

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 671**

51 Int. Cl.:
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05812735 .8**
96 Fecha de presentación: **15.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1809329**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Composición anestésica local prolongada que contiene SAIB**

30 Prioridad:
17.09.2004 US 610797 P
17.06.2005 US 691395 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

73 Titular/es:
DURECT CORPORATION
10240 BUBB ROAD
CUPERTINO, CA 95014, US

72 Inventor/es:
VERITY, Neil, A.

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 378 671 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

Composición anestésica local prolongada que contiene SAIB

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en líneas generales al campo de sistemas de administración controlada y más particularmente a sistemas de administración controlada que contienen un agente activo que es capaz de proporcionar un efecto anestésico localizado, en el que los sistemas son adecuados para usar junto con tratamientos quirúrgicos y médicos y como medicamentos para su uso en procedimientos de recuperación postoperatorios.

Antecedentes de la invención

Los sistemas biodegradables de administración controlada para agentes activos se conocen bien en la materia. Los vehículos biodegradables para la administración de fármacos son útiles porque no es necesario retirar el dispositivo una vez que se ha agotado el fármaco.

Los materiales vehículo más habituales usados para los sistemas de administración controlada son polímeros. El campo de los polímeros biodegradables se ha desarrollado rápidamente desde que Kulkarni et al. (1966) Arch. Surg. 93:839 describieron la síntesis y biodegradabilidad del ácido poliláctico. Ejemplos de otros polímeros que se han descrito como útiles como materiales de matriz para los sistemas de administración controlada incluyen polianhídridos, poliésteres tales como poliglicolidas y polilactida-co-glicolidas, poliaminoácidos, tales como polilisina, polímeros y copolímeros de óxido de polietileno, óxido de polietileno terminado en acrílico, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres, poliacrilonitrilos y polifosfacenos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 4.891.225 y 4.906.474 (polianhídridos); 4.767.628 (polilactida, ácido polilactida-co-glicolida); 4.530.840 (poli-lactida, poliglicolida, y copolímeros); y 5.234.520 (polímeros biodegradables para la administración controlada en el tratamiento de enfermedades periodontales).

Los materiales degradables de origen biológico son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, gelatina reticulada. El ácido hialurónico se ha reticulado y se ha usado como un polímero de expansión degradable para aplicaciones biomédicas (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.957.744 y Della Valle et al. (1991) Polym. Mater. Sci. Eng., 62:731-735).

También se han desarrollado hidrogeles biodegradables para su uso en sistemas de administración controlada y sirven como vehículos de materiales biológicamente activos tales como hormonas, enzimas, antibióticos, agentes antineoplásicos y suspensiones celulares. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.149.543.

Las composiciones de hidrogel también se usan normalmente como sustratos para el cultivo de células y tejidos, materiales de impresión para prótesis, materiales de relleno para heridas o como materiales en fase sólida en aplicaciones de cromatografía de exclusión por tamaño o afinidad. Por ejemplo, en métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento y cromatografía de afinidad se han usado composiciones de hidrogel de agarosa derivatizada y/o deformada, no porosas (Li et al. (1990) Preparative Biochem. 20: 107-121), y se han usado perlas de hidrogel de agarosa superporosa como un soporte en cromatografía de interacción hidrófoba (Gustavsson et al. (1999) J. Chromatography 830: 275-284).

También se usan actualmente muchos sistemas de dispersión como vehículos de sustancias, particularmente compuestos biológicamente activos. Los sistemas de dispersión usados para formulaciones farmacéuticas y cosméticas pueden clasificarse como suspensiones o emulsiones. Las suspensiones están formadas por partículas sólidas que varían de tamaño desde algunos nanómetros hasta cientos de micrómetros, dispersas en un medio líquido usando agentes de suspensión. Las partículas sólidas incluyen microesferas, microcápsulas y nanoesferas. Las emulsiones son generalmente dispersiones de un líquido en otro estabilizadas mediante una película interfacial de emulsionantes tales como tensioactivos y lípidos. Las formulaciones en emulsión incluyen emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, emulsiones múltiples, microemulsiones, microgotitas y liposomas. Las microgotitas son vesículas de fosfolípidos unilaminares formadas por una capa lipídica esférica con una fase oleaginoso en su interior, por ejemplo, las descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 4.622.219 y 4.725.442. Los liposomas son vesículas de fosfolípidos preparadas mezclando lípidos polares insolubles en agua con una solución acuosa. La entropía desfavorable causada por la mezcla del lípido insoluble en el agua produce un ensamblaje muy ordenado de membranas cerradas concéntricas de fosfolípidos con solución acuosa inmovilizada.

Se han descrito diversos sistemas para formar un implante *in situ*. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.938.763 describe un método para formar un implante disolviendo un polímero termoplástico, no reactivo, insoluble en agua, en un disolvente biocompatible, soluble en agua, para formar un líquido, colocar líquido en el cuerpo, y permitir que el disolvente se disipe para producir un implante sólido. La solución polimérica puede colocarse en el cuerpo mediante una jeringa. El implante puede adoptar la forma de su cavidad circundante. Como alternativa, un implante puede formarse a partir de polímeros reactivos, oligoméricos líquidos, que no contienen disolvente y que se endurecen en el sitio para formar sólidos, normalmente con la adición de un catalizador de endurecimiento.

En la materia se ha descrito diversos sistemas poliméricos de administración controlada para la administración de anestésicos locales. Aunque tales sistemas de administración poliméricos pueden proporcionar propiedades de liberación controlada adecuadas para el anestésico y adicionalmente superar las desventajas asociadas con la inyección de anestésicos puros (por ejemplo, dispersión lejos del sitio diana, entrada en la corriente sanguínea, y toxicidades sistémicas), es difícil superar algunas desventajas asociadas con los sistemas poliméricos, tales como el no evitar la liberación sistémica inicial en ráfaga del anestésico o tener que proporcionar agentes potenciadores para superar una liberación demasiado pequeña del anestésico desde los sistemas. El documento US 2004/101 557 se refiere a composiciones no poliméricas que forman materiales líquidos, muy viscosos para la administración de sustancias biológicamente activas de una manera controlada.

Sumario de la Invención

Se proporcionan sistemas vehículo no poliméricos para la administración controlada de un agente anestésico de interés. Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de administración controlada de acción prolongada que libere un anestésico durante un periodo de tiempo prolongado, suficiente para proporcionar un efecto anestésico local en un sitio de administración durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración, preferentemente al menos aproximadamente de 36 a 48 horas después de la administración, y más preferentemente al menos aproximadamente de 48 a 72 horas después de la administración. Es también un objeto de la presente invención que la liberación del agente anestésico activo, a partir de la composición anestésica de acción prolongada, se produzca sin una ráfaga inicial.

Es más particularmente un objeto de la presente invención proporcionar una composición que contenga un anestésico y un vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable. El vehículo no polimérico controla la liberación del anestésico para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por una anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto sin una ráfaga inicial y una duración de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración, preferentemente al menos aproximadamente de 36 a 48 horas después de la administración y más preferentemente al menos aproximadamente de 48 a 72 horas después de la administración.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición líquida para proporcionar una anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, cuya composición comprenda el 12 % en peso de bupivacaína como anestésico, el 66 % en peso de isobutirato de acetato de sacarosa como un vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable y el 22 % en peso de alcohol bencílico como un disolvente para dicho vehículo.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de bupivacaína como un anestésico, isobutirato de acetato de sacarosa como un transportador no polimérico farmacéuticamente aceptable y alcohol bencílico como un disolvente para dicho vehículo para la fabricación de una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de una administración a un sujeto, en el que dicha composición comprende el 66 % en peso de isobutirato de acetato de sacarosa, el 22 % en peso de alcohol bencílico y el 12 % en peso de bupivacaína.

