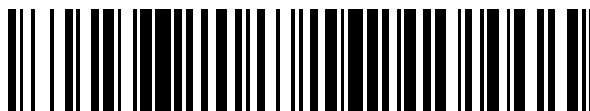


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 841 143**

51 Int. Cl.:

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2015 PCT/US2015/016379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15126942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2015 E 15751665 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 3107551**

54 Título: **Composiciones que comprenden bicarbonato y sales de calcio para alivio del dolor sin entumecimiento**

30 Prioridad:

18.02.2014 US 201461941307 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2021

73 Titular/es:

**ABRAHMSOHN, GLENN (100.0%)
795 Harbor Drive
Key Biscayne, FL 33149, US**

72 Inventor/es:

ABRAHMSOHN, GLENN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 841 143 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 que comprenden bicarbonato y sales de calcio para alivio del dolor sin entumecimiento

5 **Antecedentes**

Los agentes anestésicos son agentes farmacológicamente activos que bloquean la conducción del nervio cuando se aplican en cantidades terapéuticamente eficaces, dando como resultado una falta o reducción sustancial de la sensibilidad en la parte afectada del cuerpo, incluida la falta o reducción de sensaciones de temperatura, tacto y/o dolor. Los anestésicos pueden aplicarse por inyección o en forma de ungüentos, geles, pastas, soluciones tópicas, suspensiones, u otras formas.

Como se reconoce en las técnicas médicas y farmacéuticas, los anestésicos se dividen de forma típica en las categorías de anestésicos “generales” y “locales”, en las que los anestésicos “locales” pueden estar además subdivididos en anestésicos “locales” y “regionales”. A efectos de la invención, el término “anestésico” o “anestésico local” se refiere a un anestésico local o regional, según se distingue de un anestésico local.

Los anestésicos han formado uno de los componentes claves en el avance de la medicina y la cirugía dental. Muchos procedimientos médicos y odontológicos serían imposibles o muy incómodos para los pacientes si los anestésicos no estuvieran disponibles como agentes de entumecimiento, reduciendo significativamente, si no eliminando, el dolor que resulta de las intervenciones médicas invasivas. Las lesiones o enfermedades también pueden causar dolor extendido o crónico en donde la administración de anestésicos también puede ser útil.

Como se entiende convencionalmente, un agente anestésico puede inhibir el dolor mediante el bloqueo del nervio o del impulso nervioso; por tanto, el paciente no percibe ningún “dolor”, pero además experimenta un efecto de entumecimiento, no teniendo otras sensaciones, tal como sensación al tacto o temperatura, en ese sitio o región de administración. Por lo tanto, los agentes anestésicos locales o regionales en uso convencional proporcionan una inhibición concomitante de temperatura, tacto, presión y dolor así como otras sensaciones debido al bloqueo del impulso nervioso. Sin embargo, la inhibición del dolor mediante el bloqueo del impulso nervioso no es un efecto analgésico, *per se*; más bien, es la inhibición de varias sensaciones normalmente transmitidas por el impulso nervioso.

La inhibición de la sensación debida al bloqueo del nervio y la pérdida de sensibilidad o respuesta sensorial a un estímulo, tal como temperatura alta o baja, tacto, presión, dolor, o similares, que normalmente se asocia con el bloqueo de los impulsos nerviosos puede considerarse el “efecto anestésico”, referido en la presente memoria como “entumecimiento” o “efecto entumecedor”. De este modo, “el entumecimiento o efecto entumecedor” se refiere a una pérdida de percepción o sensibilidad en un área o región de un cuerpo en el que se administra un agente anestésico, o un área o región del cuerpo enervada por un nervio que es el objetivo de un agente anestésico administrado.

Aunque el uso de anestésicos es vital, estos también pueden crear problemas médicos o efectos secundarios no deseados. Las sobredosis de anestésicos pueden causar muchos efectos no deseados, incluyendo daño en los tejidos e incluso la muerte. La aplicación de anestésicos puede causar algún grado de dolor. Incluso el entumecimiento o la pérdida sustancial de percepción sensorial, tal como tacto, temperatura o dolor que acompañan al uso de la mayoría de los anestésicos pueden tener serias consecuencias. Los seres humanos o animales a los que se administra un anestésico pueden sufrir lesiones adicionales porque no son conscientes de los daños en un sitio anestesiado entumecido.

Se han realizado intentos para prevenir o mitigar los efectos no deseados que pueden acompañar el uso de anestésicos. Por ejemplo, la patente US-5.192.527 describe un método para el alivio de uno de los otros efectos no deseados de la anestesia, es decir, el entumecimiento extendido que acompaña al uso de ciertos anestésicos. Como se describe en la patente '527, la administración de un agente de inversión, que incluye, entre otras, una solución que contiene bicarbonato (NaHCO_3) inyectada en un sitio previamente tratado con un anestésico, puede revertir todos los efectos fisiológicos del anestésico. La patente '527, sin embargo, no describe ni reconocer inversión de efectos fisiológicos seleccionados del anestésico, *p. ej.*, inversión del “entumecimiento” causado por el anestésico, pero sin inversión de inhibición del dolor.

La patente US-5.209.724 también describe el uso de bicarbonato junto con un anestésico, y el uso opcional de CO_2 . Sin embargo, el bicarbonato se utiliza en bajas concentraciones para ajustar en forma ascendente el pH de anestésicos odontológicos comunes, de este modo reduciendo o eliminando el dolor tipo “picadura de abeja” que frecuentemente acompaña a la inyección de anestésicos odontológicos con pH bajo.

Las cantidades de bicarbonato utilizadas en comparación con la cantidad de anestésico utilizada son intencionadamente bajas (del orden de proporción de 1:10 de bicarbonato:anestésico) según las precauciones conocidas para evitar la precipitación y/o cristalización del anestésico o el bicarbonato de la solución. La patente '724 no describe ninguna inversión de ningún aspecto del efecto anestésico y, de hecho, describe el bicarbonato

proporcionando un inicio temprano de anestesia efectiva y la posible mejora de la duración y el efecto del anestésico.

Además, se han descrito formulaciones de liberación controlada para el efecto mantenido de agentes beneficiosos, incluyendo agentes anestésicos. Por ejemplo, una formulación inyectable de liberación mantenida se describe en la patente US-5.385.738, que comprende una suspensión de un polvo que comprende un ingrediente activo y un vehículo biodegradable farmacéuticamente aceptable (p. ej., proteínas, polisacáridos y compuestos sintéticos de alto peso molecular, preferiblemente colágeno, atelocolágeno, gelatina y una mezcla de la misma) en un disolvente viscoso (p. ej., aceites vegetales, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de silicona y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media).

La anestesia local a largo plazo también se describe en la patente US-6.926.905, que proporciona una formulación de anestésico liposomal preparado mediante un método de deshidratación-rehidratación. En este método, los liposomas liofilizados que encapsulan el anestésico local se rehidratan por agitación en un medio acuoso y, opcionalmente, lavando los liposomas rehidratados en solución salina hiperosmótica. El amonio y polianiones sustituidos se describen como útiles para cargar y retener las entidades dentro de los liposomas, como se describe en la patente US-8.147.867.

La patente US-6.921.541 describe una formulación y método para inducir anestesia local regional mantenida en un paciente que comprende un sustrato que comprende un anestésico local y una cantidad efectiva de un material biocompatible, biodegradable, de liberación controlada que prolonga la liberación del anestésico local del sustrato para obtener una anestesia local reversible cuando se implanta o inyecta en un paciente, y un agente potenciador farmacéuticamente aceptable, *es decir*, no tóxico, no glucocorticoide efectivo para prolongar la duración de la anestesia local durante un período de tiempo mayor que el que se puede obtener del sustrato sin el agente potenciador.

Un método y una preparación oftálmica adecuados para la analgesia sostenida y prolongada de la córnea y para la administración repetida que consiste en una concentración subanestésica (0,4 %) de lidocaína, se describen en la patente US-6.350.781.

Un método y una composición de gel inyectable de liberación prolongada para administración sistémica y local de un agente beneficioso a un sujeto, proporcionando liberación controlada del agente beneficioso durante un período igual o inferior a dos semanas después de la administración, preferiblemente un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días, se describe en la patente US-8.278.330.

Un método para controlar la duración de la anestesia local y un sistema o kit de reactivos para inducir y limitar la duración de la anestesia local se describen en WO 93/00932 A1.

A pesar de los diversos avances que se han realizado para aliviar los efectos indeseables de los anestésicos, siguen existiendo muchos problemas. En particular, existe una necesidad de contar con un método para proporcionar anestesia de una duración clínicamente útil que alivie parcial o totalmente el dolor mientras se invierte o no se crea un grado médicamente importante de entumecimiento.

Sumario

La presente invención se refiere a una composición tópica para usar en la inversión de un grado médicamente importante de entumecimiento resultado de la administración de un agente anestésico local o regional a un paciente, sin inversión del efecto analgésico del agente anestésico, comprendiendo dicha composición más de 15 %, y hasta aproximadamente 99 % de un bicarbonato y que comprende además una sal de calcio desde aproximadamente 1 mg/100 ml hasta aproximadamente 100 mg/100 ml.

En la presente memoria también se describe un método que proporciona o prolonga el control o alivio del dolor (crónico o agudo) en un paciente al que se administra un agente anestésico local, pero sin efecto de entumecimiento continuado asociado de forma típica con la administración del agente anestésico local. También se describe en la presente memoria un kit o artículo de fabricación que comprende una o más composiciones, dispositivos y, opcionalmente, instrucciones escritas, para usar una composición de la invención o para transportar el método descrito en la presente memoria.

En algunos aspectos las realizaciones incluyen proporcionar analgesia anestésica o efecto analgésico (control o alivio del dolor) sin ningún grado médicamente importante de entumecimiento. Por comodidad de uso de referencia en la presente memoria, se acuña el término Local Anesthetic Analgesia Without Numbness (Analgésica anestésica local sin entumecimiento), o "LAAWON" y se usa en la presente memoria para describir y referirse a este novedoso efecto.

Métodos para proporcionar a un paciente, analgesia local o regional la sin un grado médicamente importante de entumecimiento, en donde al área también se administra, previamente o simultáneamente, o contiene, un agente anestésico local o regional, en donde el método comprende administrar al paciente, en la zona administrada o que contiene el anestésico local o regional, una cantidad efectiva de una composición que comprende de

aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % de un bicarbonato, nitrato, o sal fosfato en solución acuosa, y una cantidad mayor que cero pero inferior a aproximadamente 1,2 miligramos/100 mililitros de una sal de calcio farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de calcio, son descritos en la presente memoria, pero no forman parte de la invención.

