



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 378**

51 Int. Cl.:
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **96926140 .3**
96 Fecha de presentación : **26.07.1996**
97 Número de publicación de la solicitud: **0857047**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.1998**

54 Título: **Formulación que comprende una mezcla eutéctica de tetracaína y lidocaína.**

30 Prioridad: **28.07.1995 US 508463**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **ZARS, Inc.**
1428 Circle Way
Salt Lake City, Utah 84103, US
ZARS PHARMA, Inc.

72 Inventor/es: **Zhang, Jie y**
Zhang, Hao

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 357 378 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

Campo técnico. La presente invención se refiere a formulaciones novedosas de agentes farmacéuticamente activos y más particularmente a formulaciones para obtener anestesia de la piel no invasiva rápida, intensificada y menos variable antes de procedimientos médicos dolorosos, tales como inyecciones, canulaciones, injertos de piel, biopsias, cirugías menores superficiales, y similares.

Técnica anterior. La administración dérmica, tópica, de fármacos se conoce desde hace tiempo en la práctica de la medicina. (Para los fines de esta solicitud, los términos "dérmico" y "piel" se refieren a mucosa y piel humana a través de o en la que se suministran los agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes farmacéuticamente activos incluyen fármacos dirigidos de manera tópica, regional o sistémica). A principios de la década de 1970, comenzaron a expedirse patentes que se referían a sistemas de suministro de fármacos transdérmicos avanzados. Estos dispositivos estaban diseñados para contener uno o más fármacos y se adherían al usuario de manera que el/los fármaco(s) entraba(n) en contacto con la piel del usuario para la absorción de dicho(s) fármacos(s).

A principios de la década de 1980, se desarrollaron sistemas más avanzados, tales como la patente estadounidense n.º 4.286.592 expedida el 1 de septiembre de 1981 a Chandrasekaran. Esta patente muestra un vendaje para administrar fármacos en la piel de un usuario que consiste en una capa de refuerzo impermeable, una capa de depósito de fármaco compuesta por un fármaco y un vehículo, y una capa adhesiva de contacto mediante la cual el vendaje se adhiere a la piel.

Se sabe que la temperatura elevada puede aumentar la absorción de fármacos a través de la piel. Por tanto, es concebible que la temperatura variable de la piel pueda provocar una absorción variable de los fármacos en los sistemas de suministro de fármacos dérmicos, fenómeno que podría provocar perfiles clínicos variables, tales como un tiempo de comienzo variable. Hasta la fecha, la minimización de la variabilidad en la absorción de fármacos en la piel se ha logrado principalmente mediante el uso de membranas limitadoras de la velocidad, y ninguna técnica anterior conocida ha intentado minimizar la variabilidad de la absorción dérmica de fármacos mediante la regulación de la temperatura de la piel. La patente estadounidense n.º 4.898.592 expedida el 6 de febrero de 1990 a Latzke et al. se refiere a un dispositivo para la aplicación de principios activos calentados que pueden absorberse de manera transdérmica que incluye un vehículo impregnado con un principio activo que puede absorberse de manera transdérmica y un soporte. El soporte es un material laminado constituido por una o más capas poliméricas e incluye opcionalmente un elemento termoconductor. Este elemento termoconductor se usa para la distribución del calor corporal del paciente de manera que se intensifica la absorción del principio activo. Sin embargo, este dispositivo no tiene ningún elemento o función generador de calor. Por tanto, el uso de este elemento termoconductor para distribuir el calor corporal no es un método eficaz o fiable para intensificar la absorción transdérmica mediante calentamiento dado que la cantidad de calor corporal producido por un paciente puede variar dependiendo de la temperatura del aire ambiente y las condiciones físicas del paciente.

La patente estadounidense n.º 4.747.841, expedida el 31 de mayo de 1988 a Kuratomi et al., da a conocer un método y aparato para la moxibustión que usa un elemento generador de calor para calentar y vaporizar "moxa" para el tratamiento de la piel de un paciente sin dejar cicatrices de quemaduras. Además, el centro de atención en esta patente es lograr la estimulación térmica del cuerpo y no aumentar la permeabilidad de la piel. Esta enseñanza de la estimulación térmica del cuerpo es contraria a la presente invención, en la que debe minimizarse la estimulación del cuerpo, particularmente con pacientes pediátricos. Finalmente, la referencia se aparta de la enseñanza del calentamiento de la piel a menor temperatura puesto que no utiliza completamente los componentes de moxa.

La patente estadounidense n.º 4.230.105, expedida el 28 de octubre de 1980 a Harwood, da a conocer un vendaje con un fármaco y una sustancia generadora de calor, preferiblemente entremezclados, para mejorar la velocidad de absorción del fármaco por la piel de un usuario. También se dan a conocer capas de fármaco y de sustancia generadora de calor separadas. Debe aplicarse agua al vendaje para activar la sustancia de calentamiento. Además, el procedimiento de hidratación dado a conocer en esta patente produce mucha menos energía por unidad de masa que el medio generador de calor de la presente invención. También genera la mayor parte de su calor en un tiempo relativamente corto (en comparación con el medio empleado en la presente invención) y por tanto no puede proporcionar calor estable para una duración prolongada. Tampoco puede regular la temperatura de la piel en un intervalo deseado para una duración prolongada. Una vez activado, no puede controlarse la temperatura de calentamiento.

La patente estadounidense n.º 4.685.911, expedida el 11 de agosto de 1987 a Konno et al., da a conocer un parche dérmico que incluye un componente de fármaco, y un elemento de calentamiento opcional para fundir la formulación que contiene fármaco si la temperatura corporal es inadecuada para hacerlo. El elemento de calentamiento no es sustancialmente coextensivo con el depósito de fármaco, siendo el último bastante espeso y por tanto no es susceptible de un comienzo uniforme y rápido del calentamiento.

Es deseable anestesiar de manera no invasiva la piel antes de algunos procedimientos médicos dolorosos, tales como inyecciones, canulaciones, injertos de piel, biopsias, cirugías superficiales menores, y similares. Para

5 estos fines se usa ampliamente EMLA™ (Eutectic Mixture of Local Anesthetics, (mezcla eutéctica de anestésicos locales)), una formulación de lidocaína-prilocaina producida por Astra. Generalmente, se aplica como crema, entonces se cubre con un vendaje de plástico (sistema crema-más-cubierta). El tiempo de comienzo de EMLA (en esta solicitud, la expresión "tiempo de comienzo" se define como el tiempo entre el inicio de la administración del sistema de suministro de fármacos y el comienzo del efecto clínico deseado) en la mayoría de los casos oscila desde aproximadamente 45 minutos hasta 90 minutos, o incluso más, dependiendo del individuo y de la posición y el estado de la piel. Este tiempo de comienzo largo y bastante variable puede provocar una espera prolongada y difícil de predecir por parte de los pacientes, los médicos y las enfermeras en muchas situaciones.