El vehículo es un vehículo no polimérico. El vehículo es sustancialmente insoluble en agua o en un sistema biológico acuoso. La composición contiene adicionalmente un disolvente que es soluble en agua o en un sistema acuoso. El disolvente es por tanto capaz de disiparse, difundirse o lixiviarse lejos de la composición después de la colocación dentro de un sistema biológico, por lo que el vehículo puede después formar un implante sólido *in situ*.

El vehículo es un líquido. Es un material vehículo líquido de alta viscosidad ("HVLCM" de las siglas en inglés High Viscosity Liquid Carrier Material) que posee una viscosidad de al menos aproximadamente 5.000 cP a 37 °C y que no cristaliza bien en condiciones ambientales o fisiológicas. Tales materiales vehículo líquidos pueden combinarse con un disolvente en el que el material vehículo sea soluble. El disolvente es suficiente para disminuir la viscosidad del HVLCM.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición que contiene un anestésico y un vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable. El vehículo no polimérico controla la liberación del anestésico para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por una anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, en el que la composición es adicionalmente capaz de proporcionar una concentración en plasma media en estado de equilibrio estacionario (C_{ss}) prolongada del anestésico de al menos aproximadamente 200 ng/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas en el que la composición se administra por vía subcutánea, preferentemente al menos aproximadamente 250 ng/ml, o al menos aproximadamente 300 ng/ml, o al menos aproximadamente 350 ng/ml.

En un aspecto de la invención, la composición es capaz de proporcionar una concentración en plasma media en estado de equilibrio estacionario (C_{ss}) prolongada durante un periodo de al menos aproximadamente 48 horas. En otro aspecto, la composición se caracteriza adicionalmente porque no posee ninguna ráfaga sustancial inicial. En otros aspectos adicionales, el vehículo no polimérico es suficiente para proporcionar un perfil de liberación controlada del anestésico de primer orden o un perfil de liberación del anestésico de pseudo orden cero. En una realización preferida, el anestésico es bupivacaína en forma de base libre.

Por tanto se proporciona un método para proporcionar un efecto anestésico en un sitio en un sujeto. El método comprende administrar una composición de acuerdo con la invención en, cerca, dentro o adyacente al sitio. El vehículo no-polimérico controla la liberación del anestésico para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por una anestesia local prolongada después de la administración al sujeto sin una ráfaga inicial y que posee una duración de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración.

En un aspecto, la composición se administra por administración tópica, administración transdérmica, inyección o como un implante en el sitio. En algunas realizaciones, la composición se administra en un sitio que es una herida quirúrgica y la composición se administra en, y/o adyacente a, la herida.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 representa los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-144 horas (los resultados farmacodinámicos) del Ejemplo, Cohorte 1.

La Figura 2 representa los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-12 horas (los resultados farmacodinámicos) del Ejemplo, Cohorte 1.

La Figura 3 representa los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-300 horas (los resultados farmacodinámicos) del Ejemplo, Cohorte 2, en el que los datos del subgrupo 3 se representan mediante la curva inferior (\diamond), los datos del subgrupo 2 se representan mediante la curva central (), y los datos del subgrupo 1 se representan mediante la curva superior (Δ).

La Figura 4 representa los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-12 horas (los resultados farmacodinámicos) del Ejemplo, Cohorte 2, en el que los datos del subgrupo 3 se representan mediante la curva inferior (\diamond), los datos del subgrupo 2 se representan mediante la curva central (), y los datos del subgrupo 1 se representan mediante la curva superior (Δ).

La Figura 5 representa las puntuaciones medias de dolor en el sitio de incisión "en descanso" registradas usando una escala analógica visual (VAS, Visual Analog Scale) de 0 a 100 mm del Ejemplo, Cohorte 2, en el que los datos del subgrupo 3 se representan mediante la curva superior (Δ), los datos del subgrupo 2 se representan mediante la curva central () y los datos del subgrupo 1 se representan mediante la curva inferior (0).

Descripción detallada de realizaciones específicas.

Antes de describir la presente invención con detalle, debe entenderse que la presente invención no está limitada a parámetros de procesos particularmente ilustrados que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares de la invención únicamente y no pretende ser limitante.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento, tanto anteriormente como a continuación, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

Debe observarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales salvo que el contenido indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo no-polimérico" incluye una mezcla de dos o más de tales vehículos, la referencia a "un disolvente" incluye una mezcla de dos o más de tales vehículos, la referencia a "un anestésico" incluye mezclas de dos o más de tales agentes y similares.

La frase "sin una ráfaga inicial", como se usa en el presente documento, significa que el agente particular al cual se hace referencia no se libera de la composición después de la administración normal y se vuelve farmacológicamente disponible en una cantidad apreciable durante un periodo inicial predeterminado. La presencia y nivel de una ráfaga inicial de un agente procedente de una composición determinada puede determinarla fácilmente un experto en la materia empleando técnicas de ensayo farmacológicas convencionales bien conocidas en la materia. Los métodos de caracterización de liberación en ráfaga adecuados *in vitro* incluyen el método USP II Paddle, que usa un tampón convencional, mezcla y en condiciones de calor. Las características de la liberación en ráfaga de una composición determinada también determinarse fácilmente usando ensayos convencionales *in vivo*, tales como mediante el control de concentraciones en plasma del agente de interés en un sujeto animal, durante un periodo de tiempo determinado. En las composiciones de la presente invención, preferentemente menos de aproximadamente del 40 al 60 % del agente anestésico se libera a las primeras 24 horas, más preferentemente menos de aproximadamente del 30 al 50 %, e incluso más preferentemente menos de aproximadamente del 20 al 40 % se libera dentro de este periodo de tiempo inicial. En otras realizaciones preferidas determinadas, menos de aproximadamente del 5 al 10 % del agente anestésico se libera en la primera hora, más preferentemente menos de aproximadamente del 3 al 7 % se libera dentro de este periodo de tiempo inicial.

Por consiguiente, la composición de la presente invención contiene un agente anestésico, la bupivacaína, en un sistema de liberación controlada que libera el anestésico durante un periodo de tiempo prolongado.

La capacidad de un agente anestésico para proporcionar un estado de anestesia local prolongada se refiere a la capacidad del agente de referencia para establecer un estado evaluable de inhibición parcial o completa localizada (regional) de percepción sensorial y/o función motora. A los expertos en la materia se les ocurrirán numerosos métodos y herramientas para realizar dicha evaluación. Con respecto a sujetos animales no humanos, estos métodos incluyen la medición de movimiento espontáneo en ratas de ensayo (usando, por ejemplo, equipo y soporte lógico disponible en el mercado de Med Associates Inc., St. Albans, VT), en el que pueden extraerse datos sobre distancia total recorrida, recuentos ambulatorios, estereotipia, crianza, tiempo consumido en los diversos movimientos y tiempo consumido en descanso de los sujetos sometidos a ensayo; visualización de reacciones de pinchazo con alfiler en ratas; y el modelo de rata de la retirada de la pata de una placa térmica, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito con detalle en IACUC N° 9511 -2199.

