



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707788-2 A2**

(22) Data de Depósito: 14/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



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

(54) Título: **NOVA COMPOSIÇÃO HIPERBÁRICA ESTÁVEL, COMPREENDENDO CLORIDATO DE PRILOCAÍNA, USO DA DITA NOVA COMPOSIÇÃO PARA ANESTESIA INTRATECAL E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA DITA COMPOSIÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 16/02/2006 IT MI2006A000282

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

(72) Inventor(es): Augusto Mitidieri, Elisabeth Donati

(74) Procurador(es): Claudio Szabas e Magnus Aspeby

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007051442 de 14/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/093617 de 23/08/2007

(57) Resumo: NOVA COMPOSIÇÃO HIPERBARICA ESTAVEL, COMPREENDENDO CLORIDRATO DE PRILOCAINA, USO DA DITA NOVA COMPOSIÇÃO PARA ANESTESIA INTRATECAL E METODO DE FABRICAÇÃO DA DITA COMPOSIÇÃO A presente invenção se refere a novas composições hiperbáricas de cloridrato de prilocaína, isentas de conservantes, idealizadas para uso como anestésico intratecal, caracterizadas pela alta estabilidade sob temperatura ambiente (15,°C-272C). A presente invenção também se refere a um método de fabricação das ditas composições.



**"NOVA COMPOSIÇÃO HIPERBÁRICA ESTÁVEL, COMPREENDENDO
CLORIDRATO DE PRILOCAÍNA, USO DA DITA NOVA COMPOSIÇÃO PARA
ANESTESIA INTRATECAL E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA DITA
COMPOSIÇÃO"**

5

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

10 Antecedentes Técnicos

Devido à corrente tendência na medicina - ditada pelas exigências dos Serviços Nacionais de Saúde e Companhias de Seguro Privado para limitar os custos de medicação - de realizar o maior número possível de operações sem o uso de anestesia geral e, portanto, sem hospitalização do paciente, existe um atual interesse em adicionalmente desenvolver técnicas de anestesia regional e local, ao invés de técnicas de anestesia geral. Devido aos recentes desenvolvimentos e ao comparativo progresso alcançado, as anestésias regionais e locais provam ser mais seguras que a anestesia geral, a qual, como consequência, é evitada, particularmente, em pacientes vulneráveis, como os pacientes mais idosos. Portanto, o problema não é apenas de custo a ser absorvido pela comunidade, mas, principalmente, é concernente com a melhoria de qualidade da terapia oferecida aos pacientes.

As chamadas anestésias regionais acima

mencionadas incluem, como regra geral, técnicas adequadas para administração de anestésicos locais na coluna e no nervo plexo dos membros superiores, assim como, na periferia dos nervos individuais. As técnicas de
5 administração na coluna podem ser divididas em injeção epidural e injeção intratecal (em que o narcótico é injetado dentro do chamado espaço subaracnóide), as quais são ambas adequadas para induzir por meio de uma injeção anestésica, almejada dentro de um espaço contido na coluna,
10 uma anestesia regional dos membros inferiores, mediante interrupção temporária da conexão nervosa entre os ditos membros e o cérebro. Embora a técnica intratecal seja mais invasiva que a técnica epidural (pelo fato de que a injeção é realizada em uma região mais profunda dentro da coluna),
15 a mesma tem a vantagem de precisar quantidades comparativamente pequenas do agente anestésico usado.

Um anestésico intratecal ideal para uso em cirurgia de paciente externo deve proporcionar um efeito imediato ou pelo menos rápido (portanto, tendo um breve
20 tempo de início), deve apresentar uma ação facilmente ajustável para uma duração prevista e deve exibir baixa neurotoxicidade, bem como, não apresentar efeitos colaterais.

