

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 765**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2005 E 11187311 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2415484**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2014

73 Titular/es:

DURECT CORPORATION (100.0%)

10260 Bubb Road

Cupertino, CA 95014, US

72 Inventor/es:

VERITY, NEIL A.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 496 765 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 general al campo de sistemas de suministro controlado, y más en particular sistemas de suministro controlado que contienen un agente activo que es capaz de proporcionar un efecto anestésico localizado, en el que los sistemas son adecuados para su uso en relación con tratamientos quirúrgicos y
10 médicos, y como medicamentos para su uso en procedimientos de recuperación postoperatorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los sistemas biodegradables de suministro controlado de agentes activos son bien conocidos en la técnica. Los
15 vehículos biodegradables para suministro de fármacos son útiles porque eliminan la necesidad de retirar el dispositivo con el fármaco agotado.

Los materiales de vehículos más comunes usados para sistemas de suministro controlado son polímeros. El campo de los polímeros biodegradables se ha desarrollado rápidamente desde que la síntesis y biodegradabilidad de
20 poliácido láctico fue referida por Kulkarni y col. (1966) Arch. Surg. 93:839. Entre los ejemplos de otros polímeros que se han comunicado como útiles como material de matriz para sistemas de suministro controlado se incluyen polianhídridos, poliésteres tales como poliglicolida y polilactida-co-glicolida, poliaminoácidos tales como polilisina, polímeros y copolímeros de polióxido de etileno, polióxido de etileno con terminación de acrílico, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres, poliacrilonitrilos y polifosfacenos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 4
25 891 225 y 4 906 474 (polianhídridos); 4 767 628 (polilactida, poliácido láctico-co-glicólico); 4 530 840 (polilactida, poliglicolida y copolímeros); y 5.234.520 (polímeros biodegradables para suministro controlado en el tratamiento de enfermedad periodontal).

Los materiales degradables de origen biológico son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, gelatina reticulada. El
30 ácido hialurónico ha sido reticulado y usado como un polímero degradable con capacidad de hinchamiento para aplicaciones biomédicas (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4 957 744 y Della Valle y col. (1991) Polym. Mater. Sci. Eng., 62:731-735).

También se han desarrollado hidrogeles biodegradables para su uso en sistemas de suministro controlado y sirven
35 como vehículos de materiales biológicamente activos tales como hormonas, enzimas, antibióticos, agentes antineoplásicos y suspensiones celulares. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5 149 543.

Las composiciones de hidrogeles se usan también comúnmente como sustratos para cultivos celulares y tisulares, materiales de impresión para prótesis, materiales para vendaje de heridas, o como materiales de fase sólida en
40 aplicaciones de exclusión por tamaños o cromatografía de afinidad. Por ejemplo, se han usado composiciones de hidrogel de agarosa derivadas y/o deformadas no porosas en procedimientos de cromatografía líquida de alto rendimiento y cromatografía de afinidad (Li y col. (1990) Preparative Biochem. 20:107-121), y se han usado perlas de hidrogel de agarosa superporosas como soporte en cromatografía de interacción hidrófoba (Gustavsson y col. (1999) J. Chromatography 830:275-284).

45 Muchos sistemas de dispersión están también actualmente en uso como vehículos de sustancias, en particular 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 cuyo tamaño está comprendido entre algunos nanómetros y cientos de micrómetros, dispersados en un
50 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 por una película interfacial de emulsionantes tales como tensioactivos y lípidos. Las formulaciones de las emulsiones incluyen emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, emulsiones múltiples, microemulsiones, microgotículas y liposomas. Las microgotículas son vesículas de fosfolípido unilaminar que consisten en una capa esférica de lípidos
55 con una fase oleosa en su interior como, por ejemplo, las descritas en las patentes de EE.UU. n.º 4 622 219 y 4 725 442. Los liposomas son vesículas de fosfolípidos preparadas mediante la mezcla de lípidos polares insolubles en agua con una solución acuosa. La entropía desfavorable provocada por la mezcla del lípido insoluble en el agua produce una estructura altamente ordenada de membranas cerradas concéntricas de fosfolípido con solución acuosa atrapada.

Se ha descrito una serie de sistemas para formar un implante in situ. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 4 938 763 describe un procedimiento para formar un implante disolviendo un polímero termoplástico no reactivo insoluble en agua en un disolvente biocompatible soluble en agua para formar un líquido, colocando el líquido dentro del organismo, y permitiendo que el disolvente se disipe para producir un implante sólido. La solución de polímero puede colocarse en el organismo por medio de una jeringa. El implante puede adoptar la forma de la cavidad que lo rodea. Alternativamente, un implante puede formarse a partir de polímeros oligoméricos líquidos reactivos que no contienen disolvente y que se curan en su lugar para formar sólidos, habitualmente con la adición de un catalizador de curado.

En la técnica se ha descrito una serie de sistemas poliméricos de suministro controlado para el suministro de anestésicos locales. Aunque dichos sistemas poliméricos de suministro pueden proporcionar propiedades adecuadas de liberación controlada para el anestésico y superar además las desventajas asociadas con la inyección de anestésicos (por ejemplo, dispersión lejos del punto objeto, entrada en el torrente sanguíneo y toxicidades sistémicas), es difícil superar ciertas desventajas asociadas con los sistemas poliméricos, tales como incapacidad para evitar la liberación rápida sistémica inicial del anestésico o necesidad de proporcionar agentes potenciadores con el fin de superar una liberación demasiado escasa del anestésico desde los sistemas.

El documento US-2004/101 557 se refiere a composiciones no poliméricas que forman materiales líquidos de alta viscosidad para el suministro de sustancias biológicamente activas de una forma controlada.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan sistemas de suministro controlado no polimérico para la administración de un agente anestésico de interés. Así un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro controlado de larga acción que libera 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. También es un objeto de la presente invención que la liberación del agente anestésico activo desde la composición anestésica de larga acción tenga lugar sin una liberación rápida inicial.

Un objeto más en particular de la presente invención es proporcionar 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 sin una liberación rápida inicial y con 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 un aspecto de la invención, el vehículo no polimérico es suficiente para proporcionar un perfil de liberación controlada de primer orden del anestésico o un perfil de liberación de orden pseudocero del anestésico. En una realización preferida, el anestésico es bupivacaína en forma de base libre. En otras realizaciones, la composición es capaz de proporcionar una concentración de plasma media prolongada en estado estable (C_{ss}) del anestésico de al menos aproximadamente 200 ng/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas cuando la composición se administra por vía subcutánea, preferentemente al menos aproximadamente 250 µg/ml, o al menos aproximadamente 300 ng/ml, o al menos aproximadamente 350 ng/ml.

El vehículo no polimérico es un líquido, más específicamente un material de vehículo líquido de alta viscosidad ("MVLAV") que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 5.000 cP a 37 °C y que no cristaliza de forma limpia en condiciones ambiente o fisiológicas. Dichos materiales de vehículo líquido pueden combinarse con un disolvente en el que el vehículo material es soluble. El disolvente es suficiente para reducir la viscosidad del MVLAV. El disolvente es un segundo agente anestésico, en concreto alcohol bencílico. Las composiciones se proporcionan en forma de líquido. En algunas realizaciones, la composición incluye además un material que es inmisible con el vehículo no polimérico, por ejemplo en el que la composición es una emulsión. En estas composiciones, el vehículo puede estar presente en la fase dispersa o en la fase continua de la emulsión.

La presente invención proporciona así 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 anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, en el que

la composición es capaz además de proporcionar una concentración de plasma media prolongada en estado estable (C_{ss}) del anestésico de al menos aproximadamente 200 ng/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas cuando 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.

