, hasta la modulación de numerosos procesos diferentes de fisiología y biología celular (proliferación, migración, diferenciación celular y angiogénesis), la hidratación de los tejidos y la lubricación de las articulaciones. Más recientemente se demostró que el HA también actúa como antiinflamatorio al modular la liberación de citocinas inflamatorias, en particular IL-1, y también es capaz de unirse a receptores opioides específicos imitando un efecto analgésico.

20

25

Debido a su particular estructura química, el HA se puede convertir de diversas formas por medio de reacciones químicas adecuadas en derivados que mantienen las características biológicas del polímero de partida, pero se diferencian de él en términos fisicoquímicos y, por lo tanto, son adecuados para numerosas aplicaciones.

30

De acuerdo con la invención, el derivado de ácido hialurónico se selecciona de los siguientes grupos de derivados:

35

- derivados autorreticulados obtenidos por esterificación interna, con un grado de esterificación no superior al 20 %, preferentemente entre el 0,05 y el 10 %, y aún con mayor preferencia entre el 4 y el 5 %, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 160 y 230 kDa, preferentemente 200 kDa, denominados en adelante "ACP".[®] (EP341745);
- derivados reticulados, obtenidos mediante el uso de agentes reticulantes tales como BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), con un grado de derivatización que varía entre 2,5 y 25 % molar, preferentemente entre 5 y 15 % molar (con relación a la unidad repetitiva de ácido hialurónico), y preparado a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa, en adelante denominados "HBC" (EP2470230);
- derivados de amida, a saber, las amidas entre el carboxilo del HA y el grupo amino de las aminas de las series alifática, arilalifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un grado de amidación que varía de 0,1 a 50 %, y preparadas a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa, como se describe en EP1095064.

40

45

Se prefieren los derivados de amida de la serie alifática, en particular las amidas de hexadecilo, octadecilo o dodecilo, con mayor preferencia la amida de hexadecilo preparada a partir de un HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 kDa y 730 kDa, y que tiene un grado medio de derivatización (amidación) que varía entre 0,1 % y 10 % molar, preferentemente entre 1 % y 3 % molar, detectado con HPLC después de la hidrólisis de la amida y la conjugación de la hexadecilamina liberada con una sustancia fluorofórica. En el ámbito de la presente invención, la hexadecilamida que tiene las características indicadas anteriormente y un grado medio de derivatización (amidación) que varía entre el 1 % y el 3 % molar se denomina "HYADD".[®]-4", y su preparación se describe en el documento EP1853279.

50

55

Los derivados descritos anteriormente, especialmente la hexadecilamida, se caracterizan por la capacidad de gelificarse en solución acuosa incluso a bajas concentraciones, formando un gel estable. El gel resultante es excepcionalmente eficiente para atrapar el anestésico local en forma de base en su malla y liberarlo gradualmente; el anestésico liberado se convierte muy rápidamente a la forma protonada (un sitio que ha sido sometido a cirugía es rico en fluidos ácidos, como resultado de la inflamación inducida por el procedimiento quirúrgico y los mecanismos fisiológicos de reparación del tejido) y, a medida que su actividad desaparece, es reemplazado gradualmente por otro anestésico en forma de base liberado de la malla del gel. Además, las características reológicas del gel facilitan la extrusión del producto final, siendo posible su aplicación con agujas de pequeño calibre y la aplicación de una fuerza razonable.

60

65

La combinación de un derivado de HA hidrófilo, especialmente el derivado de amida HYADD[®]-4, y un anestésico local amídico, en particular ropivacaína, en su forma lipófila base, sin la adición de otros agentes

activos, da lugar a un sistema de liberación controlada sorprendentemente eficaz; el anestésico local en forma de base se libera de la matriz hidrófila de forma constante y continuamente, produciendo un efecto analgésico eficaz y mucho más duradero que el que se puede obtener con la forma salificada. En concreto, se evaluó la liberación de ropivacaína base con una prueba *in vitro*, ilustrada más abajo, en comparación con una composición equivalente que contiene la forma de clorhidrato. La comparación demuestra que la composición de acuerdo con la invención ejerce su efecto analgésico hasta 5 días.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan convirtiendo las sales del anestésico de amida, en particular el clorhidrato de ropivacaína, en las bases correspondientes, que por tanto permanecen suspendidas de forma estable en la matriz del derivado de HA en forma de un precipitado fino, y se liberan de forma constante y gradual.

De forma esquemática, las composiciones de acuerdo con la invención se preparan en las siguientes etapas:

- 15 • solubilización del anestésico local en su forma salificada en un portador acuoso, tal como solución salina o PBS, preferentemente PBS, en una sola porción o en múltiples porciones; esto reduce el pH de la solución, que se vuelve ácida; el valor de pH alcanzado depende del anestésico usado;
- 20 • precipitación del anestésico local en su forma de base mediante el tratamiento de la solución obtenida en la etapa a) con una base hasta alcanzar valores de pH comprendidos entre 6,5 y 8. La base puede ser una base que contenga un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, preferentemente un metal alcalino, y aún con mayor preferencia es NaOH;
- adición de la suspensión resultante del derivado de ácido hialurónico en polvo elegido, que produce la formación de un gel.

