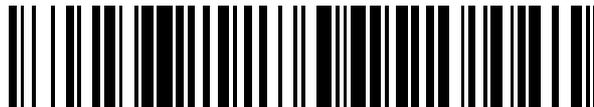


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 790**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06793212 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1931304**

54 Título: **Nuevo uso para una composición que comprende HCl de cloroprocaina, una nueva composición que comprende HCl de cloroprocaina y un procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

06.09.2005 IT MI20051633

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.02.2014

73 Titular/es:

**SINETICA S.A. (100.0%)
VIA PENATE, 5
6850 MENDRISIO, CH**

72 Inventor/es:

**MITIDIERI, AUGUSTO y
DONATI, ELISABETTA**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 441 790 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

Nuevo uso para una composición que comprende HCl de cloroprocaina, una nueva composición que comprende HCl de cloroprocaina y un procedimiento para su fabricación

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de la anestesia intratecal, y en particular a la provisión de nuevas composiciones adecuadas para este tipo específico de administración.

Antecedentes técnicos

[0002] Dada la actual tendencia en la medicina – dictada por el requisito de los servicios sanitarios nacionales y las compañías de seguros privadas a limitar los costes de la medicación – a llevar a cabo el mayor número posible de operaciones quirúrgicas sin anestesia general y, por tanto, sin hospitalización del paciente, hay un actual interés en desarrollar adicionalmente técnicas de anestesia local y regional, en vez de general. Dados los recientes desarrollos y el progreso comparativo alcanzado, las anestésicas regionales y locales demuestran ser incluso más seguras que la anestesia general, que es así evitada particularmente en pacientes vulnerables tales como los ancianos. Por tanto, es un problema no solo del coste que tiene que abonar la comunidad, sino también sobre todo de mejorar la calidad de terapia ofrecida al paciente, que mejora el cumplimiento de la misma.

[0003] Las llamadas anestésicas regionales anteriormente mencionadas incluyen, como regla, técnicas adecuadas para administrar anestésicos locales a la columna vertebral y el plexo nervioso de las extremidades superiores, además de a los nervios periféricos individuales. Las técnicas medulares se dividen a su vez en inyección epidural e inyección intratecal (por la cual el narcótico se inyecta en el llamado espacio subaracnoideo), que son ambas adecuadas para inducir, por medio de una inyección anestésica dirigida a un espacio medular contenido, una anestesia regional de las extremidades inferiores interrumpiendo temporalmente la conexión nerviosa entre dichas extremidades y el cerebro. Mientras que la técnica intratecal es más invasiva que la técnica epidural (porque la inyección se lleva a cabo en una región más profunda dentro de la columna vertebral), tiene la ventaja de requerir cantidades comparativamente pequeñas del anestésico usado.

[0004] Un anestésico intratecal ideal para el uso en cirugía ambulatoria debe dar un efecto inmediato o al menos rápido (y así tener un breve periodo de inducción – el llamado tiempo de aparición), debe tener una acción fácilmente ajustable para una duración predecible y debe presentar baja neurotoxicidad, además de ser sin efectos secundarios.

[0005] Un narcótico ya en uso para anestesia intratecal es la procaína, que sin embargo puede producir una tasa de insuficiencia del 17% (1). En su lugar, la lidocaína se ha asociado a síntomas del llamado síndrome neurológico transitorio (SNT) (2), mientras que la bupivacaína, aunque es eficaz, sin embargo puede inducir bloqueos cuya duración es en algunos casos difícil de predecir a pesar de la administración de dosis bajas.

[0006] Por tanto, parece que ninguno de los anestésicos actualmente usados para administración intratecal, en formulaciones actualmente autorizadas, satisface completamente todos los criterios que caracterizan una preparación ideal. Por tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar composiciones adicionales y mejoradas para administración intratecal.

Resumen

[0007] En intentar resolver los problemas anteriores, los inventores de la presente solicitud han encontrado sorprendentemente que los problemas previamente descritos de la técnica conocida pueden vencerse usando una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección, para la fabricación de un fármaco para narcosis intratecal en la que la composición tiene un pH de 3,0-4,0 y en la que la composición consiste en HCl de cloroprocaina, cloruro sódico, agua para inyección y ácido clorhídrico.