5 En comparación con una composición que comprende un tampón convencional, o sal, tal como bicarbonato sódico, solos, utilizados para invertir sustancialmente el efecto analgésico y anestésico, una composición como la descrita en la presente memoria, que comprende una combinación de un tampón (tal como bicarbonato sódico) y aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 miligramos/100 ml de una sal de calcio, tal como cloruro de calcio, no solo puede proporcionar analgesia sin entumecimiento (LAAWON), si no que determinadas realizaciones pueden extender de forma inesperada la duración del efecto LAAWON, y algunas realizaciones puede además reducir inesperadamente el tiempo entre la administración de la composición y la presentación del efecto LAAWON.

15 De forma ventajosa, los métodos descritos en la presente memoria pueden ser eficaces sin administración de un analgésico opiáceo, AINE, amida o amina adicional, aunque la administración de otros analgésicos o adicionales puede utilizarse junto con el método descrito en la presente memoria.

20 Una composición según la invención puede comprender de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % de bicarbonato sódico. También se describe en la presente memoria una composición que comprende de aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 % de bicarbonato sódico y, más específicamente, aproximadamente 4,8 % de bicarbonato sódico, más 0,1 mM (aproximadamente 1,11 mg/100 ml) de sal de calcio, tal como cloruro de calcio, pero no forma parte de la invención. Esta y otras composiciones descritas en la presente memoria pueden tener un pH mayor que aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones el pH de la composición puede ser de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 11,0 y, en otras realizaciones de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 10,6, y preferiblemente aproximadamente 8,6.

30 En uso, el volumen de la composición administrada puede ser de hasta aproximadamente 1-15 ml, según lo típico para los bloqueos regionales utilizados en procedimientos no odontológicos, y puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml para usar en procedimientos odontológicos.

El método puede incluir administrar un agente anestésico local o regional al paciente antes de la administración de las composiciones descritas en la presente memoria.

35 El método puede incluir administrar el anestésico local o regional, así como las composiciones descritas en la presente memoria, por vía tópica, intradérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, por infusión o por inyección.

40 El método descrito en la presente memoria comprende administrar la composición y el agente anestésico local o regional en una proporción de al menos 0,4:1. El método descrito en la presente memoria comprende administrar la composición y el agente anestésico local o regional en una proporción de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1; 40:1, 45:1, 50:1 o superior. Aunque se facilitan proporciones ilustrativas, más allá de la proporción mínima de 0,4:1 entre la composición y la cantidad de anestésico para lograr el efecto LAAWON, no existe un límite superior teórico para la proporción de composición frente a anestésico, solo una limitación práctica de la cantidad administrada, siempre que la cantidad mínima está presente y se administre, ya que las cantidades en exceso de la composición no interactuarán con el anestésico.

45 Los métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse con agentes anestésicos administrados habitualmente, incluyendo editocaína, hexilcaína, iontoocaína, decicaína, dibucaína, diclonina, pramoxina, proparacaína, oxibuprocaína (Benoxinate), bupivacaine (Marcaine), levobupivacaína, lidocaína, un derivado de lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína (Septocaine), trimecaína, fentanilo, morfina, benzocaína, cloroprocaína, cocaína, tetracaína (Pontocaine) y procaína (Novocaine). Los métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse de forma ventajosa antes, durante, o después de un procedimiento quirúrgico u odontológico tal como, aunque no de forma limitativa: cirugía oncológica o tumoral, cirugía traumatológica, cirugía estética, cirugía abdominal, cirugía craneomaxilofacial, cirugía ortopédica, cirugía medular o de columna, cirugía artroscópica, neurocirugía, cirugía ORL, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía cutánea, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vesícula, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía de páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de vesícula biliar, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazos, piernas, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, partos normales, cesárea o episiotomía, cirugía en vasos sanguíneos, cirugía prostática, cirugía de colon o rectal, cirugía láser, procedimientos odontológicos ordinarios, cirugía maxilofacial, cirugía periodontal, implante dental o reparación o extracción de piezas dentales.

60 Un kit para proporcionar en un paciente, analgesia local o regional sin un grado médicamente importante de entumecimiento, según se describe en la presente memoria, puede incluir dos o más de lo siguiente: un agente anestésico, una composición para invertir el entumecimiento pero no el dolor según la presente invención, instrucciones por escrito para el uso de la composición de inversión, un dispositivo para determinar el pH de la composición, una o más jeringas, una o más agujas para jeringas, proporcionadas por separado, y envasadas juntas en una única unidad

de acondicionamiento. El dispositivo de determinación del pH puede ser integral con el acondicionamiento, y las instrucciones escritas se pueden proporcionar en papel o en un formato de almacenamiento electrónico dentro del acondicionamiento, o almacenarse de forma remota y accederse a través de internet o almacenamiento en la nube.

5 Descripción detallada

Las realizaciones según la presente invención descritas en la presente memoria se encuadran en e incluyen composiciones para usar en la inversión de un grado médicamente importante de entumecimiento resultado de la administración de un agente anestésico local o regional a un paciente, sin inversión del efecto analgésico del agente anestésico, comprendiendo dicha composición más de 15 %, y hasta aproximadamente 99 % de un bicarbonato y que comprende además una sal de calcio desde aproximadamente 1 mg/100 ml hasta aproximadamente 100 mg/100 ml.

Los métodos para proporcionar o prolongar el efecto o alivio del dolor (analgesia) de un agente anestésico regional y local, pero sin el efecto continuo de un grado médicamente importante de entumecimiento (anestesia) normalmente asociado con el agente anestésico local o regional, también se describen en la presente memoria. Esta Local Anesthetic Analgesia Without Numbness (Analgésia anestésica local sin entumecimiento) se menciona en la presente memoria con su acrónimo LAAWON .

Sin que se mantenga o limite a ninguna actividad particular del método de inversión selectivo, se cree que el método descrito resulta de la conversión de la composición tampón, *in situ*, del agente anestésico regional o local en anestésico regional o local de liberación lenta o prolongada. Se cree que la administración de la composición tampón crea un depósito de agente anestésico local en el sitio o área de administración del mismo, de este modo proporcionando una liberación lenta o mantenida del agente anestésico local que inhibe el dolor, pero no continúa el bloqueo nervioso hasta el punto en el que se inhibe el tacto o la sensación de temperatura (entumecimiento) hasta un grado médicamente importante.

Un agente anestésico “regional” o “local” significa un agente anestésico que tiene un efecto limitado en un área concreta o una parte del cuerpo de un paciente que permanece consciente, en contraposición a una anestesia general en donde un sujeto pierde la consciencia, aunque un paciente puede estar sedado para relajar al paciente. Un anestésico regional afecta a una parte grande del cuerpo. Un anestésico local afecta a un área o parte más pequeña o más específica del cuerpo.

La anestesia regional generalmente implica la administración de anestésicos para bloquear la función nerviosa a una parte específica del cuerpo, tal como una extremidad (*p. ej.*, pierna, brazo, parte inferior del cuerpo, *etc.*), para que un paciente no perciba dolor en esa parte específica del cuerpo, pero retenga la sensibilidad en otras partes del cuerpo. Ejemplos no limitativos específicos de anestésicos regionales incluyen anestesia epidural, anestesia raquídea, bloqueo del plexo braquial, y las técnicas regionales intravenosas (*p. ej.*, bloqueo de Bier). La anestesia regional incluye además bloqueos nerviosos que afectan los nervios periféricos mayores, tal como los nervios femoral y ciático.

La anestesia local generalmente implica la administración de anestesia para bloquear los nervios periféricos en la región o área en la que se desea suprimir el dolor. De forma típica, se administra un anestésico local por inyección o aplicado a una superficie corporal (*p. ej.*, por vía tópica mediante un líquido, pasta, ungüento, gel o crema) y a continuación se difunde en los nervios donde inhibe la propagación de uno o más de dolores, contracción muscular, regulación de la circulación sanguínea y otras funciones del cuerpo. Las dosis o concentraciones relativamente altas de anestesia inhiben toda la sensibilidad (dolor, tacto, temperatura, *etc.*) así como el control muscular. Las dosis o concentraciones más bajas de agentes anestésicos de liberación lenta, tal como lidocaína, pueden inhibir la sensación de dolor mientras que minimizan el efecto sobre el control muscular.

La anestesia administrada regional o localmente por consiguiente incluye, entre otras, anestesia de superficie, infiltración, anestesia por bloqueo de campo, anestesia troncular, anestesia intravenosa regional, anestesia medular y anestesia epidural.

La anestesia de superficie implica la administración tópica en la piel o las membranas mucosas tal como las que se encuentran en la nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y aparato genitourinario.

La anestesia por infiltración de forma típica es una inyección de anestésico directamente en el tejido deseado. Esta anestesia puede ser superficial para incluir solamente la piel o incluir estructuras más profundas que incluyen órganos intraabdominales. La infiltración u otras técnicas anestésicas permiten la aportación efectiva de anestesia sin alterar las funciones normales del cuerpo.

La anestesia regional por bloqueo de campo de forma típica es una inyección subcutánea de anestésico local para interrumpir la transmisión nerviosa proximal al sitio que se anestesia.

65

La anestesia troncular regional de forma típica implica la inyección de anestésico en o sobre nervios individuales o periféricos o plexo nervioso de este modo afectando áreas más grandes.

5 La anestesia regional intravenosa implica de forma típica la inyección en una vena de una extremidad previamente exangüe y mantenida exangüe.

La anestesia medular implica de forma típica la inyección de anestésico en el espacio subaracnoideo lumbar.