25 En particular, con referencia específica a la ropivacaína, después de la solubilización del clorhidrato en un portador acuoso, con la consiguiente reducción del pH a valores más abajo de 6, el tratamiento con una base convierte la sal en la forma básica, lipófila, insoluble en agua, que por lo tanto precipita en una forma muy fina. Las etapas de solubilización de ropivacaína y la posterior precipitación se pueden completar en una sola etapa (para concentraciones de ropivacaína HCl de hasta aproximadamente 15-18 mg/ml) o se pueden fraccionar en múltiples etapas, cuando se requieren concentraciones más altas. En este segundo caso, las cantidades de base, típicamente NaOH, que se adicionan en cada etapa son cercanas a las estequiométricas con relación a la ropivacaína HCl (de modo que se induce una precipitación casi total de la misma), manteniéndose el pH en valores comprendidos entre 6,5 y 8. Independientemente del número de etapas realizadas, el precipitado obtenido se deja en suspensión en su licor madre, a las que se adiciona el derivado de ácido hialurónico seleccionado, preferentemente la amida HYADD®-4, tal como se define anteriormente, en forma de polvo; se forma un gel estable y esterilizable que incorpora el precipitado en su malla y lo libera gradualmente. La preparación se realiza mediante una reacción en un solo recipiente, que es extremadamente sencilla y corta, sin desperdicio de reactivos y, por lo tanto, económica desde el punto de vista industrial, y es perfectamente replicable para todos los derivados de HA y todos los anestésicos locales de acuerdo con la invención.

40 Las dosis administradas se individualizarán claramente en función de la extensión de la intervención y del estado general del paciente, teniendo obviamente en cuenta los límites necesarios para evitar las sobredosis. En general, el derivado del ácido hialurónico, en particular la hexadecilamida HYADD®-4, se prepara a una concentración que varía entre 5 y 15 mg/ml, preferentemente entre 7 y 12 mg/ml, y aún con mayor preferencia es 8 mg/ml. Los demás derivados de HA de acuerdo con la invención, a saber, los derivados autorreticulados ACP® y los derivados reticulados obtenidos con BDDE (HBC), se usan preferentemente en concentraciones que oscilan entre 10 y 40 mg/ml, preferentemente entre 20 y 30 mg/ml. Las concentraciones de derivados de HA comprendidas entre 5 y 40 mg/ml producen un gel estable, que libera el ingrediente activo de forma constante y prolongada. Gracias al sistema de liberación prolongada, el anestésico local puede incluirse en el portador en diferentes concentraciones, que pueden modularse según sea necesario. En particular para la ropivacaína, anestésico preferentemente utilizado, así como para los demás anestésicos locales descritos, las concentraciones oscilan entre 10 y 35 mg/ml con relación a la composición final, preferentemente 10 mg/ml, 15 mg/ml, 25 mg/ml o 35 mg/ml. Básicamente, con referencia a una composición farmacéutica como la descrita en base a HYADD®-4 8 mg/ml y ropivacaína base 35 mg/ml, cada ml de composición final contendrá 8 mg de HYADD®-4 y 35 mg de ropivacaína base.

60 Consideraciones similares a las expresadas para los derivados de HA y el anestésico local en forma de base usado, y sus concentraciones, pueden extenderse también al sistema de liberación controlada descrito anteriormente, que comprende una matriz que por tanto consistirá preferentemente en hexadecilamida de ácido hialurónico HYADD®-4 preparada a una concentración comprendida entre 5 y 15 mg/ml, preferentemente entre 7 y 12 mg/ml, y con mayor preferencia de hasta 8 mg/ml, y ropivacaína en forma de base en concentraciones comprendidas entre 10 y 35 mg/ml con relación a la composición final, preferentemente de hasta 10 mg/ml, 15 mg/ml, 25 mg/ml o 35 mg/ml. Como alternativa a HYADD®-4, la matriz del sistema de liberación controlada puede consistir en derivados del ácido hialurónico ACP® o HBC, como ya se ha descrito, a una concentración

comprendida entre 10 y 40 mg/ml, preferentemente entre 20 y 30 mg/ml, y un anestésico local, preferentemente ropivacaína, en forma de base, en las concentraciones especificadas anteriormente.