[0008] Los inventores de la presente invención también han encontrado un procedimiento para la fabricación de un fármaco útil para narcosis intratecal, caracterizado por usar una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección en el que la composición tiene un pH de 3,0-4,0 y en el que la composición consiste en HCl de cloroprocaina, cloruro sódico, agua para inyección y ácido clorhídrico. Además, los inventores de la presente solicitud han encontrado una nueva composición farmacéutica en forma de una disolución acuosa que ha demostrado ser particularmente apta para administración intratecal, que consiste, por ml de disolución en agua para inyección, en las siguientes sustancias: 9,0-11 mg de HCl de cloroprocaina, 6-8 mg de NaCl, y HCl en una cantidad suficiente para conferir un pH de 3,0-4,0. Los inventores de la presente solicitud también han encontrado un procedimiento para obtener una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que comprende las siguientes etapas:

- mezclar agua para inyección, HCl de cloroprocaina, NaCl y HCl en las cantidades necesarias, en una atmósfera

- de gas inerte para dar una disolución medicinal bajo gas inerte,
- filtrar la disolución medicinal a través de un filtro de esterilización (0,22 µm),
- dispensar la disolución medicinal filtrada en viales bajo gas inerte,
- esterilizar la disolución medicinal filtrada en viales cerrados herméticamente bajo gas inerte a al menos 121 °C durante al menos 10 minutos (F₀>10 minutos) para proporcionar una disolución medicinal esterilizada.

Descripción detallada de la invención

[0009] La cloroprocaina, o 2-(dietilaminoetil)-4-amino-clorobenzoato (CAS 3858-89-7), en su forma de sal de adición de clorhidrato (HCl de cloroprocaina) es una sustancia narcótica conocida desde hace tiempo que se ha usado durante más de 50 años. La cloroprocaina (HCl) tiene un perfil farmacológico similar a la lidocaína, con un breve tiempo de aparición (15-20 minutos) y una corta duración (30-60 minutos) (3). La cloroprocaina es rápidamente metabolizada; de hecho, su semivida en plasma es entre 45 y 60 segundos, que hace que sea el anestésico más rápidamente metabolizado en uso clínico conocido hoy en día (4, 5). Dada esta característica, la cloroprocaina tiene una toxicidad sistémica muy baja. La cloroprocaina también se usa como anestésico local en cirugía ambulatoria cuando se requiere una anestesia muy breve (3, 6).

[0010] A pesar de todas estas ventajas evidentes de la cloroprocaina, y en particular el HCl de cloroprocaina, en sus formulaciones actualmente disponibles [“Inyección de clorhidrato de cloroprocaina, USP” de Bedford Laboratories (Boehringer Ingelheim) y Nesacaine®-MPF de AstraZeneca] está autorizada, por ejemplo, por la FDA y Swiss Medic exclusivamente para aplicación epidural, pero no para intratecal. A este respecto, con el objetivo de prevenir en la medida de lo posible tanto el uso involuntario como para una indicación no autorizada accidental de estas preparaciones, los folletos para el paciente de los productos comerciales respectivos advierten específicamente que desaconsejan explícitamente el uso intratecal de la misma. Como resultado, el HCl de cloroprocaina no se usa actualmente para anestesia intratecal, ni tampoco hay formulaciones adecuadas y autorizadas para este tipo de administración en el mercado mundial en este momento. Un objetivo de la presente invención es, por tanto, vencer los problemas de la técnica conocida y permitir la administración intratecal de HCl de cloroprocaina, preferentemente proporcionándose nuevas formulaciones adecuadas para la presente solicitud. Esto es debido a que todas las formulaciones previamente desarrolladas, a pesar de los varios intentos descritos en la bibliografía, han demostrado ser hasta la fecha inadecuados para permitir el uso intratecal seguro de HCl de cloroprocaina.

