(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 884**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06770886 .7**
(96) Fecha de presentación : **22.05.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1883392**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de una inyección acuosa isotónica de ropivacaína.**

(30) Prioridad: **25.05.2005 US 137256**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **16.05.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.05.2011**

(73) Titular/es: **NAVINTA, L.L.C.**
1499 Lower Ferry Road
Ewing, New Jersey 08618-1414, US

(72) Inventor/es: **Jobdevairakkam, Christopher N. y Rangisetty, Jagadeesh B.**

(74) Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 358 884 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 DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una solución de ropivacaína preferentemente isotónica, inyectable, con ajuste opcional del pH y/o osmolalidad de la solución, y sin la necesidad de un producto intermedio hidrato o clorhidrato.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La ropivacaína es el nombre genérico del homólogo n-propilo de los anestésicos locales de actividad prolongada introducidos recientemente que presentan la fórmula general N-(n-alquil)-2,6-dimetilfenil-piperidina-2-carboxamida. La ropivacaína ópticamente pura es la forma levo, (2S)-N-(n-propil)-2,6-dimetilfenil-piperidina-2-carboxamida; otro nombre químico para la ropivacaína es la ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilidida. La forma ópticamente pura de la ropivacaína es conocido que presenta un potencial cardiotóxico reducido comparada con la mezcla racémica de la bupivacaína (ácido N-n-butilpipecólico-2,6-xilidida racémico, que presenta unos efectos analgésicos mejores que el isoméro D o L solo, como se ha descrito en la patente US nº 4.695.576); se ha sugerido que un grupo alquilo de cinco carbonos resulta demasiado tóxico para la utilización anestésica práctica. (La totalidad de las patentes a las que se hace referencia en la presente memoria se incorporan como referencia en su totalidad).

Se han dado a conocer en la técnica la preparación y la purificación de la ropivacaína ópticamente pura y de sus sales. El documento WO 85/00599 y las patentes US nº 4.695.576 y US nº 4.870.086 describen la preparación de la ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilida y sus sales solubles en agua.

Como se describe en la técnica siguiente, el estado de la técnica es que las soluciones inyectables están realizadas a partir de una sal (por ejemplo, clorhidrato) o un hidrato (por ejemplo, clohidrato monohidrato).

La patente US nº 4.695.576 mencionada anteriormente describe el compuesto ópticamente puro ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilida en forma de un clorhidrato monohidrato. Esta patente da a conocer un procedimiento para la preparación del clorhidrato de ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilida y da a conocer asimismo que la ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilida puede ser utilizada como un anestésico local inyectable en forma de sal soluble en agua.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Según un aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar una solución de una ropivacaína base en un medio acuoso según la reivindicación 1.

No se encuentra descrita en la literatura una preparación anestésica inyectable de xilidida base insoluble en agua en la que se utilicen únicamente la xilidida base y el ácido (mineral) inorgánico sin un producto intermedio hidrato o clorhidrato.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para preparar una ropivacaína base inyectable acuosa que utilice únicamente ácido inorgánico y la base sin un producto intermedio clorhidrato monohidrato o clorhidrato.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar dicho procedimiento en el que la ropivacaína base inyectable acuosa es isotónica.

Todavía otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar dicho procedimiento en el que la ropivacaína base inyectable acuosa presenta una osmolalidad deseada.

En resumen, la presente invención da a conocer la preparación de una solución inyectable de ropivacaína divolviendo la ropivacaína base en una solución ácida acuosa que presente una proporción molar de ácido a ropivacaína base superior a 1:1 que elimina la necesidad de un producto intermedio clorhidrato monohidrato o clorhidrato en la preparación del inyectable. La osmolalidad puede ser ajustada como resulte necesario. El ácido en exceso es neutralizado con una base. Más particularmente, el nuevo procedimiento de la presente invención para la preparación de una solución inyectable de ácido (L) N-n-propilpipecólico-2,6-xilida, a la que se hace referencia a continuación como ropivacaína base, es mediante la disolución de la ropivacaína base en un medio acuoso apropiado aceptable para su inyección y que presenta un exceso de ácido farmacéuticamente aceptable, añadiendo opcionalmente cloruro de sodio para ajustar la osmolalidad, y ajustando a continuación el pH mediante la adición de una base farmacéuticamente aceptable. En las formas de realización preferidas, el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido clorhídrico y la base farmacéuticamente aceptable es el hidróxido sódico.