5 Las composiciones de acuerdo con la invención y los sistemas de liberación controlada descritos anteriormente pueden usarse en el tratamiento del dolor posoperatorio, y presentan las siguientes características:

- todos son biocompatibles y biodegradables;
- están constituidos por una matriz hidrófila, que evita la acumulación anormal del ingrediente activo;
- son esterilizables por los métodos clásicos (autoclave);
- 10 • son estables a temperatura ambiente e incluso a 40° durante al menos 6 meses;
- se extruyen fácilmente con agujas de hasta 27 G mediante la aplicación de una presión razonable;
- pueden administrarse por inyección y/o infiltración en los tejidos que rodean la herida quirúrgica, por instilación directa en la herida abierta y por simple aplicación tópica, por ejemplo, extendiéndola sobre el borde de una prótesis en el momento de su implantación; las vías de administración también pueden combinarse, de acuerdo con el tipo de cirugía realizada;
- 15 • se preparan de forma muy sencilla mediante una reacción en un solo recipiente y, por lo tanto, son económicos desde el punto de vista industrial;
- el efecto analgésico se mantiene hasta 5 días, en particular cuando se administra en los tejidos que rodean una herida, especialmente en heridas de cirugía ortopédica;
- 20 • las composiciones de acuerdo con la invención pueden por tanto administrarse en una dosis única en el momento de la intervención quirúrgica, y el uso concomitante de NSAID u otros analgésicos orales puede reducirse drásticamente o incluso eliminarse totalmente.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para su uso como analgésicos en numerosas aplicaciones quirúrgicas, que incluyen:

- cirugía ortopédica: como reemplazo total o parcial de rodilla o cadera, cirugía de hombro, tobillo, mano o juanete o cirugía de pie en general, procedimientos de columna, etc.;
- 30 • cirugía abdominal: tal como hemiectomía, apendicectomía, colectomía, resección gástrica, cirugía colorrectal, etc.;
- cirugía del tracto urogenital (prostatectomía, nefrectomía, histerectomía, ooforectomía, cesárea), etc.;
- cirugía vascular (hemorroidectomía).

35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

Ejemplo 1: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel base de ropivacaína (15 mg/ml)

40 Se vertieron 79,6 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; luego se adicionaron 1,70 g de ropivacaína HCl que, al solubilizarse, ajustó el pH a aproximadamente 5,7, y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos. En este punto, se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4; la variación del pH provocó la precipitación de ropivacaína en forma de base, dando lugar a la formación de una suspensión muy fina.

45 Después de ajustar la suspensión a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionaron 0,8 g de HYADD en polvo®-4 al reactor bajo agitación; la agitación se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego la mezcla se dejó reposar durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

50 Ejemplo 2: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel base de ropivacaína (25 mg/ml)

55 Se vertieron 68 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; luego se adicionaron 1,40 g de ropivacaína HCl que, al solubilizarse, ajustó el pH a aproximadamente 5,8, y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos.

En este punto, se adicionaron lentamente 9,6 ml de NaOH 0,4 M bajo agitación, para obtener una primera precipitación de base de ropivacaína.

60 Se adicionaron 1,43 g más de ropivacaína HCl, con una reducción correspondiente del pH a aproximadamente 5,8, y se mantuvo la agitación durante 20 minutos. En este punto, se adicionó lentamente NaOH 0,4 M bajo agitación hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4, para obtener una suspensión muy fina de base de ropivacaína.

65 Después de ajustar la suspensión a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionaron 0,8 g de HYADD en polvo®-4 al reactor bajo agitación; la agitación se mantuvo durante aproximadamente una hora y

luego la mezcla se dejó reposar durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

5

Ejemplo 3: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel base de ropivacaína (35 mg/ml)

Se vertieron 64 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; luego se adicionaron 1,40 g de ropivacaína HCl que, al solubilizarse, ajustó el pH a aproximadamente 5,7, y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos.

10

Se adicionaron lentamente 9,6 ml de NaOH 0,4 M bajo agitación, para obtener un primer precipitado de base de ropivacaína.

15

Se adicionaron 1,40 g más de ropivacaína HCl, lo que redujo nuevamente el pH a valores ácidos (aproximadamente 5,8), y se mantuvo la agitación durante 20 minutos; luego se adicionaron lentamente 9,6 ml de NaOH 0,4 M bajo agitación.

20

Se adicionaron 1,16 g más de ropivacaína HCl y la solución ácida resultante (pH aproximadamente 5,8) se mantuvo bajo agitación durante 20 minutos.

En este punto, se adicionó lentamente NaOH 0,4 M bajo agitación hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4, para obtener una suspensión muy fina de base de ropivacaína.

25

Después de ajustar a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionaron 0,8 g de HYADD en polvo®-4 al reactor bajo agitación; la agitación se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego la mezcla se dejó reposar durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

30

Ejemplo 4: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel base de ropivacaína (10 mg/ml)

Se vertieron 80 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; luego se adicionaron 1,134 g de ropivacaína HCl que, al solubilizarse, ajustó el pH a aproximadamente 5,8, y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos. En este punto, se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 7,2 – 7,4; la variación del pH provocó la precipitación de ropivacaína en forma de base, dando lugar a la formación de una suspensión muy fina.