[0011] Aunque la administración intratecal de HCl de cloroprocaina se propuso inicialmente – en vista de su hidrólisis muy rápida por pseudocolinesterasa – casi inmediatamente después de su aparición en la anestesia clínica por Folds y McNall (7), esta ruta (en la que nunca se había embarcado en realidad en el sentido de que nunca condujo al desarrollo de formulaciones específicas) se abandonó entonces rápidamente en vista de algunos incidentes graves tras casos de administración intratecal accidental durante la administración epidural “normal” de la preparación disponible en ese momento, concretamente, Nesacaine®-CE (8). Específicamente, en los casos en cuestión se produjeron parálisis de las articulaciones inferiores y disfunción neurológica sacra cuya completa resolución se logró en un máximo de 6-12 semanas y en realidad se encontró que era permanente en algunos casos. Aunque en algunos estudios posteriores se sugirió que el bajo pH y/o la presencia de conservante (bisulfito de sodio) en Nesacaine®-CE eran los responsables de los trastornos encontrados (9, 10), y aunque a mediados de los años 90 también se eliminaron otros conservantes de las formulaciones comercialmente disponibles en ese momento, tales como EDTA (11), el cuadro completo, a pesar de experimentos para una indicación no autorizada recientemente realizados con nuevas formulaciones que incluyen Nesacaine®-MPF (12, 13, 14, 15), está todavía lejos de ser claro, porque otro trabajo publicado en el mismo periodo (16) atribuye en realidad fuertes propiedades neuroprotectoras a específicamente bisulfito, cuestionando precisamente el uso de modernas formulaciones ya que carecen de este excipiente. Aunque estos desarrollos adicionales han conducido a discusiones y controversias (17), la actual situación es que las formulaciones libres de conservante existentes (como asimismo aquellas que contienen el antioxidante bisulfito de sodio, que todavía sigue en el mercado) no están autorizadas para uso intratecal, y sobre todo que nunca se ha desarrollado ninguna formulación específica para este tipo de administración. Esto es debido a que, dadas las anteriores experiencias, y a pesar de los recientes desarrollos que atribuyeron efectos secundarios a la presencia de bisulfito y/o el entorno ácido, que se demostró a su vez que eran erróneos, el HCl de cloroprocaina se considera todavía inadecuado para la administración intratecal, porque a partir del actual estado de los estudios realizados resulta en general que:

- todos los trastornos neurotoxicológicos que tuvieron lugar estuvieron de hecho ligados a este tipo de administración, siendo evidentemente particularmente problemática
- el pH de las disoluciones de HCl de cloroprocaina comerciales es en cualquier caso claramente inferior al de las disoluciones de otros anestésicos y por tanto podría haber contribuido a los problemas que se produjeron.

[0012] Los inventores de la presente solicitud han encontrado ahora sorprendentemente que los problemas anteriormente descritos de la técnica conocida pueden vencerse por el uso de una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección y, en particular, libre de bisulfito de sodio, para la fabricación de un fármaco para narcosis intratecal, en el que la composición tiene un pH de 3,0-4,0 y en el que la composición consiste en HCl de cloroprocaina, cloruro sódico, agua para inyección y ácido clorhídrico.

Según una realización particularmente preferida, una composición farmacéutica adecuada para administración intratecal se proporciona en forma de una disolución acuosa, que consiste, por ml de disolución en agua para inyección, en las siguientes sustancias: 9,0-11 mg de HCl de cloroprocaina, 6-8 mg de NaCl y HCl en una cantidad suficiente para conferir un pH de 3,0 a 4,0.

5 **[0013]** Según una realización particularmente preferida, los componentes de la composición de la presente invención están equilibrados para encontrarse dentro de los parámetros anteriormente dichos, hasta que se logre una osmolaridad de entre 270 y 300 mOsm/kg.

10 **[0014]** Según otra realización particularmente preferida, los componentes de la composición de la presente invención están equilibrados para encontrarse dentro de los parámetros anteriormente dichos, hasta que se logre una densidad relativa a 20 °C de entre 1,0070 y 1,0080.