La descripción siguiente da a conocer que la ropivacaína base no es higroscópica y que es mucho más estable que sus sales de clorhidrato monohidrato o clorhidrato. Esta nueva invención representa una mejora significativa respecto a la técnica anterior en la eliminación de las etapas de realización convencionales adicionales de preparación de las sales de clorhidrato con el fin de proporcionar una solución inyectable. Las etapas de realización convencionales se acompañan de una pérdida de rendimiento y residuos químicos adicionales generados en el procedimiento de

preparación de una sal de clorhidrato como producto intermedio. Además, el nuevo procedimiento descrito en la presente memoria permite asimismo mejores controles sobre el procedimiento de preparación del fármaco. Por ejemplo, la patente US nº 4.695.576 mencionada anteriormente describe que 16 g de clorhidrato de ropivacaína en bruto son convertidos en 14 g de clorhidrato de ropivacaína pura (con una pérdida de rendimiento de 12,5%) que son convertidos a continuación en 12 g de clorhidrato monohidrato de ropivacaína (con una pérdida de rendimiento de 18,3% sobre una base molar); estas etapas, y por lo tanto estas pérdidas, son eliminadas mediante la presente invención.

La presente invención proporciona en general un procedimiento para la preparación de una solución acuosa de ropivacaína base que comprende tratar la ropivacaína base en unos medios acuosos con un ácido a una proporción molar ácido a base superior a 1,0, y neutralizar con una base, proporcionando una solución inyectable final con una concentración de ropivacaína base de desde aproximadamente 0,05% p/vol a aproximadamente 2,00% p/vol, y más preferentemente de aproximadamente 0,1% p/vol a aproximadamente 1,5% p/vol. La osmolalidad es ajustada, si resulta necesario, de manera que la solución inyectable final presente una osmolalidad preferentemente en el intervalo de aproximadamente 270 a 320 mOsM/kg para mantener la isotonicidad de la solución inyectable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICAS

La presente invención describe un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica acuosa inyectable de base de ropivacaína. La ropivacaína base es soluble de manera incompleta en la solución acuosa que contiene ión hidronio hasta las concentraciones equimolares en relación con la base. Sin embargo, la solución de ropivacaína base puede ser preparada mediante la disolución de la ropivacaína base en agua que contiene un equivalente de ácido en exceso y neutralizando a continuación mediante la adición de una segunda base. Así, por ejemplo, la ropivacaína base puede ser disuelta en agua que contiene 1,5 equivalentes de ácido clorhídrico y neutralizada a continuación mediante la adición de hidróxido sódico. Las tentativas para preparar una solución acuosa de ropivacaína base, incluso a una temperatura de aproximadamente 60ºC, en un medio acuoso con ácido clorhídrico menos concentrado o equimolar no produjeron una solución completamente homogénea. El contenido de ropivacaína base disuelta en la solución es dirigido todavía más preferentemente a una concentración de base de entre 0,2% p/vol y aproximadamente 1,0% p/vol, como es representado en las tablas 1 y 2 de los ejemplos.

Como se muestra a continuación en determinados ejemplos, la ropivacaína base no disolvió completamente en las soluciones ácidas equimolares. Como se muestra, resulta necesaria más que una concentración equimolar de ión hidronio para disolver la ropivacaína base en agua o un medio acuoso. El ión hidronio en exceso, proporcionado mediante el ácido clorhídrico en los ejemplos, es neutralizado con hidróxido sódico para proporcionar una solución que presente un pH farmacéuticamente aceptable, y la isotonicidad, si resulta necesario, es ajustada con cloruro sódico. Se demuestra en la presente invención mediante los ejemplos que la solubilidad de la base de ripovacaína es mejorada mediante la presencia de cloruro sódico en una solución de pH ácido, contrariamente al concepto teórico normal del efecto iónico común. Esta nueva invención permite la preparación de una formulación de ropivacaína acuosa estable isotónica con menos etapas y menos residuos que los presentados en la técnica.

Una forma de realización del procedimiento para la preparación de la solución inyectable de la ropivacaína base en un medio acuoso comprende las etapas siguientes:

(1) tratar la ropivacaína base o una suspensión de ropivacaína base en un medio acuoso con ácido clorhídrico a una proporción molar de ácido a base de desde aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 6,0:1 para proporcionar una concentración de ropivacaína base en el intervalo de aproximadamente 0,1% p/vol a aproximadamente 1,5% p/vol.