10 La anestesia epidural de forma típica implica la inyección de anestésico en el espacio epidural.

15 Los agentes anestésicos incluyen ésteres o amidas de derivados de ácido bencílico, tales como benzocaína, cloroprocaína, cocaína, tetracaína (Pontocaine) y procaína (Novocaine). Los anestésicos incluyen profármacos. Los anestésicos locales y regionales útiles para practicar los métodos de la invención incluyen un gran número de compuestos. Entre los ejemplos no limitativos específicos de anestésicos locales y regionales se incluyen editocaína, hexilcaína, iontoacaína, decicaína, dibucaína, diclonina, pramoxina, proparacaína y oxibuprocaína (Benoxinate). Los anestésicos incluyen aminamidas y opiáceos/opioides. Entre los ejemplos no limitativos específicos y de anestésicos aminoamidas se incluyen bupivacaína (Marcaine), levobupivacaína, lidocaína, derivados de la lidocaína (*p. ej.*, bromuro de N-(2,6 dimetilfenilcarbamoilmetil)triethylamonio, también llamado QX-314, un derivado cuaternario de lidocaína, 2-(trimetilamino)-N-(2,6 dimetilfenil)acetamida también llamado QX-222, y bromuro de amonio cuaternario N-beta-feniletil lidocaína), mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína (Septocain).

20 Los agentes anestésicos pueden estar en una sal de adición de ácido de clorhidrato. De forma típica, los anestésicos locales o regionales se administran en una solución (*p. ej.*, solución acuosa), por ejemplo, una forma de sal de adición de ácido de clorhidrato en una solución acuosa.

25 Las dosis pueden basarse en los protocolos de tratamiento existentes actuales, determinados empíricamente, determinados mediante modelos de enfermedad animal o en estudios clínicos en humanos. Por ejemplo, un anestésico local o regional se administra de forma típica en una solución de aproximadamente 0,5 % a 5 % y en otras mezclas de hasta 20 % o 30 % o más en peso/volumen. La cantidad administrada depende de la ruta o área de administración. Para la aplicación a una cavidad bucal (*p. ej.*, boca o tejido bucal), la cantidad administrada de forma general no es mayor que 6 ml de una solución al 2 %.

35 Las cantidades típicas de lidocaína que están comercialmente disponibles como la sal de clorhidrato, se usan en preparaciones que comprenden aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, volumen (hasta aproximadamente 7 mg/kg de peso corporal), algunas con y algunas sin epinefrina para infiltración, aproximadamente 1 a 4 % para el bloqueo y aproximadamente 5 % para anestesia tópica de la mucosa. La bupivacaína se usa comercialmente como clorhidrato en soluciones de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 %; la cloroprocaína, de forma típica como clorhidrato en soluciones de aproximadamente 1 a 3 %. La ediocaína se usa de forma típica como clorhidrato en soluciones de aproximadamente 1 a 2 %. La mepivacaína se usa de forma típica en soluciones desde aproximadamente 1 a 3 %, opcionalmente con o sin levonordefrina, como vasoconstrictor. La prilocaína se usa de forma típica como clorhidrato en solución a aproximadamente 4 %, opcionalmente con o sin epinefrina como vasoconstrictor. La procaína se usa de forma típica como clorhidrato en soluciones de aproximadamente 0,25 % a 0,5 % para infiltración, 0,5 % a 2 % para bloqueo del nervio periférico y 10 % para anestesia medular. De forma típica la tetracaína se usa en soluciones como clorhidrato de aproximadamente 5 % como unguento y aproximadamente 2 % para aplicación a las membranas mucosas o la garganta. La tetracaína para inyección está disponible en soluciones o ampollas que contienen la sal seca, así como ungüentos de 5 % y cremas de 1 %.

45 La Tabla 1, a continuación, muestra los tipos típicos, las concentraciones y las cantidades de anestésicos locales o regionales utilizados en los procedimientos médicos u odontológicos comúnmente realizados y los volúmenes de la composición objeto usada junto con estos procedimientos. Los tipos, las concentraciones y las cantidades en la Tabla 1 son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

55 *Tabla 1*

| CONCENTRACIÓN DE ANESTESIA LOCAL DE AMIDA | | | |
|--|--------------------------------------|---|--|
| ZONA DE OPERACIÓN | 1,5 % LIDOCAÍNA o EQUIVALENTE | 0,5 % MARCAINE/0,5 % BUPIVACAÍNA | CONTROL DEL DOLOR para la creación de volumen LAAWON de solución compuesta tampón |
| Abdominal superior | 30 ml | 30 ml | 30 - 90 ml |
| Abdominal inferior | 20 ml | 20 ml | 20 - 60 ml |

ES 2 841 143 T3

| | | | |
|--|--|--|--------------------------------|
| Hernias y venas varicosas | 20 ml | 20 ml | 20 - 60 ml |
| Operaciones perineo/cuello de la vejiga | 15 ml | 15 ml | 15 - 45 ml |
| {Bloqueos del plexo cervical {2° bloqueo-plexo cervical {3ª y 4ª vértebra cervical | 1 % Lido 10 - 20 ml 1,0 - 1,5 %, Lido 5 ml | 10 - 20 ml 5 ml | 10 - 60 ml} 5 - 15 ml} |
| Bloqueo intercostal | 0,5 - 1 % Lido 3-4 ml | 3-4 ml | 3 - 9 ml |
| N-bloqueo somático paravertebral | 1 % Lido 5 ml | 5 ml | 5 - 15 ml |
| Plexo braquial | 1,2 % 5-10 ml en ea Total del sitio de 30-40 ml | 5-10 ml a ea. Total del sitio de 30-40 ml | 5 - 15 ml máximo a 90 - 120 ml |
| Bloqueo interescalénico del plexo braquial | 1 - 1,5 % Lido 20-40 ml | 20-40 ml | 20 - 120 ml |
| Bloqueo superclavicular | 1 - 1,5 % 20-25 ml | 20-25 ml | 20 - 75 ml |
| Bloqueo nervioso en el codo | | | |
| Nervio mediano | 2 % Lido 2-3 m. | 2-3 ml | 2 - 9 ml |
| Nervio radial | 2 % Lido 10 ml | 10 ml | 10 - 30 ml |
| Nervio cubital | 2 % Lido 2 ml | 2 ml | 2 - 6 ml |
| Bloqueo nervioso en muñeca | | | |
| Nervio medial | 2 % Lido 1-2 ml | 1-2 ml | 1 - 6 ml |
| Nervio cubital | 2 % Lido 2 ml | 2 ml | 2 - 6 ml |
| Nervio radial | 2 % Lido 2 ml | 2 ml | 2 - 6 ml |
| Bloqueos de manos y dedos | 1 % 5 ml | evitar excesiva distensión 5 ml | y sin epi 5 ml |
| Bloqueo nervio femoral | 1 % Lido | 5-10 ml | 5 - 30 ml |
| Lateral femoral cutáneo | | | |
| Bloqueo nervioso | 1 % Lido 5-10 ml | 5-10 ml | 5 - 30 ml |
| Bloqueo de nervio ciático | 2 % Lido 10-20 ml | 10-20 ml | 10 - 60 ml |
| Anestesia regional intravenosa | | | = hasta volumen x 3 |
| Anestesia epidural | 1,5 % 10 ml | 0,5 % 10 ml | 10 - 30 ml |
| Anestesia epidural continua | 0,2 % bupivacaína a ritmo de 2 ml/h durante 48 horas | 2 ml/h | 2 ml/h |
| Anestesia medular | 0,5 % ametocaína en glucosa al 10 % durante 20 s | 2 ml | 2 ml más si es necesario |

5 Según el método descrito en la presente memoria, durante o después de haber administrado anestesia local o regional al paciente, una composición de la invención se puede administrar al paciente donde se invierte el efecto de entumecimiento del agente anestésico, pero el control o alivio del efecto de dolor (analgésico) no se invierte, proporcionando así Local Anesthetic Analgesia Without Numbness (Analgésica anestésica local sin entumecimiento - LAAWON).

10 Un "grado médicamente importante de entumecimiento o efecto entumecedor" es una pérdida de sensibilidad, incluida la táctil, a la temperatura, u otra sensación, que podría perjudicar las reacciones ante estímulos externos potencialmente dañinos. Por ejemplo, un grado médicamente importante de entumecimiento o efecto entumecedor puede causar que una persona deje de retirar la mano de una superficie caliente, o puede provocar daños en la boca o lengua mientras mastica debido a la falta de sensibilidad táctil o cinestésica después de la administración de un anestésico.

Por lo tanto, como se utiliza en la presente memoria, los términos “entumecedor”, “entumecimiento”, “efecto entumecedor”, ya esté o no calificado por el término, “medicamento importante”, pueden usarse indistintamente y significan una pérdida subjetiva de sensibilidad que una persona describiría como sentirse “entumecido” (o sin percepción sensorial normal) en comparación con la misma sensación o impresión sin haberse administrado un agente anestésico. A efectos de las realizaciones descritas en la presente memoria, este entumecimiento o efecto entumecedor se distingue de la sensación de dolor experimentada o sentida por una persona.

La “inversión” del anestésico usando un agente de inversión del anestésico se describe en la técnica anterior y de forma general se entiende como invertir el efecto entumecedor y devolver toda la sensibilidad al paciente, es decir, devolviendo la sensibilidad a la temperatura, tacto y dolor. Sin embargo, según las realizaciones descritas en la presente memoria, se ha descubierto que la inversión selectiva del efecto de entumecimiento (inversión de inhibición de la sensibilidad al tacto y temperatura), sin inversión de la inhibición de la sensación de dolor puede lograrse mediante la administración de una composición tampón en el área en la que previamente se administró un agente anestésico local o regional. De este modo, la inhibición continua o prolongada de la sensación de dolor proporciona alivio del dolor, denominado aquí “analgésia anestésica” dado que es analgesia del anestésico, pero sin ningún grado médicamente importante de entumecimiento.

Por lo tanto, las realizaciones descritas en la presente memoria mantienen el control o alivio del dolor en un área del cuerpo, mientras se invierte el efecto de entumecimiento o efecto entumecedor típicamente asociado con la administración de un anestésico. Una composición o método, según se describe en la presente memoria, puede revertir o reducir significativamente el entumecimiento o efecto entumecedor de un anestésico, sin invertir ni reducir significativamente el alivio o el control del dolor. Dicho de otro modo, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden invertir o reducir significativamente el entumecimiento, o efecto “anestésico”, sin invertir ni reducir significativamente el alivio del dolor, o efecto “analgésico” asociado con un agente anestésico.

Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria se refieren al descubrimiento inesperado de que el uso o administración de una solución que comprende una sal inorgánica o un tampón orgánico, p. ej., bicarbonato sódico, cloruro cálcico, tampón TRIS, o similares, en determinadas proporciones respecto a la cantidad de anestésico local, puede producir una analgesia o efecto analgésico (alivio del dolor o control del dolor) continuado o prolongado sin la inhibición del entumecimiento o efecto entumecedor (pérdida de sensibilidad a la temperatura, tacto y otra sensación) que de forma típica se asocian con la administración de un anestésico local.

Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan alivio o control del dolor continuo o prolongado (crónico o agudo) a un paciente sin ningún grado de entumecimiento médicamente importante, que de forma típica se esperaría con la administración del agente anestésico. En la presente memoria se describe la prestación de alivio del dolor o el control del dolor utilizando una sustancia anestésica local que se utiliza para entumecer un área del cuerpo, pero sin el efecto entumecedor continuo (es decir, invertido).

Además, la composición (que no forma parte de la invención) que comprende aproximadamente 4,8 % de bicarbonato sódico más aproximadamente 1,11 mg/100 ml de una sal de calcio farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de calcio, puede disminuir el tiempo para el inicio de la inversión del efecto entumecedor. Las sales de calcio farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, el acetato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares. Disminuir el tiempo de inicio de la inversión del efecto entumecedor puede evitar lesiones y de forma general permiten al sujeto tratado funcionar normalmente tan rápidamente como sea posible.

En la presente memoria se describe la prestación de control o alivio del dolor sin ningún grado de entumecimiento médicamente importante derivado del anestésico local o regional, en donde, de forma ventajosa, la analgesia se proporciona sin el uso de otro analgésico potencialmente dañino, tal como opioides o AINE. No obstante, pueden usarse analgésicos o medicamentos contra el dolor adicionales, tales como AINE u opioides, en combinación con lo anterior.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender una solución tampón de bicarbonato, fosfato, nitrato o TRIS, en donde la solución además comprende cloruro de calcio (CaCl_2). Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden de aproximadamente 0,10 mg/100 ml a aproximadamente 1,5 mg/100 ml de CaCl_2 en una solución de bicarbonato sódico (acuosa) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %.

Una composición descrita en la presente memoria, pero que no forma parte de la invención, puede comprender una solución acuosa que comprende aproximadamente 4,8 % de bicarbonato sódico y aproximadamente 1,11 mg/100 ml de cloruro de calcio. La composición puede tener un pH de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6 (más preferiblemente, el pH es ligeramente mayor que 8,6, o aproximadamente 8,61). En ausencia de un vehículo disolvente alternativo adecuado farmacéuticamente aceptable, el CaCl_2 se puede usar a no más de aproximadamente 1,2 mg/100 ml, y preferiblemente aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,11 mg/100 ml porque existe un límite superior a la cantidad de CaCl_2 que puede estar presente en una solución acuosa de bicarbonato sódico, tal como se describe en la

presente memoria, antes de que se forme un precipitado de la solución. El precipitado puede ser CaCl_2 , el bicarbonato sódico, el agente anestésico, o carbonato de calcio formado por la reacción de CaCl_2 con el bicarbonato sódico. Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden cantidades, concentraciones o proporciones para evitar la formación de cualquier precipitado significativo no permitido por una agencia de autorización de fármacos, tal como la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos - FDA) de los EE. UU. o sus equivalentes extranjeras.

Se comprendería que las concentraciones o cantidades de bicarbonato sódico, cloruro de calcio, u otra sal puedan ser modificadas o ajustadas según el disolvente seleccionado, como se reconoce en la técnica. Por ejemplo, puede preferirse que una cantidad o concentración más alta de cloruro de calcio esté contenida en un codisolvente acuoso/no acuoso.

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden la etapa de administrar a un paciente una cantidad suficiente o efectiva de las composiciones descritas en la presente memoria en el lugar en el que se ha administrado una anestesia regional o local. La composición puede administrarse en un sitio en el que previamente se ha administrado el agente anestésico o puede administrarse en forma concomitante con el agente anestésico.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen administrar composiciones descritas en la presente memoria en una zona de un paciente, en donde la zona ha recibido previamente o contiene un anestésico local o regional, y en donde la cantidad de la composición administrada es suficiente para revertir un grado médicamente importante de entumecimiento, pero proporcionar al paciente control o alivio del dolor (crónico o agudo) durante un período de tiempo, incluso en ausencia de otros analgésicos tal como opioides AINE.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen administrar un anestésico local o regional al paciente; y administrar un agente inorgánico o sal orgánica (p. ej., bicarbonato) en una zona del paciente que contiene el anestésico local o regional, y en donde la cantidad de agente inorgánico o sal orgánica (p. ej., bicarbonato) administrada es suficiente para revertir el efecto entumecedor del anestésico, y aún así proporcionar al paciente un control o alivio del dolor (crónico o agudo) durante un período de tiempo. Por lo tanto, los métodos descritos en la presente memoria incluyen proporcionar analgesia anestésica que no induce un grado médicamente importante de entumecimiento.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen administrar un anestésico local o regional al paciente durante un procedimiento quirúrgico u odontológico, cerca de la finalización de un procedimiento quirúrgico u odontológico o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico u odontológico; y administrar un agente inorgánico o sal orgánica (p. ej., bicarbonato) en la zona del paciente en la que se administró el anestésico local o regional, en donde la cantidad de agente inorgánico u orgánico (p. ej., bicarbonato) administrada es suficiente para proporcionar al paciente un control o alivio del dolor (crónico o agudo) sin entumecimiento por un periodo de tiempo después del procedimiento quirúrgico u odontológico.

Los métodos descritos en la presente memoria además incluyen proporcionar o prolongar el control preoperatorio o postoperatorio (crónico o agudo) sin el grado médicamente importante de entumecimiento normalmente causado por el anestésico local o regional administrado. Por lo tanto, por ejemplo, en varias realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse a un paciente que necesita control o alivio del dolor después de la inversión del efecto de entumecimiento de un agente anestésico administrado.

El método descrito (que no forman parte de la invención) por consiguiente proporciona analgesia sin un grado médicamente importante de entumecimiento a un paciente que comprende la etapa de administrar una composición tampón en una zona de un mamífero, p. ej., humano, paciente durante, cerca de finalizar, o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico u odontológico, en donde la zona ha recibido previamente la administración o contiene un agente anestésico regional o local, en donde la composición tampón comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de bicarbonato, calcio, cloruro, nitrato, fosfato, o sal sódica en solución acuosa, en donde la composición tampón se administra en una cantidad efectiva para invertir el grado médicamente importante de entumecimiento en el paciente sin invertir el efecto analgésico del agente el anestésico, durante al menos 0,01 horas y hasta aproximadamente 72 horas después del procedimiento quirúrgico u odontológico. Por ejemplo, el método descrito puede llevarse a cabo utilizando una sal de bicarbonato sódico al 4,8% en solución acuosa que comprende aproximadamente 1,1 mg/100 ml de una sal de calcio, tal como CaCl_2 . La solución de sal de calcio se puede preparar, por ejemplo, añadiendo aproximadamente 1,11 mg de CaCl_2 a 100 ml de disolvente, en donde el disolvente preferido es acuoso (p. ej., agua) que contiene 4,8% de bicarbonato sódico.

El pH de la composición tampón puede estar en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 11, o de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 10,6, o de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,61.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden incluir la administración de la composición tampón varias veces siguiendo el procedimiento médico u odontológico.

El método descrito en la presente memoria comprende la administración de la composición tampón a una proporción particular respecto a la dosis o cantidad de agente anestésico. Por ejemplo, la composición tampón se puede

administrar en una proporción de al menos aproximadamente 0,4:1 respecto del agente anestésico. Además, la composición tampón se puede administrar en una proporción de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1; 40:1, 45:1, 50:1 o superior respecto del agente anestésico.

5 El método descrito en la presente memoria puede llevarse a cabo en cualquier sitio o zona del cuerpo en donde pueda administrarse un agente anestésico local o regional. Por lo tanto los métodos descritos en la presente memoria pueden incluir la administración del agente anestésico y/o la composición tampón tópica, intradérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea o epiduralmente, por infusión o inyección, y puede incluir la administración en el torso, estómago, pecho, cabeza, cuero cabelludo, cuello, cara, nariz, oreja, hombro, espalda, brazos, piernas, muslos, tobillo, rodilla, pie, dedos del pie, mano, muñeca, dedos de la manos, nalgas, ingles, o una articulación. Los métodos pueden llevarse a cabo de forma alternativa en la zona del paciente que tiene una incisión o corte, o que ha experimentado un trauma, por ejemplo, debido a una lesión por accidente o herida de combate.

15 Los métodos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo en donde el procedimiento quirúrgico u odontológico comprende cirugía oncológica o tumoral, cirugía traumatológica, cirugía estética, cirugía abdominal, cirugía craneomaxilofacial, cirugía ortopédica, cirugía medular o de columna, cirugía artroscópica, neurocirugía, cirugía ORL, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía cutánea, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vesícula, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía de páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de vesícula biliar, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazos, piernas, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, cesárea o parto o episiotomía, cirugía en vasos sanguíneos, cirugía prostática, cirugía de colon o rectal, cirugía láser, cirugía maxilofacial, cirugía periodontal, implante dental o reparación o extracción de piezas dentales.

25 Las composiciones tampón para invertir un grado médicamente importante de entumecimiento causado por la administración de un agente anestésico a un paciente, sin inversión del efecto analgésico del agente anestésico, pueden comprender una sal de bicarbonato en solución acuosa y menos de aproximadamente 1,5 mg/100 ml de cloruro de calcio.

30 La composición tampón (que no forma parte de la invención) puede ser una solución acuosa que comprende aproximadamente 4,8 % de bicarbonato sódico y aproximadamente 1,11 mg/100 ml de cloruro de calcio. La composición puede tener un pH mayor que 7, o estar en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 11, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden tener un pH en un intervalo de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6.

35 Las composiciones descritas en la presente memoria que proporcionan alivio o control del dolor (analgesia) a partir de un agente anestésico local administrado sin entumecimiento (efecto anestésico), o LAAWON, pueden ser una sal inorgánica acuosa o una solución tampón orgánica. Un ejemplo de una composición LAAWON efectiva es aproximadamente 4,8 % de solución de bicarbonato sódico en agua, y que comprende además sal de calcio, tal como cloruro de calcio (CaCl_2), en donde la sal de calcio está en una cantidad que no causa que se forme un precipitado a partir de o en la solución. El bicarbonato sódico puede sustituirse por otras sales inorgánicas de sodio, calcio, fosfato o nitrato, como agentes tampones o activos, o con agentes tampones o activos orgánicos, tales como TRIS.