10 El tiempo de comienzo largo y altamente variable de EMLA se debe probablemente a los dos agentes anestésicos locales (lidocaína y prilocaína) usados, así como a la falta de calentamiento y control de la temperatura de la piel. Se cree que la tetracaína es significativamente mejor que la lidocaína en la producción de la anestesia de la piel de profundidad total, pero está sujeta a degradación hidrolítica significativa.

Se comentó una mezcla eutéctica de tetracaína/lidocaína en la patente estadounidense 4.529.601 (la "patente '601") expedida el 16 de julio de 1985, pero no se reivindicó.

15 McCafferty et al. en sus publicaciones y patentes [PCT/GB88/00416; GB2163956; Br. J. Anaesth. 60:64 (1988); 61:589 (1988), 62:17(1989), 71:370 (1993)] mencionaron varios sistemas y formulaciones para la anestesia de la piel no invasiva, y comentaron las ventajas de un sistema de parche sobre un sistema de crema-más-cubierta. Declararon que una preparación eficaz debe contener la concentración mínima de anestésico local acorde con la producción del efecto clínico deseado, y que los tiempos de comienzo no puedan reducirse más mediante el aumento de las concentraciones de anestésico local en sus formulaciones tras pasar determinada concentración.

20 Además, ninguno de los sistemas de la técnica anterior para la anestesia de la piel no invasiva tiene un elemento o mecanismo para regular y aumentar la temperatura de la piel. La temperatura de la piel baja y no controlada puede conducir a un tiempo de comienzo lento y ampliamente variable del efecto anestésico. Esto se debe a que las permeabilidades de la piel de fármacos se ven generalmente influenciadas en gran medida por la temperatura de la piel que se ve afectada por la temperatura ambiente y el estado físico del usuario, y por tanto puede ser bastante variable si no se controla.

25 Por tanto, sería ventajoso desarrollar un aparato y un método que logren permeación dérmica más rápida, intensificada y menos variable de agentes farmacéuticos a través de los medios de calentamiento de la piel y de regulación de la temperatura de la piel, y que, más específicamente cuando se usan con anestésicos, dan como resultado tiempos de comienzo más cortos, logran menor variación en los tiempos de comienzo mediante el calentamiento rápido de la temperatura de la piel hasta un intervalo estrecho deseado y mantener la temperatura en este intervalo durante un periodo de tiempo deseable. También sería ventajoso desarrollar una formulación de producto novedosa que mejore significativamente la vida útil de un producto que contiene un agente(s) farmacéuticamente activo(s) que está(n) sujeto(s) a degradación hidrolítica.

35 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona algunas ventajas importantes sobre las formulaciones farmacéuticamente activas de la técnica anterior. Ofrece una formulación novedosa que tiene importantes ventajas sobre las formulaciones de la técnica anterior para la anestesia de la piel no invasiva.

40 La presente invención proporciona formulaciones novedosas para lograr el efecto terapéutico mejorado mediante la absorción dérmica de agentes farmacéuticamente activos. También ofrece un método para aumentar la estabilidad química relativa de determinado(s) componente(s) químicamente inestable(s) en las formulaciones.

45 La presente invención incluye una formulación anestésica novedosa tal como se reivindica. La formulación anestésica es una formulación en emulsión, preferiblemente una emulsión gelificada. Una formulación preferida del anestésico es una emulsión gelificada con una fase oleosa que es una mezcla eutéctica de anestésicos locales (base de tetracaína y base de lidocaína en la formulación preferida) y una fase acuosa que es agua con un agente(s) gelificante(s) y/o un agente(s) espesante(s), y opcionalmente un agente(s) regulador(es) de pH, y/o agente(s) colorante(s). La emulsión gelificada puede permanecer como gel, ablandarse, o fundirse por el calor corporal o por calentamiento externo, dependiendo del/de los agente(s) gelificante(s) y/o agente(s) espesante(s) usado(s).

50 En comparación con EMLA, el único producto usado ampliamente conocido con aplicaciones similares, la invención reivindicada en este momento proporcionará un tiempo de comienzo anestésico más corto y menor variación en el tiempo de comienzo (véanse los ejemplos 1, 3 y 4 en el presente documento), y duración más larga del efecto (aproximadamente de 5 horas a 8 horas frente a 2 horas para EMLA).

55 Tal como se indicó anteriormente, también pueden incorporarse agentes colorantes a la formulación. El color dejado por la formulación sobre la piel puede indicar la zona de la piel tratada, y por tanto la zona que estará entumecida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Aunque la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que particularmente señalan y reivindican claramente lo que se considera la presente invención, los objetivos y las ventajas de esta invención pueden determinarse más fácilmente a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se lea junto con los dibujos adjuntos en los que:

la figura 1 en una vista lateral en planta en sección transversal de un dispositivo de referencia de administración farmacéutica con formulación farmacéuticamente activa cargada previamente;

la figura 2 es una vista lateral en planta en sección transversal de un dispositivo de referencia de administración farmacéutica que proporciona un depósito vacío que va llenarse con una formulación farmacéuticamente activa inmediatamente antes de su uso; y

la figura 3 es una vista lateral en planta en sección transversal de todavía un dispositivo de referencia de administración farmacéutica que omite un depósito y se coloca sobre un sistema de suministro de fármacos dérmico independiente que se aplica primero a la piel.

El dispositivo no es parte de la invención.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

La figura 1 es una vista lateral en planta en sección transversal del dispositivo 10 de administración farmacéutica. El dispositivo 10 tiene dos compartimentos principales: un depósito 12 de formulación de fármaco y una cámara 14 generadora de calor separados por una pared 16 no permeable. El depósito 12 de formulación de fármaco y la cámara 14 generadora de calor están formados en o soportados por un armazón o alojamiento 18, que puede ser circular, rectangular o de cualquier otra forma adecuada. El depósito 12 de formulación de fármaco aloja una cantidad predeterminada de una formulación que contiene agente(s) 20 farmacéuticamente activo(s). El depósito 12 y la cámara 14 son de manera preferible sustancialmente coextensivos para el calentamiento uniforme de la formulación 20 que contiene agentes.