5

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

10

Se proporciona así un procedimiento para proporcionar un efecto anestésico en un sitio en un sujeto. El procedimiento comprende la administración de una composición de acuerdo con la invención en, cerca de, dentro de o adyacente al sitio. El vehículo no polimérico controla la liberación del anestésico para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por anestesia local prolongada después de la administración al sujeto sin una liberación rápida inicial y que tiene una duración de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración.

15

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.

20

Específicamente, la presente invención proporciona una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, comprendiendo la composición bupivacaína como anestésico, acetato-isobutirato de sacarosa como vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable y alcohol bencílico como disolvente para dicho vehículo, en la que la bupivacaína está presente en una cantidad del 20 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

25

Además, la presente invención proporciona el uso de bupivacaína como anestésico, acetato-isobutirato de sacarosa como vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable y alcohol bencílico como disolvente para dicho vehículo para la preparación de una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, en la que la bupivacaína está presente en una cantidad del 20 al 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.

30

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-144 horas (los resultados farmacodinámicos) según el Ejemplo, Cohorte 1.

40 La figura 2 ilustra los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-12 horas (los resultados farmacodinámicos) según el Ejemplo, Cohorte 1.

La figura 3 ilustra los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-300 horas (los resultados farmacodinámicos) según el Ejemplo, Cohorte 2, en la que los datos del subgrupo 3 están representados por la curva inferior (\diamond), los datos del subgrupo 2 están representados por la curva central (\blacksquare) y los datos del subgrupo 1 están representados por la curva superior (Δ).

45

La figura 4 ilustra los niveles medios de bupivacaína en plasma durante 0-12 horas (los resultados farmacodinámicos) según el Ejemplo, Cohorte 2, en la que los datos del subgrupo 3 están representados por la curva inferior (\diamond), los datos del subgrupo 2 están representados por la curva central (\blacksquare) y los datos del subgrupo 1 están representados por la curva superior (Δ).

50

La figura 5 ilustra las puntuaciones medias de dolor en el sitio de incisión "en reposo" registradas mediante el uso de una escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm según el Ejemplo, Cohorte 2, en la que los datos del subgrupo 3 están representados por la curva superior (Δ), los datos del subgrupo 2 están representados por la curva central (\blacksquare) y los datos del subgrupo 1 están representados por la curva inferior (\diamond).

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

Antes de describir la presente invención en detalle, se entenderá que la presente invención no está limitada a los parámetros de procedimiento ilustrados en particular que, naturalmente, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria descriptiva tiene sólo como finalidad describir realizaciones de la invención particulares, y no pretende ser limitativa.

5

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente memoria descriptiva, ya sea anteriormente o a continuación en el texto, se incorporan en su totalidad en el presente documento como referencia.

Debe observarse que, tal como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a no ser que el contenido especifique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo no polimérico" incluye una mezcla de dos o más de dichos vehículos, la referencia a "un disolvente" incluye una mezcla de dos o más de dichos vehículos, la referencia a "un anestésico" incluye mezclas de dos o más de dichos agentes, y similares.

15 La frase "sin una liberación rápida inicial", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa que el agente en particular al que se hace referencia no se libera desde la composición tras la administración normal y permanece farmacológicamente disponible en una cantidad apreciable durante un periodo inicial predeterminado. La presencia y el nivel de una liberación rápida inicial de un agente a partir de una composición dada pueden ser determinados fácilmente por el experto en la materia mediante el empleo de técnicas de ensayo farmacológico estándar bien conocidas en la técnica. Entre los procedimientos de caracterización de liberación rápida *in vitro* adecuada se incluyen el Método USP II Paddle, que usa condiciones estándar de tampón, mezclado y calor. Las características de liberación rápida de una composición dada también pueden ser determinadas fácilmente usando pruebas *in vivo* estándar, tales como monitorización de las concentraciones en plasma del agente de interés en un sujeto animal, durante un periodo de tiempo dado. En las composiciones de la presente invención, se libera preferentemente menos de aproximadamente el 40 al 60 % del agente anestésico dentro de las primeras 24 horas, más preferentemente menos de aproximadamente el 30 al 50 %, y se libera más preferentemente todavía menos de aproximadamente el 20 al 40 % dentro de este periodo de tiempo inicial. En algunas otras realizaciones preferidas, se libera menos de aproximadamente el 5 al 10 % del agente anestésico dentro de la primera hora, más preferentemente se libera menos de aproximadamente el 3 al 7 % dentro de este periodo de tiempo inicial.

30

En consecuencia, las composiciones de la presente invención contienen bupivacaína en un sistema de liberación controlada que libera la bupivacaína durante un periodo de tiempo prolongado. La bupivacaína está presente en las composiciones en una cantidad del 20 al 10% en peso, dependiendo del uso que se pretenda de la misma.

35 El agente anestésico se proporciona en la composición en una forma neutra, como una forma de base libre, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se aplica a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los anestésicos neutros y por lo demás no son inaceptables para uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos, grupos que pueden estar presentes en los agentes anestésicos. Aquellos agentes anestésicos que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de anestésicos básicos adecuados para su uso en la presente memoria descriptiva son aquellas que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, 45 isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato; tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los agentes anestésicos que incluyen una fracción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Las sales básicas adecuadas pueden formarse a partir de bases que forman sales no tóxicas, por ejemplo, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, 50 potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19.

La capacidad de un agente anestésico para proporcionar una condición de anestesia local prolongada se refiere a la capacidad del agente del sujeto de establecer un estado valorable de inhibición total o parcial localizada (regional) 55 de percepción sensorial y/o función motora. Al experto en la materia se le ocurrirán numerosos procedimientos y herramientas para realizar fácilmente dicha valoración. Con respecto a los sujetos animales no humanos, estos procedimientos incluyen la medida de locomoción espontánea en ratas de laboratorio (usando, por ejemplo, equipos y software disponibles comercialmente en Med Associates Inc., St. Albans, VT), en las que pueden recopilarse datos sobre distancia total recorrida, recuentos ambulatorios, estereotipia, crianza, tiempo invertido en los diversos

movimientos y tiempo invertido en reposo para sujetos de prueba; visualización de reacción a la prueba de punción en ratas; y el modelo de retirada de la pata de la rata ante una placa caliente, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle en IACUC n.º 9511-2199.

- 5 Las pruebas sensoriales en sujetos humanos representan también una forma útil de evaluar el efecto anestésico local. Las pruebas se concentran a menudo en tres áreas generales, pruebas mecánicas (prueba de punción, filamentos de von Frey), térmicas (tibio, caliente, frío) y táctiles (tacto). Dichas técnicas de pruebas están descritas en la literatura especializada. Véase, por ejemplo, Dahl, y col. (1993) *Pain* 53:43-51; Moiniche, y col. (1993) *Brit. J. of Anaesthesia* 71:201-205; Moiniche, y col. (1993) *Regional Anesthesia* 18:300-303; Pedersen, y col. (1996) *Anesthesiology* 84(5):1020-1026; Pedersen, y col. (1996) *Brit. J. of Anaesthesia* 76(6):806-8810; y Pedersen, y col. (1998) *Pain* 74:139-151. Por ejemplo, la actividad de anestésico local de un agente de prueba puede examinarse con referencia al inicio, la densidad máxima y la duración del efecto mediante el uso de modalidades específicas: 1) pruebas sensoriales mecánicas (umbral de detección mecánica del dolor usando filamentos de von Frey; 2) pruebas supraumbral (mecánicas) usando un único filamento de von Frey; 3) pruebas sensoriales térmicas (umbral de detección de calor); 4) umbral de detección del dolor por calor; 5) pruebas supraumbral (calor); 6) umbral de detección del frío; y 7) pruebas sensoriales táctiles (umbral de detección de tacto mecánico). Estos datos son indicativos de alivio local del dolor que experimenta el sujeto, entumecimiento local y un bloqueo nervioso local en respuesta a la administración de un agente anestésico de prueba. La respuesta ante el dolor puede caracterizarse usando una Escala de Clasificación Verbal de 0 a 10 (por ejemplo, en la que 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor imaginable) o una Escala Analógica Visual de 0 a 100 mm (por ejemplo, en la que 0 = ausencia de dolor y 100 mm = el peor dolor imaginable).