El ensayo sensorial en sujetos humanos es también una forma útil para evaluar el efecto anestésico local. El ensayo se centra frecuentemente en tres áreas generales, ensayo mecánico (pinchazo con alfiler, filamentos de von Frey), ensayo térmico (templado, caliente, frío) y ensayo táctil (contacto). Tales técnicas de ensayo se describen en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Dahl, et al. (1993) *Pain* 53: 43-51; Moiniche, et al. (1993) *Brit. J. of Anaesthesia* 71:201 -205; Moiniche, et al. (1993) *Regional Anesthesia* 18:300-303; Pedersen, et al. (1996) *Anesthesiology* 84(5): 1020-1026; Pedersen, et al. (1996) *Brit. J. of Anaesthesia* 76(6): 806-810; y Pedersen, et al. (1998) *Pain* 74:139-151. Por ejemplo, la actividad anestésica local de un agente de ensayo puede examinarse con respecto a la aparición, densidad y duración máxima del efecto usando modalidades específicas: 1) ensayo sensorial mecánico (umbral de detección de dolor mecánico usando filamentos de von Frey); 2) ensayo supraumbra (mecánico) usando un solo filamento de von Frey; 3) ensayo sensorial térmico (umbral de detección de calor); 4) umbral de detección de dolor por calor; 5) ensayo supraumbra (calor); 6) ensayo de detección de frío; y 7) ensayo sensorial táctil (umbral de detección por contacto mecánico). Estos datos son indicativos del alivio del dolor local, entumecimiento local y o bloqueo nervioso local, que siente un sujeto, en respuesta a la administración de un agente anestésico de ensayo. La respuesta frente al dolor puede caracterizarse usando una Escala de Clasificación Verbal de 0-10 (en la que, por ejemplo, 0 = ausencia de dolor, y 10 = el peor dolor imaginable) o una Escala Análogica Visual de 0 a 100 mm (en la que, por ejemplo, 0 = ausencia de dolor, y 100 mm = el peor dolor imaginable).

El material vehículo no-polimérico, SAIB, se usa para controlar la liberación del agente anestésico de las composiciones de la presente invención, de tal manera que se proporciona una anestesia local prolongada que posee una aparición de aproximadamente a las 2 horas de la administración y una duración de al menos aproximadamente 2 horas o más.

El HVLCM SAIB disminuye en viscosidad cuando se mezcla con un disolvente para formar un material vehículo líquido de baja viscosidad ("LVLCM", de las siglas en inglés Low Viscosity Liquid Carrier Material) que puede administrarse usando dispositivos médicos convencionales. La composición LVLCM es típicamente más fácil de colocar en el cuerpo que una composición HVLCM, porque fluye más fácilmente dentro y fuera de las jeringas u de otro medio de implante. También puede formularse fácilmente como una emulsión.

Pueden prepararse isobutiratos de acetato de sacarosa siguiendo los procedimientos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 2.931.802.

El disolvente es al menos soluble en agua, de manera que se difundirá rápidamente en los líquidos corporales u otros medios acuosos después de la administración, haciendo que la composición coagule y/o se vuelva más viscosa.

Las composiciones de la presente invención se usan para proporcionar una anestesia local prolongada en un sitio diana. En particular, las composiciones se formulan como un líquido y después se administran a un sujeto mediante técnicas de administración tópica, transdérmica, parenteral (por ejemplo, inyección, implante, etc.) o similares. Las composiciones, que contienen el anestésico y el vehículo no-polimérico farmacéuticamente aceptable, se usan para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por una anestesia local prolongada después de la administración al sujeto sin una ráfaga inicial y una duración de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración, preferentemente al menos aproximadamente de 36 a 48 horas después de la administración y más preferentemente al menos aproximadamente de 48 a 72 horas después de la administración. En algunas realizaciones, la aparición de la anestesia local se produce aproximadamente a las 2 horas de la administración al sujeto, preferentemente aproximadamente a la hora de la administración y en algunos casos aproximadamente a los 30 minutos de administración al sujeto.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier vertebrado en el que se desee proporcionar un estado de anestesia local. El término por tanto se refiere ampliamente a cualquier animal que vaya a tratarse con las composiciones de la presente invención, tal como aves, peces y mamíferos incluyendo seres humanos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son adecuadas para proporcionar una anestesia prolongada en la práctica veterinaria y en la cría de animales, por ejemplo, aves y mamíferos, siempre que sea conveniente o se desee un estado de anestesia local prolongado. En algunos casos, las composiciones son particularmente apropiadas para usarse con animales de compañía, tales como perros o gatos, y adicionalmente pueden usarse con caballos. En realizaciones preferidas, el término "sujeto" se refiere a un sujeto humano.

Adicionalmente, el término "sujeto" no indica una edad en particular y las composiciones son por tanto apropiadas para su uso con sujetos de cualquier edad, tales como bebés, adolescentes, adultos y sujetos de edad avanzada.

5 En realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención son particularmente apropiadas para su uso en el tratamiento de heridas. Los sistemas vehículo no-poliméricos permiten que el agente anestésico se aplique fácilmente en la herida, bien directamente dentro de la herida y/o adyacente a la herida, usando técnicas de aplicación muy sencillas, tales como goteo, pulverización, pintura, propagación, moldeo o bien de otra manera manipulando manualmente una composición líquida en la herida. Las composiciones pueden por tanto usarse con cualquier tamaño o forma de herida y proporcionar una distribución homogénea del agente anestésico sobre todo el área de la herida para una mejor retención y eficacia. Las heridas que pueden tratarse usando tales métodos pueden variar desde más superficiales a profundas, desde superficiales a incisionales y desde quirúrgicas (o de otra manera deliberadas) a accidentales. Si la composición se inyecta, esta puede aplicarse en el espacio subcutáneo usando una inyección posterior junto a la herida en todos los lados o en los límites externos. También pueden emplearse estrategias de combinación, tales como en las que la composición se extiende directamente en la herida, por ejemplo, antes de un cierre quirúrgico de la herida y adicionalmente a lo largo de la herida. En una realización particularmente preferida, las composiciones de la presente invención son usar como un anestésico local para el tratamiento de dolor incisional postoperatorio. Usando de esta manera las composiciones de la presente invención es posible que no sea necesario o al menos disminuya la necesidad de proporcionar terapias asociadas, tales como la administración de analgésicos narcóticos sistémicos para tratar tal dolor postoperatorio. Por consiguiente, las composiciones pueden usarse para tratar el dolor postoperatorio que acompaña a todos los tipos de procedimientos médicos, tales como cirugías mayores (por ejemplo toracotomía, reparación de aorta, resección intestinal), cirugías intermedias (por ejemplo cesárea, histerectomía y apendicetomía) y cirugías menores (laparoscopia, artroscopia y biopsias) que pueden ser, de otra manera, debilitantes y pueden requerir el tratamiento del dolor durante 3 a 5 días después de la cirugía.

25 Además los usos descritos anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse a través de bombas osmóticas. En una realización, se diseña un dispositivo para implantarse en el tejido de un sujeto y se diseña para efectuar la liberación prolongada a lo largo del tiempo.