La cámara 14 generadora de calor puede utilizar una variedad de medios conocidos para el calentamiento (eléctricos, químicos, etc.). Una cámara 14 generadora de calor preferida comprende un medio 28 generador de calor hecho de carbón, hierro, agua y/o sal, que se activa al contacto con el aire (oxígeno). Dicha cámara 14 de generación de calor preferida está tapada con una estructura 22 que tiene zona(s) 24 sustancialmente no permeable(s) al aire tal(es) como zona(s) formada(s) preferiblemente con buen material aislante térmico tal como cintas de espuma de células cerradas, y abertura(s) o zona(s) 26 que comprende(n) material con permeabilidad al aire deseada (es decir, membranas semipermeables microporosas). Es concebible que toda la estructura 22 pueda estar hecha de membrana semipermeable con permeabilidad al aire deseada. En ese caso, la superficie 22 no tiene aberturas ni zonas impermeables al aire. La permeación de aire (oxígeno) a través de la estructura 22 puede variarse para ajustar la temperatura y la duración del proceso de calentamiento.

Por tanto, es necesario almacenar todo el dispositivo 10 en un empaquetamiento, o envase, hermético al aire, o emplear una barrera extraíble (no mostrada) sobre la(s) membrana(s) semipermeable(s) o aberturas 26 para evitar la activación prematura del medio 28 generador de calor.

Antes de su uso, se extrae el dispositivo 10 del envase. Se activa el medio 28 generador de calor o, en la realización preferida, comienza a generarse calor a medida que el aire empieza a fluir en el mismo a través de al menos una abertura o al menos una zona de membrana 26 semipermeable de superficie 22. El usuario retira una capa de barrera inferior protectora (no mostrada) que cubre la cámara 12 de depósito de fármaco para exponer la formulación 20 que contiene agente(s) farmacéuticamente activo(s). Opcionalmente, el alojamiento 18 incluye una superficie 30 adhesiva a lo largo de su periferia que se expone simultáneamente con la retirada de la capa inferior protectora. Entonces se adhiere el dispositivo 10 a la zona 32 de la piel que va a tratarse, de manera que la formulación 20 que contienen agente(s) farmacéuticamente activo(s) sea adyacente a la zona 32 de la piel, u opcionalmente, la superficie 30 adhesiva se adhiera a la parte de la zona 32 de la piel para mantener el dispositivo 10 en su sitio sobre la zona 32 de la piel. Preferiblemente el alojamiento 18 está hecho de una espuma flexible que puede sustancialmente deformarse para conformar la superficie de la zona 32 de la piel, asegurando de ese modo un contacto formulación-piel íntimo y ayudando en la contención de la formulación 20 dentro de los límites del depósito 12 de formulación del fármaco, el alojamiento 18, y la zona 32 de la piel.

El dispositivo 10 también puede incluir medios 34 de espaciado o de separación entre la pared 16 no permeable y la zona 32 de la piel. Los medios 34 de espaciado o de separación pueden ser una rejilla, deflectores paralelos, círculos concéntricos, patillas, postes, una matriz 3D de tipo esponja, o cualquier otra configuración que pueda extenderse sobre o formar un puente entre la primera pared 16 no permeable y la zona 32 de la piel mientras que aún permite que la formulación 20 resida dentro del depósito 12 de formulación de fármaco delgado o dentro de la matriz 3D cuando se usa tal matriz. Los medios 34 de espaciado o de separación mantienen el espesor de la

formulación de fármaco en la zona 32 de la piel, y evitan que la formulación de fármaco se aparte de la zona 32 de la piel para mantener la zona de contacto superficial de diseño completa entre la formulación 20 y la zona 32 de la piel.

También es posible y preferible en algunos casos proporcionar una estructura de retención de la formulación dentro de o alrededor del depósito 12 de formulación de fármaco para contener una formulación 20 gelificada, solidificada o viscosa en el dispositivo 10 cuando se retira la capa inferior protectora para exponer la formulación 20. Tal estructura de retención puede comprender ganchos, lengüetas o aros fijados a la pared 16, y que pueden incorporarse a los medios 34 de espaciado o de separación. El alojamiento o armazón 18 puede estar formado con un reborde o una pestaña que se extiende hacia dentro o una pared lateral inclinada para incluir una formulación 20 gelificada, solidificada o viscosa en su periferia. Por claridad, en la figura 2 se ilustran diversas estructuras para el fin mencionado anteriormente, dado que ninguna formulación 20 se dispone en el depósito 12 de formulación de fármaco en esa figura de dibujo.

Por supuesto, se entiende que puede usarse el dispositivo 10 de administración farmacéutica para suministrar una multitud de fármacos, tales como (a modo de ejemplo y sin limitación) agentes antifúngicos (es decir, ciclopirox y otros), agentes antibióticos (es decir, mupirocina, eritromicina, y otros), agentes antisépticos (es decir, ácido benzoico, nitrofurazona, y otros), y antiinflamatorios (es decir, hidrocortisona, prednisona, y otros). Los fármacos puede ser agentes dirigidos de manera tópica, regional y sistémica (es decir, ketorolaco, indometacina y otros). Adicionalmente, también pueden incorporarse agentes potenciadores de la penetración. Sin embargo, un uso preferido es para el suministro de anestésicos tópicos. Una formulación preferida del/de los anestésico(s) en una emulsión gelificada siendo la fase oleosa una mezcla eutéctica de anestésicos locales (base de tetracaína y base de lidocaína en la formulación preferida) y siendo la fase acuosa agua con agente(s) gelificante(s), y/o agente(s) emulsionante(s), y, opcionalmente, agente(s) regulador(es) de pH, y/o agente(s) colorante(s). Cuando se incorpora un agente(s) colorante(s) en la formulación, el color dejado por la formulación puede indicar la zona de la piel tratada y por tanto la zona que estará entumecida.

Debe asumirse que los porcentajes (%) expresados en el presente documento indican el porcentaje en peso a menos que se indique lo contrario.

La emulsión gelificada puede permanecer como un gel o ablandarse o fundirse por el calor corporal o por el calentamiento externo, dependiendo del/de los agente(s) gelificante(s) y/o el/los agente(s) espesante(s) usado(s).

Los componentes y sus cantidades en una formulación a modo de ejemplo (no necesariamente la más óptima) típica son tal como siguen:

La fase oleosa (12% del peso de la formulación total):

- Mezcla eutéctica de tetracaína/lidocaína (1:1 P:P).

La fase acuosa (88% del peso de formulación total):

- 5% (peso) de carragenina (agente gelificante), 0,093% (peso) de NaOH (agente regulador de pH) en agua.