Os anestésicos atualmente usados para aplicação
25 intratecal incluem lidocaína, procaína e bupivacaína, este último sendo usado em pequenas doses. Infelizmente, nenhum dos perfis farmacológicos dessas substâncias podem ser

considerados ideais. Por exemplo, informações sobre permanente danos neurológicos tem levado a dúvidas que sugerem a neurotoxicidade potencial da lidocaína (1-3). Por outro lado, a procaína pode alcançar uma inadequada taxa, 5 tão alta quanto 17% (4). Embora a bupivacaína seja eficiente, a mesma pode realmente induzir bloqueios, cuja duração, em alguns casos, é de difícil previsão, apesar das doses administradas serem baixas.

Portanto, parece que nenhum dos anestésicos 10 atualmente usados para aplicação intratecal, nas formulações atualmente autorizadas, satisfaz totalmente a todos os critérios que caracterizam uma preparação ideal. Portanto, permanece a necessidade de se prover adicionais e aperfeiçoadas composições para administração intratecal.

15 Isso é decorrente do fato de que uma formulação hiperbárica de prilocaína autorizada para uso intratecal não existe atualmente.

Isto nem sempre é o caso em que uma solução hiperbárica de prilocaína a 5% (engrossada com glicose), 20 usada para disponibilidade nos mercados da Inglaterra e França, é idealizada para esse uso. Essa preparação realmente apresenta problemas de estabilidade no decorrer do tempo e foi retirada de venda pelo fato de que tal problema nunca foi resolvido. Devido às óbvias vantagens 25 desse princípio ativo, outras formulações de prilocaína isentas de glicose permanecem disponíveis, as quais são também destinadas para outros usos.

Portanto, em vista do acima mencionado, existe o problema de se proporcionar uma preparação estável de prilocaína hiperbárica para uso intratecal, bem como, um processo para sua preparação.

5 Resumo da Invenção

Com o objetivo de solucionar os problemas acima mencionados, os presentes inventores descobriram, agora, de forma surpreendente, novas composições farmacêuticas compreendendo cloridrato de prilocaína e glicose em uma
10 solução hiperbárica, caracterizadas pelo fato de apresentarem uma vida de prateleira sob a temperatura ambiente de pelo menos 5 anos, cujo teor de 2-metilanilina, durante todo o período de vida em prateleira, é menor que 0,10% em relação à quantidade de cloridrato de prilocaína
15 contida. As novas composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, são particularmente adequadas para administração intratecal.

Os inventores do presente Pedido de Patente também descobriram um método de obtenção de uma composição
20 farmacêutica, conforme anteriormente mencionado, compreendendo as seguintes etapas:

- misturar água de injeção, cloridrato de prilocaína e glicose anidra nas necessárias quantidades, em uma atmosfera de gás inerte, de modo a proporcionar uma solução
25 medicinal sob gás inerte;
- opcionalmente, adicionar NaOH à solução medicinal, de modo a estabilizar o pH entre 5,0 e 6,0;

- filtrar a solução medicinal através de um filtro estéril (0,22 µm);
- distribuir a solução medicinal filtrada em frascos, sob uma atmosfera de gás inerte;
- 5 - esterilizar a solução medicinal em frascos lacrados, sob gás inerte e temperatura de pelo menos 121°C, durante pelo menos 15 minutos, de modo a proporcionar uma solução medicinal esterilizada.

Descrição Detalhada da Invenção

10 A prilocaína ou N-(2-metilfenil)-o-propilamino)-propanamida (CAS 1786-81-8) na sua forma de sal de adição de cloridrato (Prilocaína HCl), é uma substância narcótica há muito tempo conhecida, já introduzida em tratamentos clínicos desde os anos 60. A prilocaína (HCl) na sua forma

15 racêmica (atualmente comercializada como Xylonest® e Citanest® pela AstraZeneca, em diversas variantes com ou sem agentes conservantes e com ou sem pequenas quantidades de adrenalina) é hoje em dia somente usada em anestesia regional intravenosa (IVRA), em concentrações de 0,5% e

