



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 358 043**

⑤1 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

B32B 27/08 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **06425351 .1**

⑨6 Fecha de presentación : **24.05.2006**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1859772**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

⑤4 Título: **Anestésico local alcalinizado, en bolsa.**

⑦3 Titular/es: **GUARDANT S.R.L.**
Via Piave 32
00044 Frascati, RM, IT

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

⑦2 Inventor/es: **Pelloni, Vittorio**

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

⑦4 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Anestésico local alcalinizado, en bolsa.

- 5 La presente invención se refiere a un producto farmacológico que comprende un recipiente para un fluido que recibe un anestésico local.

10 Desde hace varios años, investigaciones llevadas a cabo por las industrias farmacéuticas están destinadas a anestésicos locales que poseen un índice terapéutico óptimo, es decir, una relación de dosis efectiva/dosis tóxica que reduzca al máximos los riesgos para el paciente. En la práctica clínica, la efectividad de un anestésico local es evaluada por el tiempo de aparición de su efecto (es decir, el llamado tiempo de inicio o tiempo de latencia), la duración de este efecto y la calidad del bloqueo sensorial y motriz provocado. Desde luego, aparte de las características físico-químicas del anestésico, el bloqueo motriz y sensorial depende también del volumen y concentración del medicamento administrado. En general, al incrementar la dosis, la calidad del bloqueo mejora, pero el riesgo de efectos secundarios aumenta en el mismo grado.

20 Dicho tiempo de inicio del bloqueo está relacionado sobre todo con la capacidad de difusión o difusividad del anestésico, mientras que desde este punto de vista la dosis y su concentración son menos relevantes. En particular, el anestésico es difundible en forma no ionizada y la fracción no ionizada se relaciona con las características intrínsecas del medicamento y con el pH del medio: si este último es alcalino, la difusividad es más elevada. A este respecto, estudios realizados en nervios aislados, llevados a cabo utilizando diferentes agentes bloqueadores de los impulsos nerviosos, para pH extracelular constante, han destacado que los anestésicos no ionizados, así como las aminas terciarias ionizables, son potenciados por bicarbonato sódico tampón. (Wong K, Strichartz GR, Raymond SA "On the mechanism of potentiation of local anaesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve" ("Mecanismo de potenciación de anestésicos locales por bicarbonato tampón: estudios sobre la estructura-actividad sobre nervios periféricos aislados") Anesth. Analg. 76,131, 1993)

25 Una experiencia relevante en obstetricia, llevada a cabo en 600 casos, ha confirmado que la utilización de la mepivacaína modificada en el pH reduce el tiempo de latencia de estos anestésicos locales sin efectos secundarios en la madre o en el feto durante el parto por la sección C. (Varrassi G, Capogna D, Celleno G, "Analgesia ed anestesia in ostetricia" ("Efecto analgésico y anestesia en obstetricia") Interservice Press 1991:132.

30 La reducción del tiempo de latencia y la mayor profundidad del bloqueo producidos son debidos a la difusión de CO₂ a través de la membrana nerviosa con la disminución en que ello comporta del pH axoplasmático. El pH bajo incrementa la velocidad y grado de formación de formas activas protonadas del anestésico local. Además, el anestésico local ionizado no se difunde fácilmente a través de las membranas; por lo tanto, el medicamento permanece retenido dentro del axoplasma, situación conocida como "retención de iones" ("ion trap"). Por lo tanto, la alteración de la solución al aumentar el pH incrementa la velocidad de difusión del anestésico a través de la membrana nerviosa (retención catiónica) ("cation trap").

35 Otros datos clínicos de interés es que las soluciones alcalinizadas son localmente mejor toleradas con respecto a las no modificadas (Martin AJ. "pH-adjustment and discomfort caused by the intradermal injection of lignocaine" ("Ajuste de pH y molestias provocadas por la inyección intradérmica de lignocaína"), Anaesthesia 1191 Mar, 46(3), 242). Este hecho hace particularmente útiles estos anestésicos en las zonas en la que el dolor provocado por la infiltración de la solución (por ejemplo, en cirugía ambulatoria y bloqueos periféricos) se percibe en mayor proporción.