El alcohol bencílico es un ejemplo de un anestésico que puede usarse para proporcionar un efecto anestésico inicial. La bupivacaína es un ejemplo de un anestésico que puede usarse para proporcionar una anestesia local prolongada.

El alcohol bencílico usado como disolvente es un anestésico adicional.

- El material de vehículo no polimérico, SAIB, se usa para controlar la liberación del agente anestésico con respecto a las composiciones de la presente invención, de manera que se proporciona una anestesia local prolongada que tiene un inicio dentro de aproximadamente 2 horas de administración y una duración de al menos aproximadamente 24 horas o más. En algunas composiciones de la presente invención, el material de vehículo no polimérico es suficiente para proporcionar un perfil de liberación controlado de primer orden del al menos un anestésico, o un perfil de liberación de orden seudocero. En consecuencia, el vehículo no polimérico estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 99,5 a aproximadamente el 1 % en peso con respecto al peso total de la composición (% en peso), o en una cantidad de aproximadamente el 95 al 10 % en peso, o en una cantidad de aproximadamente el 75 al 25 % en peso.

- Las composiciones de la presente invención pueden incluir además uno o más componentes adicionales, por ejemplo materiales de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden actuar como agentes dispersantes, agentes de carga, aglutinantes, vehículos, estabilizadores, deslizantes, antioxidantes, agentes de regulación del pH, antiirritantes, y similares. El experto en la materia apreciará que algunos materiales excipientes pueden servir para varias de las funciones referidas anteriormente en cualquier formulación en particular. Así, puede mezclarse cualquier número de materiales excipientes adecuados o incorporarse en las composiciones de la presente invención para proporcionar propiedades de carga, alterar las tasas de liberación del agente activo, aumentar o impedir la captación de agua, controlar el pH, proporcionar soporte estructural, facilitar procesos de fabricación y otros usos conocidos para los expertos en la materia. El término "excipiente" se refiere en general a un material sustancialmente inerte que no es tóxico y no interacciona con otros componentes de la composición de una forma perjudicial. Las proporciones en las que un excipiente en particular puede estar presente en la composición dependen del propósito para el cual se proporciona el excipiente y de la identidad del excipiente.

- Por ejemplo, entre los excipientes adecuados que pueden actuar también como estabilizadores para agentes activos se incluyen calidades farmacéuticas de dextrosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, manitol, sorbitol, inositol, dextrano y similares. Dichos estabilizadores pueden ser así un sacárido como por ejemplo un monosacárido, un disacárido, un polisacárido o un azúcar alcohólico. Otros excipientes adecuados incluyen almidón, celulosa, fosfatos de sodio o calcio, sulfato de calcio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de excipientes hidrófobos que pueden añadirse para una cinética de hidratación y disolución lenta se incluyen ácidos grasos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de cinc, ácido palmítico y palmitato de sodio).

- También puede ser útil emplear un excipiente de detergente y/o lípido cargado en las composiciones de la presente invención. Entre los lípidos cargados adecuados se incluyen, sin limitación, fosfatidilcolinas (lecitina), y similares. Los detergentes serán normalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Entre los ejemplos de
- 5 tensioactivos adecuados se incluyen, por ejemplo, tensioactivos Tergitol® y Triton® (Union Carbide Chemicals and Plastics); polioxietilensorbitanos, por ejemplo, tensioactivos TWEEN® (Atlas Chemical Industries); polisorbatos; éteres polioxietilénicos como, por ejemplo, Brij; ésteres de ácidos grasos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sulfato de laurilo y sales del mismo; tensioactivos anfífilicos (glicéridos, etc.); y materiales similares.
- 10 Pueden añadirse otros materiales excipientes para alterar la porosidad, por ejemplo, materiales como sacarosa, dextrosa, cloruro de sodio, sorbitol, lactosa, polietilenglicol, manitol, fructosa, polivinilpirrolidona o combinaciones apropiadas de los mismos. Además, el agente o agentes anestésicos pueden dispersarse con aceites (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de maíz, vegetal) o una mezcla de los mismos con un fosfolípido (por ejemplo, lecitina), o triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, Miglyol 812) para proporcionar una suspensión oleosa.
- 15 Entre los materiales excipientes adicionales que pueden incorporarse en las composiciones de la presente invención se incluyen diluyentes de diverso contenido de tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato); agentes de modificación del pH y la fuerza iónica; aditivos tales como antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, glutatión, metabisulfito de sodio); conservantes (por ejemplo, Thimersol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno); y agentes
- 20 dispersantes tales como polisacáridos solubles en agua (por ejemplo, manitol, lactosa, glucosa, almidonas), ácido hialurónico, glicina, fibrina, colágeno y sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio).
- El disolvente orgánico se proporcionará en la composición en una cantidad de aproximadamente el 99,5 a aproximadamente el 1 % en peso con respecto al peso total de la composición (% en peso), en una cantidad de
- 25 aproximadamente el 95 al 10 % en peso, en una cantidad de aproximadamente el 75 al 25 % en peso, o en una cantidad de aproximadamente el 60 al 40 % en peso. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se difunde o se lixivia desde la composición en un medio acuoso tras la colocación dentro de un sistema biológico, con lo cual el material de vehículo no polimérico se coagula para formar una matriz sólida. Preferentemente, el vehículo no polimérico se solidifica in situ para formar una matriz sólida aproximadamente en un plazo de 1-5 días después de la
- 30 administración (implantación), preferentemente en un plazo de aproximadamente 1-3 días, preferentemente en un plazo de aproximadamente 2 horas.
- Con la composición puede incluirse una serie de aditivos adecuados con el fin de impartir características seleccionadas a la composición. Por ejemplo, la composición puede incluir una cantidad menor de un polímero
- 35 termoplástico biodegradable tal como polilactida, policaprolactona, poliglicolida o un copolímero de los mismos, con el fin de proporcionar un implante sólido más coherente o una composición con mayor viscosidad de forma que se mantenga en su lugar mientras se solidifica. Dichos polímeros termoplásticos se desvelan en la patente de EE.UU. n.º 4 938 763 de Dunn y col.
- 40 Opcionalmente, en la composición puede incluirse un agente de formación de poros. El agente de formación de poros puede ser cualquier sustancia orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable que sea sustancialmente soluble en agua o los fluidos corporales, y se disipará desde el material de vehículo no polimérico y/o la matriz sólida de un implante en los fluidos corporales circundantes en el sitio de implante. El agente de formación de poros puede ser preferentemente insoluble en el disolvente orgánico para formar una mezcla uniforme con el material de vehículo
- 45 no polimérico. El agente de formación de poros puede ser también una sustancia inmisible con el agua que se degrada rápidamente en una sustancia soluble en agua. En algunas composiciones, el agente de formación de poros se combina con el vehículo no polimérico y el disolvente orgánico en una mezcla. Entre los agentes de formación de poros adecuados que pueden usarse en la composición se incluyen, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa y dextrosa, sales tales como cloruro de sodio y carbonato de sodio, polímeros tales como
- 50 hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona, y similares. Se prefieren cristales sólidos que proporcionarán un tamaño de poro definido, tales como sal o azúcar.
- El MVLAV SAIB reduce su viscosidad, cuando se mezcla con un disolvente para formar un material de vehículo líquido de baja viscosidad ("MVLBV") que puede ser administrado usando dispositivos médicos estándar. La
- 55 composición del MVLBV es normalmente más fácil de colocar en el organismo que una composición de MVLAV, dado que fluye con más facilidad al entrar y salir de las jeringas u otros medios de implantación. También puede ser formulado fácilmente como una emulsión. El MVLBV puede tener cualquier viscosidad deseada, pero su viscosidad es generalmente menor que la MVLAV correspondiente. A modo de ejemplo, los intervalos de viscosidad para el MVLBV de menos de aproximadamente 6.000 cP, menos de aproximadamente 4.000 cP, menos de