30 También es posible administrar las composiciones de la invención usando un conducto poroso o no poroso, deseablemente fabricado de polímero biodegradable extruido. El conducto puede prepararse con diversos grados de porosidad dependiendo de las características de la composición y de las características de liberación deseadas. La composición de la invención se inserta en el conducto y los extremos del mismo pueden dejarse abiertos, permitiendo que el compuesto biológicamente activo se difunda fuera de los extremos del conducto o pueden cerrarse con un polímero adicional poroso o no poroso. Las tapas porosas y los conductos porosos permiten que el compuesto activo se difunda a través de los poros a lo largo del tiempo. Las tapas no porosas, así como los conductos no porosos, permiten que los agentes anestésicos que son solubles en el polímero se difundan a través del mismo y en los tejidos circundantes. Los materiales no porosos que no son solventes para el anestésico, pero que son biodegradables, liberarán el anestésico cuando se degraden suficientemente. Las composiciones de la invención pueden prepararse y conservarse como sistemas multi-componente hasta estar listas para la administración. Antes de la administración, los componentes se combinan y se mezclan, por ejemplo, para conseguir una composición homogénea, que después puede administrarse al sujeto. El disolvente puede añadirse a uno o a todos los componentes, o puede formar un componente individual, que también se mezcla con los otros antes de la administración. La separación de la composición en una mezcla multicomponente permite optimizar las condiciones de conservación de cada componente y minimizar cualquier interacción perjudicial entre los componentes a lo largo del tiempo. El resultado es una estabilidad de conservación aumentada.

Ejemplo

50 A continuación se indica un ejemplo de una realización específica para realizar la presente invención.

Métodos generales

55 La eficacia in-vivo de las composiciones de la invención puede evaluarse en ratas usando un modelo de placa térmica, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito con detalle en AICUC N° 9511 - 2199. Los criterios de eficacia establecidos para las composiciones de la invención son una latencia media mayor de aproximadamente 2 segundos, con un límite de 12 segundos (este límite se impone para prevenir cualquier posible daño para el animal). Las latencias a 2 segundos demuestran un efecto estadísticamente significativo del anestésico local. Preferentemente, la latencia media en el modelo de placa térmica en rata, es mayor de 7 segundos. Preferentemente, el porcentaje de respondedores es del 50 % o mayor. Preferentemente, en el modelo de placa térmica en rata, las composiciones de la invención proporcionan una latencia media mayor de aproximadamente 7 segundos a aproximadamente 12 segundos, siendo el porcentaje de ratas que presentan el efecto de al menos aproximadamente el 50 % de las ensayadas.

65 La metodología de la placa térmica en ratas se resume de la siguiente manera. Se usan ratas macho Sprague Dawley (Harlan Laboratories, Indianapolis, Ind.) con un peso promedio de 275 gm. El estudio de placa térmica

consiste en sujetar con cuidado el cuerpo del animal al mismo tiempo que la superficie plantar de la pata trasera se coloca en una placa térmica calentada a 56 °C. La latencia inicial se determina antes de realizar la inyección unilateral de la composición anestésica cerca del nervio ciático de la rata.

- 5 El ensayo sensorial en modelos realizados con seres humanos es también útil en el ensayo de las composiciones de la presente invención. La actividad anestésica local puede examinarse con referencia a la aparición, densidad y duración máxima del efecto usando siete modalidades específicas: (a) ensayo sensorial mecánico (umbral de detección de dolor mecánico usando filamentos de von Frey; (b) ensayo supraumbral (mecánico) usando un solo filamento de von Frey; (c) ensayo sensorial térmico (umbral de detección de calor); (d) umbral de detección de dolor por calor; (e) ensayo supraumbral (calor); (f) ensayo de detección de frío; y (g) ensayo sensorial táctil (umbral de detección por contacto mecánico). Los diversos grados o niveles de los resultados serán indicativos del alivio del dolor local, tumefacción local y o bloqueo nervioso local, que siente el sujeto. La actividad anestésica de las composiciones de la invención puede caracterizarse adicionalmente con respecto a la seguridad, mediante diversas medidas de actividad tales como la determinación de los niveles sistémicos de plasma en sangre alcanzados después de la administración en el sitio localizado.

El umbral de detección de dolor mecánico se define como la fuerza o número de un filamento de von Frey más bajo que produce una sensación de dolor o molestia definida y el umbral de detección por contacto mecánico se define como la fuerza o número de un filamento de von Frey más bajo que produce una sensación de contacto o presión. Los umbrales de detección por contacto mecánico y de detección de dolor mecánico pueden determinarse simultáneamente usando progresivamente filamentos de von Frey (VFH, von Frey Hairs) rígidos (disponibles en Somedic A/B, Stockholm, Suecia). Previamente se ha determinado que cada VFH presionado contra una balanza hasta doblarse ligeramente representa una fuerza que aumenta logarítmicamente con cada capilar, cubriendo un intervalo total de 3 a 402 miliNewtons (mN) (VFH No. 7 = 3 mN; VFH N° 8 = 13 mN; VFH N° 9 = 20 mN; VFH N° 10 = 39 mN; VFH N° 11 = 59 mN; VFH N° 12 = 98 mN; VFH N° 13 = 128 mN; VFH N° 14 = 133 mN; VFH N° 15 = 314 mN; VFH N° 16 = 350 mN; VFH N° 17 = 402 mN).

Por consiguiente, en un sujeto humano, un área inyectada con una composición producida de acuerdo la presente invención puede estimularse 8 veces con cada VFH a una tasa de aproximadamente 2 estímulos por segundo, comenzando con un VFH N° 7 y desplazándose hasta un VFH N° 17. Se registra el número de VFH más bajo que se siente como contacto o presión (Umbral de Detección por Contacto Mecánico) y el número de filamento más bajo en el que la mitad de las ocho estimaciones son dolorosas o desagradables (Umbral de Detección de Dolor Mecánico). El procedimiento se repite dos veces más y se registra la media de las tres mediciones. Si el VFH N° 17 no produce la sensación de contacto o presión se asignará un valor de Umbral de Detección por contacto Mecánico de 18. Si el VFH N° 17 no produce ningún dolor o molestia se asignará un valor de Umbral de Detección de Dolor Mecánico de 18. La respuesta mecánica al dolor supraumbral para un solo filamento de von Frey se determina estimulando las áreas inyectadas cinco veces con el VFH N° 17 (402 mN). El sujeto evalúa el dolor usando una escala VRS de 0-10, en la que cero (0) = ausencia de dolor, y diez = (10) dolor tan intenso como imaginable.

40 Como se ha indicado anteriormente, este ensayo, que se determina para producir una respuesta dolorosa en sujetos, se realiza con un solo filamento von Frey rígido. La respuesta frente al dolor se determina estimulando un área inyectada, o tratada de otra manera, 5 veces con un VFH N° 17. El sujeto evalúa el dolor sobre la escala de clasificación verbal (VRS) de 0 a 10, como se ha indicado anteriormente.

45 En un área tratada el ensayo térmico (Respuesta Térmica al Dolor Supraumbral) se determina mediante un estímulo de 45 °C, de una duración de 5 segundos usando un termodo informatizado (disponible en Thermostest, Somedic A/B, Stockholm, Suecia) sobre las áreas tratadas. El sujeto evalúa el dolor sobre una Escala de Clasificación Verbal (VRS, Verbal Rank Scale) de 0-10.

50 El Umbral de Detección de Calor se define como el aumento más bajo de temperatura percibido a partir de 32 °C, el Umbral de Detección de Dolor por Calor se define como la temperatura más baja percibida como dolor y el Umbral de Detección de Frío se define como la disminución más baja de temperatura percibida a partir de 32 °C. El Umbral de Detección de Calor, Umbral de Detección de Dolor por Calor y Umbral de Detección por Frío se determinan con un Thermostest informatizado (disponible de Somedic A/B, Stockholm, Suecia) en áreas tratadas. Los sujetos reciben instrucciones para presionar un botón tan pronto como se alcance la sensación especificada. Los umbrales térmicos se determinan desde una línea basal de 32 °C y se aumenta (Umbral de Detección de Calor y Umbral de Detección de Dolor por Calor) o disminuye (Umbral de Detección de Frío) a una tasa de cambio de 1 °C por segundo. El límite superior es de 52 °C para el Umbral de Detección de Calor y el Umbral de Detección de Dolor por Calor. El límite inferior es de 25 °C para el Umbral de Detección de Frío.