40 El anestésico local al que se hace referencia, tal como, por ejemplo, mepivacaína, se encuentra habitualmente a disposición en viales. En el momento de la administración, el vial es roto y el anestésico, por la razones que se indican, es más o menos disuelto con solución fisiológica 0,9% NaCl y recibe la adición de bicarbonato sódico (NaHCO₃). Por lo tanto, esta solución se obtiene de forma extemporal y manualmente, en una forma sustancialmente empírica, obteniendo en general un pH de la solución que es más elevado que el asociado al anestésico separadamente. No obstante, dado el riesgo de precipitación del bicarbonato en la solución y las formas empíricas de obtención, el pH final es prácticamente en todos los casos más bajo que el teórico que se puede obtener con una solución perfectamente saturada. En particular, en la actualidad los preparados comerciales disponibles en Italia tienen un pH débilmente básico (por ejemplo, igual a 6,4 aproximadamente para el anestésico Lidocaína, aproximadamente 6,0 para Bupivacaína y aproximadamente 6,2 para Mepivacaína).

45 Además, evidentemente las formas de preparación exponen la solución al riesgo de contaminación ambiental debido también a la posibilidad de que trocitos de cristal de los viales, polvo o queratinas caigan en el contenedor que contiene la solución.

50 La adición de bicarbonato a los anestésicos locales, además de provocar una modificación del pH, comporta también un incremento del pCO₂ que lleva a cabo una acción sinérgica a la de la modificación del pH. No obstante, esta segunda acción se pierde cuando se lleva a cabo la adición de bicarbonato, tal como en la técnica conocida, en un sistema abierto y cuando la solución no es preparada en el momento del bloqueo, dado que el CO₂ se dispersa.

El documento US 4.623.334 da a conocer un aparato para a la administración intravenosa de medicamentos, en el que el medicamento puede contener lidocaína.

5 Por lo tanto, el problema técnico que subyace a la presente invención consiste en dar a conocer un anestésico local alcalinizado en una forma farmacéuticamente adecuada que permita superar los inconvenientes mencionados con referencia a la técnica conocida.

Este problema es solucionado por un producto farmacológico según la reivindicación 1.

10 La presente invención da a conocer varias ventajas relevantes. La ventaja principal consiste en que el anestésico local alcalinizado envasado en una bolsa permite obtener una solución óptima, y en particular saturada del anestésico y del agente alcalinizante, y conservar las características de dicha solución incluso durante largos periodos de tiempo a una temperatura de 5-25°C, dado que no existe necesidad de preparación extemporal.

15 Además, el anestésico que se consigue de este modo es estable para cualquier concentración y tiene un pH determinado.

20 Otras ventajas, características y modos operativos de la presente invención quedarán evidentes de la siguiente descripción detallada de algunas realizaciones de la misma, que tienen carácter de ejemplo y que no tienen objetivo de limitación. Se hará referencia a las figuras de los dibujos adjuntos, en los que:

- La figura 1 muestra una vista en perspectiva frontal, con una sección parcial, de un producto farmacológico, de acuerdo con una primera realización de la invención;

25 - La figura 1A muestra una vista en sección del producto de la figura 1, según la línea de corte A-A;

- las figuras 2 a 5 muestran cada una de ellas una vista en perspectiva del producto de la figura 1 durante su utilización clínica;

30 - la figura 6 muestra otra vista en perspectiva del producto de la figura 1 durante la operación de su envasado antes de su utilización clínica.

Haciendo referencia a la figura 1, un producto farmacológico de acuerdo con una primera realización de la invención, se ha indicado de manera general con el numeral 1.

35 El producto 1 comprende un cuerpo de contenedor 2 en forma sustancialmente de bolsa, de un material altamente biocompatible, recibiendo en su interior un fluido farmacológico 3 que consiste en una solución de un anestésico local con un agente alcalinizante, en particular NaHCO_3 .

40 En la presente realización, el anestésico local es clorhidrato de mepivacaína y el producto 1 contiene mepivacaína alcalinizada con una concentración de 2%. Siempre en la presente realización, 1 ml de solución inyectable contiene:

- principio activo: 20 mg de clorhidrato de mepivacaína, igual a 17,4 mg de mepivacaína;

45 - excipientes: 6 mg de cloruro sódico, bicarbonato sódico según necesidades para corregir el pH, agua para preparaciones inyectables según necesidades hasta 1 ml.