45 El término "sal inorgánica o agente tampón orgánico", para los fines de la presente invención, se refiere a un agente, de forma típica una sal que, en solución, es capaz de ajustarse a un pH de aproximadamente 7 o superior. Una sal es de forma típica una sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo de un ácido inorgánico u orgánico, tal como una sal de un ácido débil, y base fuerte, o base débil. Para conseguir un pH de aproximadamente 7 o superior, una sal es de forma típica una sal de un ácido débil y una base fuerte, o de una sal de un ácido débil y una base débil.

50 Los cationes típicos de la sal son sodio, potasio, calcio y magnesio. Los aniones típicos son aniones inorgánicos monovalentes, tal como fluoruro, bromuro y cloruro; aniones orgánicos multivalentes tal como carbonato, carbonato de hidrógeno; y aniones inorgánicos multivalentes tal como sulfato y fosfato.

55 Los aniones inorgánicos no tóxicos de ácidos orgánicos incluyen aniones de ácidos orgánicos mono y dibásicos tales como acetato, cloruro, gluconato, ácidos mono o dicarboxílicos, fosfato y sulfato.

60 Una composición LAAWON de la invención que se va a administrar a un sujeto se puede administrar en una proporción de al menos 0,4:1 (v/v) con el anestésico local o regional, o mayor, y se administra preferiblemente, en una proporción de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1; 40:1, 45:1, 50:1, o superior, en relación con el anestésico local o regional administrado. Las cantidades típicas de la presente composición LAAWON administrada se encuentran en al menos una proporción de 1:1, y preferiblemente en un proporción de 2:1, respecto al anestésico local o regional administrado. Las cantidades típicas de sal del agente salino inorgánico u orgánico (*p. ej.*, bicarbonato) administradas están en solución en una concentración de

65

aproximadamente 1 % a 15 %, o preferiblemente, de aproximadamente 2 a 10 %, o más preferiblemente aproximadamente 4 a 6 %.

De forma típica, el agente tampón está presente, en función de la solubilidad, en una cantidad de aproximadamente 1 M en solución acuosa. En el caso de bicarbonato sódico, una solución de 1 M, o meq/ml (84 mg/ml) tiene un pH de aproximadamente 7,6-10,6. Dicha solución puede estar convenientemente contenida en una unidad de dosificación odontológica de un tamaño de aproximadamente 1,8 ml (de forma típica aproximadamente 2,2 ml en la práctica europea) para aplicación en la cavidad bucal, por ejemplo, como se lleva a cabo en un procedimiento odontológico convencional.

Las cantidades suficientes o eficaces dependen del efecto deseado, el anestésico administrado al paciente, el agente salino inorgánico u orgánico administrado que proporciona o prolonga el control o alivio del dolor al paciente, el lugar de administración y la forma administrada. Por supuesto, tal cual es típico para cualquier tratamiento o terapia, los distintos pacientes presentarán respuestas diferentes al tratamiento y algunos pacientes pueden no responder o responder inadecuadamente a un tratamiento particular. Dado que cada paciente tratado puede no responder a un método particular, los métodos expuestos en la presente memoria no se requieren para lograr el control o alivio del dolor sin un grado médicamente importante de entumecimiento en todos y cada uno de los pacientes, o un grupo de población determinado tratado de esta manera. Por tanto, una cantidad suficiente o una cantidad efectiva significa suficiencia o eficacia en un paciente particular, no en un grupo de sujetos o la población general.

Debe entenderse que cuanto mayor sea la dosis y/o el volumen de anestésico local utilizado, mayor deberá ser la dosis y/o volumen de la composición LAAWON. Además, mientras más cercano al momento de la administración de la composición LAAWON esté la administración del agente anestésico local o regional, mayor sedimentación de la sal base en la ubicación "de depósito", y mayor cantidad de analgesia (LAAWON) se proporciona.

Una cantidad "suficiente" o "efectiva", como se utiliza en la presente memoria, significa una cantidad que logra o que es probable que logre un efecto o un resultado deseado. Por lo tanto, en un método descrito en la presente memoria una cantidad suficiente o efectiva de una composición LAAWON proporcionará o prolongará el control o alivio del dolor sin un grado médicamente importante de entumecimiento en un paciente dado. El control o alivio del dolor se puede proporcionar al paciente sin un grado médicamente importante de entumecimiento proporciona, con máxima preferencia, una duración del efecto en un intervalo de aproximadamente 0,1-72 hrs, preferiblemente al menos aproximadamente 0,01-12 hrs, más preferiblemente aproximadamente 0,5-24 hrs, aún más preferiblemente aproximadamente 0,5-48 hrs.

Sin pretender limitar las realizaciones descritas en la presente memoria, se cree que el mecanismo de acción para la composición resulta de un cambio del agente anestésico, *p. ej.*, lidocaína HCl, de la sal de clorhidrato a su base libre. Este "interruptor molecular" de sal a base libre se cree por ello que proporciona una liberación más lenta del agente anestésico dentro del tejido, y transformando el efecto de un anestésico (que inhibe el impulso nervioso) a un analgésico, afectando a los receptor opioideos o afectando los vasos del "alimentador aferente" al nervio.

Una cantidad efectiva de bicarbonato más cloruro cálcico se puede administrar en una proporción de al menos 0,4:1 respecto del anestésico y de forma típica se administra en una proporción de 1:1 o superior (v/v), y preferiblemente en una proporción de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1 o superior. Así, una solución de bicarbonato de 1 % a 15 %, preferiblemente de aproximadamente 4,8 % a aproximadamente 8,4 % se puede administrar en una proporción de volumen de 0,4:1 o superior al volumen de una solución de anestésico de 1-15 %, preferiblemente una solución de 2-4 % de anestésico.

La administración de anestésico local o regional, o una composición descrita en la presente memoria, incluyen cualquier modo (*p. ej.*, en embolada o de liberación lenta o retardada) o vía de administración o tratamiento. Entre las vías de administración o tratamiento que sirven como ejemplo se pueden incluir la oral (bucal, sublingual, alimentaria, mucosa), intravenosa, intraarterial, intradérmica, parenteral (*p. ej.*, subcutánea, intramuscular), intratumoral, intrapleural, tópica (dérmica), transdérmica, transmucosa, intracraneal, intramedular, intratraqueal, epidural, intraocular, intracavidad, iontoforética, rectal, vaginal, intrauterina, oftálmica, óptica (*p. ej.*, corneal), intraglandular, intravisceral, intralinfática, intrapulmonar, intranasal e intralumbal.

De forma típica, un agente salino inorgánico u orgánico se administrará en un fluido (*p. ej.*, una solución acuosa o no acuosa) que tiene un pH igual o mayor que aproximadamente pH 7, por ejemplo de aproximadamente pH 7 a aproximadamente 11 y de forma más típica de aproximadamente pH 7 a aproximadamente 9 (*p. ej.*, de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6, tal como con dióxido de carbono). No existe límite superior para el pH de la composición útil para la presente invención, salvo que, para fines prácticos, se entiende que una composición que tiene un pH inferior a aproximadamente 11 es más compatible con el tejido de mamíferos. La sensibilidad de la piel a sustancias básicas es tal que se utiliza un pH de forma típica no superior a 10 y de forma más típica no superior a 9. En la práctica, un límite superior de pH se determina por la naturaleza de la sal, cualquier tampón o base presente, y la concentración de agente salino inorgánico u orgánico.

Un pH deseado puede mantenerse en un tampón usando dióxido de carbono o cloruro cálcico. Por ejemplo, un tampón puede mantener un pH de aproximadamente 7 o más, o un pH de al menos 7,5, o un pH de aproximadamente 7,6 a 8,6. Los tampones típicos incluyen tampones orgánicos e inorgánicos incluyendo fosfato, citrato, bicarbonato y similares. El límite superior del pH no está limitado excepto que, el límite superior del pH puede verse afectado por la naturaleza de la sal, y cualquier tampón, y concentración de base que puede usarse para ajustar el pH. Un pH deseado puede obtenerse utilizando dióxido de carbono, por ejemplo.

Un anestésico local o regional, o agente salino inorgánico u orgánico, puede administrarse en una mezcla de fluidos no tóxicos sin pirógenos. El término “no tóxico” usando en la presente memoria significa que no causa la muerte de un paciente o efectos secundarios no deseables, tal como daño permanente a un nervio o músculo. La toxicidad sistémica de los agentes y anestésicos administrados según varias realizaciones son opcionalmente bajas.

El término “sin pirógeno” cuando se aplica al anestésico local o regional, o agente salino inorgánico u orgánico adecuado para la administración a un paciente significa que los anestésicos y agentes no contienen sustancias conocidas por causar una respuesta pirogénica. Los pirógenos pueden eliminarse de las mezclas por métodos conocidos por el experto en la técnica.

La administración del anestésico local o regional o agente salino inorgánico u orgánico descrito en la presente memoria se puede realizar durante un procedimiento quirúrgico u odontológico, o dentro de un período de tiempo específico antes de o después de un procedimiento quirúrgico u odontológico (*p. ej.*, dentro de 72, 48, 24, 12, 6, 2, o 1 hora, o menos de una hora, tal como dentro de 1, 5, 15, 30 minutos o incluso simultáneamente).

La administración del anestésico local o regional o agente salino inorgánico u orgánico descrito en la presente memoria también se puede realizar varias veces (*p. ej.*, 1-10, 1-5 o 1-3 veces) por minuto, hora, día, semana o mes. Por ejemplo, en varias realizaciones, un agente salino inorgánico u orgánico se administra a un paciente inmediatamente tras la administración del anestésico local o regional. En varias realizaciones adicionales de los métodos de la invención, un agente salino inorgánico u orgánico se administra a un paciente dentro de aproximadamente 1-5, 1-10, 2-10, 5-20, 15-30, 30-60 o 60-120 minutos después de la administración del anestésico local o regional.

El método se puede utilizar opcionalmente junto con un vasoconstrictor para prolongar la duración de la acción. Por ejemplo, un anestésico puede administrarse concomitantemente con un vasoconstrictor. El término “vasoconstrictor” usado aquí significa un agente capaz de causar constricción de los vasos sanguíneos incluyendo diversos fármacos simpaticomiméticos tal como epinefrina, norepinefrina, levonordefrina y dopamina. De forma típica, la epinefrina se administra en una dilución de 1:100.000 mezclada con una solución de lidocaína y suministrada en cápsulas de 1,8 ml.