35

Después de ajustar la suspensión a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionaron 0,8 g de HYADD en polvo®-4 al reactor bajo agitación; la agitación se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego la mezcla se dejó reposar durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

45

Ejemplo 5: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel de bupivacaína base (15 mg/ml)

Se vertieron 79,6 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1 en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; a continuación, se adicionaron 1,69 g de bupivacaína HCl y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos.

50

El pH de la mezcla tiene un valor de 5,8. En este punto, se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4; la variación del pH conduce a la precipitación de la bupivacaína en forma de base, dando lugar a la formación de una suspensión muy fina.

55

Después de ajustar a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionó 0,8 g de HYADD en polvo®-4 al reactor bajo agitación, se mantuvo la agitación durante aproximadamente una hora y luego se dejó reposar la mezcla durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

60

Ejemplo 6: preparación de un HYADD®-4 (8 mg/ml) y gel de bupivacaína base (35 mg/ml).

65

ES 2 987 059 T3

Se vertieron 64 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1 en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; luego se adicionaron 1,40 g de bupivacaína HCl y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos.

5 El pH de la mezcla es 5,9. Se adicionaron lentamente, bajo agitación, 9,1 ml de NaOH 0,4 M para obtener un primer precipitado de bupivacaína en forma de base.

Se adicionaron 1,40 g más de clorhidrato de bupivacaína y se mantuvo la mezcla bajo agitación durante 20 minutos; el pH de la mezcla es 5,9.

10 A continuación, se adicionaron lentamente, bajo agitación, 9,1 ml de NaOH 0,4 M.

Se adicionaron 1,14 g más de bupivacaína HCl, con la consiguiente reducción del pH a aproximadamente 5,9, y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 20 minutos.

15 En este punto, se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4, para obtener una suspensión muy fina de bupivacaína base.

20 Después de ajustar a un volumen de 100 ml con PBS pH 7,3 ± 0,1, se adicionó 0,8 g de HYADD en polvo^{®-4} al reactor bajo agitación, se mantuvo la agitación durante aproximadamente una hora y luego se dejó reposar la mezcla durante al menos 3 horas. La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

25 Ejemplo 7: preparación de un ACP[®] (20 mg/ml) y gel de base de ropivacaína (15 mg/ml)

Se vertieron 80,0 ml de solución de PBS 1,5 mM, pH 6,9 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; se adicionaron 1,70 g de ropivacaína HCl y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante al menos 20 minutos. El pH de la mezcla tiene un valor de 5,7.

30 En este punto, se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 6,8-7,0; la variación del pH condujo a la precipitación de la ropivacaína en forma de base, dando lugar a la formación de una suspensión muy fina.

35 Después de ajustar a un volumen de 100 ml con PBS 0,5 mM, pH 6,9 ± 0,1, 2,0 g de ACP[®] se adicionó al reactor, bajo agitación, un polvo con un grado de esterificación del 4,3 %.

Se mantuvo la agitación durante aproximadamente una hora y luego se dejó reposar la mezcla durante al menos 3 horas.

40 La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm y se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos. La suspensión gelificada se usó luego para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

45 Ejemplo 8: preparación de un gel de HBC (20 mg/ml) y ropivacaína base (25 mg/ml).

Se vertieron 75 ml de PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1, en un reactor de 250 ml equipado con un agitador; se adicionaron 1,4 g de ropivacaína HCl y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 20 minutos; el pH de la mezcla es 6,0.

50 Se adicionó lentamente, bajo agitación, 9,6 ml de NaOH 0,4 M para obtener un primer precipitado de base de ropivacaína.

Se adicionaron 1,43 g más de ropivacaína HCl y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 20 minutos; el pH de la mezcla es 6,0.

55 En este punto se adicionó lentamente bajo agitación NaOH 0,4 M hasta alcanzar un pH de 7,2-7,4, obteniéndose una suspensión muy fina de ropivacaína base. El volumen se ajustó a 100 ml con PBS 3 mM, pH 7,3 ± 0,1 y luego se adicionaron 2,0 g de polvo de HBC con un grado de derivatización de aproximadamente 5,5 % molar. La mezcla se calentó a 60 °C y luego se mantuvo bajo agitación durante 5 horas para permitir que el polvo de HBC se gelificara; luego se enfrió a 20 °C.

60 La suspensión gelificada resultante se mezcló durante al menos 10 minutos, se filtró a través de un filtro de acero inoxidable con una porosidad de 105 µm, se mezcló nuevamente durante al menos otros 10 minutos y finalmente se usó para llenar jeringas y se esterilizó en la autoclave.