En comparación con porcentajes mucho menores, el porcentaje de la mezcla eutéctica de lidocaína y tetracaína usado en la formulación preferida no parece proporcionar un tiempo de comienzo más corto. Sin embargo, este enfoque novedoso, que se opone a las creencias y pensamientos preponderantes en esta técnica, permite que un mayor porcentaje de base de tetracaína, un producto químico sujeto a degradación hidrolítica cuando entra en contacto con agua, se “esconda” en la mezcla eutéctica en gotas de aceite y evite el contacto con el agua. Por tanto se mejora drásticamente la estabilidad química de toda la base de tetracaína en la formulación, lo que significa que se pierde un menor porcentaje de toda la tetracaína en la formulación con respecto a la degradación hidrolítica por unidad de tiempo (véanse las tabla 1-3, a continuación). Esta mejora de la estabilidad debe hacer la vida útil de la formulación lo suficientemente larga de modo que pueda usarse en productos farmacéuticos prácticos y comercialmente viables.

En la formulación pueden usarse también otros anestésicos en soluciones oleosas o mezclas eutécticas.

Preferiblemente, la formulación 20 que contiene agente(s) farmacéuticamente activo(s) (ya sean tales agentes anestésicos u otros agentes farmacéuticos) es un gel a temperaturas ambiente/de almacenamiento que o bien permanece como gel o bien se funde o se ablanda cuando se calienta hasta aproximadamente 30°C o superior, dependiendo del/de los agente(s) gelificante(s) y/o agente(s) espesante(s) usados. La formulación gelificada permite la fácil incorporación en un dispositivo de tipo parche que es más conveniente usar que el sistema crema-más-cubierta ampliamente usado en la actualidad en la industria. Las formulaciones que se ablandan o funden significativamente mediante calentamiento pueden ofrecer un contacto más íntimo con la piel. También pueden ofrecer una acción más sostenible y/o más rápida si la restricción del movimiento de la fase oleosa en las formulaciones tiene un impacto adverso significativo sobre la velocidad y/o sostenibilidad de la absorción del/de los fármaco(s) activos(s). El uso del medio 28 generador de calor en el dispositivo 10 de administración farmacéutica

lleva rápidamente la temperatura de la piel al intervalo estrecho deseado y la mantiene en este intervalo para una duración deseada que reduce significativamente la duración y la variabilidad de los tiempos de comienzo y aumenta el flujo de fármaco para los anestésicos así como para otros agentes farmacéuticos. El flujo puede definirse como la cantidad de fármaco a través de la piel por unidad de tiempo por unidad de área de liberación sostenida.

5 Existen dos mecanismos posibles para que un fármaco activo en una formulación en emulsión de aceite en agua pueda entrar en la piel: en primer lugar, las gotas de aceite entran en contacto con la piel y suministran el fármaco a la piel y en segundo lugar, el fármaco disuelto en la fase acuosa entra en contacto con y penetra en la piel. Es concebible que aunque ambos mecanismos pueden existir en una formulación dada, es probable que uno sea dominante sobre el otro y por tanto determine el tiempo de comienzo. Para las formulaciones en emulsión de la presente invención, en las que la fase oleosa es la mezcla eutéctica de anestésicos locales, la mayoría de los fármacos activos existe en la fase oleosa. Por tanto, se pensó que el primer mecanismo era dominante en las formulaciones de esta invención. En situaciones en las que el primer mecanismo es dominante, se creyó que era crucial que las gotas de aceite se movieran de manera relativamente libre en la formulación de manera que los fármacos puedan seguir entrando en contacto con la piel a medida que el/los fármaco(s) se absorbe(n) por la piel. Por tanto, se pensó que la gelificación de la matriz tenía un efecto adverso significativo en algunos casos porque un hidrogel es una estructura de cadenas de polímero tridimensional que contiene el disolvente, en la que el movimiento de partículas más grandes se impide más que el movimiento de unas más pequeñas (las gotas de aceite, incluso las pequeñas, son muchos órdenes de magnitud más grandes que las moléculas disueltas). Para utilizar las ventajas de tanto el gel como de las matrices de tipo crema suave, se consideró en la práctica de esta invención lo más ventajoso usar gel de fusión como la matriz de la presente invención. Sin embargo, se descubrió de manera sorprendente que se obtenía un tiempo de comienzo similar en los geles de tipo de fusión y los tipo de no fusión, lo que sugería que el tiempo de comienzo se determina mediante la absorción dérmica de fármacos (especialmente tetracaína) disueltos en la fase acuosa, aunque esto sea sólo una pequeña fracción del fármaco total en la formulación. Este descubrimiento sorprendente permitiría la gelificación de la formulación, que es casi necesaria en un parche, sin comprometer el tiempo de comienzo. Por supuesto, es posible que diferentes formulaciones tengan diferentes mecanismos dominantes.

Tal como se mencionó anteriormente, la formulación de la invención usa un alto porcentaje de mezcla eutéctica de anestésicos locales que aumenta significativamente la estabilidad química de el/los compuesto(s) anestésico(s) local(es) total(es) (tal como tetracaína) que está(n) sujeto(s) a hidrólisis en formulaciones que contienen agua.

McCafferty et al. señalaron que, en sus formulaciones de para anestesia de la piel no invasiva, el tiempo de comienzo de la anestesia no se redujo más con el aumento del porcentaje del compuesto anestésico local (tetracaína) tras determinados puntos. Los resultados experimentales para la presente invención sugieren que esto es cierto para la formulación preferida en esta invención. Se observó que las formulaciones que contenían aproximadamente el 6% y el 12% (peso) de mezcla eutéctica de base de lidocaína y base de tetracaína 1:1 proporcionaban aproximadamente el mismo tiempo de comienzo de la anestesia. Así, dado el conocimiento de la relación del tiempo de comienzo frente a la concentración y las desventajas asociadas con la alta concentración de fármaco activo, un experto en la técnica no elegiría usar una concentración de anestésicos locales superior a esta concentración necesaria. Sin embargo, los resultados experimentales de los inventores en el presente documento muestran que el uso de mayores concentraciones de mezcla eutéctica reduciría significativamente la velocidad de degradación total del/de los compuesto(s) susceptible(s) de hidrólisis que es un componente de la mezcla eutéctica, y por tanto, prolongaría la vida útil de la formulación.