Los métodos descritos en la presente memoria son adecuados en cualquier procedimiento o contexto quirúrgico u odontológico en el cual se usa un anestésico local o regional o ya se ha administrado a un paciente. Entre los ejemplos no limitativos de procedimientos quirúrgicos y odontológicos se incluyen cirugía oncológica o tumoral, cirugía traumatológica, cirugía estética, cirugía abdominal, cirugía craneomaxilofacial, cirugía ortopédica, cirugía medular o de columna, cirugía artroscópica, neurocirugía, cirugía ORL, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía cutánea, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vesícula, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía de páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de vesícula biliar, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazos, piernas, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, cirugía en vasos sanguíneos, cirugía prostática, cirugía de colon o rectal, cirugía láser, procedimientos odontológicos ordinarios, cirugía maxilofacial, cirugía periodontal, implante dental o reparación o extracción de piezas dentales. Otros ejemplos no limitantes de procedimientos quirúrgicos incluyen el parto (*p. ej.*, parto vaginal natural, en donde el trabajo de parto no es inducido o el trabajo de parto es inducido) y el parto quirúrgico, tal como la cirugía durante el parto, incluyendo la cesárea, episiotomía, etc., y cirugía postparto, tal como ninfoplastia, compactación abdominal, mastoplastia de aumento, tratamiento de venas varicosas, etc.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden emplear composiciones y formulaciones farmacéuticas. Como se utiliza en la presente memoria los términos “farmacéuticamente aceptable” y “fisiológicamente aceptable” significan una formulación biológicamente compatible, gaseosa, líquida o sólida, o una mezcla de la misma, que es adecuada para una o más rutas de administración, introducción in vivo o contacto. Una formulación es compatible gracias a que no destruye la actividad de un ingrediente activo en ella, ni induce efectos secundarios adversos que superen claramente cualquier beneficio terapéutico o efecto.

Dichas formulaciones incluyen disolventes (acuosos o no acuosos), soluciones (acuosas o no acuosas), emulsiones (*p. ej.*, aceite en agua o agua en aceite), suspensiones, jarabes, elixires, medios de dispersión y suspensión, recubrimientos, agentes isotónicos y favorecedores o retardadores de absorción, compatibles con la administración farmacéutica o contacto o introducción in vivo. Los disolventes, soluciones y suspensiones acuosos y no acuosos pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Se pueden añadir codisolventes. Los ejemplos no limitantes de codisolventes contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, tal como alcohol isopropílico; glicoles, tal como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter de glicol; glicerol; alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácido graso de polioxietileno.

5 También pueden incorporarse compuestos activos suplementarios (*p. ej.*, conservantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos incluyendo biocidas y biostatos tal como agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos). Los conservantes y otros aditivos incluyen, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes (*p. ej.*, nitrógeno).

10 Los conservadores incluyen, por ejemplo, EDTA, EGTA, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos, tal como benzoato de sodio. Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares. Los antimicrobianos incluyen, antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios que matan o destruyen (-cida) o inhiben (-estasia) la contaminación por el crecimiento, la infecciosidad, la replicación, la proliferación y la reproducción del organismo microbiano.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar formuladas de manera opcional para ser compatibles con una vía de administración en particular. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen transportadores (excipientes, diluyentes, vehículos o agentes de relleno) adecuados para la administración por diversas rutas y aplicación, regionalmente, localmente o sistémicamente, *ex vivo* o *in vivo*, como se expone en la presente memoria o es conocido para el experto en la materia.

20 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (que no forman parte de la invención) incluyen soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones o emulsiones del compuesto, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, cuyas preparaciones de forma típica son estériles y pueden ser isotónicas con la sangre del receptor previsto. Ejemplos no limitantes ilustrativos de transportadores acuosos incluyen agua, solución salina (solución de cloruro de sodio), dextrosa (*p. ej.*, solución de Ringer), solución de Ringer lactato, fructosa, etanol, aceites animales, vegetales o sintéticos. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva, semilla de algodón o semilla de sésamo, o suspensiones oleosas, y ésteres orgánicos inyectables, tal como el oleato de etilo. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolito (tal como los basados en solución de Ringer).

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas (que no forman parte de la invención) incluyen cápsulas, obleas, pastillas, comprimidos o caramelos, como polvo o gránulos. Las formulaciones de administración oral también incluyen una solución o una suspensión (*p. ej.*, líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite).

30 Para la administración tópica, por ejemplo, en la piel, las composiciones farmacéuticas de forma típica incluyen ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites. Los transportadores que pueden utilizarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y combinaciones de los mismos. Una composición de la invención puede formularse como una solución tópica, suspensión, gel, ungüento, crema, pomada balsámica, bálsamo o similar como se reconocería en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, el bicarbonato y la sal de calcio pueden mezclarse con o añadirse a un transportador, tal como una base de composición, u otros excipientes usados de forma típica en composiciones farmacéuticas tópicas.

35 Aunque la proporción de bicarbonato y sal de calcio permanece dentro de los intervalos descritos en la presente memoria, las cantidades de bicarbonato y sal de calcio pueden ser mucho mayores en una composición tópica, y pueden estar en forma “concentrada”, en donde el bicarbonato y la sal de calcio aparezcan en la concentración máxima permitida por el transportador, es decir, en cantidades que saturan el transportador con bicarbonato y sal de calcio solubilizado o suspendido sin precipitar el bicarbonato o la sal de calcio de la solución o la suspensión.

40 Las cantidades, concentraciones, o niveles de bicarbonato y sales de calcio, para formar un “concentrado” o una “cantidad saturada” en el transportador base farmacéutico, se determinarían fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, además de las cantidades equivalentes a las proporcionadas en la solución o la suspensión administrable por inyección (*p. ej.*, 1 % - 15 % de bicarbonato), la composición tópica puede comprender más de 15 % de bicarbonato, hasta una cantidad de saturación que puede ser hasta aproximadamente 99 %. Los intervalos preferidos de las cantidades de bicarbonato en una composición tópica de la invención son de aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 %, más preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % y con máxima preferencia de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %. El contenido de sal de calcio de una composición tópica de la invención puede variar de aproximadamente 1 mg/100 ml hasta aproximadamente 100 mg/100 ml, preferiblemente de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 75 mg/100 ml, y más preferiblemente de aproximadamente 5 mg/100 ml a aproximadamente 50 mg/100 ml.

65 Una composición tópica preparada según la presente invención puede comprender otros componentes vehiculares o con efecto beneficioso para la piel, incluyendo, aunque no de forma limitativa agentes

5 acondicionadores, protectores cutáneos, antioxidantes, agentes modificadores de la viscosidad, formadores de película, emolientes, tensioactivos, agentes solubilizantes, conservantes, fragancia, agentes quelantes, agentes antiespumantes o agentes espumantes, agentes opacificantes, agentes estabilizantes, modificadores del pH, absorbentes, agentes antiaglomerantes, modificadores del deslizamiento, varios disolventes (acuosos o no acuosos, o ambos), agentes solubilizantes, desnaturalizantes, espesantes, agentes para la estabilización de emulsiones, agentes de suspensión, colorantes, aglutinantes, agentes acondicionadores emolientes, agentes emulsificantes tensioactivos, productos biológicos, ayudas cosméticas suavizantes, y/o combinaciones de los mismos.

10 Para la administración transdérmica o transmucosa (*p. ej.*, contacto tópico), los penetrantes se pueden incluir en la composición farmacéutica. Los penetrantes incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. Para la administración transdérmica, el ingrediente activo puede formularse en aerosoles, pulverizadores, pomadas, bálsamos, geles, pastas, lociones, aceites o cremas.

15 En la técnica se conocen formulaciones farmacéuticas adicionales adecuadas para la administración (*ver, p. ej.*, Gennaro, (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000); Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999); Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000); y Remington's Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa., (1993)).

20 El término "paciente" o "sujeto" se utiliza de forma intercambiable en la presente memoria y se refiere a animales, de forma típica mamíferos, tal como seres humanos, primates no humanos (gorila, chimpancé, orangután, macaco, gibón), animales domésticos (perros y gatos), animales de granja y rancho (caballo, vaca, buey, cabra, oveja, cabra, cerdo), mamíferos marinos tales como marsopas, ballenas, ballenas asesinas (orcas), y similares, animales de laboratorio y para experimentos (ratón, rata, conejo, cobaya). Los sujetos humanos incluyen niños, por ejemplo, recién nacidos, lactantes, niños pequeños y adolescentes, desde edades de 1 y 5, 5 y 10 y 10 y 18 años, adultos desde edades de 18 y 60 años, y las personas mayores, por ejemplo, desde edades de 60 y 65, 65 y 70 y 70 y 100 años.

30 Los pacientes y sujetos incluyen mamíferos (*p. ej.*, seres humanos) que necesitan tratamiento, es decir, por ejemplo, están en riesgo de sufrir dolor indeseado. Dichos pacientes y sujetos por consiguiente incluyen aquellos que se someten a un procedimiento quirúrgico u odontológico que resulta o es probable que dé como resultado ("en riesgo de") un dolor debido al procedimiento quirúrgico u odontológico. Los pacientes y sujetos por consiguiente pueden tratarse para inhibir o reducir la probabilidad o el riesgo de desarrollar dolor. El resultado de dicho tratamiento puede ser proporcionar o prolongar el control del dolor al paciente o sujeto.

35 Los kits descritos en la presente memoria incluyen anestésicos locales y regionales, y agentes salinos inorgánicos u orgánicos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, envasados en material de envasado adecuado, opcionalmente junto con instrucciones de uso de los componentes del kit, *p. ej.*, instrucciones para proporcionar o prolongar el control o alivio del dolor. Los kits pueden incluir en el mismo un envase individual o en una mezcla y todos los diversos envases pueden estar dentro de envases individuales o colectivos que comprenden el kit. Un dispositivo de aplicación, tal como una jeringa, aplicador, parche transdérmico, o similar, también puede incluirse en un kit.