60 El Umbral de Detección de Calor; Umbral de Detección de Dolor por Calor y Umbral de Detección de Frío se calculan como la media de las tres mediciones, con intervalos de 10 segundos entre cada estímulo. Si el sujeto no ha percibido calor o dolor a 52 °C, se registra el valor de 53 °C para el Umbral de Detección de Calor; si el sujeto no ha percibido dolor a 52 °C, se registra el valor de 53 °C para el Umbral de Detección de Dolor por Calor y si el sujeto no ha percibido frío o dolor a 25 °C, se registra el valor de 24 °C para el Umbral de Detección de Frío.

Ejemplo

Para evaluar la eficacia y el comportamiento farmacéutico de las composiciones de bupivacaína de liberación controlada, que comprenden un vehículo no-polimérico de isobutirato de acetato de sacarosa y preparadas de acuerdo con la presente invención, se realizó la siguiente evaluación de dosis escalonada, farmacocinética y farmacodinámica (eficacia) en pacientes humanos sometidos a procedimientos quirúrgicos de reparación de hernia inguinal. El estudio compara la eficacia de las composiciones de SAIB/bupivacaína de la presente invención administradas por vía subcutánea en combinación con una solución salina (placebo) o clorhidrato de bupivacaína (Marcain®) infiltrada en la herida frente a una solución de bupivacaína disponible en el mercado (Marcain®, Clorhidrato de Bupivacaína, BP, 5,28 mg/ml, equivalente a clorhidrato de bupivacaína anhidra 5 mg/ml) administrada por vía subcutánea y como un infiltrado en pacientes con reparación de hernia inguinal abierta.

La composición de ensayo se formuló/se formula usando bupivacaína en forma de base libre formulada en un vehículo no-polimérico de isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB) que adicionalmente incluye alcohol bencílico (BA) que actúa como un disolvente para la bupivacaína y el transportador de SAIB. El alcohol bencílico también es un agente anestésico. La composición se preparó/se prepara combinando aproximadamente el 66 % en peso del vehículo de SAIB, el 22 % en peso del disolvente/anestésico de alcohol bencílico y el 12 % de bupivacaína, para proporcionar dosificaciones individuales que contienen 159,5 mg de bupivacaína en un volumen de inyección de 1,25 ml (319 mg en un volumen total de 2,5 ml). La composición se proporcionó/se proporciona como un líquido inyectable transparente.

El estudio diseñado incluía 3 Cohortes con hasta 91 pacientes (6 pacientes para la Cohorte 1; 15 pacientes para la Cohorte 2; y hasta 70 pacientes para la Cohorte 3). En particular, la Cohorte 1 comprendía 6 varones sanos, de 23 a 52 años de edad. Para la Cohorte 1, todos los pacientes recibieron inyecciones de un volumen total de 2,5 ml de la composición de SAIB/BA/bupivacaína (que contenía 319 mg de bupivacaína), administrada como dos inyecciones subcutáneas posteriores junto a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una incisión de herida de una longitud sugerida de 5 cm) con solución salina 10 ml infiltrada en la herida de escisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida. Las inyecciones posteriores se administraron a una distancia de 0,5 a 1,0 cm y en paralelo a los márgenes de la herida de incisión y se realizaron haciendo avanzar la aguja subcutáneamente, en paralelo a y a lo largo de la longitud de la incisión, inyectando de manera continua a medida que se extrae la aguja. El efecto anestésico/analgésico se evaluó usando los ensayos de Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria y de Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (en el transcurso de 4 días). La concentración de bupivacaína en plasma se midió periódicamente durante el transcurso del estudio, particularmente durante las primeras 24 horas para evaluar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína de la composición de liberación controlada con SAIB.

Los resultados del ensayo de Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria se indican a continuación en la Tabla 1.

Tabla1. Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria

Paciente N°	Tiempo del primer analgésico tomado
1	8 horas
2	1 hora
3	1 hora
4	1 hora
5	2 horas
6	3 horas
(Media)	2,6 horas

Los resultados del Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (en el transcurso de 4 días) se indican en la siguiente Tabla 2.

45

Tabla 2. Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria

Paciente N°	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	2	5	1	1
2	4	4	3	4
3	3	1	1	1
4	10	5	3	1
5	2	1	1	1
6	4	1	2	3
(Media)	4,16	2,8	1,8	1,8

5 Se observó que la composición SAIB/BA/bupivacaína se toleraba bien, dado que las inyecciones no produjeron síntomas observables de irritación, hinchazón, escozor, cambio de color o cualquier otro síntoma adverso en el sitio de inyección o cualquier reacción inaceptable en los tejidos a lo largo del estudio. Además, las evaluaciones farmacocinéticas realizadas con la bupivacaína mostraron una liberación prolongada de la forma activa de la bupivacaína desde el vehículo SAIB, liberando el principio activo de la misma durante un periodo de 4 días. Los resultados farmacocinéticos se presentan en las Figuras 1 y 2. Como puede observarse, la composición SAIB/BA/bupivacaína libera el principio activo de la bupivacaína rápidamente (aproximadamente a la hora de la administración) sin ráfaga inicial y muestra una liberación en estado de equilibrio estacionario sustancialmente constante durante al menos los 3 primeros días del tratamiento. La C_{max} media observada fue de 277 ng/ml \pm 109; la T_{max} fue de 23 horas \pm 21; y la C_{ss} fue de 191 ng/ml \pm 13.

15 La Cohorte 2 comprendía 15 varones adultos, de 26 a 54 años de edad. La Cohorte 2 se dividió en tres subgrupos, el primer subgrupo (n = 5) recibió inyecciones de un volumen total de 5,0 ml de la composición SAIB/BA/bupivacaína (que contenía 638 mg bupivacaína), administradas como dos inyecciones subcutáneas posteriores a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión de una longitud total sugerida de 5 cm) con infiltrado de solución salina de 10 ml en la herida de incisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida. El segundo grupo (n = 5) recibió inyecciones de un volumen total de 5 ml de la composición SAIB/BA/bupivacaína (que contenía 638 mg de bupivacaína), administradas como dos inyecciones subcutáneas posteriores a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión de una longitud total sugerida de 5 cm) con 10 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) infiltradas en la herida de incisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida para proporcionar un total de 688 mg de bupivacaína administrados por paciente. El tercer grupo (n = 5) recibió inyecciones de un volumen total de 5 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) administradas como dos inyecciones subcutáneas posteriores a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión de una longitud total sugerida de 5 cm) junto con Marcain® 10 ml infiltradas en la herida de incisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida para proporcionar un total de 75 mg de bupivacaína administrada por paciente.

30 El efecto anestésico/analgésico se evaluó usando los ensayos de Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria, Puntuaciones de Dolor en el Sitio de Incisión "en descanso" y Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (durante 4 días). La concentración de bupivacaína en plasma se midió periódicamente durante todo el estudio, particularmente durante las primeras 24 horas para evaluar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína de la composición de liberación controlada SAIB.

35 Los resultados del ensayo del Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria y del ensayo de Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (durante 4 días), para los tres subgrupos de la Cohorte 2 se indican en la Tabla 3 siguiente.