65 Prueba de liberación de ropivacaína base frente a ropivacaína HCl de un portador HYADD^{®-4}.

La prueba se realizó con un aparato de prueba de liberación clásico, que consiste de un compartimento donante y un compartimento receptor. En este caso concreto, el compartimento donante es un recipiente (Spectra/Por Float-A-Lyzer) que alberga 1 ml de muestra a analizar, y está cerrado con una membrana de diálisis con un valor de corte de 100 kDa; el compartimento receptor es un tubo de ensayo de 50 ml que contiene 15 ml de solvente de extracción (PBS pH 7,0 ± 0,1) y un anclaje magnético. Después de cargar el compartimento donante con la formulación a analizar e insertar el donante en el receptor, el conjunto se coloca en una cámara termostatazada a 37°, bajo agitación suave. Las muestras analizadas fueron:

- Formulación A: base de ropivacaína 10 mg/ml en HYADD®-4 8 mg/ml, preparado como se describió en el ejemplo 4;
- Formulación B: ropivacaína HCl 1134 mg/ml (equivalente a ropivacaína base 10 mg/ml) en HYADD®-4 8 mg/ml, preparado de acuerdo con el Ejemplo 4 simplemente omitiendo la etapa de basificación con NaOH.

La prueba se realizó en condiciones de sumidero, es decir, en tiempos preestablecidos se reemplazó completamente el solvente de extracción con un volumen igual de solvente "fresco" para evitar que el aumento progresivo de la concentración de la especie a ensayar en el solvente de extracción influyera en su posterior liberación, alterando así los resultados de la prueba. En este caso específico, el solvente de extracción se reemplazó después de 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 y 144 horas, y se midió la concentración de ropivacaína en cada volumen reemplazado; los resultados acumulativos se presentan en la figura 1.

Como se verá, existe una gran diferencia de comportamiento entre las dos formulaciones.

La formulación A de acuerdo con la invención libera la ropivacaína base de forma gradual, constante, continua y prolongada, hasta agotar su efecto, es decir, liberando sustancialmente toda la ropivacaína inicial al cabo de aproximadamente 140 horas (5 días). Por el contrario, la formulación B libera ropivacaína HCl muy rápidamente: al cabo de 8 horas ha liberado más del 90 % del anestésico y al cabo de 24 horas no menos del 98 %, de modo que su efecto está prácticamente agotado.

Teniendo en cuenta que la matriz de las dos formulaciones es idéntica (HYADD®-4 a las mismas concentraciones) y la concentración del anestésico es equivalente, la prueba demuestra inequívocamente que la innovadora combinación de la matriz hidrófila que consiste de un derivado amídico del ácido hialurónico y ropivacaína, en forma básica y lipofílica, es excepcionalmente eficaz en la liberación del anestésico local de forma gradual, constante y duradera, asegurando así una cobertura analgésica prolongada.

Los hallazgos experimentales así obtenidos fueron confirmados por pruebas de eficacia preclínica realizadas en animales, como se describió más abajo.

Evaluación del efecto analgésico de la base de ropivacaína en un HYADD®-4 portador frente a ropivacaína HCl

El estudio se realizó en cerdos, tratados según lo establecido por la Comisión de Ética para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. El modelo aplicado es el modelo de evaluación del dolor posoperatorio de Brennan (Brennan TJ y otros, Pain, 1996, 64, 493-501). Consiste en realizar una incisión longitudinal de 1 cm en la piel del animal, que corta la piel, la fascia y el músculo subyacente; después de suturar, a intervalos establecidos, se mide el dolor posoperatorio de acuerdo con el método de von Frey, aplicando sobre la piel del animal filamentos de diámetro conocido, sobre los que se aplica una fuerza hasta que el dolor percibido desencadene la reacción del animal. Cuanto menor sea el dolor percibido, mayor será la fuerza aplicada, expresada en gramos/mm² (g); por lo tanto, al inicio (antes de la incisión) los valores de fuerza serán altos; después de la incisión, se necesitará menos fuerza para inducir una reacción de dolor en el animal. Así, cuanto mayor sea la fuerza que haya que aplicar al filamento de Von Frey para provocar la reacción del animal, mayor será el efecto analgésico de la especie probada.

Las dosis a administrar para cada una de las especies ensayadas se establecieron con base en los conocimientos del experto, de la siguiente manera:

- la dosis máxima de ropivacaína HCl que se puede administrar sin que se produzcan efectos secundarios es de aproximadamente 2,5 mg/kg (Srichartz GR, Berde CB, en: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6ta ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 573-603). Específicamente, por tanto, como el peso de cada cerdo usado en el estudio fue de unos 10 kg, se usaron 2,5 ml de Naropin® (ropivacaína HCl 10 mg/ml), equivalente a 25 mg de ropivacaína por animal;
- en las pruebas de comparación reportadas en la literatura (Davidson EM y otros, Anesth Analg, 2016, 122, 1663-72), se preparó ropivacaína en un portador lipofílico en una proporción de 8:1 con relación a la forma de clorhidrato en solución acuosa. Se necesitan dosis tan elevadas para probar la liberación controlada, ya que el anestésico local en forma protonada se metaboliza muy rápidamente, como es sabido, y deja de actuar. Se siguió entonces esta indicación, administrando a cada animal una dosis de la composición farmacéutica a probar que contenía 8 veces la cantidad de ropivacaína HCl, es decir el equivalente a 200 mg de ropivacaína HCl. Como las composiciones farmacéuticas ensayadas contenían diferentes

concentraciones de ropivacaína base, se calculó el volumen de cada composición exactamente correspondiente a la dosis establecida de ropivacaína HCl (200 mg), y por tanto los volúmenes administrados fueron obviamente diferentes.