aproximadamente 1.000 cP o menos de 200 cP, son útiles normalmente para aplicaciones in vivo.

Los acetato-isobutiratos de sacarosa pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. n.º 2 931 802.

5

El disolvente se añade normalmente a las composiciones en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 99,7 % a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición (% en peso), de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 1% en peso, de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 10 % en peso, o de aproximadamente el 50 al 15% en peso. El disolvente está presente normalmente en la

10

composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 55 % al 10 % en peso.

En otras realizaciones adicionales de la invención, la composición incluye un material que no es miscible con el MVLAV, de manera que cuando se combina con el MVLAV en solitario o en combinación con un disolvente para el MVLAV, la composición resultante forma una emulsión. Dichas emulsiones pueden contener el MVLAV en la fase

15

dispersada, como en el caso de mezclas de SAIB/MIGLYOL® que se emulsionan en agua o glicerol, o pueden contener el MVLAV como un componente de la fase continua, como en el caso de una solución acuosa que se emulsiona en el MVLAV o una solución del MVLAV en un disolvente inmiscible con el agua.

El agente anestésico se incluye en una cantidad suficiente para suministrar al sujeto que será sometido a

20

tratamiento una cantidad eficaz para conseguir un efecto deseado. La cantidad de agente anestésico incorporada en la composición depende de la duración y el perfil de liberación deseados finales, y de la concentración de anestésico requerida para el efecto pretendido.

La concentración del anestésico en la composición dependerá también de las tasas de absorción, inactivación y

25

30

excreción de ese agente en particular, así como de otros factores conocidos para el experto en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la dolencia que será aliviada. Debe comprenderse también que para cualquier sujeto en particular, deben ajustarse regímenes de dosificación específicos con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria descriptiva son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. La composición puede administrarse en una dosificación, o puede dividirse en una serie de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo variables, ya sea en secuencia o concurrentemente.

Tal como se expuso anteriormente, opcionalmente puede añadirse una diversidad de aditivos a las composiciones

35

40

45

de la presente invención para modificar las propiedades de las mismas, y en particular para modificar las propiedades de liberación de la composición con respecto a los agentes anestésicos contenidos en la misma. Los aditivos pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para impartir las propiedades deseadas a la composición. La cantidad de aditivo usada será en general función de la naturaleza del aditivo y del efecto que se conseguirá, y puede ser determinada fácilmente por el profesional. Los aditivos adecuados se describen en la patente de EE.UU. n.º 5 747 058, cuyo contenido se incorpora en su totalidad como referencia en el presente documento. Más en particular, entre los aditivos adecuados se incluyen agua, polímeros biodegradables, polímeros no biodegradables, aceites naturales, aceites sintéticos, hidratos de carbono o derivados de hidratos de carbono, sales inorgánicas, BSA (albúmina sérica bovina), tensioactivos, compuestos orgánicos, tales como azúcares, y sales orgánicas, tales como citrato de sodio. En general, cuanto menos soluble en agua, es decir, cuanto más lipófilo, sea el aditivo, más se reducirá la tasa de liberación del agente anestésico, en comparación con la misma composición sin el aditivo. Además, puede ser deseable incluir aditivos que incrementen propiedades tales como la fuerza o la porosidad de la composición.

La adición de aditivos puede usarse también para prolongar el tiempo de suministro para el agente anestésico,

50

55

haciendo la composición adecuada para aplicaciones médicas que requieren o responden a una administración de larga duración. Entre los aditivos adecuados a este respecto se incluyen los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5 747 058 y 5 736 152. En particular, entre los aditivos adecuados para este propósito se incluyen aditivos poliméricos, tales como polímeros celulósicos y polímeros biodegradables. Entre los polímeros celulósicos adecuados se incluyen acetatos de celulosa, éteres de celulosa y acetato-butiratos de celulosa. Entre los polímeros biodegradables adecuados se incluyen polilactonas, polianhídridos y poliortoésteres, en particular, poliácido láctico, poliácido glicólico, policaprolactona y copolímeros de los mismos.

Cuando está presente, el aditivo está presente normalmente en las composiciones en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso, más en particular desde aproximadamente el 0,1

% a aproximadamente el 20 % en peso, con respecto al peso total de la composición, y más normalmente, está presente en la composición en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 1, el 2 o el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso. Algunos aditivos, como los tampones, están presentes sólo en pequeñas cantidades en la composición.

5

Las siguientes categorías son ejemplos no limitativos de clases de aditivos que pueden emplearse en las composiciones de la presente invención.

Una categoría de aditivos es la de oligómeros y polímeros biodegradables. Los polímeros pueden usarse para 10 alterar el perfil de liberación del agente anestésico que se suministrará, para añadir integridad a la composición, o para modificar de otro modo las propiedades de la composición. Entre los ejemplos no limitativos de oligómeros y polímeros biodegradables adecuados se incluyen: poli(lactida), poli(lactida-co-glicolida), poli(glicolida), poli(caprolactona), poliamidas, polianhidridos, poliaminoácidos, poliortoésteres, policianoacrilatos, poli(fosfacinas), poli(fosfoésteres), poliesteramidas, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, 15 poliuretanos degradables, polihidroxitiratos, polihidroxivaleratos, polioxalatos de alquileo, polisuccinatos de alquileo, poli(ácido málico), quitina, quitosano y copolímeros, terc-polímeros, celulosa oxidada o combinaciones o mezclas de los materiales anteriores.

Entre los ejemplos de poli(α -hidroxiácidos) se incluyen poli(ácido glicólico), poli(DL-ácido láctico) y poli(L-ácido 20 láctico), y sus copolímeros. Entre los ejemplos de polilactonas se incluyen poli(ϵ -caprolactona), poli(δ -valerolactona) y poli(γ -butirolactona).

Si bien no se desea verse limitado por ninguna teoría, se cree que cuando la composición contiene un polímero biodegradable, una parte del polímero puede precipitar o coagular en la superficie de la composición cuando 25 cualquier disolvente incluido se difunde desde el material después de la administración al sujeto. El polímero puede añadirse así como un agente de modificación de la liberación para influir en la liberación del agente o agentes anestésicos, o puede añadirse como parte de una composición que contiene microesferas, implantes o partículas de polímero molido preformados. La precipitación o coagulación del polímero forma un revestimiento que rodea al menos parcialmente al núcleo líquido de dicha composición. Este revestimiento es poroso, y permite que el 30 disolvente siga difundiendo a través de él en el tejido circundante. La tasa de liberación del disolvente y la magnitud de la formación del revestimiento, así como su porosidad, puede controlarse por medio de la cantidad y el tipo de disolvente y polímero usados en la composición.