Lo siguiente es el análisis usando una formulación en emulsión, cuya fase oleosa es la mezcla eutéctica de lidocaína y tetracaína (compuesto susceptible de hidrólisis). El compuesto susceptible de hidrólisis en tales emulsiones de aceite en agua existe tanto en la fase oleosa (en las gotas de aceite) como en la fase acuosa (disuelto). Sólo los compuestos susceptibles de hidrólisis en la fase acuosa y en la superficie de las gotas de aceite pueden experimentar degradación hidrolítica, porque ninguna reacción de este tipo puede tener lugar sin agua (puede haber cantidad traza de agua dentro de la gota de aceite que pueda provocar degradación hidrolítica dentro de la gota de aceite, pero el efecto debe ser minúsculo). La cantidad máxima del compuesto susceptible de hidrólisis que puede existir en una fase acuosa dada se ve limitada por su solubilidad acuosa, que es bastante baja para bases de lidocaína y tetracaína. Por tanto, tras un determinado punto, el aumento del porcentaje de la mezcla eutéctica en la formulación no aumenta adicionalmente la cantidad de compuesto susceptible de hidrólisis que se disuelve en la fase acuosa y que está sujeto a degradación hidrolítica (la cantidad del compuesto susceptible de hidrólisis en la superficie de la gota de aceite puede aumentarse ligeramente, pero este efecto es desproporcionadamente pequeño). En otras palabras, cuanto mayor sea el porcentaje de la mezcla eutéctica que contiene el compuesto susceptible de hidrólisis en una emulsión de aceite/agua, menor será el porcentaje del compuesto susceptible de hidrólisis total que está sujeto a degradación hidrolítica. El resultado es una vida útil más larga.

Puede ser indeseable el alto porcentaje de anestésico(s) local(es) en las formulaciones de crema-más-cubierta porque esto aumenta el potencial de toxicidad sistemática, especialmente cuando no se usa apropiadamente la formulación (es decir, se aplica en una zona grande de piel comprometida). Sin embargo, el

diseño de parche puede minimizar este problema mediante el uso de un depósito de fármaco delgado (poco profundo) tal como se muestra en los dibujos, que proporciona una zona de contacto bien definida y permite el uso de un alto porcentaje pero no demasiado alto de las cantidades totales de los agentes anestésicos.

5 Esta capacidad para aumentar la vida útil se demuestra mediante los resultados experimentales reales a continuación. Se prepararon tres formulaciones (A, B y C). Las formulaciones tenían idéntica composición de fase acuosa (5 partes (peso) de gelatina de tipo B de 125 bloom, 95 partes de agua que contiene el 0,4% (peso) de Pemulen TR2™ (un emulsionante polimérico producido por B. F. Goodrich Co.) y 0,186% de NaOH, pero tenían diferentes concentraciones de mezcla eutéctica de tetracaína:lidocaína 1:1: A: 6,0%, B: 12,1%, C: 2,8% (peso). Se colocaron las partes de las formulaciones en un horno a aproximadamente 48°C con otras partes a temperatura ambiente. Se determinaron las concentraciones de tetracaína (compuesto susceptible de hidrólisis) y lidocaína en las mezclas tras aproximadamente 4 días y 55 días con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

10 Los cambios en las concentraciones de tetracaína deberían reflejar claramente, y lo hicieron, el aumento de la estabilidad con el aumento del porcentaje de la mezcla eutéctica. Sin embargo, dado que lidocaína es mucho más estable que tetracaína en el medio acuoso, la razón de concentración de tetracaína/lidocaína en una muestra dada es probablemente un mejor parámetro que la propia cantidad de tetracaína para describir la estabilidad de tetracaína, porque es mucho menos susceptible a la mayoría de errores experimentales (es decir, los de pesada de la muestra, dilución, etc.). En otras palabras, cuanto mayor sea la razón de tetracaína/lidocaína, más estable será la tetracaína. Lo siguiente son los resultados experimentales:

20 TABLA 1 (tras 4 días en horno a 48°C)

<u>Formulación</u>	<u>Conc. de mezcla eutéctica (peso)</u>	<u>Razón tetracaína/lidocaína promedio</u>
C	2,8%	0,924
A	6,0%	0,954
B	12,1%	0,974

TABLA 2 (tras 55 días a temperatura ambiente)

<u>Formulación</u>	<u>Conc. de mezcla eutéctica (peso)</u>	<u>Razón tetracaína/lidocaína promedio</u>
C	2,8%	0,920
A	6,0%	0,963
B	12,1%	0,993

TABLA 3 (tras 55 días en horno a 48°C)

<u>Formulación</u>	<u>Conc. de mezcla eutéctica (peso)</u>	<u>Razón tetracaína/lidocaína promedio</u>
C	2,8%	0,102
A	6,0%	0,375
B	12,1%	0,671

25 Los resultados muestran que con el tiempo tanto a temperatura ambiente como a 48°C, mayor contenido en mezcla eutéctica da como resultado menor velocidad de degradación de tetracaína en la formulación.

30 Para obtener una estabilidad total significativamente mejorada de tetracaína, el peso en porcentaje de la mezcla eutéctica de tetracaína/lidocaína en la formulación está por encima de aproximadamente el 6,0%, preferiblemente por encima de aproximadamente el 12,0%, y lo más preferiblemente por encima de aproximadamente el 18%.

Los dispositivos tienen la capacidad de calentar y regular la temperatura de la piel a un intervalo estrecho, deseado y elevado durante un periodo suficiente de tiempo. Tal como se mencionó anteriormente, tiempos de comienzo largos y altamente variables son las dos principales desventajas de EMLA, el único producto ampliamente usado para la anestesia de la piel no invasiva. También se conoce que la permeabilidad de la piel a los agentes farmacéuticamente activos se ve afectada significativamente por la temperatura de la piel, que puede variar ampliamente dependiendo de la temperatura ambiente y las condiciones físicas del usuario. Por tanto, la regulación de la temperatura de la piel a un intervalo elevado y estrecho durante un tiempo suficiente no debe sólo reducir el tiempo de comienzo, sino también reducir variación en el tiempo de comienzo e intensificar el flujo o la absorción de los agentes farmacéuticamente activos. Ambos beneficiarán al paciente y al médico/enfermera significativamente. Sin embargo, no es trivial diseñar y fabricar un dispositivo para calentar/regular la temperatura de la piel para esta aplicación, porque tiene que reunir varios requisitos importantes y únicos: suficiente energía térmica en un volumen pequeño de medio generador de calor para mantener una duración suficiente del calentamiento, comienzo rápido del calentamiento equilibrado con temperatura de estado estacionario deseada, peso ligero, comodidad de uso (preferiblemente no enganchado a un instrumento), y bajo coste. También es deseable que pueda variarse la temperatura de calentamiento tras la activación. Para este fin, no se ha diseñado o preparado ningún dispositivo de la técnica anterior conocido o que pueda reunir todos estos requisitos.

El elemento regulador del calentamiento y la temperatura preferido emplea una composición 28 de generación de calor química que contiene carbón, polvo de hierro, agua y/o sal. Las ventajas ofrecidas por este elemento de calentamiento incluyen alta energía térmica por unidad de masa, comienzo rápido del calentamiento, temperatura de calentamiento controlada y relativamente estable con duración prolongada, peso ligero, funcionamiento independiente (es decir no necesita engancharse a ninguna máquina) y bajo coste. Pueden lograrse tanto el comienzo rápido del calentamiento como una temperatura de estado estacionario predeterminada mediante la selección de la cantidad y la composición del medio 28 generador de calor por unidad de área y el control de la velocidad de flujo de aire.