20 1,0% e, também, para anestesia epidural em concentrações de 1,0% e 2,0%. Dentro do escopo dos métodos de administração acima mencionados, a prilocaína é amplamente valiosa devido a sua baixa toxicidade sistêmica, devido ao fato de que a prilocaína (ao contrário da lidocaína, por exemplo, um

25 anestésico bastante similar em termos de início e duração do bloqueio do nervo) é uma amina secundária - uma peculiaridade que facilita a metabolização. Dentro do

escopo de uso epidural, a prilocaína é, conseqüentemente, bem estabelecida, sendo somente não recomendada para anestesia obstétrica em doses acima de 600 mg, uma quantidade que é considerada como sendo ligada ao risco de
5 formação de metemoglobina.

Entretanto, com relação à administração intratecal, a prilocaína hiperbárica (isto é, cuja densidade foi aumentada pela adição de glicose) não é atualmente autorizada em nenhum país no mundo devido a esse
10 tipo específico de administração e, portanto, não existem formulações atualmente no mercado adequadas para tal finalidade.

Conforme anteriormente mencionado, embora uma formulação hiperbárica de prilocaína (Citanest® 5%, de alto
15 teor) para uso intratecal tenha sido, de fato, testada nos anos 70 (5, 6), o produto foi depois retirado do mercado em 1978 devido a problemas de estabilidade e, aparentemente, também, perda de eficácia, ocorridas nas preparações daquele tempo. Embora a retirada tenha sido criticada por
20 alguns especialistas no campo técnico, as investigações conduzidas naquela época não levaram a uma solução dos problemas (7, 8). Numa tentativa de superar as dificuldades acima mencionadas, entre outras coisas, correlacionadas à ocorrência de anestesia insuficientemente profunda, foram
25 realizados experimentos na França nos anos 80 (9, 10, 11), com mistura de prilocaína e morfina, principalmente, com o objetivo de aumentar a profundidade da anestesia

resultante. Entretanto, apesar do progresso obtido, as ditas preparações não foram introduzidas comercialmente. O mesmo se aplica às preparações hiperbáricas de prilocaína a 0,5%, examinadas na França no final dos anos 80 (12), as
5 quais, através de estudos comparativos, foram mostradas como sendo mensuravelmente inferiores à bupivacaína, em termos de inadequada provável percentagem.

Diante do acima exposto e, particularmente, em vista dos inconvenientes das formulações conhecidas, o uso
10 intratecal de cloridrato de prilocaína em solução hiperbárica como medicação padrão não foi mais considerado factível após os eventos de 1978, o que levou ao desaparecimento do produto comercial. Apesar disso, o interesse no uso do princípio ativo no campo intratecal
15 sempre permaneceu bastante alto, conforme indicado por numerosos estudos clínicos nas últimas décadas, normalmente, conduzidos na ausência de produtos comerciais, tanto com formulações preparadas "ad hoc", como com formulações não-autorizadas. Isto é também confirmado em
20 recentes trabalhos (13, 14, 15, 16, 17), os quais, agora, parecem ter trazido à luz o fato de que a lidocaína, uma substância amplamente usada no campo intratecal, tende a causar dor nos membros inferiores (os chamados sintomas neurológicos transitórios ou TNS) em um grau
25 consideravelmente maior que a prilocaína.

Portanto, parece que a necessidade de desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas estáveis

de prilocaína hiperbárica, adequada para administração intratecal, sentida já há algum tempo, pelo fato do problema não solucionado, decorrente da retirada de mercado do Citanest® 5%, de alto teor.