Otros aditivos para su uso con las presentes composiciones son polímeros no biodegradables. Entre los ejemplos no 35 limitativos de polímeros no degradables que pueden usarse como aditivos se incluyen: poli(acrilatos), polímeros de vinilacetato de etileno, celulosa y derivados de celulosa, acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados de los mismos, poliuretanos no degradables, poliestirenos, policloruro de vinilo, polifluoruro de vinilo, polivinilo (imidazol), poliolefinas clorosulfonadas, polióxido de etileno y polietileno.

40 Entre los polímeros no biodegradables preferidos se incluyen polivinilpirrolidona, vinilacetato de etileno, polietilenglicol, acetato-butilato de celulosa ("CAB") y acetato-propionato de celulosa ("CAP").

Una clase adicional de aditivos que pueden usarse en las presentes composiciones son aceites naturales y 45 sintéticos. Los aceites procedentes de animales o de semillas vegetales incluyen normalmente glicéridos de los ácidos grasos, principalmente oleico, palmítico, esteárico y linoleico. Como norma, cuanto más hidrógeno contenga la molécula más denso se vuelve el aceite.

Entre los ejemplos no limitativos de aceites naturales y sintéticos adecuados se incluyen aceite vegetal, aceite de 50 cacahuete, triglicéridos de cadena media, aceite de soja, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de hinojo, aceite de camelia, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semilla de algodón y aceite de soja, ya sea en bruto o refinado, y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

Las grasas son normalmente ésteres de glicerilo de ácidos grasos superiores tales como el esteárico y el palmítico. Dichos ésteres y sus mezclas son sólidos a temperaturas ambiente y muestran estructura cristalina. La manteca de 55 cerdo y el sebo son ejemplos. En general los aceites y las grasas aumentan la hidrofobia de un sistema de vehículo no polimérico, ralentizando la degradación y la captación de agua.

Las composiciones de la presente invención descritas anteriormente se usan para proporcionar anestesia local prolongada en un sitio objeto. En particular, las composiciones se formulan como un líquido y a continuación se

5 administran a un sujeto por vía tópica, transdérmica, parenteral (por ejemplo, inyección, implante, etc.) o técnicas de suministro similares. Las composiciones, que contienen el anestésico y el vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable, se usan para proporcionar un efecto anestésico caracterizado por anestesia local prolongada después de la administración al sujeto sin una liberación rápida 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, el inicio de la anestesia local tiene lugar aproximadamente en las 2 primeras horas de administración al sujeto, preferentemente aproximadamente en la 1 hora de administración, y en algunos casos aproximadamente en los 30 minutos desde la administración al sujeto.

10 El término "sujeto", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier vertebrado en el que se desea proporcionar un estado de anestesia local. El término se refiere así en sentido amplio a cualquier animal que será tratado con las composiciones de la presente invención, como por ejemplo aves, peces y mamíferos incluyendo el ser humano. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son adecuadas para proporcionar una anestesia prolongada en la práctica veterinaria y la explotación animal, por ejemplo, aves y mamíferos, siempre y cuando sea conveniente o deseable un estado de anestesia local de larga duración. En algunos casos, las composiciones son especialmente adecuadas para su uso con animales de compañía tales como perros o gatos, y además puede usarse con caballos. En realizaciones preferidas, el término "sujeto" se refiere a un sujeto humano. Además, el término "sujeto" no denota ninguna edad en particular, y las composiciones son así adecuadas para su uso con sujetos de cualquier edad, como sujetos lactantes, adolescentes, adultos y ancianos.

En realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención son adecuadas en particular para su uso en el tratamiento de heridas. Los sistemas de vehículo no polimérico permiten que el agente anestésico se aplique fácilmente a la herida, ya sea directamente dentro de la herida y/o adyacente a la herida, usando técnicas de aplicación muy sencillas como goteo, pulverización, pintura, extensión, moldeo u otros para manipular manualmente una composición líquida en la herida. Las composiciones pueden usarse así con cualquier herida dimensionada y modelada, y proporcionarán una distribución uniforme del agente anestésico sobre toda la zona de la herida para una mejor retención y eficacia. Las heridas que pueden ser tratadas usando dichos procedimientos en una gama desde las más superficiales a las profundas, desde las superficiales a las incisivas y desde las quirúrgicas (o deliberadas por otras razones) a las accidentales. Si la composición se va a inyectar, puede aplicarse al espacio subcutáneo usando una inyección de arrastre a lo largo de la herida en todos los lados o límites externos. También pueden emplearse enfoques de combinación, tales como aquéllos en los que la composición se extiende directamente sobre la herida, por ejemplo, antes del cierre quirúrgico de la herida, y además a lo largo de la herida. En una realización preferida especialmente, las composiciones de la presente invención son para su uso como un anestésico local para el tratamiento de dolor inciso postoperatorio. El uso de esta manera de las composiciones de la presente invención puede eliminar o al menos mitigar la necesidad de proporcionar terapias auxiliares, tales como la administración de analgésicos narcóticos sistémicos con el fin de tratar dicho dolor postoperatorio. En consecuencia, las composiciones pueden usarse para tratar un dolor postoperatorio que acompaña a todos los tipos de intervención médicas, tales como intervenciones de cirugía mayor (por ejemplo, toracotomía, reparación aórtica, resección intestinal), intervenciones quirúrgicas inmediatas (por ejemplo, cesárea, sección, histerectomía y apendicectomía), y cirugías menores (laparoscopia, artroscopia y procedimientos de biopsia), que pueden ser debilitantes y pueden requerir tratamiento para el dolor durante 3 a 5 días después de la cirugía.

Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden administrarse así en la práctica de los procedimientos de la presente invención usando una amplia variedad de procedimientos. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse de forma tópica, sistémica (por ejemplo, mucosa (oral, rectal, vaginal o nasal), parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal), o similares. Las composiciones pueden aplicarse mediante inyección, vertido, pulverización, aerosol o aplicador de recubrimiento. Los aerosoles o las nebulizaciones de la composición pueden administrarse usando un propelente de aerosol, por ejemplo, para administración tópica, o usando un nebulizador adecuado, por ejemplo, para administración nasal o mucosa oral.

Preferentemente, las composiciones se administran como líquidos mediante inyección, o en un aerosol, pasta o emulsión. Cuando se usa en un aerosol, cualquier disolvente presente en la solución del aerosol normalmente se evaporará tras la aplicación, permitiendo que la composición se asiente como una película. Alternativamente, el aerosol o emulsión puede prepararse sin disolvente. En esta situación, el propelente del aerosol puede actuar también como disolvente. La formación de aerosoles y emulsiones puede conseguirse usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Ansel, H.C. y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, sexta edición (1995).

Además de 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 su implantación en el tejido del sujeto, y se diseña para producir una liberación prolongada con el tiempo.