Puede ser beneficioso tener opcionalmente un mecanismo para que el usuario reduzca y controle la temperatura de calentamiento. Una reducción en el flujo de aire a la realización preferida para el elemento de calentamiento (es decir carbón activado: polvo de hierro reducido: disolución de NaCl al 10%/agua) dará como resultado una ralentización de la reacción exotérmica reduciendo de ese modo el calor.

Un medio para reducir la velocidad de flujo de aire es colocar algunos pequeños trozos de cinta 31 (véase la figura 1) en un lugar conveniente en el dispositivo. La cinta puede despegarse y colocarse en la parte superior de la(s) abertura(s) 26, la(s) zona(s) 26 de membrana semipermeable o la superficie de membrana semipermeable tal como se muestra en la figura 1 en líneas discontinuas para reducir el flujo de aire y por tanto la temperatura.

Otro medio para reducir la velocidad de flujo de aire es proporcionar la zona expuesta de las aberturas o membrana semipermeable con una tapa 33 ajustable (que puede deslizarse de manera giratoria o lineal) (véase la figura 2) para cerrar parte o toda la zona expuesta. Pueden incluirse aberturas 35 que pueden alinearse en la tapa 33 para efectuar el cierre parcial o la oclusión de múltiples aberturas o zonas 26.

Un dispositivo de calentamiento a modo de ejemplo (no necesariamente óptimo) típico, tal como se hizo referencia anteriormente, tiene los siguientes valores y parámetros:

- 0,2 gramos de medio generador de calor por centímetro cuadrado (cm²).
- composición de medio generador de calor: carbón activado: polvo de hierro reducido: disolución de NaCl al 10%/agua 2:2:3 (P:P:V), (es decir 2 g:2 g:3 ml)
- se prepara el 1,2% de la zona de membrana superior (zona que puede entrar en contacto con el aire ambiente) de película de polietileno microporosa (tal como msx 1137P® producido por 3M Corp.). El resto (es decir, el 98,8% de la zona de membrana superior) se prepara de material no permeable.

Cuando se usa este medio generador de calor tal como se diseñó, el calor debe sentirse en el plazo de aproximadamente tres minutos después de activarse el dispositivo. La temperatura debe estar dentro de 2°C o menos de la temperatura de estado estacionario en el plazo de diez minutos a partir de la activación. Pueden lograrse tiempos incluso más cortos mediante la optimización del medio generador de calor de la invención y mecanismos de control. La temperatura en la piel debe estar sustancialmente a la temperatura de estado estacionario (variación de ± 2°C) para una duración de preferiblemente 30 minutos o más, antes de enfriarse lentamente.

La figura 2 es una vista lateral en planta en sección transversal de otra realización del dispositivo 10 de administración farmacéutica. La realización mostrada en la figura 2 es muy similar a la realización mostrada en la figura 1, por tanto los números de los dibujos para los elementos similares son los mismos. La realización mostrada en la figura 2 no incluye la formulación 20 que contiene un agente farmacéuticamente activo en la estructura inicial del dispositivo 10. Por el contrario, se coloca una formulación de fármaco en el depósito 12 de formulación de

fármaco delgado inmediatamente antes de la aplicación del dispositivo 10 a la piel del paciente. El dispositivo 10 mostrado en la figura 2 tiene un depósito 12 de formulación de fármaco vacío para dar cabida a la formulación de fármaco y una cámara 14 generadora de calor, estando los dos compartimentos separados por una pared 16 no permeable soportada por el alojamiento 18. La cámara 14 generadora de calor incluye al menos una superficie 22 que comprende una membrana 24 no permeable que tiene medios para entrar en contacto con el aire ambiente tal como al menos una abertura 26 o al menos una zona de membrana 26 semipermeable, o una superficie entera de membrana semipermeable con permeabilidad al aire deseada, tal como se describió anteriormente para la figura 1. El dispositivo 10 también puede incluir medios 34 de espaciado o de separación entre la primera pared 16 no permeable y la zona 32 de la piel, tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 1.

El dispositivo 10 se almacena en un envase hermético al aire (no mostrado). Antes de su uso, se extrae el dispositivo 10 del envase y se coloca la formulación de fármaco en el depósito 12 de formulación de fármaco del dispositivo 10. Entonces, se aplica el dispositivo 10 sobre la zona 32 de la piel que va a tratarse.

El dispositivo también puede estructurarse sin el depósito de fármaco, tal como se muestra en la figura 3. Por tanto, es una cinta 40 con una cámara 42 generadora de calor en la parte superior ("cubierta de calentamiento"). La cinta puede fabricarse de materiales similares a las estructuras de las figuras 1 y 2. El lado 44 inferior de la pared 46 de la cámara generadora de calor que entra en contacto con la piel es preferiblemente adhesivo, o puede formarse un faldón 43 adhesivo (mostrado con líneas discontinuas) alrededor de la periferia de la cámara 42 generadora de calor. Tal como en las otras realizaciones, la pared 48 superior de la cámara 42 generadora de calor puede dotarse de aberturas o zonas 50 de membrana semipermeable, o pueden formarse completamente por una membrana semipermeable. También pueden proporcionarse los elementos reguladores de la temperatura de tipo tapa o cinta. Esta "cubierta de calentamiento" puede colocarse en la parte superior de diversos tipos (por ejemplo, cremas, parches, pomadas) de sistemas de suministro de fármacos dérmicos independientes (mostrados generalmente en líneas discontinuas como 52) para elevar y regular la temperatura de la piel para lograr efectos clínicos mejorados.

Debe apreciarse que la realización de cubierta de calentamiento de la figura 3 difiere de dispositivos de la técnica anterior dentro del conocimiento de los inventores porque no se forma ningún dispositivo de la técnica anterior como un elemento de calentamiento suelto (por ejemplo, independiente) para promover el suministro dérmico de fármacos, o que va usarse con otros sistemas de suministro de fármacos dérmicos separados e independientes, tales como los tipos de crema, parche o pomada mencionados anteriormente. Además, ninguno de la técnica anterior conocido puede lograr una combinación de tiempo de comienzo rápido de calentamiento, temperatura de estado estacionario dentro de un intervalo adecuado para el suministro de fármacos, duración suficiente del calentamiento de estado estacionario y peso ligero.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

I. La fabricación de un prototipo a modo de ejemplo.

1. La formulación.

Líquido n.º 1 (fase acuosa): Se añadieron cinco partes (peso) de gelatina (tipo B, 250 bloom) en 95 partes (peso) de una disolución preparada a partir del 0,4% de Pemulen TR2™ (B. F. Goodrich Co.), el 0,186% de NaOH y el resto de agua. Se calentó la mezcla y se agitó hasta que se disolvió la gelatina. Se eliminaron las burbujas de aire mediante centrifugación. Se colocaron cuatro gramos y ocho centésimas de esta disolución en una jeringuilla desechable.