40

Tabla 3. Media del Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria y media del Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (durante 4 días)

Subgrupo	Número de Pacientes	Tratamiento	Media del Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria (en horas)	Media del número de dosis de medicación analgésica complementaria tomada durante 4 días
1	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y solución salina (dosis total de 638 mg)	60,4*	2,6
2	n=5	SAIB/BA/Bupivacaína y Marcain® (dosis total de 688 mg)	44,9*	2,4
3	n=5	Marcain® (dosis total de 75 mg)	2,3	11,0

(* Tres pacientes del subgrupo 1 y dos pacientes del subgrupo 2 no tomaron dosis de mediación analgésica complementaria durante los 4 días).

5 Una vez más, la composición SAIB/BA/bupivacaína se toleró bien (el subgrupo 1 y 2 pacientes), dado que las inyecciones no produjeron síntomas observables de irritación, hinchazón, escozor, cambio de color o cualquier otro síntoma adverso en el sitio de inyección o cualquier reacción inaceptable en los tejidos a lo largo del estudio. Además, las evaluaciones farmacocinéticas realizadas con la bupivacaína mostraron una liberación prolongada de la forma activa de la bupivacaína desde el vehículo SAIB, liberando el principio activo de la misma durante un periodo de 4 días. Los resultados farmacocinéticos se presentan en las Figuras 3 y 4. Como puede observarse, la composición SAIB/BA/bupivacaína libera el principio activo de la bupivacaína rápidamente (aproximadamente a la hora de la administración) sin ráfaga inicial y muestra una liberación en estado de equilibrio estacionario sustancialmente constante durante al menos los 3 primeros días del tratamiento. La farmacodinámica de los tres subgrupos de la Cohorte 2 se indica en la Tabla 4 siguiente.

15

Tabla 4. Farmacodinámica de la Cohorte 2.

Subgrupo	Número de pacientes	Tratamiento	Cmax (ng/ml)	Tmax (horas)	Css (ng/ml)
1	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y solución salina (dosis total de 638 mg)	470 ± 155	21 ± 25	311 ± 58
2	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y Marcain® (dosis total de 688 mg)	310 ± 60	21 ± 25	291 ± 40
3	n = 5	Marcain® (dosis total de 75 mg)	180 ± 88	0,6 ± 0,2	ND

20 Como puede observarse a partir de los resultados del estudio de la Cohorte 2, las composiciones de liberación controlada de la presente invención proporcionan efecto anestésico local eficaz durante al menos 4 días después de la cirugía, reduciendo enormemente la necesidad de medicaciones anestésicas complementarias. De hecho, el 50 % de los pacientes que recibieron las composiciones SAIB/BA/Bupivacaína de la presente invención (5 de 10 pacientes en los subgrupos 1 y 2) no necesitaron medicaciones complementarias contra el dolor durante los 4 días completos. Los pacientes en los subgrupos 1 y 2 que necesitaron medicaciones analgésicas complementarias pudieron incluso esperar durante aproximadamente 2 o 3 días para tomar su primera medicación adicional contra el dolor, mostrando un efecto anestésico local eficaz durante el transcurso de al menos 2 días después de cirugía. Además, la cantidad de dosis de medicaciones analgésicas complementarias en los subgrupos 1 y 2 se redujo drásticamente con respecto a los pacientes de control (subgrupo 3) que necesitaron un promedio de 11 dosis durante los 4 días del periodo de ensayo en contraste con las 2,4 a 2,6 dosis durante el mismo periodo.

30

Adicionalmente, una revisión de los datos farmacocinéticos de la Cohorte 2 sugirió que, para proporcionar una concentración en plasma en estado de equilibrio estacionario eficaz de bupivacaína de aproximadamente 300 ng/ml, podía administrarse, de manera similar, una dosis subcutánea eficaz de 638-688 mg de bupivacaína usando las composiciones de liberación controlada de la presente invención.

35

En la Figura 5 se representan los resultados del ensayo de Puntuaciones de Dolor en el Sitio de Incisión "en descanso" para los tres subgrupos de la Cohorte 2. Los datos del subgrupo 3 se representan mediante la curva superior (Δ), los datos del subgrupo 2 se representan mediante la curva central () y los datos del subgrupo 1 se representan mediante la curva inferior (◇). Por comodidad, en cada curva se muestra el tiempo promedio transcurrido para la toma del primer analgésico complementario. La intensidad del dolor por incisión se registró usando una

40

escala analógica visual (VAS) de 0 a 100 mm con puntuaciones que variaban de 0 (ausencia de dolor) a 100 (el peor dolor imaginable). Cada puntuación VAS se registró como una sola línea vertical sobre la escala. El ensayo se administró de la siguiente manera. El día de la cirugía (día 0), se registraron las puntuaciones del dolor por incisión inicialmente 60 minutos después de la administración de la composición de ensayo (como se ha indicado anteriormente, el subgrupo 1 recibió SAIB/BA/bupivacaína y solución salina; el subgrupo 2 recibió SAIB/BA/bupivacaína y Marcain®; y el subgrupo 3 recibió Marcain® y Marcain®). Después de esto, cada 30 minutos se registraron las puntuaciones del dolor por incisión durante el punto de tiempo de evaluación de 4 horas y después a cada hora durante el punto de tiempo de evaluación de 8 horas y finalmente en el punto de tiempo de evaluación de 12 horas. Los siguientes días 1 a 3, las puntuaciones del dolor por incisión se registraron por la mañana basándose en el tiempo en el que la composición de ensayo se administró el día 0. Estas mediciones posteriores se tomaron a intervalos de 4 horas a través de un periodo de evaluación de 12 horas (4 mediciones). El tiempo de uso de cualquier medicación concomitante (complementaria) también se registró durante esta evaluación de 4 días.

Como puede observarse revisando los resultados del ensayo de Puntuaciones de Dolor en el Sitio de Incisión representados en la Figura 5, los dos subgrupos que recibieron las composiciones de ensayo SAIB/BA/Bupivacaína (subgrupos 1 y 2) mostraron puntuaciones VAS medias más bajas en todos los tiempos a lo largo del ensayo en comparación con el grupo que recibió la composición de ensayo Marcain® (subgrupo 3). Estos resultados demuestran que las composiciones de la presente invención proporcionan anestesia local prolongada en el sitio de herida de incisión con una duración de al menos aproximadamente 36 a 48 horas después de la administración al sujeto.

Los pacientes de la Cohorte 3 se dividirán en 2 subgrupos de tratamiento. El primer subgrupo recibirá inyecciones de un volumen total de 7,5 ml de la composición SAIB/BA/Bupivacaína (que contiene 958 mg de bupivacaína), administradas como dos inyecciones subcutáneas posteriores a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,75 ml/cm a lo largo de una herida de incisión de una longitud total de 5 cm sugerida) con 10 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) infiltradas en la herida de escisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida para proporcionar un total de 1,008 mg de bupivacaína administrados por paciente. El segundo subgrupo recibirá inyecciones de un volumen total de 7,5 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5%) administradas como dos inyecciones subcutáneas posteriores a lo largo de cada lado de la herida quirúrgica (0,75 ml/cm a lo largo de una herida de incisión de una longitud total de 5 cm sugerida) junto con 10 ml de Marcain® infiltradas en la herida de escisión (incluyendo subfacial) antes del cierre de la herida para proporcionar un total de 87,5 mg de bupivacaína administrados por paciente.