- 5 También es posible administrar las composiciones de la invención usando un tubo poroso o no poroso, hecho de forma deseable de polímero biodegradable extruido. El tubo puede prepararse con diversos grados de porosidad dependiendo de las características de la composición y las características de liberación deseadas. La composición de la invención se introduce en el tubo, y los extremos del tubo pueden dejarse abiertos, lo que permite que el compuesto biológicamente activo se difunda desde los extremos del tubo, o puede cerrarse con polímero poroso o
- 10 no poroso adicional. Los tapones porosos y los tubos porosos permiten que el compuesto activo se difunda a través de los poros con el tiempo. Los tapones no porosos, así como los tubos no porosos, permiten que los agentes anestésicos que son solubles en el polímero se difundan a través de él y en los tejidos circundantes. Los materiales no porosos que no son disolventes para el anestésico, pero que son biodegradables, liberarán el anestésico cuando se degraden suficientemente. Las composiciones de la invención pueden prepararse y almacenarse como sistemas
- 15 multicomponente hasta que estén preparadas para su administración. El número de diferentes componentes dependerá, en parte, de las características de la composición. Antes de la administración, los componentes se combinan y se mezclan, por ejemplo, para conseguir una composición homogénea, que a continuación puede administrarse al sujeto. Pueden añadirse disolventes o aditivos a uno o a todos los componentes, o pueden formar un componente separado, que se mezcla también con los otros antes de la administración. La separación de la
- 20 composición en una mezcla multicomponente permite optimizar las condiciones de almacenamiento para cada componente, y reduce al mínimo cualquier interacción perjudicial entre componentes con el tiempo. El resultado es una mejora de la estabilidad de almacenamiento.

EJEMPLO

- 25 A continuación se ofrece un ejemplo de una realización específica para llevar a cabo la presente invención.

Procedimientos generales

- 30 La eficacia in vivo de las composiciones de la invención puede valorarse en la rata usando un modelo de placa caliente, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle en IACUC n.º 9511-2199. Los criterios de eficacia establecidos para composiciones de la invención son latencia media superior a aproximadamente 2 segundos, con un corte de 12 segundos (este corte se impone para evitar cualquier posible daño en el animal). Las latencias a 2 segundos son demostrativas de un efecto estadísticamente significativo del anestésico local.
- 35 Preferentemente, la latencia media según el modelo de placa caliente en ratas es superior a 7 segundos. Preferentemente, el porcentaje de los sujetos que responden es del 50 % o mayor. Preferentemente, las composiciones de la invención proporcionan una latencia media según el modelo de placa caliente en ratas superior a entre aproximadamente 7 segundos y aproximadamente 12 segundos, en el que el porcentaje de ratas que muestran el efecto es de al menos aproximadamente el 50 % de las sometidas a ensayo.
- 40 La metodología de la placa caliente en ratas se resume del modo siguiente. Se usan ratas Sprague Dawley macho (Harlan Laboratories, Indianápolis, Ind.) con un peso medio de 275 gm. El estudio de placa caliente consiste en sostener con suavidad el cuerpo del animal mientras se coloca la superficie plantar de la pata trasera en una placa caliente calentada a 56 °C. Se determina la latencia de referencia antes de la inyección unilateral de composición de
- 45 anestésico en torno al nervio ciático de la rata.

- Las pruebas sensoriales en modelos humanos son útiles también en la prueba de las composiciones de la presente invención. La actividad del anestésico local puede examinarse con referencia al inicio, la densidad máxima y la duración del efecto usando siete modalidades específicas: (a) prueba sensorial mecánica (umbral de detección del dolor mecánico usando filamentos de von Frey; (b) prueba (mecánica) supraumbral usando un único filamento de von Frey; (c) pruebas sensoriales térmicas (umbral de detección de calor); (d) umbral de detección de dolor por calor; (e) prueba (térmica) supraumbral; (f) umbral de detección del frío; y (g) pruebas de detección táctil (umbral de detección de tacto mecánico). Los diversos grados o niveles de los resultados serán indicativos del alivio del dolor local que experimenta el sujeto, el entumecimiento local y/o el bloqueo nervioso local. La actividad anestésica de las
- 50 composiciones de la invención puede caracterizarse además con respecto a la seguridad mediante diversas medidas de actividad tales como niveles sistémicos de plasma sanguíneo alcanzados después de la administración en el sitio localizado.
- 55

El umbral de detección de dolor mecánico se define como la mínima fuerza o número de un filamento de von Frey

que produce una sensación definida de dolor o malestar, y el umbral de detección de tacto mecánico se define como la mínima fuerza o número de un filamento de von Frey que produce una sensación de tacto o presión. El umbral de detección de tacto mecánico y los umbrales de detección de dolor mecánico pueden determinarse simultáneamente usando filamentos de von Frey (VFH) progresivamente rígidos (disponible en Somedic A/B, Estocolmo, Suecia).

- 5 Previamente se ha determinado que cada VFH presionado contra una balanza hasta que se flexiona ligeramente representa una fuerza que aumenta logarítmicamente con cada filamento, para cubrir un intervalo total de 3 a 402 milinewtons (mN) (VFH n.º 7 = 3 mN; VFH n.º 8 = 13 mN; VFH n.º 9 = 20 mN; VFH n.º 10 = 39 mN; VFH n.º 11 = 59 mN; VFH n.º 12 = 98 mN; VFH n.º 13 = 128 mN; VFH n.º 14 = 133 mN; VFH n.º 15 = 314 mN; VFH n.º 16 = 350 mN; VFH n.º 17 = 402 mN).

10

En consecuencia, en un sujeto humano, una zona inyectada con una composición producida de acuerdo con la presente invención puede estimularse 8 veces con cada VFH a una tasa de aproximadamente 2 estímulos por segundo, empezando con VFH n.º 7 y avanzando a VFH n.º 17. Se registra el menor número VFH que es detectado con el tacto o presión (umbral de detección de tacto mecánico) y el menor número del filamento en el que la mitad

15

de las ocho estimulaciones son dolorosas o desagradables (umbral de detección de dolor mecánico). El procedimiento se repite dos más veces y se comunica la media de las tres medidas. Si VFH n.º 17 no produce la sensación de tacto o presión se asignará un valor de umbral de detección de tacto mecánico de 18. Si VFH n.º 17 no produce ningún dolor o malestar se asignará un valor de umbral de detección de dolor mecánico de 18. La respuesta de dolor supraumbral mecánica para un único filamento de von Frey se determina estimulando las zonas inyectadas

20

cinco veces con VFH n.º 17 (402 mN). El sujeto valora el dolor usando una escala ECV de 0-10, en la que cero (0) = ausencia de dolor, y diez = (10) el dolor más intenso imaginable.

Tal como se expuso anteriormente, esta prueba se realiza con un único filamento de von Frey rígido que se determina que produce una respuesta dolorosa en sujetos. La respuesta al dolor se determina estimulando una zona inyectada o tratada por otros medios 5 veces con VFH n.º 17. Los sujetos valoran el dolor en la Escala de Clasificación Verbal (ECV) de 0 a 10, como anteriormente.

25

Las pruebas térmicas (respuesta al dolor supraumbral-calor) en una zona tratada se determina mediante un estímulo de 45 °C, que dura 5 segundos usando un termodo computarizado (disponible en Thermostest, Somedic A/B, Estocolmo, Suecia) en zonas tratadas. El sujeto valora el dolor en una Escala de Clasificación Verbal (ECV) de 0 a 10.

30

El umbral de detección de calor se define como el menor incremento de temperatura a partir de 32 °C percibido, el umbral de detección del dolor por calor se define como la menor temperatura percibida como dolorosa y el umbral de detección al frío se define como la menor disminución de temperatura a partir de 32 °C percibida. El umbral de detección de calor, el umbral de detección del dolor por calor y el umbral de detección al frío se determinan con un Thermostest computarizado (disponible en Somedic AB, Estocolmo, Suecia) en zonas tratadas. Se indica a los sujetos que presionen un botón en cuanto se alcance la sensación especificada. Los umbrales térmicos se determinan a partir de una línea de referencia de 32 °C y aumentada (umbral de detección de calor y umbral de detección del dolor por calor) o reducida (umbral de detección al frío) a una tasa de cambio de 1 °C por segundo. El límite de corte superior es 52 °C para el umbral de detección de calor y el umbral de detección del dolor por calor. El límite de corte inferior es 25 °C para el umbral de detección al frío.