5 Se usaron 30 cerdos, divididos en 5 grupos de 6, de la siguiente manera:

- Grupo 1: los animales fueron tratados con el portador, específicamente, con 11,76 ml de HYADD®-4 (8 mg/ml), y constituyen el control negativo;
- 10 Grupo 2: los animales fueron tratados con 11,76 ml de HYADD®-4 8 mg/ml que contiene ropivacaína base 15 mg/ml en cantidad igual a 200 mg de ropivacaína HCl, preparado como se describió en el ejemplo 1;
- Grupo 3: los animales fueron tratados con 7,06 ml de HYADD®-4 8 mg/ml que contiene ropivacaína base 25 mg/ml en cantidad igual a 200 mg de ropivacaína HCl, preparado como se describió en el ejemplo 2;
- 15 Grupo 4: los animales fueron tratados con 5,05 ml de HYADD®-4 8 mg/ml que contiene ropivacaína base 35 mg/ml en cantidad igual a 200 mg de ropivacaína HCl, preparado como se describió en el ejemplo 3;
- Grupo 5: los animales fueron tratados con 2,5 ml de Naropin® (ropivacaína HCl 10 mg/ml) en solución acuosa, equivalente a 25 mg de ropivacaína HCl, y constituye el control positivo.

20 Los tratamientos se administraron antes de suturar la herida, inyectando la mitad del volumen en el sitio de la herida y la otra mitad en el tejido que la rodeaba, en tres niveles diferentes.

La prueba de von Frey se aplicó al inicio, es decir antes de la incisión, y posteriormente a las 3, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la cirugía. Los resultados de la prueba se muestran en la figura 2. Los valores son estadísticamente significativos.

25 Es absolutamente evidente que:

- como era de esperar, el portador no tiene ningún efecto;
- el efecto de Naropin® es relativamente bueno después de 3 horas, muy leve después de sólo 8 horas e inexistente en las horas siguientes;
- 30 • la composición farmacéutica probada contiene HYADD®-4, en todas las concentraciones de ropivacaína usadas, tiene una intensa actividad analgésica, que para algunas concentraciones es mucho mayor (Grupo 2) que, o en cualquier caso similar a, la de Naropin® 3 horas después del tratamiento, y mucho más alto en los momentos posteriores. El aumento del tiempo reduce el efecto analgésico de las composiciones a menor concentración de ropivacaína (Grupos 2 y 3) y aumenta el de las especies a mayor concentración (Grupo 4). Esto demuestra aún más la eficacia del sistema de liberación controlada descrito en la invención.

40 Aunque la administración de la prueba de von Frey se interrumpió por razones éticas después de 72 horas (3 días), los datos en la figura 2, analizados junto con los de la curva de liberación de la figura 1, indican que la eficacia analgésica de las especies testadas se mantendría durante mucho tiempo después ya que, por ejemplo, la especie a la concentración máxima de ropivacaína (Grupo 4) tiene un efecto analgésico muy fuerte 72 horas después del tratamiento: se requiere una fuerza aproximadamente un 80 % mayor que la necesaria al inicio para inducir el estímulo doloroso en el animal. Este aspecto es importante porque significa que la cantidad de ropivacaína se puede modular en función de la duración del efecto analgésico deseado, en dependencia de la operación quirúrgica a la que se va a someter el paciente y de otras consideraciones clínicas.

45 Además de estos resultados, que demuestran de forma inequívoca la eficacia a largo plazo de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se debe señalar que ninguno de los animales tratados presentó reacciones adversas provocadas por sobredosis de ropivacaína, aunque la dosis de principio activo administrada globalmente fue muy superior a la dosis estándar de la forma de clorhidrato.