5 Portanto, o presente Pedido de Patente é focado no problema de superar os inconvenientes acima mencionados. Os inventores do presente Pedido de Patente descobriram, agora, de forma surpreendente, que os problemas da técnica conhecidos, conforme previamente descritos, podem ser
10 superados pela provisão de uma nova composição farmacêutica que compreende cloridrato de prilocaína e glicose em uma solução hiperbárica, em água de injeção, caracterizada por apresentar um tempo de prateleira sob temperatura ambiente de pelo menos 5 anos. A nova composição hiperbárica
15 descoberta pelos inventores do presente Pedido de Patente é, conseqüentemente, considerada estável, sendo usada como uma solução injetável para anestesia intratecal, superando os problemas associados aoc as formulações antigas, por exemplo, a formação de contaminantes coloridos, mesmo
20 depois de diversos anos de armazenamento, sem tomar cuidados particulares (tais como, a temperatura ambiente, frascos transparentes). O termo "temperatura ambiente" para fins do presente Pedido de Patente, significa uma temperatura entre 15°C e 27°C, preferivelmente, $25 \pm 2^\circ\text{C}$. A
25 nova composição hiperbárica estável aqui descrita, preferivelmente, não apresenta estabilizadores ou conservantes e pode compreender de 0,5% a 6% de cloridrato

de prilocaína. Preferivelmente, a nova composição hiperbárica estável compreende de 1% a 3% (peso/volume) de cloridrato de prilocaína, mais ainda preferivelmente, de 1,8% a 2,2% de cloridrato de prilocaína. Particularmente
5 preferida é uma nova composição hiperbárica estável compreendendo 2% (peso/volume) de cloridrato de prilocaína.

O teor de 2-metilanilina das novas composições hiperbáricas estáveis da presente invenção é inferior a 0,10%, preferivelmente, inferior a 0,06%, em relação à
10 quantidade de cloridrato de prilocaína contido na nova composição, durante toda a duração de vida de prateleira (pelo menos 5 anos), sob a temperatura ambiente. Nos primeiros dois anos, o teor de 2-metilanilina foi encontrado como sendo realmente inferior a 0,0008%, em
15 relação à quantidade de cloridrato de prilocaína contido na nova composição. Além disso, durante toda a duração de vida de prateleira (pelo menos 5 anos), sob a temperatura ambiente, não foi observada a formação de contaminantes coloridos, como foi o caso ocorrido com as preparações
20 retiradas do mercado há praticamente 30 anos atrás. Isso também é verdadeiro na ausência de cuidados particulares, isto é, provisão de novas composições hiperbáricas estáveis em frascos não escurecidos (transparentes).

Preferivelmente, os componentes da presente
25 invenção são balanceados para cair dentro dos parâmetros acima mencionados, até que seja obtida uma osmolaridade entre 490 e 540 mOsm/kg.

Em conformidade com outra modalidade particularmente preferida, os componentes da composição da presente invenção são balanceados para cair dentro dos parâmetros acima mencionados, até que seja alcançada uma
5 densidade relativa entre 1,021 e 1,031, sob a temperatura de 37°C.

Preferivelmente, a nova composição farmacêutica proporcionada pelos inventores da presente invenção é produzida em conformidade com um novo método estabelecido
10 pelos referidos inventores, compreendendo as seguintes etapas:

- misturar água de injeção, cloridrato de prilocaína e glicose anidra nas necessárias quantidades, em uma atmosfera de gás inerte, de modo a proporcionar uma solução
15 medicinal sob gás inerte;
- opcionalmente, adicionar NaOH à solução medicinal, de modo a estabilizar o pH entre 5,0 e 6,0;
- filtrar a solução medicinal através de um filtro estéril (0,22 μm);
- 20 - distribuir a solução medicinal filtrada em frascos, sob uma atmosfera de gás inerte;
- esterilizar a solução medicinal em frascos lacrados, sob gás inerte e temperatura de pelo menos 121°C, durante pelo menos 15 minutos, de modo a proporcionar uma solução
25 medicinal esterilizada.

Preferivelmente, no novo método acima mencionado, nitrogênio e gases raros são usados como gases inertes.

É importante observar que a solução em frascos obtida pelo método acima mencionado, é capaz de suportar uma dupla esterilização com calor, com dois ciclos à temperatura de 121°C por 15 minutos (F_015), uma condição
5 considerada como "super-eliminadora" de microorganismos, sem que o teor de 2-metilanolina exceda a 0,10% em relação à quantidade de cloridrato de prilocaína contido na solução. Essa capacidade torna o produto particularmente seguro, mesmo do ponto de vista microbiológico, mantendo
10 excelente estabilidade que é alcançada no curso do tempo.