Otras realizaciones pueden tener también una concentración igual, por ejemplo, de 0,08%, 0,12%, 0,25%, 1%, 1,5% u otra, y diferentes volúmenes (50, 100, 250, 500 ml).

50 La solución 3 es saturada, teniendo un pH comprendido dentro de un rango aproximado de 8-8,5.

En general, el valor del pH de la solución saturada 3 depende de la viscosidad, estado del entorno circundante y material del contenedor 2.

55 En cualquier caso, cada bolsa que cumpla con diferentes concentraciones de volúmenes ha sido concebida en la presente invención de manera que cumpla con las necesidades de una parte importante de los protocolos anestesiológicos y quirúrgicos individuales. Por ejemplo, habitualmente para una infiltración local de una hernia inguinal se preparan de forma extemporal 50 ml de una solución que contienen 1% de mepivacaína-HCl (clorhidrato), a continuación una dosis de 500 mg HCl mepivacaína en 50 ml, con un coadyuvante de unos 10 miliequivalentes de NaCHO_3 . Se considerarán las etapas siguientes: las formas disponibles habitualmente en un hospital prevén viales de 10 ml de 2% de mepivacaína. Para producir la solución anterior, se deben romper dos viales; además, se deben añadir a esta distribución diluyente (frecuentemente 0,9% NaCl presente en los hospitales en vez de agua para preparados inyectables) y a continuación miliequivalentes de NaHCO_3 .

65

Lo indicado anteriormente, además de haberse demostrado poco práctico, se lleva a cabo frecuentemente en ambientes clínicos poco apropiados y expone al personal a los siguientes riesgos principales: rasguños accidentales con la aguja, cortes accidentales o errores de preparación.

- 5 Otro ejemplo es la producción de una solución anestésica útil para liposucción, mejor conocida con el nombre de solución de Klein.

10 Esta solución tiene una concentración de 0,08% y un volumen de 500 ml, a continuación una base de 400 mg de mepivacaína-HCl en 500 ml de H₂O para preparaciones inyectables o una solución fisiológica de 0,9% NaCl, más los correspondientes miliequivalentes de NaHCO₃.

Para prepararlo (habitualmente en los quirófanos) es necesario romper los viales de 10 ml de mepivacaína al 2%, añadir 480 ml de 0,9% NaCl, y luego un vial o viales de NaHCO₃.

- 15 En el presente caso, esta solución puede ser preparada industrialmente de acuerdo con el protocolo o método que el operador individual pueda proporcionar por adelantado en los formularios de prescripción (Título 25, párrafo 4, Decreto 178/91).

20 El contenedor 2 puede recibir 20, 50, 100, 250 ml de solución, u otros volúmenes.

Preferentemente, el contenedor 2 es estéril exterior e interiormente y transparente y realizado a base de un material bilaminado que lleva una capa interna, es decir, en contacto con la solución 3, de polipropileno y una capa externa de cloruro de polivinilo (PVC). Por lo tanto, el contenedor 2 proporciona al tacto la calidad de plástico del PVC y mantiene las características óptimas de compatibilidad con la solución 3 de polipropileno.

25 El contenedor 2 tienen un elemento autosellante 4, de tipo conocido y mostrado en mayor detalle en la figura 1A, apropiado para permitir la extracción repetida de la solución 3 mediante una aguja o similar. Esta forma operativa se muestra en mayor detalle en la figura 5.

30 Además, en contenedor 2 tiene un elemento de inserción o conexión 5 para un colector de recogida múltiple 6, que también es de tipo conocido y mostrado en mayor detalle en las figuras 2, 3 y 4. El elemento de conexión 5 adopta la forma de un canal de forma de una asiento para el conector 6 y conectando el alojamiento interno del contenedor 2 con el exterior. Este canal tiene un tabique transversal 51 apropiado para su retiro en la primera utilización por un simple plegado o por aplicación de presión sobre el asiento en forma de canal, tal como se ha mostrado en la figura 3.