50 Esto significa que las composiciones farmacéuticas probadas aquí:

- actúan como un sistema de liberación controlada (Sistema de liberación de fármacos) del anestésico local, prolongando su efecto analgésico en el tiempo;
- 55 • no dan lugar a sobredosis y/o acumulación, y por tanto previenen los conocidos efectos secundarios tóxicos;
- eliminan la necesidad de administraciones repetidas
- permiten modular la duración del efecto analgésico y suponen así una clara mejora respecto al estado actual de la técnica en el tratamiento del dolor posoperatorio.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas en forma de gel para su uso en el tratamiento del dolor posoperatorio, que comprenden o consisten de una matriz hidrófila que consiste de un derivado de ácido hialurónico que contiene un anestésico local de tipo amida en forma de base, y que opcionalmente contienen excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 5
- en donde el derivado de ácido hialurónico se selecciona de:
- 10
- derivados autorreticulados obtenidos por esterificación interna, con un grado de esterificación no superior al 20 %, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 160 y 230 kDa, preferentemente 200 kDa en una concentración entre 10 y 40 mg/ml;
 - derivados reticulados obtenidos mediante el uso de agentes reticulantes tales como BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter) con un grado de derivatización que varía entre 2,5 y 25 % molar, con relación a la unidad repetitiva de ácido hialurónico, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa, en una concentración entre 10 y 40 mg/ml;
 - derivados de amida obtenidos por amidación de los grupos carboxilo del ácido hialurónico y de los grupos amino de aminas de las series alifática, arilalifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un grado de amidación que varía entre 0,1 y 50 % molar, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa, en una concentración entre 5 y 15 mg/ml;
- 15
- y el anestésico local de tipo amida se selecciona de bupivacaína, etidocaína y ropivacaína en concentraciones entre 10 y 35 mg/ml.
- 20
- 25
2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anestésico local de tipo amida es ropivacaína.
- 30
3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de ácido hialurónico se selecciona de amidas de las series hexadecil, octadecil o dodecil alifáticas, con un grado de amidación que varía de 0,1 a 50 % molar.
- 35
4. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el derivado de ácido hialurónico es hexadecilamida preparada a partir de un ácido hialurónico con un peso molecular promedio en peso que varía de 500 a 730 kDa, y que tiene un grado de amidación promedio que varía de 0,1 % a 10 % molar, preferentemente de 1 a 3 % molar.
- 40
5. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde el derivado de ácido hialurónico se selecciona de:
- 45
- derivados autorreticulados obtenidos por esterificación interna, con un grado de esterificación no superior al 20 %, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 160 y 230 kDa, preferentemente 200 kDa;
 - derivados reticulados obtenidos mediante el uso de agentes reticulantes BDDE con un grado de derivatización que varía entre 2,5 y 25 % molar con relación a la unidad repetitiva de ácido hialurónico, y preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa;
- 50
6. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde el derivado de ácido hialurónico es hexadecilamida preparada a partir de un ácido hialurónico con un peso molecular promedio en peso que varía de 500 a 730 kDa y que tiene un grado de amidación promedio que varía de 1 a 3 % molar y una concentración entre 5 y 15 mg/ml, preferentemente que varía entre 7 y 12 mg/ml y aún con mayor preferencia igual a 8 mg/ml, y el anestésico local en forma de base es ropivacaína a una concentración entre 10 y 35 mg/ml.
- 55
7. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, capaces de liberar el anestésico local en forma lipófila y de base de forma prolongada durante un periodo de hasta cinco días.
- 60
8. Proceso para la preparación de las composiciones de las reivindicaciones 1-7, que comprende:
- 65
- solubilizar el anestésico local en su forma salificada en una sola porción o en varias porciones en un portador acuoso, preferentemente PBS;
 - precipitar el anestésico local en su forma de base mediante el tratamiento de la solución obtenida en la etapa anterior con una base, preferentemente NaOH, hasta valores de pH que varían de 6,5 a 8;
 - adicionar el derivado del ácido hialurónico a la suspensión resultante.

9. Sistemas de liberación controlada que comprenden o consisten de una matriz que consiste de un derivado de ácido hialurónico y un anestésico local de tipo amida en forma de base, en donde el derivado de ácido hialurónico se selecciona de:

- 5 • derivados autorreticulados obtenidos por esterificación interna, con un grado de esterificación no superior al 20 %, preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 160 y 230 kDa, preferentemente 200 kDa a una concentración que varía entre 10 y 40 mg/ml;
- 10 • derivados reticulados obtenidos mediante el uso de agentes reticulantes tales como BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter) con un grado de derivatización que varía entre 2,5 y 25 % molar con relación a la unidad repetitiva de ácido hialurónico, preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa a una concentración que varía entre 10 y 40 mg/ml;
- 15 • derivados de amida obtenidos por amidación de los grupos carboxilo del ácido hialurónico y de los grupos amino de aminas de las series alifática, arilalifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un grado de amidación que varía de 0,1 a 50 % molar, preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa a una concentración que varía entre 5 y 15 mg/ml;

y en donde el anestésico local de tipo amida se selecciona de bupivacaína, etidocaína y ropivacaína a una concentración que varía entre 10 y 35 mg/ml.