Parte Experimental

O tempo de vida de prateleira das novas composições hiperbáricas em conformidade com a presente
15 invenção, obtidas pelo método aqui descrito, foi determinado como segue: em particular, para os testes seguintes relativos aos lotes 26102, 26103 e 26104, foi usada uma solução consistindo de 2% (peso/volume) de cloridrato de prilocaína e 6% (peso/volume) de glicose
20 anidra em água de injeção, sem conservantes e/ou estabilizantes, na qual foi adicionado NaOH, inicialmente, em pequenas quantidades, para balancear o pH para a obtenção da faixa inicialmente pretendida. A osmolaridade das novas composições hiperbáricas aqui testadas se situou
25 entre 490 e 540 mOsm/kg.

Especificações do Produto de Prilocaína Hiperbárica a 2%,
em Frascos de 5 mL

No.	Teste	Método	Especificação na t=0	Especificação ao final da vida de prateleira
1	Cor e transparência	Eur. Ph.	Transparente e sem cor	Transparente e sem cor
2	Titulação da prilocaína	Método HPLC cf. monografia Eur. Ph. "Cloridrato Prilocaína"	95,0-105,0%	95,0-105,0%
3	Titulação de 2-metilnilina	Método HPLC baseado no Método de Determinação de o-Toluidina, conforme monografia Eur. Ph. "Cloridrato Prilocaína"	≤ 0,10% relativo ao teor de prilocaína	≤ 0,10% relativo ao teor de prilocaína
4	Titulação de glicose	Método Espectrofotométrico, cf. "Swiss Manual of Foodstuffs"	95,0-105,0%	95,0-105,0%
5	pH da Solução	Eur. Ph.	5,0-6,0	4,0-6,0
6	Esterilidade	Eur. Ph.	Estéril	Estéril
7		Eur. Ph.	< 0,25 IU/mL	< 0,25 IU/mL

Produto: Injeção de Prilocaína HCl Hiperbárica 2%, Frascos de 5 mL	Data de Fabricação: 31 de Março de 1999
Número do Lote: 26104	Tamanho do Lote: Industrial
Condições de Armazenamento: 25°C ± 2°C	Embalagem: Frascos transparentes de 5 mL, Tipo I

Teste	Especificação	Tempo (meses)												
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60			
Aspecto da solução	Transparência e Incolor	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada
pH	4,0-6,0	5,3	5,3	5,3	n.d.	5,3	5,3	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	4,7	4,7
Titulação Prilocaína HCl (%)	95,0-105,0	99,8	98,5	100,5	98,0	99,4	101,8	98,0	100,3	100,0	100,0	100,0	99,5	99,5
Titulação Glicose (%)	95,0-105,0	99,8	101,0	99,8	99,8	100,3	100,7	100,1	100,9	102,0	101,0	101,0	101,0	101,0
2-metilaminilina (%)	≤ 0,10	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	0,059%	0,03%	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)	<0,0008%; (<0,162 µg/mL)
Esterilidade	Estéril	Estéril	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Estéril
Teste LAL	<0,25 IU/mL	<0,25 IU/mL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<0,25 IU/mL

(0,162 µg/mL corresponde à detecção limite para 2-metilaminilina). O Teste LAL e de Esterilidade são repetidos somente no final do tempo de prateleira (60 meses).