(2) ajustar el pH de la solución a un intervalo de aproximadamente 3,9 a aproximadamente 6,5 utilizando hidróxido sódico para obtener una solución isotónica.

(3) la osmolalidad preferida está comprendida en el intervalo de aproximadamente 270 a 320 mOsM/kg, y se añade así opcionalmente cloruro sódico para ajustar la osmolalidad.

En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para la preparación de una solución inyectable de ropivacaína base en un medio acuoso mediante una solución intermedia concentrada, que comprende las etapas que consisten en:

(1) tratar la ropivacaína base o una suspensión de ropivacaína base en un medio acuoso con ácido clorhídrico a una proporción molar de ácido a base de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 6,0:1 para proporcionar una concentración de base en el intervalo de aproximadamente 1,5% p/vol a aproximadamente 30% p/vol.

(2) diluir la solución obtenida en la etapa (1) a una concentración de ropivacaína base deseada de aproximadamente 0,1% p/vol a aproximadamente 1,5% p/vol con agua o una solución de cloruro sódico.

(3) ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa (2) para que resulte comprendido en el intervalo de aproximadamente 3,9 a aproximadamente 6,5 utilizando hidróxido sódico para obtener la isotonicidad de la solución medida como una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 270 a 320 mOsM/kg y utilizando opcionalmente cloruro sódico en el ajuste de la isotonicidad de la solución.

En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para la preparación de una solución inyectable de ropivacaína base en un medio acuoso en el que está presente un ión de cloruro inicialmente en el medio, que comprende las etapas que consisten en:

(1) tratar la ropivacaína base o una suspensión de ropivacaína base en un medio acuoso con ácido clorhídrico a una proporción molar de ácido a base superior a 1:1 para proporcionar una concentración de ropivacaína base en el intervalo de aproximadamente 0,1% p/vol a aproximadamente 1,5 p/vol y una concentración de cloruro aceptable para una solución inyectable.

(2) ajustar el pH de al solución para que resulte comprendido en el intervalo de aproximadamente 3,9 a aproximadamente 6,5 directamente para obtener una solución isotónica de osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 270 a 320 mOsM/kg.

En esta forma de realización, la concentración de cloruro aceptable para una solución inyectable es preferentemente de aproximadamente 0,3% p/vol a aproximadamente 0,7% p/vol.

Todavía en otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de una solución acuosa de ropivacaína base mediante las etapas que consisten en:

(1) disolver la ropivacaína base o una suspensión de ropivacaína base a una temperatura superior a 60ºC en presencia de un ácido a una concentración superior a la equimolar con respecto a la base para obtener una solución madre.

(2) diluir la solución madre obtenida en la etapa (1) para obtener la potencia deseada de ropivacaína en la solución.

(3) preparar a partir de la solución madre diluida una solución inyectable acuosa de ropivacaína base con osmolalidad fuera del intervalo 270 a 320 mOsM/kg y ajustar la isotonicidad añadiendo ácido clorhídrico, hidróxido sódico, y/o cloruro sódico para proporcionar una osmolalidad de la solución en el intervalo de aproximadamente 270 a 320 mOsM/Kg.

Los ejemplos ejemplifican la utilización del cloruro sódico para ajustar el nivel de cloruro y/o la osmolalidad, aunque resultan apropiados otros cloruros solubles en agua, preferentemente los cloruros de metales alcalinotérreos y alcalinos.

La puesta en práctica de la presente invención es ilustrada mediante los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS 1A A 1W

Para separar las suspensiones de ropivacaína base de una pureza de 99,7% en 10 ml de agua se añadieron 0,50 molar de ácido clorhídrico en proporciones molares de 1:1 a aproximadamente 3:1. Cada solución resultante se calentó hasta aproximadamente 50ºC y se enfriaron a continuación a temperatura ambiente con agitación durante aproximadamente 30 minutos, añadiéndose a continuación una cantidad apropiada de cloruro sódico, y el volumen total de cada una se preparó a 25 ml. Se determinó la osmolalidad de la solución filtrada se determinó utilizando un osmómetro de punto de congelación convencional. El pH de estas soluciones estaba comprendido en el intervalo de 3,2 a 3,5. El contenido de ropivacaína base disuelta en la solución se determinó mediante HPLC contra una solución control preparada mediante la disolución de la misma base en exceso de ácido clorhídrico. Los resultados son proporcionados en la tabla 1, que presenta la concentración diana (final) de la ropivacaína base en solución, las cantidades de los diversos componentes, y las propiedades de la solución.