Líquido n.º 2 (fase oleosa): Se colocaron pesos iguales de base de tetracaína y de base de lidocaína en un vial de vidrio. Se calentó la mezcla hasta aproximadamente 60°C y se agitó hasta que se obtuvo un líquido homogéneo, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla (mezcla eutéctica de lidocaína y tetracaína) permaneció como líquido a temperatura ambiente. Se colocaron un gramo y cuatro centésimas de este líquido en una segunda jeringuilla desechable.

Se conectaron las dos jeringuillas con una llave de paso de 3 vías, y se desplazaron atrás y adelante los contenidos de las jeringuillas 60 veces para obtener una emulsión blanca. La emulsión permaneció como un líquido fluido y viscoso cuando la temperatura fue mayor de aproximadamente 30°C, pero solidificó cuando la temperatura fue significativamente más fría.

2. El depósito de fármaco en el parche

Se cortó un anillo de cinta de espuma (diámetro interno 2,38 centímetros (15/16 pulgadas), diámetro externo 3,49 centímetros (1-3/8 pulgadas), espesor 0,08 centímetros (1/32 pulgadas), cinta de espuma 9773, 3M Corp.) de la hoja de cinta de espuma y se colocó en un disco con papel antiadherente con un diámetro de 3,49 centímetros (1-3/8 pulgadas), de modo que se formó un depósito de fármaco de 0,08 centímetros (1/32 pulgadas) de alto, de 2,38 centímetros (15/16 pulgadas) de diámetro. Se inyectó la formulación en el depósito mientras que

mientras aún estaba líquida. Se cubrió la parte superior del depósito con un disco de una cinta de polímero. La formulación se convirtió en un gel tras enfriarse.

3. La cámara generadora de calor

5 Se obtuvo un anillo de cinta de espuma tal como se comentó en la etapa 2, y se colocó en la parte superior del depósito de fármaco preparado en la etapa 2. Esto formó una cámara generadora de calor.

En un vial de vidrio, se colocaron 1,5 gramos de carbón activado, 2,1 gramos de polvo de hierro reducido y 2,1 mililitros de NaCl al 10% en un vial de vidrio y se mezclaron meticulosamente. El vial se tapó herméticamente. Esto fue el medio generador de calor.

10 Se cortó un disco de 3,49 centímetros (1-3/8 pulgadas) de diámetro de la cinta de espuma de 0,08 centímetros (1/32 pulgadas) de espesor. Se perforaron tres orificios en la cinta de espuma, teniendo cada uno un diámetro de 0,15 cm, cada uno de aproximadamente 0,6 cm desde el centro del disco, y separados 120 grados entre sí. Se cortó un disco de 2,38 centímetros (15/16 pulgadas) de una película de polietileno microporosa (tal como msx 1137P, 3M Corp.), y se colocó en el lado adhesivo de la cinta de espuma con orificios. Esto fue la cubierta de la cámara generadora de calor.

15 Se colocaron aproximadamente 0,4 gramos de medio generador de calor en el depósito generador de calor antes que se colocara la cubierta de la cámara generadora de calor en la parte superior del depósito generador de calor.

4. Envase de almacenamiento del dispositivo

20 Se colocó el dispositivo preparado anteriormente en un envase hermético al aire inmediatamente después de prepararse. Entonces se selló la abertura del envase con un sellador de bolsas.

Debe observarse que es posible, haciendo más profunda la cámara generadora de calor y colocando más medio generador de calor en la cámara, así como al optimizar la velocidad de flujo de aire para una aplicación particular, que pueda mejorarse adicionalmente la función del dispositivo recién descrito anteriormente.

II. Uso y efecto del dispositivo en comparación con EMLA

25 Se extrajo apretando EMLA del envase sobre el dorso de la mano derecha de un sujeto humano (uno de los inventores en el presente documento) y se cubrió con una cinta plástica. Se sacó el dispositivo, preparado tal como se describió anteriormente, del envase de almacenamiento. Se despegó el papel antiadherente en la parte inferior del depósito de fármaco antes de adherirse el dispositivo sobre el dorso de la mano izquierda del sujeto humano. A intervalos predeterminados, se pincharon las zonas de la piel que van a tratarse con una aguja roma y se registró la
30 sensación de dolor. Se definieron las puntuaciones del efecto tal como sigue:

0: sin efecto

1: entre sin entumecimiento y medio entumecido

2: medio entumecido

3: casi completamente entumecido

35 4: completamente entumecido, pero no profundo

5: completamente entumecido y profundo

Los resultados fueron tal como sigue:

	<u>Tiempo desde la aplicación</u>	<u>Puntuación del efecto de EMLA</u>	<u>Puntuación del efecto del dispositivo</u>
5	20 min.	0	5
	25 min.	0	5 (dispositivo retirado)
	30 min.	0	5
	35 min.	1	5
	40 min.	1-3	5
	45 min.	4-5	5
10	50 min.	5	5

Este resultado sugiere claramente que el tiempo de comienzo del dispositivo es significativamente más corto que el de EMLA.

EJEMPLO 2

15 Un posible procedimiento de fabricación para una formulación de muestra a modo de ejemplo es tal como sigue:

Etapa 1:

20 Calentar y agitar la razón 1:1 (peso) de base de tetracaína : base de lidocaína hasta por encima de 60°C, hasta obtener un líquido homogéneo, entonces dejar enfriar el líquido hasta temperatura ambiente. Esto es la fase oleosa.

Etapa 2:

25 Añadir el/los agente(s) gelificante(s) seleccionado(s) [es decir carragenina, gelatina] en agua. Calentar el agua hasta una temperatura superior al punto de fusión del gel que va a prepararse [es decir, superior a 35°C para gelatina, superior a 70°C para carragenina o combinación carragenina/gelatina]. Agitar para hacer homogénea la disolución. Centrifugar para eliminar las burbujas de aire. Esto es la fase acuosa.