40 Un kit puede incluir además un sensor de pH para confirmar el pH de la solución antes de su administración. Por ejemplo, un indicador de pH puede incluirse como un componente sensor de pH del kit, o puede estar fabricado como parte de, o integrado con, el acondicionamiento. Los indicadores para la determinación del pH son bien conocidos en la técnica, y pueden ser electrónicos (midiendo las diferencias en electrólitos a través de una membrana semipermeable), o pueden ser un sustrato, *p. ej.*, una tira de papel, en infusión con un colorante sensible al pH, tal como tornasol o Nitrazepam. A modo de ejemplo, una tira de papel tornasol o una porción de la misma puede formar parte o estar integrada con el acondicionamiento del kit donde, antes de la administración o el agente LAAWON, una gota del agente LAAWON es absorbida o "colocada" sobre la tira de papel tornasol/Nitrazepam, y se determina el pH por el color del punto sobre la tira de papel tornasol. El sensor de pH puede ser cualitativo o cuantitativo, y preferiblemente proporciona una determinación del pH dentro de un intervalo especificado útil para su uso previsto. Un sensor de pH cualitativo puede confirmar un intervalo de pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11, preferiblemente entre aproximadamente 7,6-10,6, y de forma típica aproximadamente 8,6.

45 Un kit puede incluir en un acondicionamiento, un agente anestésico local/regional, una composición LAAWON, jeringas/aguja para la administración del agente anestésico y/o la composición LAAWON, paños estériles, toallas, o similares para llevar a cabo el procedimiento.

50 El término "material de acondicionamiento" se refiere a una estructura física que aloja los componentes del kit. El material de acondicionamiento puede preferiblemente mantener los componentes en condición estéril durante un

período de tiempo deseado, y puede estar hecho de material utilizado habitualmente para dichos fines (*p. ej.*, papel, fibra ondulada, vidrio, plástico, lámina, ampollas, etc.).

5 La etiqueta o prospecto del envase puede incluir además instrucciones escritas adecuadas. Por lo tanto, un kit puede incluir una etiqueta o prospecto del envase que incluye instrucciones para practicar un método de la invención.

10 Las instrucciones pueden incluir de forma adicional indicaciones de un criterio de evaluación clínico satisfactorio o cualesquiera síntomas adversos o complicaciones que pudieran ocurrir. Las instrucciones pueden incluir además información sobre almacenamiento, fecha de vencimiento o cualquier información requerida por las autoridades sanitarias, tales como la Food and Drug Administration para usar en un sujeto humano.

15 Las instrucciones pueden estar en "formato impreso", *p. ej.*, en papel o cartón dentro del kit, en una etiqueta fijada al kit o al material de acondicionado, o acopladas a un vial o tubo que contiene un componente del kit. Las instrucciones pueden comprender medios de audio o video y se pueden incluir de forma adicional en un medio legible por computadora, tal como un disco (disquetes o disco duro), CD óptico tal como CD - o DVD ROM/RAM, cinta magnética, medios de almacenamiento electrónicos tal como RAM y ROM e híbridos de estos tal como medios de almacenamiento magnético/óptico.

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la técnica a la que se refiere la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o la prueba de la invención, en la presente memoria se describen los métodos y materiales adecuados.

25 Como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen tanto las formas singulares y plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un anestésico", incluye una pluralidad de anestésicos y la referencia a "un agente salino inorgánico u orgánico" puede incluir varios agentes salinos inorgánicos u orgánicos, y así sucesivamente.

30 Como se utiliza en la presente memoria, la referencia a un valor numérico o intervalo numérico incluye referencia a una fracción de tales valores, y los enteros y fracciones dentro de o que abarcan dichos intervalos de los valores o enteros dentro de o que abarcan los intervalos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un valor numérico de 7 incluye referencia a 6,8, 6,9, o 7,1, 7,2, y así sucesivamente. La referencia a un intervalo de 1-15 %, incluye 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 %, etc., así como 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5 %, etc., 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 %, etc., y así sucesivamente. En otro ejemplo, la referencia a una unidad de tiempo, tal como dentro de 72 horas, significa dentro de 71, 70, 69, 68... 1 hora, o minutos, *p. ej.*, 59, 58, 57, 56, 55... 1 minuto, y así sucesivamente. En aún otro ejemplo, la referencia a una proporción de 2:1 incluye 2:1,1, 2:1,2, 2:1,3, 2:1,4, 2,1:1, 2,2:1, 2,3:1, 2,4:1, y así sucesivamente.

40 La invención se describe de forma general en la presente memoria usando lenguaje afirmativo para describir las numerosas realizaciones. La invención también incluye específicamente realizaciones en las que se excluye el objeto particular, en su totalidad o en parte, tal como sustancias (*p. ej.*, anestésicos o agentes salinos inorgánicos u orgánicos particulares) o materiales, etapas y condiciones del método, protocolos, procedimientos, ensayos o análisis. Por lo tanto, aunque la invención de forma general no se expresa en la presente memoria en términos de lo que la invención no incluye, se describen sin embargo aspectos que no se incluyen expresamente en la invención.

50 Se han descrito varias realizaciones. No obstante, se entenderá que se pueden realizar diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. En consecuencia, los siguientes ejemplos son a título ilustrativo pero sin limitar el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Ejemplo 1

55 Resultados experimentales que emplean un método y composición descritos en la presente memoria se obtuvieron a partir de un estudio realizado en un varón de 61 años anuente con buen estado de salud. Los resultados muestran que un anestésico local que proporciona de forma típica un efecto anestésico o entumecimiento se puede invertir selectivamente para proporcionar una analgesia (control o alivio el dolor) sin entumecimiento, o LAAWON. Las variables probadas demuestran la cantidad de la composición de la invención requerida para LAAWON, el tiempo requerido para inducir el inicio de LAAWON, la duración de LAAWON, e investigar los posibles efectos secundarios de la composición o el método de la invención.

65 Los resultados demuestran que la LAAWON puede inducirse con éxito con todos los agentes anestésicos probados. Con la mayoría de los agentes probados, la duración de LAAWON fue relativamente breve. Sin embargo, la lidocaína produjo un período notablemente largo de 191 minutos de LAAWON con una composición de tampón acuosa de bicarbonato sódico. Este periodo prolongado de LAAWON se extendió muy

significativamente a 283 minutos, y el tiempo para inducir la LAAWON se redujo sustancialmente, mediante el uso de la composición de tampón acuosa tanto de bicarbonato sódico como de cloruro de calcio que es el objeto de la presente invención.

5 Materiales y métodos.

Se utilizaron cuatro agentes anestésicos diferentes:

10 Lidocaína HCl al 2 % con 1:100.000 epinefrina - suministrado en un cartucho odontológico de 1,8 ml fabricado para Carestream Health, Inc., por Cooke-Waite, Novocol Pharmaceuticals of Canada Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3;

15 Carbocaína HCl al 2 % con 1:20.000 levonordefrina - suministrado en un cartucho odontológico de 1,8 ml (Isocaine) fabricado por Novocol Pharmaceuticals of Canada, Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3;

Carbocaína HCl sencilla al 3 % - suministrado en un cartucho odontológico de 1,8 ml, fabricado para Cooke-Waite por Carestream Health, Inc., de Novocol Pharmaceutical of Canada Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3; y

20 Bupivacaína HCl al 0,5 % con 1:200.000 epinefrina - suministrado en un cartucho odontológico de 1,8 ml (Marcaine) fabricado para Carestream Health, Inc., de Novocol Pharmaceutical of Canada Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3.

25 Como lugar de prueba se utilizaron los antebrazos depilados de nuestro voluntario anuente. Como control se utilizaron las zonas del bíceps. Todos los sitios estaban separados por al menos 2 pulgadas para evitar la contaminación de los resultados de un lugar de prueba al otro lugar de prueba. Todos los lugares de prueba se limpiaron con torundas de alcohol antes de la colocación de la aguja y se observaron todos los lugares para detectar reacciones adversas, sangrado excesivo, ulceración o necrosis. La observación continuó durante tres días después de completar la prueba.

30 En todas las pruebas se usaron las mismas cantidades de cada agente anestésico local (0,9 ml). Se prepararon inyecciones de anestésico local utilizando una jeringa odontológica, acero inoxidable, estéril - fabricante 100 - 9808, Henry contenida de Melville, N.Y. Aguja odontológica, acero inoxidable, estéril 1" calibre 29; fabricante 2015-09-MF4-17044 - Septoject.

35 En el caso de los controles, después de la inyección de anestésico en un lugar de control, no se realizaron otras inyecciones para ese lugar de control. Se registró la hora de cada inyección de anestésico, así como la hora en la que se experimentó el retorno completo de la sensibilidad a la punción (Medipin™). El retorno completo de la sensibilidad se confirmó por medio de pruebas con calor (mango de cucharilla a 100 °F), frío (cubito de hielo), presión con una goma de borrar y presión digital, y dolor presionando con una jeringa graduada estéril de 1 ½ pulgada y calibre 21 en el sitio 10 mm y subiendo y bajando en el tejido. En la TABLA que sigue, para los controles, la columna titulada "Duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico" presenta la duración total, en minutos, entre la inyección de anestésico en un lugar de control y el tiempo en el que vuelve la sensibilidad completa al lugar de control.

45 En el caso en el que se indujo LAAWON mediante el uso de composiciones tampón acuosas, cada sitio LAAWON, una vez entumecido por la inyección de anestésico, recibió por inyección 2 ml de bicarbonato sódico estéril al 4,8 % (pH 7,8 a 8,6) o 2 ml de bicarbonato sódico con 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio (pH 7,8-8,6). Compounding Docs, Inc., 5499 N. Federal Highway, Unit G, Boca Raton, FL 33487 suministró bicarbonato sódico al 4,8 % tamponado, (pH 7,8-8,6) estéril y refrigerado en un vial de 10 ml. El bicarbonato sódico al 4,8 % (pH 7,8-8,6) con 0,1 mM o aproximadamente 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio estéril y refrigerado lo suministró Compounding Docs, Inc., 5499 N. Federal Highway, Unit G, Boca Raton, FL 33487. La composición LAAWON se administró mediante el uso de una jeringa i.m./subcutánea estéril sin látex de 3 ml (fabricante Belton Dickinson & Co., FranklinLakes, NJ 07417) usando una aguja Luerlock™ de calibre 27) 27G 1,1/2" Luerlock™ fabricante Tyco/aguja estéril Monoject Helathco Kendall ref. 11888-27112.