Tabla 1

Solubilidad de la ropivacaína base en solución de ácido clorhídrico

#	Concentración diana de la base en solución mg/ml	Ropivacaína base tomada, mg (mmol)	0,5 M Volumen de ácido clorhídrico ml (mmol)	NaCl añadido, mg	Proporción molar base:ácido	Contenido de la base determinado por HPLC tras filtración de la solución	Osmolalidad de la solución, mOsM/kg
A	2	50 (0,1825)	0,365 (0,1825)	0	1: 1	95,3	16
B	10	250 (0,912)	1,825 (0,912)	0	1: 1	81,6	71
C	2	50 (0,1825)	0,365 (0,1825)	214,2	1: 1	94,7	279

D	10	250 (0,912)	1,825 (0,912)	171,8	1: 1	91,7	293
E	2	50 (0,1825)	0,402 (0,2001)	0	1:1,1	87,4	12
F	10	250 (0,912)	2,007 (1,003)	0	1: 1,1	92,5	76
G	2	50 (0,1825)	0,402 (0,2001)	214,2	1: 1,1	98,0	291
H	10	250 (0,912)	2,007 (1,003)	166,0	1: 1,1	96,1	292
J	2	50 (0,1825)	0,4568 (0,228)	0	1: 1,25	99,6	19
K	10	250 (0,912)	2,280 (1,140)	0	1: 1,25	98,8	75
L	2	50 (0,1825)	0,4568 (0,228)	212,3	1: 1,25	97,9	294
M	10	250 (0,912)	2,280 (1,140)	158,3	1: 1,25	98,5	296
N	N	50 (0,1825)	0,547 (0,274)	0	1:1,5	100,5	23
P	10	250 (0,912)	2,737 (1,368)	0	1:1,5	98,6	107
R	2	50 (0,1825)	0,547 (0,274)	208,4	1:1,5	99,2	293
S	10	250 (0,912)	2,737 (1,368)	144,7	1:1,5	99,4	300
T	2	50 (0,1825)	1,094 (0,547)	0	1:3	100,1	42
U	10	250 (0,912)	5,474 (2,736)	0	1:3	99,3	78
V	2	50 (0,1825)	1,094 (0,547)	193,0	1:3	100,2	302
W	10	250(0,912)	5,474 (2,736)	65,6	1:3	99,5	297

* el valor inferior a 97% es considerado solución incompleta.

EJEMPLOS 2A A 2W

Para separar las suspensiones de ropivacaína base de una pureza de 99,7% en 10 ml de agua se añadieron 0,50 molar de de ácido clorhídrico en proporciones molares de 1:1 a aproximadamente 3:1. Cada solución resultante se calentó hasta aproximadamente 50ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió a continuación a temperatura ambiente, añadiéndose a continuación una cantidad apropiada de cloruro sódico. El pH se ajustó a continuación a 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico, y el volumen se preparó a continuación hasta 25 ml. La osmolalidad de la solución filtrada se deteminó utilizando un osmómetro de punto de congelación convencional. El contenido de ropivacaína base disuelta en la solución se determinó mediante HPLC contra una solución de control preparada mediante la disolución de la misma base en exceso de ácido clorhídrico. Los resultados son proporcionados en la tabla 2, análogos a los presentados en la tabla 1.

Tabla 2

Solubilidad de la ropivacaína base en solución tras el ajuste del pH a 5,0.

#	Concentración diana de la base en solución mg/ml	Ropivacaína base tomada, mg (mmol)	0,5 M Volumen de ácido clorhídrico ml (mmol)	Cloruro sódico añadido, mg	Proporción molar base:ácido	Contenido de la base determinado por HPLC tras filtración de la solución	Osmolalidad de la solución, mOsM/kg
A	2	50 (0,1825)	0,365 (0,1825)	0	1: 1	88,6	17
B	10	250 (0,912)	1,825 (0,912)	0	1: 1	80,2	70
C	2	50 (0,1825)	0,365 (0,1825)	214,2	1: 1	93,3	294