Etapa 3:

30 Emulsionar las fases oleosa y acuosa (razón en peso de 5:95 a 50:50, preferiblemente de 8:92 - 30:70, más preferiblemente de 12:88 - 24:76) mientras que la fase acuosa todavía está lo suficientemente caliente para ser un líquido. Mantener este líquido emulsionado (un líquido blanco viscoso) en una temperatura superior a su punto de fusión hasta que se inyecte en los depósitos de fármaco de los dispositivos. El tiempo máximo entre el inicio del proceso de emulsificación y la inyección es de 24 horas, preferiblemente 6 horas, y lo más preferiblemente 1 hora (para minimizar la degradación hidrolítica de tetracaína que tiene una alta velocidad a temperaturas elevadas).

Etapa 4:

35 Inyectar la formulación en los depósitos de fármaco mientras que la formulación está lo suficientemente caliente para permanecer como un líquido, entonces enfriar para obtener el gel.

EJEMPLO 3

40 Se extrajo apretando EMLA del envase sobre dos zonas de la piel del muslo izquierdo de un sujeto humano (uno de los inventores en el presente documento). Las dos zonas seleccionadas tenían, cada una, un área de aproximadamente 4 centímetros cuadrados (cm²) y sus centros estaban separados aproximadamente 4 cm. Tras aplicar EMLA, se cubrió una de las zonas con una cinta plástica, la otra con un elemento de calentamiento activado similar a la cámara de calentamiento descrita en el ejemplo 1, que comprende una cubierta de calentamiento tal como se describe con respecto a la figura 3. En una posición comparable del muslo derecho, se aplicó un dispositivo con formulación y elemento de calentamiento similar al descrito en el ejemplo 1. Se midieron la sensación de dolor y la puntuación de eficacia de una manera similar a la que se describió anteriormente en la sección II del ejemplo 1.

45 Los resultados fueron tal como sigue:

<u>Tiempo</u>	<u>EMLA sin calentamiento</u>	<u>EMLA con calentamiento</u>	<u>Invencción (con calentamiento)</u>
15	0	0	4,5
20	0	0	4-4,5
25	0	0	4-5 (dispositivo retirado)
30	0	1-2	5
35	0	1-2,5 (elemento de calentamiento y crema retirados)	5
40	1	4-4,5	
50	0-1 (crema retirada)	4,5-5	
60	4	5	

Estos resultados sugieren dos cosas:

1. El sistema tiene un tiempo de comienzo más corto que EMLA incluso si se usa EMLA con el elemento de calentamiento ("cubierta de calentamiento"). Se cree que esto se debe a la formulación superior de la invención.
2. EMLA calentado dio como resultado un tiempo de comienzo más corto que EMLA no calentado. Esto demuestra el efecto de la "cubierta de calentamiento" (figura 3) cuando se usa con un sistema de suministro de fármacos dérmico independiente.

EJEMPLO 4

La posición de la aplicación de EMLA y la colocación del dispositivo es sobre las piernas del sujeto, uno de los inventores en el presente documento.

<u>Tiempo</u>	<u>EMLA (sin calentamiento)</u>	<u>Invencción (con calentamiento)</u>
15	0	0
20	0	2
25	0	2-3
30	0	4-4,5 (dispositivo retirado)
35	0	4,5
40	0	5
45	0	5
50	0	
60	0	
70	0	
80	1	
90	1-3	
100	2 (EMLA retirado)	
114	4-4,5	

5 Estos resultados, junto con los de los ejemplos 1 y 3, sugieren que la presente invención no sólo proporciona tiempos de comienzo más cortos, sino también menor variación en los tiempos de comienzo. También debe señalarse que no se pensó optimizar o fabricar finalmente los dispositivos usados en estos ejemplos bajo estricto control de calidad tal cómo debe ser en la producción comercial. Se espera que la optimización del sistema, especialmente el elemento de calentamiento, proporcione incluso mejores resultados. El calentamiento duró de diez a quince minutos. La piel del sujeto estaba bastante fría al inicio del calentamiento.

EJEMPLO 5

10 Un ejemplo de otra composición de medio de calentamiento es carbón activado y polvo de hierro en una razón de 1:1 P:P. A 56 partes de C:polvo de Fe (en peso), se le añadieron 42 partes (en volumen) del NaCl al 10% (peso) en agua. Por ejemplo, se mezclaron meticulosamente 5,6 g de C:polvo de Fe 1:1 con 4,2 ml de NaCl al 10% en agua para obtener gránulos sueltos. Los gránulos pueden congelarse, entonces colocarse en un alojamiento apropiado. Cuando se activaron, se midió el calor generado por esta formulación en un alojamiento con un termopar colocado entre el dispositivo de calentamiento y una cinta de espuma. En el plazo de tres minutos de la activación, se observó una temperatura de 29°C, y en el plazo de aproximadamente diez minutos, se alcanzó una temperatura
15 relativamente estable de 37°C, que entonces se mantuvo durante aproximadamente cincuenta minutos, cuando se retiró el termopar.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n para la velocidad de degradaci3n total reducida de determinado(s) anest3sico(s) local(es) y anestesia d3rmica no invasiva mejorada que comprende: una emulsi3n con una fase oleosa y una fase acuosa; y
- 5 al menos un compuesto que es un agente emulsionante, agente gelificante, o agente espesante; en la que dicha fase oleosa es una mezcla eut3ctica de tetracaína y lidocaína, en la que el porcentaje en peso de dicha mezcla eut3ctica en dicha formulaci3n es de aproximadamente el 6% en peso o mayor.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha emulsi3n se gelifica.
- 10 3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicha emulsi3n gelificada se ablanda o funde con el calentamiento.
4. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicha emulsi3n gelificada se funde r3pidamente o se ablanda significativamente cuando se calienta hasta m3s de aproximadamente 30°C.
5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha emulsi3n se espesa de manera que es sustancialmente no fluida y cohesiva a temperatura ambiente.
- 15 6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicha emulsi3n gelificada no se funde ni se ablanda significativamente con dicho calentamiento.
7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, que incluye adem3s agente(s) regulador(es) de pH, agente(s) colorante(s), agente(s) potenciador(es) de la permeaci3n, o una combinaci3n de los mismos.
- 20 8. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicha emulsi3n gelificada no se funde ni se ablanda significativamente cuando se calienta hasta m3s de aproximadamente 30°C.
9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la raz3n de tetracaína con respecto a lidocaína est3 entre 1:0,5 y 1:1,5.
10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha tetracaína y lidocaína en dicha mezcla eut3ctica se formula en una raz3n en peso sustancialmente uno a uno.
- 25 11. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, que incluye adem3s al menos un compuesto que es un agente emulsionante, un agente gelificante o un agente espesante.
12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el porcentaje en peso de dicha mezcla eut3ctica en dicha formulaci3n es mayor que aproximadamente el 12%.
- 30 13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el porcentaje en peso de dicha mezcla eut3ctica en dicha formulaci3n es mayor que aproximadamente el 18%.