60 La composición del tampón acuoso LAAWON se administró de veinte a treinta minutos después de la inyección inicial de anestésico, registrándose las horas de administración, mediante una segunda inyección de bicarbonato sódico tamponado al 4,8 % (pH 7,8-8,6) o bicarbonato sódico al 4,8 % con aproximadamente 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio. Cada lugar de prueba se separó 2 pulgadas para evitar la contaminación. Para cada prueba se registró la elección del anestésico local. La segunda inyección de inducción de LAAWON fue anonimizada y se le otorgó un número según el lugar en el que se iba a utilizar. El retorno de la sensibilidad se determinó mediante prueba de punción (Medipin™), y confirmó mediante prueba con calor (mango de cuchara a 100 °F), frío (cubito de hielo) y presión con una goma de borrar y presión digital. Una vez que la sensibilidad volvió al lugar, la duración de la local anesthesia analgesia without numbness (analgesia anestésica local sin entumecimiento - LAAWON) se determinó con una jeringa estéril graduada de 1 ½ pulgadas y calibre 21 presionada en el lugar 10 mm y subiendo y bajando en el tejido para

probar el dolor. Se consideró que el sujeto estaba en estado LAAWON para el periodo durante el cual experimentó sensibilidad a la prueba de punción, calor, frío y presión, pero no experimentó dolor debido a la jeringa de calibre 21. Cuando el sujeto informó de sensación de dolor provocado por la jeringa de calibre 21, se consideró finalizado el periodo LAAWON.

5 En la TABLA siguiente, donde un agente LAAWON se inyecta, la columna denominada “Duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico” presenta la duración total, en minutos, entre la inyección de anestésico en un sitio LAAWON y el momento en el que vuelve la sensibilidad completa, es decir, la sensibilidad a la punción, calor, frío, presión, y dolor. La columna titulada “Tiempo hasta iniciar LAAWON” presenta la duración total, en minutos, del periodo entre la hora en la que se inyectó el agente LAAWON en el sitio LAAWON preanestesiado y la hora a la que comenzó a experimentarse LAAWON, es decir, la sensibilidad a la punción, calor, frío y presión, pero no dolor. La columna titulada “Duración de LAAWON” presenta la duración total, en minutos, del periodo entre la hora a la que comenzó a experimentarse LAAWON y la hora a la que volvió la sensibilidad al completo, es decir, la sensibilidad a la punción, calor, frío, presión y dolor.

15 Los resultados de la prueba se muestran en la TABLA 2, a continuación:

20 *Tabla 2*

| Anestésico local | Agente LAAWON | Duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico | Tiempo para iniciar LAAWON | Duración de LAAWON |
|---|---|--|----------------------------|--------------------|
| 0,9 ml de lidocaína, 2 % con epinefrina 1:100.000 (control) | Ningún agente LAAWON | 484 min | N/A | N/A |
| 0,9 ml de lidocaína, 2 % con epinefrina 1:100.000 | 2 ml, Bicarbonato sódico al 4,8 % | 330 min | 118 min | 191 min |
| 0,9 ml de lidocaína, 2 % con epinefrina 1:100.000 | 2 ml, bicarbonato sódico al 4,8 %/1,1 mg/100 ml CaCl ₂ | 399 min | 94 min | 283 min |
| 0,9 ml Carbocaina, 2 % con levonitfedrina (control) | Ningún agente LAAWON | 394 min | N/A | N/A |
| 0,9 ml Carbocaina, 2 % con levonitfedrina 1:20.000 | 2 ml, Bicarbonato sódico al 4,8 % | 102 min | 55 min | 25 min |
| 0,9 ml Carbocaina, 2 % con levonitfedrina 1:20.000 | 2 ml, bicarbonato sódico al 4,8 %/1,1 mg/100 ml CaCl ₂ | 104 min | 48 min | 35 min |
| 0,9 ml Carbocaina, 3 % (control) | Ningún agente LAAWON | 115 min | N/A | N/A |
| 0,9 ml Carbocaina, 3 % | 2 ml, Bicarbonato sódico al 4,8 % | 109 min | 66 min | 23 min |

| | | | | |
|---|--|---------|---------|--------|
| 0,9 ml Carbocaína, 3 % | 2 ml, bicarbonato sódico al 4,8 %/1,1 mg/100 ml CaCl ₂ | 116 min | 56 min | 35 min |
| | | | | |
| 0,9 ml Marcaine, 0,5 % con epinefrina 1:200.000 (control) | Ningún agente LAAWON | 581 min | N/A | N/A |
| | | | | |
| 0,9 ml Marcaine, 0,5 % con epinefrina 1:200.000 | 2 ml, Bicarbonato sódico al 4,8 % | 400 min | 372 min | 11 min |
| | | | | |
| 0,9 ml Marcaine, 0,5 % con epinefrina 1:200.000 | 2 ml, bicarbonato sódico al 4,8 %/1,1 mg/100 ml CaCl ₂ | 463 min | 445 min | 9 min |

- Este estudio demostró que añadir 1,1 mg/100 ml de CaCl₂ a una solución de bicarbonato sódico al 4,8 %, en ciertos casos, redujo el tiempo para inducir LAAWON y aumentó la duración de LAAWON en comparación con la inducción de LAAWON utilizando una solución de bicarbonato sódico al 4,8 % sola (sin cloruro de calcio). Específicamente, la administración de una composición descrita en la presente memoria (bicarbonato sódico al 4,8 % y 1,1 mg/100 ml de CaCl₂) redujo el tiempo para inducir LAAWON, implicando lidocaína al 2 % con 1:100.000 epinefrina, en 24 minutos y aumentó la duración de LAAWON de 3 horas 11 minutos a 4 horas 43 minutos en comparación con una solución de bicarbonato sódico al 4,8 % sola (sin cloruro cálcico). La composición y el método de la invención también acortaron los periodos de inducción de LAAWON para carbocaína al 3 % simple en 10 minutos (de 66 minutos a 56 minutos) y prolongó la duración de LAAWON en 12 minutos en comparación con una solución de bicarbonato sódico al 4,8 % sola (sin cloruro de calcio). El tiempo de la carbocaína al 2 % con 1:20.000 levonordefrina para inducir LAAWON se redujo (de 55 minutos a 48 minutos) en 7 minutos y la duración de LAAWON aumentó en 10 minutos (de 25 a 35 minutos) en comparación con una solución de bicarbonato sódico al 4,8 % sola (sin cloruro cálcico).
- 5 Marcaine al 0,5 % tuvo menos capacidad de respuesta al cloruro de calcio, tardando 7 horas 25 minutos en inducir el inicio de LAAWON (con la solución de combinación de bicarbonato sódico y cloruro de calcio) frente a 6 horas 12 minutos para inducir el inicio de LAAWON solo con bicarbonato sódico al 4,8 % (sin cloruro cálcico). La duración de LAAWON se redujo de 11 minutos con bicarbonato sódico al 4,8 % solo (sin cloruro cálcico) a 9 minutos utilizando la composición de la invención de bicarbonato sódico al 4,8 % y 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio (la composición LAAWON).
- 10
- 15
- 20

El estudio demuestra que añadir 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio a la solución tampón acuosa de bicarbonato sódico para formar la composición LAAWON de la invención mejora la velocidad de inducción y duración de LAAWON de anestésicos locales de amida, especialmente con lidocaína al 2 % con epinefrina, donde el proceso de inducción se acortó en 24 minutos y LAAWON se prolongó de 3 horas 11 minutos a 4 horas 43 minutos.

25

Ejemplo 2

Una composición de pasta tópica de la invención puede ser útil para aplicar a una herida o lecho quirúrgico para proporcionar alivio del dolor sin entumecimiento en donde se administra el anestésico local tópico. Por ejemplo, cuando una zona en la que se administra un anestésico local también se trata utilizando una pomada o solución antimicrobiana tópica que puede causar una sensación de escozor en el sitio (p. ej., antimicrobianos tópicos que contienen alcoholes), la pasta tópica de la composición puede aplicarse antes del tratamiento con el antimicrobiano para reducir el dolor (o sensación de escozor), sin efecto de entumecimiento del anestésico local.

30

35

Para preparar una forma de pasta de la composición de la invención, por ejemplo, se pueden agregar 48 gramos de bicarbonato sódico a aproximadamente 50 ml de un disolvente aceptable, tal como agua u otro disolvente acuoso, para elaborar una pasta espesa. Una sal de calcio, tal como cloruro de calcio, puede añadirse en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a la pasta de 50 ml de bicarbonato. Esta pasta puede usarse directamente o puede formularse utilizando una base de composición farmacéuticamente aceptable, tal como Pencream™ o similares, con o sin un potenciador de penetración.

40

Se entendería que la cantidad de agua u otro disolvente se puede aumentar o disminuir para preparar una pasta más fluida o más espesa, y puede ajustarse según la solubilidad del bicarbonato y/o la sal de calcio en el disolvente o base de composición.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición tópica para usar en la inversión de un grado médicamente importante de entumecimiento resultado de la administración de un agente anestésico local o regional a un paciente, sin inversión del efecto analgésico del agente anestésico, comprendiendo dicha composición más de 15 %, y hasta aproximadamente 99 % de un bicarbonato y que comprende además una sal de calcio desde aproximadamente 1 mg/100 ml hasta aproximadamente 100 mg/100 ml.
- 10 2. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la composición es una pasta tópica.
3. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el pH es de aproximadamente 7 a 11.
- 15 4. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el pH es de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6.
- 20 5. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la sal de calcio se selecciona del grupo que consiste en acetato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, fosfato de calcio, y sulfato de calcio.
- 25 6. La composición para usar según la reivindicación 5, en donde la composición comprende aproximadamente 5 mg/100 ml a aproximadamente 75 mg/100 ml de la sal de calcio.
7. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la composición comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % de bicarbonato sódico.
- 30 8. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la composición comprende de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 75 mg/100 ml de cloruro de calcio.
9. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde un agente anestésico regional o local se administra antes o simultáneamente con la administración de la composición.
- 35 10. La composición para usar según la reivindicación 9, en donde una proporción de la cantidad de la composición administrada respecto de la cantidad de agente anestésico regional o local administrada es al menos aproximadamente 0,4:1.
- 40 11. La composición para usar según la reivindicación 10, en donde una proporción de la cantidad de la composición administrada respecto de la cantidad de agente anestésico regional o local administrada es al menos aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1 o 50:1.
12. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la composición está prevista para ser administrada antes de una pérdida del efecto entumecedor desde la administración del anestésico local o regional.
13. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la composición está prevista para ser administrada entre 1 minuto y 1 hora después de la administración del anestésico local o regional.