A partir dos resultados acima mencionados, pode ser deduzido que o tempo de vida de prateleira das novas composições hiperbáricas de cloridrato de prilocaína é de pelo menos 5 anos, uma vez que durante todo o período de observação, o limite de 2-metilanilina de 0,10% em relação ao teor de cloridrato de prilocaína, um limite que é considerado inaceitável em preparações de prilocaína, de acordo com a European Pharmacopeia (versão 5.0, Monografia 1363), nunca foi alcançado. Em particular, 0,060% de 2-metilanilina em relação ao teor de cloridrato de prilocaína, nunca são excedidos durante todo o período de 5 anos. Pode, também, ser observado que os primeiros dois anos, 2-metilanilina não é analiticamente detectável, isto é, a quantidade de 2-metilanilina possivelmente contida nos frascos testados conforme acima, permaneceria sob o limite de 0,0008% de 2-,etilamilina, em relação ao teor de cloridrato de prilocaína (um limite que corresponde a 0,162 µg/mL de 2-metilanilina em escala absoluta).

No presente contexto, é também importante observar que as soluções finalmente esterilizadas provaram ser perfeitamente transparentes e incolores durante todo o período de vida de prateleira (5 anos), isto é, sem a mínima formação de precipitados e/ou desenvolvimento de coloração.

Resultados similares foram obtidos com os outros lotes 26102 e 26103, testados sob condições idênticas às especificadas acima.

Portanto, foi demonstrado como as novas soluções hiperbáricas estáveis aqui descritas solucionam o problema

técnico identificado.

Literatura Citada no Presente Documento

- 1) Rigler M.L., Drasner K., Krejcie T.C., e outros, *Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia*; *Aesth. Analg.*, 1991; 72:275-81.
- 2) Drasner K., Rigler M.L., *Repeat injection after a "failed spinal"; At times, a potentially unsafe practice*; *Anesthesiology*, 1991; 75:713-4.
- 10 3) Gerancher J.C., *Cauda equina syndrome following a single spinal administration of 5% hyperbaric lidocaine through a 25-gauge Whitacre needle*; *Anesthesiology*, 1997; 87:687-9.
- 4) Hodgson P.S., Liu S.S., Batra M.S. e outros; *Procaine compared with lidocaine for incidence of transient*
- 15 *neurologic symptoms*; *Reg. Anesth, Pain Med.*, 2000; 25:218-22.
- 5) Crankshaw T.P., *Citanest® (Prilocaine) inspinal analgesia*; *Acta anaesth. Scandinav.*, 1965, Suppl. XVI, 287-290.
- 20 6) Fisher A., Bryce-Smith R., *Spinal analgesic agents; A comparison of cinchocaine, lignocaine and prilocaine*; *Anaesthesia*, Volume 26, No. 3, 1971.
- 7) Hillmann K.M., *Spinal prilocaine*; *Anaesthesia*; 33:68-9, 1978.
- 25 8) Robertson D.H., *Spinal prilocaine*; *Anaesthesia*; 33:647-8, 1978.
- 9) Gleizal B. e outros, *Effects of increased doses of adrenaline on the duration of spinal anaesthesia with*

- prilocaine*; Ann. Fr. Anesth. Reanim., 8: Suppl. R 165, 1989.
- 10) Tauzin-Fin P., e outros, *Combination phetidine-prilocaine in spinal anesthesia; Clinical and pharmacokinetic aspects*; Ann. Fr. Anesth. Reanim., 8: 5 Suppl. R 148, 1989.
- 11) Mora C., Dupuls J.L. e Feiss P., *Spinal anesthesia and morphine analgesia in prostatic surgery*; Cah. Anaesthesiology, 33:25-7, 1985.
- 10 12) Brun-Buisson V., e outros, *Failure of spinal anesthesia; Evaluation of the practice at a University Hospital*; Ann. Fr. Anesth. Reanim., 7:383-6, 1988.
- 13) König W., Ruzizic D., *Absence of transient radicular irritation after 5000 spinal anesthetics with prilocaine*; 15 Anesthesia, 52:182-3, 1997.
- 14) Hampl K.F., e outros, *Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: A lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine*.
- 15) De Weert K., e outros, *The incidence os transient neurological symptoms after spinal anesthesia with lidocaine compared to prilocaine*; Anaesthesia 55:1003-24, 2000.
- 20 16) Ostgaard e outros, *A randomized study of lidocaine and prilocaine for spinal anaesthesia*; Acta Anaesthesiology Scand., 44:436-450, 2000.
- 25 17) Eberhardt e outros, *Transiente neurologische Symptome nach Spinalanästhesie*; Anesthesist, 51:539-46, 2002.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, compreendendo cloridrato de prilocaína e glicose em uma solução 5 hiperbárica de água de injeção, dita composição exibindo um tempo de vida de prateleira sob a temperatura ambiente de pelo menos 5 anos, cujo teor de 2-metilanilina durante todo o período do tempo de vida de prateleira é inferior a 0,10% em relação à quantidade contida de cloridrato de 10 prilocaína, **caracterizada** pelo fato de que o teor de cloridrato de prilocaína é de 1,8% a 2,2% (peso/volume), o teor de glicose, expresso como glicose anidra, de 5,4% a 6,6% (peso/volume) e a osmolaridade se situa na faixa de 490 a 540 mOsm/kg.