35

40

El umbral de detección de calor, el umbral de detección del dolor por calor y el umbral de detección al frío se calculan como la media de las tres medidas, con intervalos de 10 segundos entre cada estímulo. Si el sujeto no ha percibido calidez o dolor a 52 °C, se registra el valor 53 °C como umbral de detección de calor; si el sujeto no ha percibido dolor a 52 °C, se registra el valor de 53 °C como umbral de detección del dolor por calor; y si el sujeto no ha percibido frialdad o dolor a 25 °C, se registra el valor 24 °C como umbral de detección al frío.

45

50 Ejemplo

La siguiente evaluación de la escala de dosis, la farmacocinética y la farmacodinamia (eficacia) se lleva a cabo en pacientes humanos que han sido sometidos a intervenciones de reparación quirúrgica de una hernia inguinal con el fin de valorar la eficacia y el rendimiento farmacéutico de composiciones de bupivacaína de liberación controlada que comprenden un vehículo no polimérico de acetato-isobutirato de sacarosa y preparadas de acuerdo con la presente invención. El estudio compara la eficacia de las presentes composiciones de SAIB/bupivacaína administradas por vía subcutánea en combinación con un suero salino (placebo) o un infiltrado de herida de clorhidrato de bupivacaína (Marcain®), frente a una solución de bupivacaína disponible comercialmente (Marcain®, clorhidrato de bupivacaína BP, 5,28 mg/ml, equivalente a clorhidrato de bupivacaína anhidro 5 mg/ml) administrada

55

por vía subcutánea y como un infiltrado en pacientes de reparación de hernia inguinal abierta.

La composición de prueba fue/es formulada usando base libre de bupivacaína formulada en un vehículo no polimérico de acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB) que incluye además alcohol bencílico (BA) que actúa como disolvente para la bupivacaína y el vehículo de SAIB. El alcohol bencílico es también 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 % en peso 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 transparente inyectable.

El estudio está diseñado para incluir 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 estaba formada por 6 sujetos varones sanos, de entre 23 y 52 años de edad. Para la Cohorte 1, todos los pacientes recibieron inyecciones de 2,5 ml de volumen total de la composición de SAIB/BA/bupivacaína (que contiene 319 mg de bupivacaína), administrada como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una incisión de herida de 5 cm de longitud total) con 10 ml de suero salino infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida. Las inyecciones de arrastre se administraron a entre 0,5 y 1,0 cm desde y en paralelo a los márgenes de la herida de incisión, y se realizaron haciendo avanzar la aguja por vía subcutánea, en paralelo y a lo largo de la longitud de la incisión, inyectando de forma continua mientras se retiraba la aguja. Se valoró el efecto anestésico/analgésico usando pruebas de Tiempo hasta la primera medicación analgésica suplementaria y Consumo de medicación analgésica suplementaria total (en el transcurso de 4 días). Se midió la concentración de bupivacaína en plasma periódicamente durante todo el transcurso del estudio, en particular en las primeras 24 horas para valorar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína desde la composición de liberación controlada de SAIB.

En la Tabla 1 mostrada a continuación se refieren los resultados de la prueba del Tiempo hasta el primer analgésico suplementario.

Tabla 1. Tiempo hasta el primer analgésico suplementario.

Paciente #	Tiempo hasta el 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

En la Tabla 2 mostrada a continuación se refieren los resultados del Consumo de medicación analgésica suplementaria total (en el curso de 4 días).

Tabla 2. Consumo de medicación analgésica suplementaria total.

Paciente #	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

Se encontró que la composición de SAIB/BA/bupivacaína era bien tolerada, cuando las inyecciones no produjeron ningún resultado observable de rubefacción, tumefacción, prurito, decoloración, o cualquier otro síntoma adverso en el sitio de inyección, o cualquier reacción tisular inaceptable en el transcurso de la duración del estudio. Además las evaluaciones farmacocinéticas de la bupivacaína mostraron una liberación extendida de la bupivacaína activa desde

el vehículo de SAIB, liberando la bupivacaína activa durante un periodo de 4 días. Los resultados farmacocinéticos se presentan en las figuras 1 y 2. Tal como puede verse, la composición de SAIB/BA/bupivacaína liberó la bupivacaína activa rápidamente (en aproximadamente 1 hora desde la administración) sin una liberación rápida inicial y mostró una liberación sustancialmente constante de estado estacionario durante al menos los 3 primeros días de tratamiento. La $C_{máx}$ media observada fue de 277 ng/ml \pm 109; la $T_{máx}$ fue de 23 horas \pm 21; y la C_{ss} fue de 191 ng/ml \pm 13.

La Cohorte 2 estaba formada por 15 sujetos varones sanos, de entre 26 y 54 años de edad. La Cohorte 2 se dividió en tres subgrupos, el primer subgrupo (n = 5) recibió inyecciones de 5,0 ml de volumen total de la composición de SAIB/BA/bupivacaína (que contenía 638 mg de bupivacaína), administradas como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión sugerida de 5 cm de longitud total) con 10 ml de suero salino infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida. El segundo subgrupo (n = 5) recibió inyecciones de 5 ml de volumen total de la composición de SAIB/BA/bupivacaína (que contenía 638 mg de bupivacaína), administradas como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión sugerida de 5 cm de longitud total) con 10 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida para producir un total de 688 mg de bupivacaína administrada por paciente. El tercer subgrupo (n = 5) recibió inyecciones de 5 ml de volumen total de la composición de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5%) administradas como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,5 ml/cm a lo largo de una herida de incisión sugerida de 5 cm de longitud total) junto con 10 ml de Marcain® infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida para producir un total de 75 mg de bupivacaína administrada por paciente

El efecto anestésico/analgésico se valoró usando pruebas de Tiempo hasta la primera medicación analgésica suplementaria, Puntuaciones de dolor en el sitio de incisión "en reposo" y Consumo de medicación analgésica suplementaria total (en el curso de 4 días). Se midió la concentración de bupivacaína en plasma periódicamente durante todo el transcurso del estudio, en particular durante las 24 primeras horas para valorar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína a partir de la composición de liberación controlada de SAIB.

En la Tabla 3 mostrada a continuación se refieren los resultados de la prueba de Tiempo hasta el primer analgésico suplementario y la prueba de Consumo de medicación analgésica suplementaria total (en el curso de 4 días) para los tres subgrupos para la Cohorte 2.

Tabla 3. Tiempo medio hasta el primer analgésico suplementario y Consumo medio de medicación analgésica suplementaria total (en el curso de 4 días).

Subgrupo	Número de pacientes	Tratamiento	Tiempo medio hasta el primer analgésico suplementario (en horas)	Número medio de dosis de analgésico suplementarias tomadas durante 4 días
1	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y Suero salino (638 mg de dosis total)	60,4*	26
2	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y Marcain®(688 mg de dosis total)	44,9*	2,4
3	n = 5	Marcain® (75 mg de dosis total)	23	11,0

(* Tres pacientes del Subgrupo 1 y dos pacientes del Subgrupo 2 no tomaron dosis analgésicas suplementarias durante el periodo completo de 4 días).