15 **[0015]** Preferentemente, la nueva composición farmacéutica proporcionada por los inventores de la presente invención se produce según un nuevo procedimiento establecido por los inventores y comprende las siguientes etapas:

- mezclar agua para inyección, HCl de cloroprocaina, NaCl y HCl, en las cantidades necesarias, en una atmósfera de gas inerte para dar una disolución medicinal, todavía bajo gas inerte,
- 20 - filtrar la disolución medicinal a través de un filtro de esterilización (0,22 µm),
- dispensar, bajo gas inerte, la disolución medicinal filtrada en viales,
- esterilizar la disolución medicinal filtrada bajo gas inerte, en los viales herméticamente cerrados, a al menos 121 °C durante al menos 10 minutos ($F_0 > 10$ minutos), para proporcionar una disolución medicinal esterilizada.

25 **[0016]** Preferentemente, el gas inerte se elige del grupo que consiste en nitrógeno y un gas raro. La etapa de purga con gas inerte es particularmente crítica y debe garantizar el menor residuo de oxígeno posible con el objetivo de mantener el principio activo estable durante un largo periodo de tiempo (hasta 5 años bajo condiciones de almacenamiento normales). Preferentemente, la dispensación se hace en viales de 5 ml. Los viales pueden ser de vidrio claro, dada la alta estabilidad de las disoluciones específicas proporcionadas por la presente invención.

30 Además de permitir que se omitan los conservantes, particularmente antioxidantes, el procedimiento establecido por los inventores también permite que se obtengan resultados más eficaces, desde el punto de vista de la esterilización, que los alcanzados por la producción aséptica (por esterilización por filtración) actualmente usada para composiciones de la técnica conocida.

35 **[0017]** Como se ha observado previamente, se aplica nitrógeno a la disolución medicinal durante todas las etapas de producción, a partir de la desgasificación del agua para inyección, justo hasta el cierre hermético de los viales. En conclusión, se ha mostrado que la presente invención permite el uso de una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección para la fabricación de un fármaco para narcosis intratecal, y en particular que las nuevas composiciones desarrolladas por los inventores de la presente

40 solicitud resuelven los problemas anteriormente mencionados.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- 45 **[0018]**
- (1) Hodgson, PS, Liu SS, Batra MS y col. Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. Reg. Anesth. Pain Med, 2000; 25: 218-22.
 - (2) Pollock JE. Transient neurologic symptoms: etiology, risk factors, and managements. Reg. Anesth. Pain Med. 2002; 27: 581-6.
 - 50 (3) Niesel HCH, Regionalanästhesie Lokalanästhesie Regionale Schmerztherapie; G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; 83-86.
 - (4) Prithvi Raj P. Practical Management of Pain, Mosby, St. Louis (3° ed.), 2000; 557-572.
 - (5) Covino BG and Vassallo HG. Local anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use, Grune & Stratton, N. York, 1976; 114-115.
 - 55 (6) Covino BG. Pharmacology of local anesthetic agents, Br. J. Anaesth, 1986; 58: 701-716.
 - (7) Foldes FF and McNall PG. 2-Chloroprocaine: a new local anesthetic agent; Anesthesiology, 1952; 13: 287-96.
 - (8) Winnie AP, Nader AM. Santayana's prophecy fulfilled. Reg. Anesth. Pain Med. 2001; 26: 558-64.
 - (9) Wang BC, Hillmann DE, Spielhoz NI y col. Chronic neurological deficits and Nesacaine-CE an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? Anesth Analg. 1984; 63: 445-7.
 - 60 (10) Gissen AJ, Datta S, Lambert D. The chloroprocaine controversy. Reg. anesth. 1984; 9: 124-45.
 - (11) Wang BC, Li D, Hiller JM y col. Lumbar subarachnoid ethylenediamine tetraacetate induces hind limb tetanic contractions in rats: prevention by CaCl₂ pretreatment; observation of spinal nerve root degeneration, Anesth Analg. 1992; 75: 895-899.
 - 65 (12) Vath JS and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added fentanyl, Anesth. Analg. 2004; 98: 81-88.

ES 2 441 790 T3

(13) Palas TAR. Two years experience with 1% chloroprocaine for spinal anesthesia in ambulatory anesthesia, Society for Ambulatory Anesthesia, annual Meeting 2003, Syllabus, P-29.