15 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição é isenta de estabilizadores e/ou conservantes.

3. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o 20 teor de cloridrato de prilocaína é de 2% (peso/volume).

4. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1-3, **caracterizada** pelo fato de que o teor de 2-metilanilina durante toda a duração do tempo de vida de prateleira é inferior a 0,060% em relação 25 à quantidade contida de cloridrato de prilocaína.

5. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1-4, **caracterizada** pelo fato de apresentar uma densidade relativa à temperatura de 37°C

entre 1,0210 e 1,0310.

6. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1-5, **caracterizada** pelo fato de apresentar um pH entre 5,0 e 6,0.

5 7. Uso de uma composição de acordo com quaisquer das reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso se destina à fabricação de um medicamento para anestesia intratecal.

8. Solução injetável para anestesia intratecal,
10 **caracterizada** pelo fato de consistir de uma composição de acordo com quaisquer das reivindicações 1-6.

9. Frasco de vidro transparente ou escuro, **caracterizado** pelo fato de conter a solução reivindicada na reivindicação 8.

15 10. Método de obtenção de uma composição farmacêutica, conforme reivindicada em quaisquer das reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

- misturar água de injeção, cloridrato de prilocaína e
20 glicose anidra nas necessárias quantidades, em uma atmosfera de gás inerte, de modo a proporcionar uma solução medicinal sob gás inerte;
- opcionalmente, adicionar NaOH à solução medicinal, de modo a estabilizar o pH entre 5,0 e 6,0;
- 25 - filtrar a solução medicinal através de um filtro estéril (0,22 μm);
- distribuir a solução medicinal filtrada em frascos, sob uma atmosfera de gás inerte;

- esterilizar a solução medicinal em frascos lacrados, sob gás inerte e temperatura de pelo menos 121°C, durante pelo menos 15 minutos, de modo a proporcionar uma solução medicinal esterilizada.

5 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a solução medicinal obtida após a última etapa é submetida a um segundo ciclo de esterilização, sob temperatura de pelo menos 121°C, durante, pelo menos, 15 minutos.

10 12. Método, de acordo com as reivindicações 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que a distribuição se faz em frascos de 5 mL.

15 13. Método, de acordo com as reivindicações 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que os frascos obtidos na última etapa são esterilizados a vapor.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que os frascos são de vidro escuro para proteger os teores da solução contra a luz ou são de vidro transparente.

RESUMO**"NOVA COMPOSIÇÃO HIPERBÁRICA ESTÁVEL, COMPREENDENDO
CLORIDRATO DE PRILOCAÍNA, USO DA DITA NOVA COMPOSIÇÃO PARA
ANESTESIA INTRATECAL E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA DITA
5 COMPOSIÇÃO"**

A presente invenção se refere a novas composições hiperbáricas de cloridrato de prilocaína, isentas de conservantes, idealizadas para uso como anestésico
10 intratecal, caracterizadas pela alta estabilidade sob temperatura ambiente (15°C-27°C). A presente invenção também se refere a um método de fabricação das ditas composições.