Haciendo referencia a la figura 6, en el emvasado del producto 1, el contenedor 2 está completamente contenido en una primera envolvente externa 7, preferentemente estéril, que es retirada en el momento de utilización del producto 1. Con este objetivo, la envolvente 7 puede tener una zona de rotura preferente de tipo conocido.

40 Preferentemente, la envolvente externa 7 es transparente, de forma que permite la observación del contenedor 2 y de la solución 3, y está realizada en polipropileno.

45 Además, el producto 1 proporciona una envolvente adicional externa 8, que comprende la primera envolvente 7 y que es desmontable en el momento de utilizar el producto 1. La segunda envolvente 8 es apropiada para proteger la solución 3 contra la luz y contaminantes ambientales y está realizada preferentemente en aluminio. También puede tener una zona de rotura preferente.

50 Desde luego, otras realizaciones variantes podrían prever la utilización de solamente una de las envolventes anteriormente descritas 7, 8. No obstante, la disposición de la doble envolvente de protección del contenedor real 2 contra el contacto con el medio ambiente asegura una protección óptima de la solución 3 y su utilización en condiciones perfectamente estériles.

55 El producto 1 está dotado normalmente del conector 6 separado, para permitir la esterilización en el contenedor 2 y de las envolventes 7 y 8.

Con respecto a las formas de preparación de la solución 3, estas pueden proporcionar la división de la cantidad total de anestésico local a alcalinizar (lo que se llama "masa") y la adición gradual y separada de bicarbonato sódico a cada una de las subcantidades divididas.

60 En el curso de esta descripción se habrá apreciado que la invención permite una gestión más simple, más eficaz y segura de la anestesia local-regional y de las infiltraciones continuas. Pruebas experimentadas llevadas a cabo por los inventores han destacado que las soluciones anestésicas alcalinizadas adecuadamente según la invención, proporcionan un incremento de la cantidad de medicamento en forma de base no disociada, que aumenta la tasa de difusión a través de la membrana nerviosa y envolvente con un inicio más rápido de la anestesia, y que además

pone a disposición una cantidad mayor a nivel del lugar de acción. Además, estas pruebas han demostrado los rendimientos mejorados de la solución con respecto a la ausencia de toxicidad sistémica y la potenciación de la anestesia. Finalmente, el tiempo de latencia de la solución desaparece y la duración aumenta del orden de 40-50%.

- 5 La presente invención hay sido descrita haciendo referencia a realizaciones preferentes de la misma teniéndose que comprender que pueden existir otras realizaciones de las cuales se refieren al mismo núcleo inventivo y todas ellas estarán comprendidas dentro del ámbito de protección de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Producto farmacológico (1) que comprende:
 - un contenedor (2) sustancialmente en forma de bolsa, apropiado para recibir un fluido farmacológico, caracterizado porque comprende además
 - una solución (3) que contiene un anestésico local alcalinizado recibido en dicho contenedor (2).
2. Producto (1), según la reivindicación 1, en el que dicho anestésico local es seleccionado a partir de un grupo que comprende mepivacaína, bupivacaína y lidocaína.
3. Producto (1), según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha solución (3) tiene un pH comprendido en un rango aproximado de 8,0-8,5.
4. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho contenedor (2) es transparente.
5. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho contenedor (2) está fabricado en un material bilaminado.
6. Producto (1), según la reivindicación anterior, en el que dicho contenedor (2) tiene una capa interna en contacto con dicha solución (3), de polipropileno.
7. Producto (1), según la reivindicación 5 ó 6, en el que dicho contenedor (2) tiene una capa externa de PVC.
8. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho contenedor (2) es estéril.
9. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho contenedor (2) comprende un elemento autosellante (4) apropiado para permitir la repetida extracción de dicha solución (3) mediante una aguja.
10. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho contenedor (2) comprende un elemento de conexión (5) para un conector de recogida múltiple (6).
11. Producto (1), según la reivindicación anterior, en el que dicho elemento de conexión (5) tienen un tabique transversal (51) apropiado para su rotura en la primera utilización del mismo.
12. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un conector múltiple de recogida (6) para la extracción de dicha solución (3).
13. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una envolvente externa (7, 8) que protege por completo dicho contenedor (2) contra el contacto con el medio ambiente, y que puede ser retirado en el momento de la utilización.
14. Producto (1), según la reivindicación anterior, en el que dicha envolvente externa (7) es estéril.
15. Producto (1), según la reivindicación 13 ó 14, en el que dicha envolvente externa (7) está realizada en polipropileno.
16. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que dicha envolvente externa (8) es apropiada para proteger dicho contenedor (2) contra la luz.
17. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que dicha envolvente externa (8) está realizada en aluminio.
18. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que dicha envolvente externa (7) es transparente.
19. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una primera envolvente (7) que comprende dicho contenedor (2) y una segunda envolvente (8) que comprende dicha envolvente (7), protegiéndola completamente con respecto al contacto con el medio ambiente, pudiendo ser retiradas dichas envolventes (7, 8) antes de la utilización.
20. Producto (1), según la reivindicación anterior, en el que dicha primera envolvente externa (7) es transparente.
21. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el que dicha primera envolvente (7) es estéril.

22. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que dicha segunda envolvente (8) es apropiada para proteger dicho contenedor (2) contra la luz.

5 23. Producto (1), según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que dicha segunda envolvente (8) está realizada en aluminio.

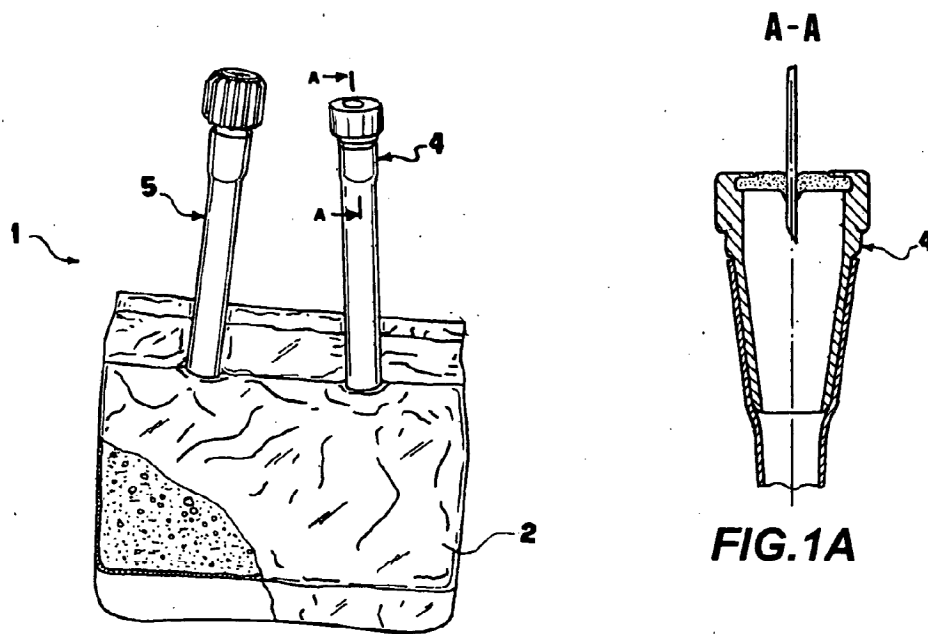


FIG.1

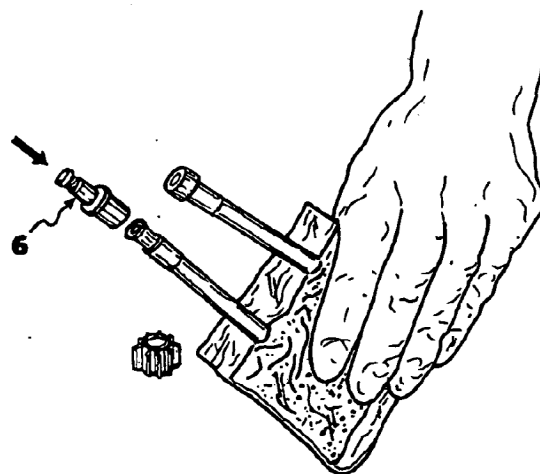


FIG.2

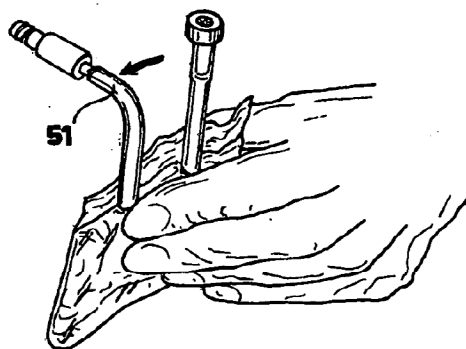


FIG.3

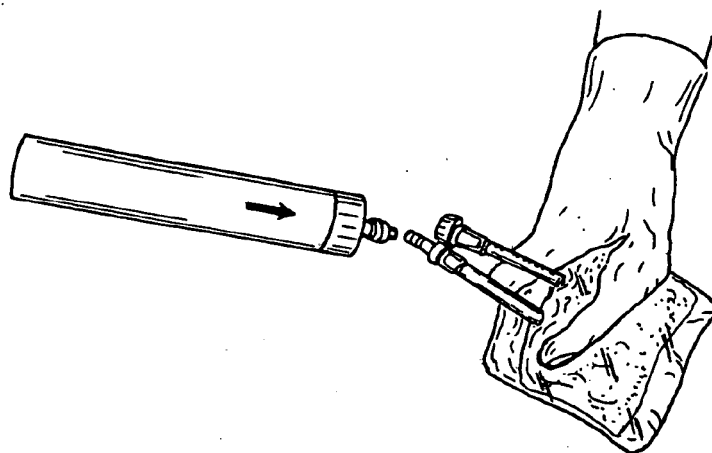


FIG. 4

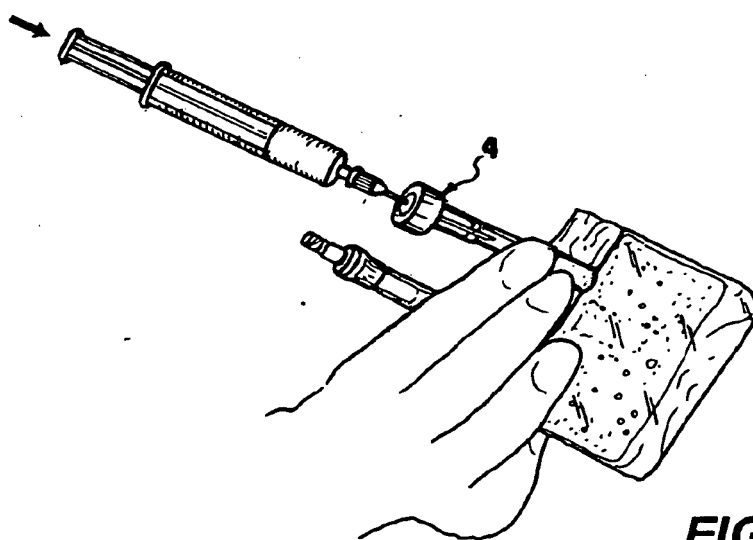


FIG. 5

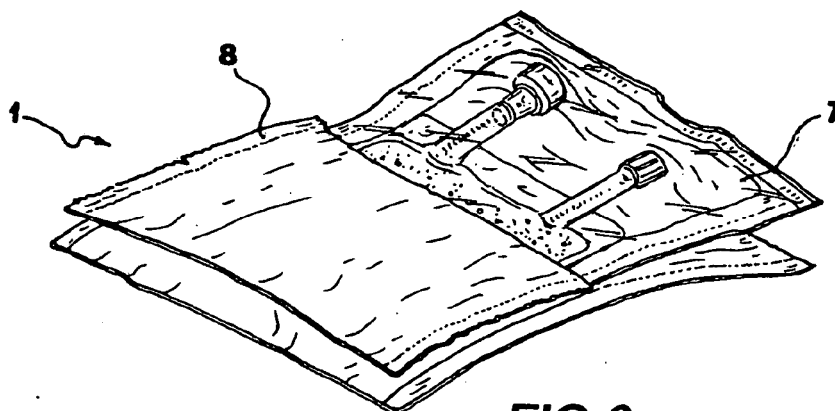


FIG. 6