El efecto anestésico/analgésico se evaluará usando los ensayos de Tiempo transcurrido para la Primera Medicación Analgésica Complementaria y de Consumo Total de Medicación Analgésica Complementaria (durante los 4 días). La concentración bupivacaína en plasma se medirá periódicamente a lo largo del estudio, particularmente durante las primeras 24 horas para evaluar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína de la composición de liberación controlada SAIB. Se espera que la dosis más alta de las composiciones de liberación controlada de SAIB/BA/Bupivacaína preparadas de acuerdo con la presente invención proporcionen resultados de eficacia similares o incluso más altos en comparación con los de los sujetos del ensayo de la Cohorte 2.

Habiéndose descrito así la presente invención, como apreciarán los expertos en la materia, variaciones y modificaciones de la misma se incluirán en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, cuya composición consiste en el 12 % en peso de bupivacaína como un anestésico, el 66 % en peso de isobutirato de acetato de sacarosa como un vehículo no-polimérico farmacéuticamente aceptable y el 22 % en peso de alcohol bencílico como un disolvente para dicho vehículo.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la bupivacaína está presente en forma de base libre.
- 15 3. El uso de bupivacaína como un anestésico, de isobutirato de acetato de sacarosa como un vehículo no-polimérico farmacéuticamente aceptable y de alcohol bencílico como un disolvente para dicho vehículo, para la fabricación de una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, en el que dicha composición consiste en el 66 % en peso de isobutirato de acetato de sacarosa, el 22 % en peso de alcohol bencílico y el 11 % en peso de bupivacaína.
- 20 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el sitio de administración es una herida quirúrgica.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en que dicha composición se administra en y/o adyacente a la herida.
- 25 6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que dicha composición se administra por vertido.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en que dicho sujeto es un paciente humano que se somete a una reparación quirúrgica de hernia inguinal.
- 30 8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que dicha composición se usa para tratar un dolor postoperatorio que acompaña a un procedimiento médico.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha composición se usa para tratar un dolor postoperatorio que acompaña a una apendectomía.
- 35 10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que la bupivacaína está presente en forma de base libre.

Niveles Medios de Bupivacaina en Plasma (0-144 horas)

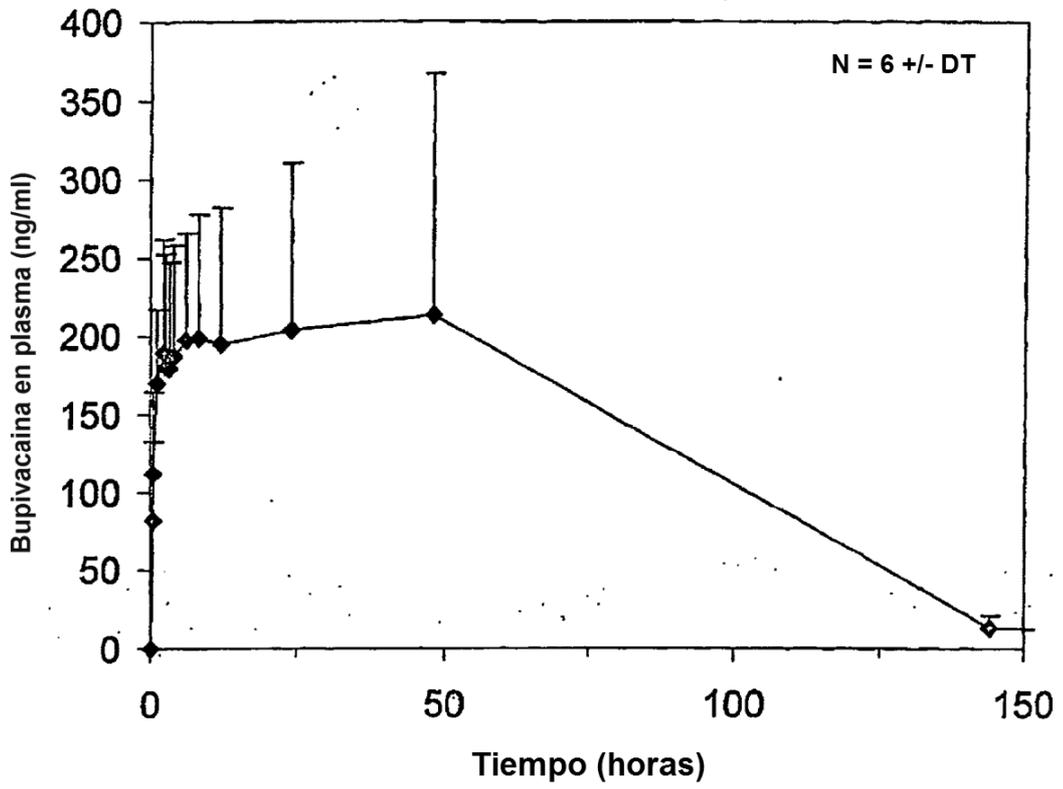


FIGURA 1

Niveles Medios de Bupivacaina en Plasma (0-12 horas)