D	10	250 (0,912)	1,825 (0,912)	171,8	1: 1	96,0	298
E	2	50 (0,1825)	0,402 (0,2001)	0	1: 1,1	97,0	20
F	10	250 (0,912)	2,007 (1,003)	0	1: 1,1	99,3	77
G	2	50 (0,1825)	0,402 (0,2001)	214,2	1: 1,1	98,5	298
H	10	250 (0,912)	2,007 (1,003)	166,0	1: 1,1	99,7	294
J	2	50 (0,1825)	0,4568 (0,228)	0	1: 1,25	95,8	20
K	10	250 (0,912)	2,280 (1,140)	0	1: 1,25	98,4	91
L	2	50 (0,1825)	0,4568 (0,228)	212,3	1: 1,25	99,3	292
M	10	250 (0,912)	2,280 (1,140)	158,3	1: 1,25	99,4	277
N	2	50 (0,1825)	0,547 (0,274)	0	1:1,5	99,7	24
P	10	250 (0,912)	2,737 (1,368)	0	1:1,5	96,6	105
R	2	50 (0,1825)	0,547 (0,274)	208,4	1:1,5	99,0	303
S	10	250 (0,912)	2,737 (1,368)	144,7	1:1,5	98,6	297
T	2	50 (0,1825)	1,094 (0,547)	0	1:3	100,1	130
U	10	250 (0,912)	5,474 (2,736)	0	1:3	99,5	130
V	2	50 (0,1825)	1,094 (0,547)	193,0	1:3	99,5	282
W	10	250 (0,912)	5,474 (2,736)	65,6	1:3	100,2	289

* el valor inferior a 97% es considerado solución incompleta.

EJEMPLO 3

Preparación con adición de cloruro sódico.

A una suspensión de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 43,76 ml de 0,5 molar de ácido clorhídrico (21,87 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 0,5 utilizando una solución de hidróxido sódico. A continuación se añadieron 7,72 g de cloruro sódico y la solución se preparó hasta 1.000 ml. Se determinó que la osmolalidad de la solución era de 291 mOsM/kg.

EJEMPLO 4

Preparación con adición de cloruro sódico.

A una solución de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 2,188 ml de 10 molar de ácido clorhídrico (21,87 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico, añadiéndose a continuación 7,72 g de cloruro sódico, y la solución se preparó a continuación hasta 1.000 ml. La osmolalidad de la solución se determinó que era de 290 mOsM/kg.

EJEMPLO 5

Preparación con adición de cloruro sódico (aumentar a escala)

A una suspensión de 10 g (36,45 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 218,8 ml de 0,5 molar (109,35 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de la solución se ajustó hasta aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico, añadiéndose a continuación 2,624 g de cloruro sódico, y la solución se preparó a continuación a 1.000 ml. La osmolalidad de la solución se determinó que era de 286 mOsM/kg.

EJEMPLO 6

Preparación con adición de cloruro sódico (aumentar a escala)

A una suspensión de 10 g (36,45 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 10,94 ml de 10 molar (109,35 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos.; el pH de la solución se ajustó hasta aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico, añadiéndose a continuación 2,624 g de cloruro sódico, y la solución se preparó a continuación a 1.000 ml. La osmolalidad de la solución se determinó que era de 288 mOsM/kg.

EJEMPLO 7

Preparación de la concentración inyectable por dilución

A una suspensión de 40 g (145,8 mmol) de ropivacaína base en 200 ml de agua estéril se le añadieron 43,74 ml de 10 molar (437,4 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. Esta solución se diluyó con agua estéril hasta un volumen total de 1.000 ml para preparar una solución madre. Se diluyeron 125 ml de esta solución madre a 500 ml con agua estéril para alcanzar una concentración de 10 mg/ml de ropivacaína en solución, ajustándose a continuación el pH a 5,0 utilizando hidróxido sódico, añadiéndose a continuación aproximadamente 1,309 g de cloruro sódico para ajustar la osmolalidad a 290.

EJEMPLO 8

Preparación de la concentración inyectable por dilución

A una suspensión de 40 g (145,8 mmol) de ropivacaína base en 200 ml de agua estéril se le añadieron 43,74 ml de 10 molar (437,4 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. Esta solución se preparó hasta 1.000 ml con agua estéril para preparar una solución madre. Se diluyeron 50 ml de esta solución madre a 1.000 ml ml con agua estéril para alcanzar una concentración de 2 mg/ml de ropivacaína, ajustándose a continuación el pH a 5,0 utilizando hidróxido sódico, añadiéndose a continuación aproximadamente 7,734 g de cloruro sódico para ajustar la osmolalidad a 290.

EJEMPLO 9

Sin adición de cloruro sódico

A una suspensión de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 308,4 ml de 0,5 molar (308,37 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico y la solución resultante se preparó hasta 1.000 ml para producir una solución madre. La osmolalidad de la solución madre se determinó que era de 286 mOsM/kg.