(14) Kouri ME and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: a comparison with lidocaine in volunteers, *Anesth Analg* 2004; 98: 75-80.

5 (15) Warren DT and Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added dextrose, *Anesth Analg.* 2004; 98: 95-101.

(16) Taniguchi M, Bollen AW and Drasner K. Sodium bisulfite. Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? *Anesthesiology* 2004; 100: 85-91.

10 (17): Drasner, Kenneth: "Chloroprocaine Spinal Anesthesia: Back to the Future?" *Anesth. Analg.* 2005; 100: 549-52.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Uso de una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección, para la fabricación de un fármaco para narcosis intratecal, en el que la composición tiene un pH de 3,0-4,0 y en el que la composición consiste en HCl de cloroprocaina, cloruro sódico, agua para inyección y ácido clorhídrico.
- 10 **2.** Uso según la reivindicación 1, en el que la composición consiste, por ml de disolución en agua para inyección, en las siguientes sustancias: 9-11 mg de HCl de cloroprocaina, 6-8 mg de NaCl y HCl en una cantidad suficiente para conferir un pH de 3,0-4,0.
- 3.** Uso según la reivindicación 2, en el que la composición tiene una osmolaridad de entre 270 y 300 mOsm/kg.
- 15 **4.** Uso según la reivindicación 2 ó 3, en el que la composición tiene una densidad relativa a 20 °C de entre 1,0070 y 1,0080.
- 5.** Procedimiento para fabricar un fármaco previsto para narcosis intratecal, **caracterizado por** usar una composición libre de conservante que comprende HCl de cloroprocaina en disolución en agua para inyección, en el que la composición tiene un pH de 3,0-4,0 y en el que la composición consiste en HCl de cloroprocaina, cloruro sódico, agua para inyección y ácido clorhídrico.
- 20 **6.** Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la composición consiste, por ml de disolución en agua para inyección, en las siguientes sustancias: 9-11 mg de HCl de cloroprocaina, 6-8 mg de NaCl y HCl en una cantidad suficiente para conferir un pH de 3,0-4,0.
- 25 **7.** Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la composición tiene una osmolaridad de entre 270 y 300 mOsm/kg.
- 8.** Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que la composición tiene una densidad relativa a 20 °C de entre 1,0070 y 1,0080.
- 30 **9.** Composición farmacéutica en forma de una disolución acuosa que consiste, por ml de disolución en agua para inyección, en las siguientes sustancias: 9,0-11 mg de HCl de cloroprocaina, 6-8 mg de NaCl y HCl en una cantidad suficiente para conferir un pH de 3,0-4,0.
- 35 **10.** Composición según la reivindicación 9, en el que la composición tiene una osmolaridad de entre 270 y 300 mOsm/kg.
- 11.** Composición según la reivindicación 9 ó 10, en el que la composición tiene una densidad relativa a 20 °C de entre 1,0070 y 1,0080.
- 40 **12.** Procedimiento para obtener una composición farmacéutica como en una o más de las reivindicaciones 9-11, que comprende las siguientes etapas:
- 45 - mezclar agua para inyección, HCl de cloroprocaina, NaCl y HCl, en las cantidades necesarias, en una atmósfera de gas inerte para dar una disolución medicinal bajo gas inerte,
 - filtrar la disolución medicinal a través de un filtro de esterilización (0,22 µm),
 - dispensar la disolución medicinal filtrada en viales bajo gas inerte,
 - esterilizar la disolución medicinal filtrada en viales cerrados herméticamente bajo gas inerte, a al menos 121 °C durante al menos 10 minutos (F₀>10 minutos), para proporcionar una disolución medicinal esterilizada.
- 50 **13.** Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el gas inerte se elige del grupo que consiste en nitrógeno y un gas raro.
- 14.** Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, en el que la dispensación se hace en viales de 5 ml.
- 55 **15.** Procedimiento según la reivindicación 14, en el que los viales son de vidrio oscuro, para proteger el contenido de la luz, o viales de vidrio claro.