10. Sistemas de liberación controlada como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde el derivado de ácido hialurónico se selecciona de:

- 25 - derivados autorreticulados obtenidos por esterificación interna, con un grado de esterificación no superior al 20 %, preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 160 y 230 kDa, preferentemente 200 kDa;
- 30 - derivados reticulados obtenidos con el uso de agentes reticulantes tales como BDDE con un grado de derivatización que varía entre 2,5 y 25 % molar con relación a la unidad repetitiva de ácido hialurónico, preparados a partir de HA con un PM promedio en peso que varía entre 500 y 730 kD, a una concentración que varía entre 10 y 40 mg/ml, preferentemente entre 20 y 30 mg/ml y en donde el anestésico local en forma de base es ropivacaína a una concentración que varía entre 10 y 35 mg/ml.

11. Sistemas de liberación controlada como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde el derivado de ácido hialurónico es hexadecilamida preparada a partir de un ácido hialurónico con un peso molecular promedio en peso que varía entre 500 y 730 kDa y que tiene un grado de amidación promedio que varía entre 1 y 3 % molar y una concentración entre 5 y 15 mg/ml, preferentemente entre 7 y 12 mg/ml y aún con mayor preferencia 8 mg/ml, y el anestésico local en forma de base es ropivacaína a una concentración que varía entre 10 y 35 mg/ml.

12. Sistemas de liberación controlada como se reivindicó en las reivindicaciones 9-11 para su uso en el tratamiento del dolor posoperatorio.

Figura I

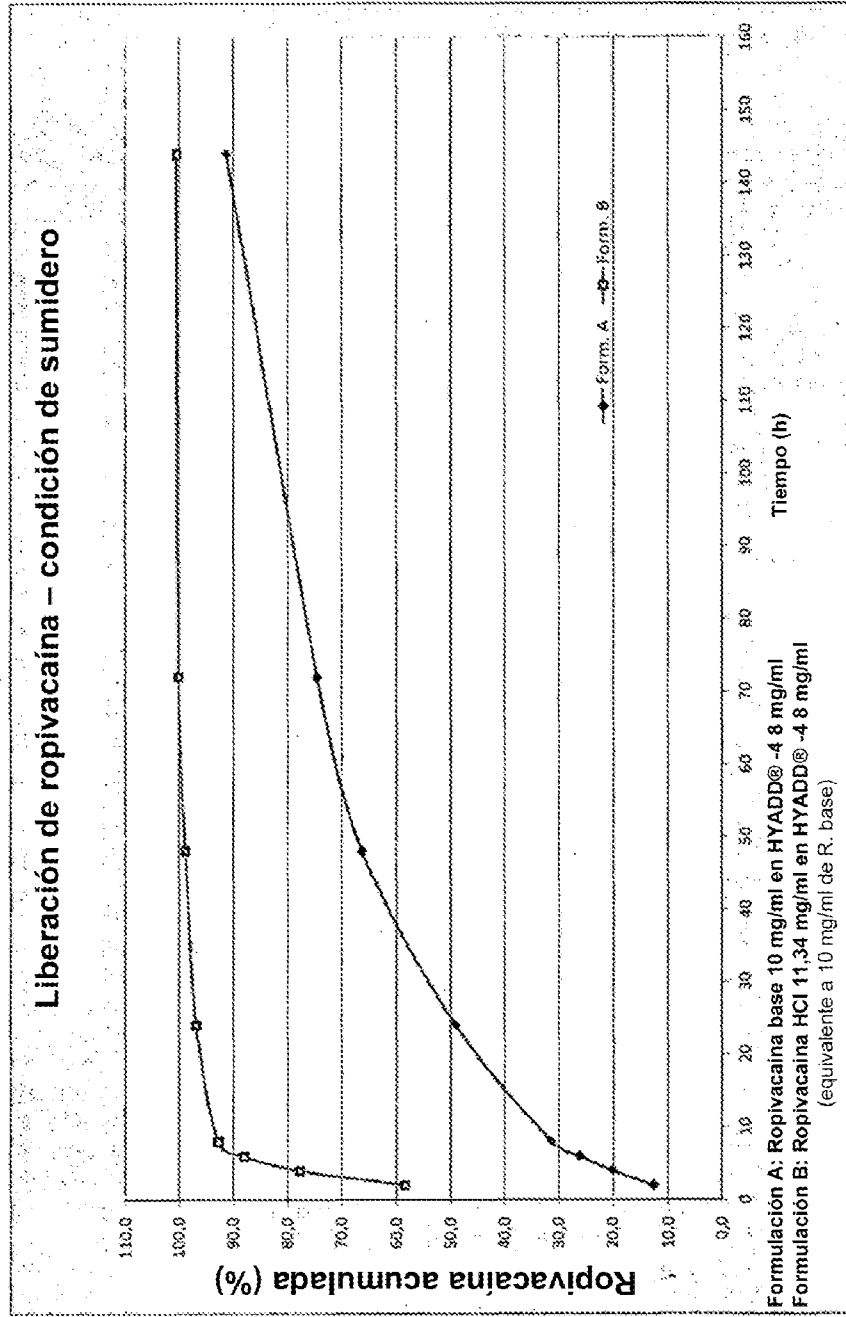


Figura 2

Fuerza de von Frey