EJEMPLO 10

Sin adición de cloruro sódico

A una suspensión de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base en 100 ml de agua estéril se le añadieron 15,42 ml de 10 molar (308,37 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de esta solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico y la solución resultante se preparó hasta 1.000 ml para producir una solución madre. La osmolalidad de la solución madre se determinó que era de 285 mOsM/kg.

EJEMPLO 11

Sin adición de cloruro sódico

A una suspensión de 10 g (36,45 mmol) de ropivacaína base en 200 ml de agua estéril se le añadieron 308,4 ml de 0,5 molar (154 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos; el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico; y a continuacion se diluyó para preparar 1.000 ml. La osmolalidad de la solución resultante era de 292 mOsM/kg.

EJEMPLO 12

Preparación con adición de cloruro sódico

A una suspensión de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base se le añadieron 100 ml de agua estéril con 7,72 g de cloruro sódico, a continuación se añadieron 43,76 ml de 0,5 molar (21,87 mmol) de ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 25ºC con agitación durante aproximadamente 30 minutos. El pH de la solución se

ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico y la solución se preparó hasta 1.000 ml. Se determinó que la osmolalidad de la solución era de 293 mOsM/kg.

EJEMPLO 13

Preparación con adición de cloruro sódico

A una suspensión de 2,0 g (7,29 mmol) de ropivacaína base se le añadieron 100 ml de agua estéril con 8,56 g de cloruro sódico; a continuación se le añadieron 14,6 ml de 0,5 molar (7,29 mmol) de ácido clorhídrico calentado a una temperatura de aproximadamente 80ºC con agitación durante aproximadamente 45 minutos. La solución se enfrió hasta aproximadamente 25ºC. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico y la solución se preparó hasta 1.000 ml. El contenido de la ropivacaína disuelta se descubrió que era de 97,3%, y la osmolalidad de la solución madre se determinó que era de 291 mOsM/kg.

EJEMPLO 14

A una suspensión de 10 g (36,45 mmol) de ropivacaína base se le añadieron 200 ml de agua estéril con 6,87 g de cloruro sódico; a continuación, se le añadieron 73,0 ml de 0,5 (36,45 mmol) de ácido clorhídrico molar calentado a una temperatura de aproximadamente 80ºC con agitación durante aproximadamente 45 minutos. La solución se enfrió hasta aproximadamente 25ºC y el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,0 utilizando una solución de hidróxido sódico; preparándose la solución a continuación hasta 1.000 ml. El contenido de la ropivacaína disuelta se descubrió que era de 99,0%, y la osmolalidad de la solución se determinó que era de 297 mOsM/kg.

Por supuesto, la concentración de ácido L-N-n-propilpipecólico-2,6-xilidida cuando se administró como un anestésico local será regulada para evitar la irritación tisular y los efectos de reacción tóxicos. La regulación de la concentración de este anestésico puede alcanzarse siguiendo las pruebas de toxicidad convencionales y los protocolos establecidos actualmente para los anestésicos locales.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una solución de ropivacaína base en un medio acuoso que comprende:

(1) proporcionar una ropivacaína base o una suspensión de ropivacaína base en un medio acuoso;

(2) mezclar dicha ropivacaína base o suspensión con ácido clorhídrico en el que el ácido está presente en una cantidad extramolar eficaz para disolver dicha ropivacaína; y

(3) ajustar el pH de la solución con hidróxido sódico a un intervalo de aproximadamente 3,9 a aproximadamente 6,5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el contenido de la ropivacaína base tras la etapa (2) es de entre aproximadamente 0,05% p/vol y aproximadamente 7,0% p/vol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la etapa que consiste en ajustar la osmolalidad de la solución mediante la adición de una sal.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la osmolalidad es ajustada para encontrarse entre aproximadamente 270 mOsM/kg y aproximadamente 320 mOsM/kg.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además diluir la solución obtenida tras la etapa (2) para contener aproximadamente 1,5% p/vol a aproximadamente 4,5% p/vol de base de ropivacaína.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción molar de ropivacaína base a ácido tras la etapa (2) es de por lo menos aproximadamente 1 a 1,1.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la proporción molar de ropivacaína base a ácido tras la etapa (2) es de por lo menos aproximadamente 1 a 1,5.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la proporción molar de ropivacaína base a ácido tras la etapa (2) es de aproximadamente 1 a 3.

9. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que la concentración de cloruro está comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 0,3% p/vol a aproximadamente 0,7% p/vol.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el pH es de aproximadamente 5.