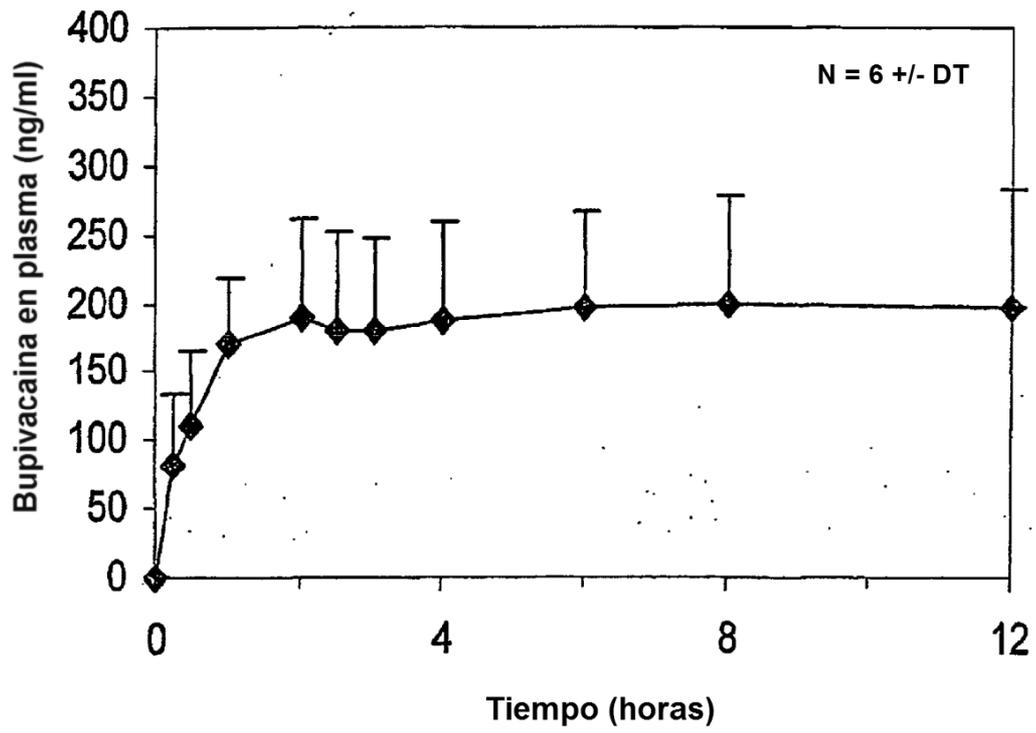


FIGURA 2

Niveles Bupivacaina en Plasma

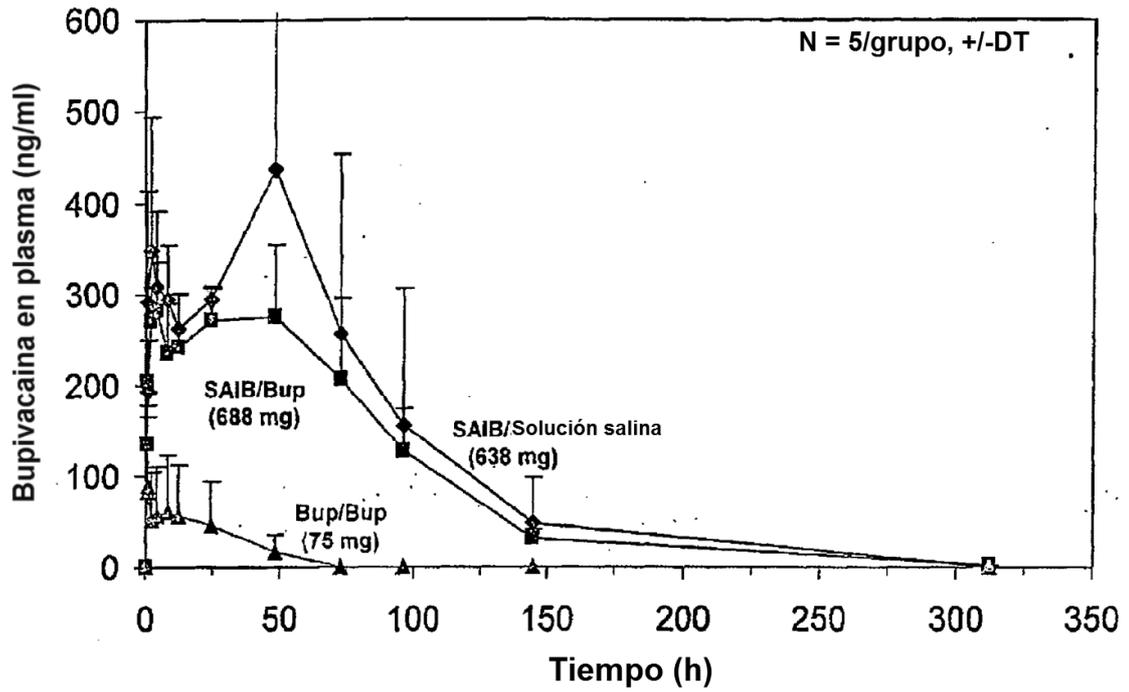


FIGURA 3

Niveles Medios de Bupivacaina en Plasma (0-12 horas)

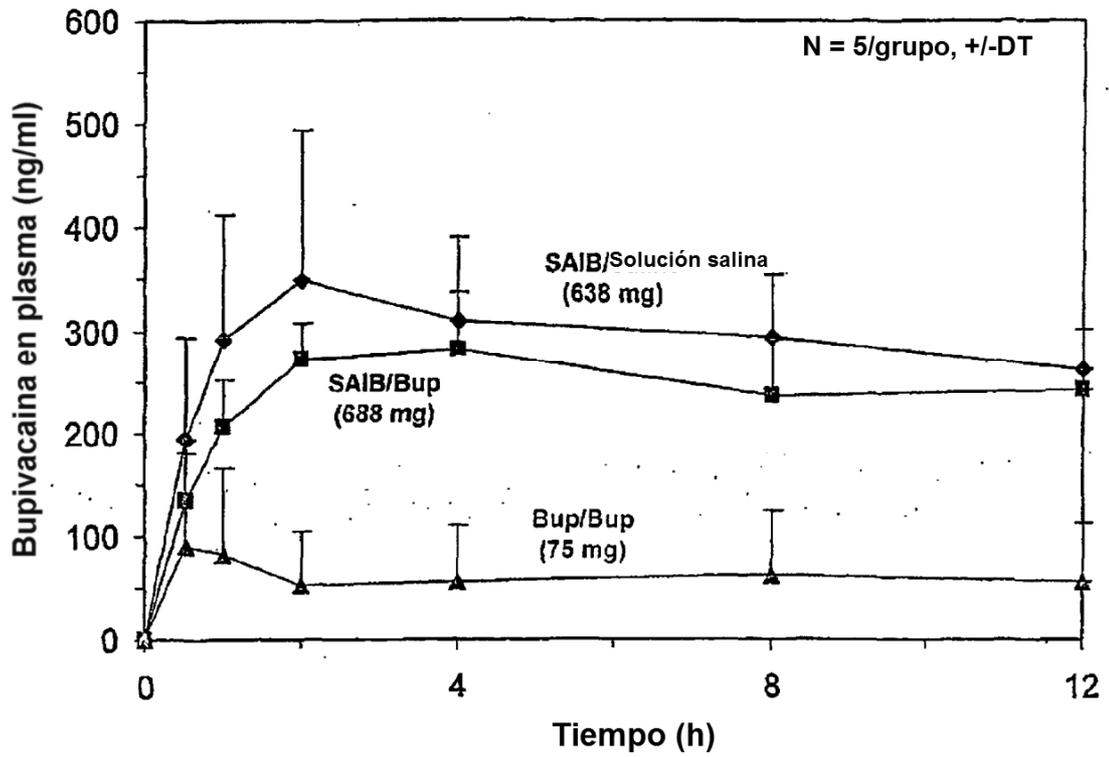


FIGURA 4

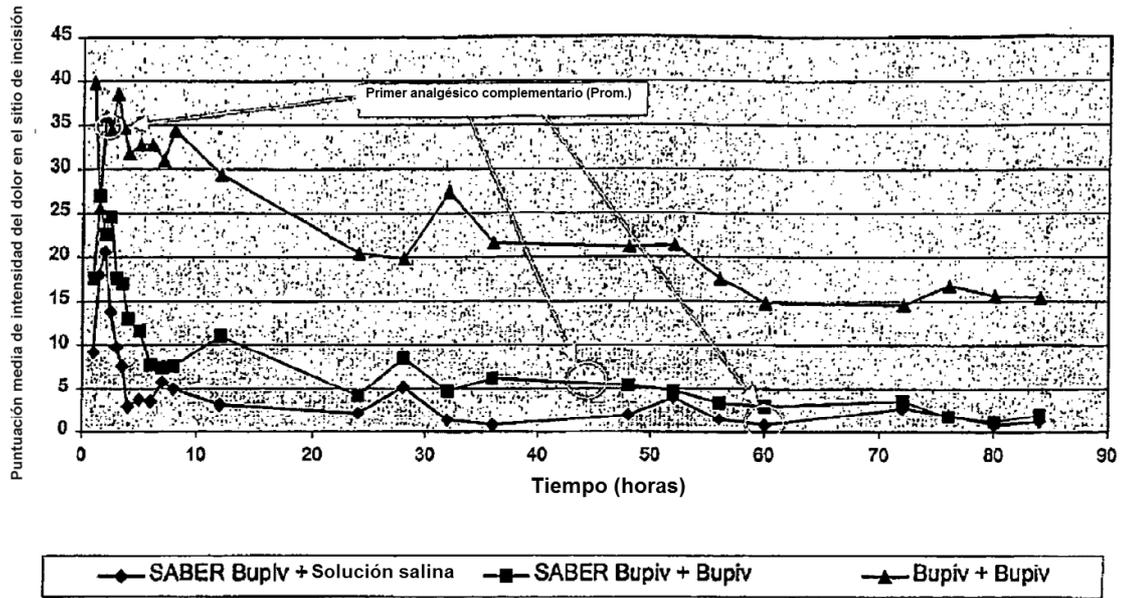


FIGURA 5