De nuevo, la composición de SAIB/BA/bupivacaína fue bien tolerada (el subgrupo 1 y 2 pacientes), en la que las inyecciones no produjeron ningún resultado observable de rubefacción, tumefacción, prurito, decoloración, o cualquier otro síntoma adverso en el sitio de inyección, o cualquier reacción tisular inaceptable en toda la duración del estudio. Además, las evaluaciones farmacocinéticas de la bupivacaína mostraron una liberación extendida de la bupivacaína activa desde el vehículo de SAIB, liberando la bupivacaína activa durante un periodo de 4 días. Los resultados farmacocinéticos se presentan en las figuras 3 y 4. Tal como puede verse, la composición de SAIB/BA/bupivacaína liberó la bupivacaína activa rápidamente (aproximadamente en 1 hora desde la administración) sin un aumento rápido inicial y mostró una liberación sustancialmente constante de estado estacionario durante al menos los 3 primeros días de tratamiento.

En la Tabla 4 mostrada a continuación se refiere la farmacodinamia para los tres subgrupos de la Cohorte 2.

5

Tabla 4. Farmacodinamia para la Cohorte 2.

Subgrupo	Número de pacientes	Tratamiento	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (horas)	C _{ss} (ng/ml)
1	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y Suero salino (638 mg de dosis total)	470 ± 155	21 ± 25	311 ± 58
2	n = 5	SAIB/BA/Bupivacaína y Marcain® (688 mg de dosis total)	310 ± 60	21 ± 25	291 ± 40
3	n = 5	Marcain® (75 mg de dosis total)	180 ± 88	0,6 ± 0,2	NA

Tal como puede verse a partir de los resultados del estudio de la Cohorte 2, las composiciones de liberación controlada de la presente invención proporcionan un efecto anestésico local eficaz en el curso de al menos 4 días después de la cirugía, lo que reduce enormemente la necesidad de medicaciones analgésicas suplementarias. De hecho, el 50 % de los pacientes que recibieron las composiciones de SAIB/BA/Bupivacaína de la presente invención (5 de los 10 pacientes en los subgrupos 1 y 2) no requirió medicaciones suplementarias contra el dolor durante el periodo completo de 4 días. Los pacientes en los subgrupos 1 y 2 que requirieron medicaciones analgésicas suplementarias siguieron siendo capaces de esperar a sus primeras medicaciones adicionales contra el dolor durante aproximadamente 2-3 días, mostrando un efecto anestésico local eficaz en el curso de al menos 2 días después de la cirugía. Además, la cantidad de dosis de medicaciones analgésicas suplementarias en los subgrupos 1 y 2 se redujo drásticamente con respecto a los pacientes de control (subgrupo 3) que requirieron en promedio 11 dosis durante el periodo de prueba de 4 día en comparación con de 2,4 a 2,6 dosis durante el mismo periodo.

Además, una revisión de los datos farmacocinéticos de la Cohorte 2 sugiere que puede administrarse de forma reproducible una dosis subcutánea eficaz de 638-688 mg de bupivacaína usando las composiciones de liberación controlada de la presente invención para proporcionar una concentración en plasma en estado estacionario eficaz de bupivacaína de aproximadamente 300 ng/ml.

Los resultados de la prueba de Puntuación del sitio de incisión "en reposo" para los tres subgrupos de la Cohorte 2 se representan en la figura 5. Los datos del subgrupo 3 están representados por la curva superior (Δ), los datos del subgrupo 2 están representados por la curva central (\square) y los datos del subgrupo 1 están representados por la curva inferior (O). Por comodidad, en cada curva se muestra el tiempo medio hasta el primer analgésico suplementario. La intensidad del dolor de incisión se registró usando una escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm con puntuaciones comprendidas entre 0 (ausencia de dolor) y 100 (el peor dolor imaginable). Cada puntuación de EAV se registró como una única línea vertical en la escala. La prueba se administró del modo siguiente. En el día de la cirugía (Día 0), se registraron las puntuaciones del dolor de incisión inicialmente a 60 minutos después de la administración de la composición de prueba (tal como se expuso anteriormente, el subgrupo 1 recibió SAIB/BA/bupivacaína y suero salino; el subgrupo 2 recibió SAIB/BA/bupivacaína y Marcain®; y el subgrupo 3 recibió Marcain® y Marcain®). Posteriormente, se registraron puntuaciones del dolor de incisión cada 30 minutos durante todo el punto de tiempo de evaluación de 4 horas, y después cada hora durante el punto de tiempo de evaluación de 8 horas, y finalmente en el punto de tiempo de evaluación de 12 horas. En los Días 1 a 3 de seguimiento, se registraron las puntuaciones del dolor de incisión por la mañana basándose en el tiempo en que se administró la composición de prueba en el Día 0. Estas medidas de seguimiento se tomaron en intervalos de 4 horas durante un periodo de evaluación de 12 horas (4 medidas). También se anotó el tiempo de uso de cualquier medicación (suplementaria) concomitante durante esta evaluación de 4 días.

Tal como puede verse revisando los resultados de la prueba de Puntuaciones de dolor del sitio de incisión representada en la figura 5, los dos subgrupos que recibieron las composiciones de prueba de SAIB/BA/bupivacaína (subgrupos 1 y 2) mostraron puntuaciones EAV medias inferiores en todo momento durante la prueba que el grupo que recibió la composición de prueba de Marcain® (subgrupo 3). Estos resultados demuestran que las composiciones de la presente invención proporcionan anestesia local prolongada en el sitio de la herida de incisión con una duración de al menos aproximadamente 36 a 48 horas después de la administración al sujeto.

Los pacientes para la Cohorte 3 se dividirán en 2 subgrupos de tratamiento. El primer subgrupo recibirá inyecciones de 7,5 ml de volumen total de la composición de SAIB/BA/bupivacaína (que contienen 958 mg de bupivacaína),

- administradas como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,75 ml/cm a lo largo de una herida de incisión sugerida de 5 cm de longitud total) con 10 ml de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida para producir un total de 1,008 mg de bupivacaína administrada por paciente. El segundo subgrupo recibirá inyecciones de 7,5 ml de volumen total de la composición de Marcain® (Bupivacaína-HCl al 0,5 %) administradas como dos inyecciones subcutáneas de arrastre en cada lado de la herida quirúrgica (0,75 ml/cm a lo largo de una herida de incisión sugerida de 5 cm de longitud total) junto con 10 ml de Marcain® infiltrado en la herida de incisión (incluida subfascial) antes del cierre de la herida para producir un total de 87,5 mg de bupivacaína administrada por paciente.
- 5
- 10 El efecto anestésico/analgésico se valorará usando las pruebas de Tiempo hasta la primera medicación analgésica suplementaria y Consumo de medicación analgésica suplementaria total (en el curso de 4 días). La concentración de bupivacaína en plasma se medirá periódicamente durante todo el transcurso del estudio, en particular durante las primeras 24 horas para valorar la magnitud de la liberación temprana de bupivacaína desde la composición de liberación controlada de SAIB. Se espera que las composiciones de liberación controlada de SAIB/BA/Bupivacaína
- 15 de dosis superior preparadas de acuerdo con la presente invención proporcionarán resultados de eficacia similares o incluso superiores que los de los sujetos de prueba de la Cohorte 2.

Una vez descrita así la presente invención, se comprenderá que las variaciones y modificaciones de la misma tal como serían evidentes para el experto en la materia estarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida para proporcionar una anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, composición que comprende bupivacaína como anestésico, acetato-isobutirato de sacarosa como vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable y alcohol bencílico como disolvente para dicho vehículo, en la que la bupivacaína está presente en una cantidad del 20 al 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la bupivacaína está presente en forma de base libre.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho vehículo está presente en una cantidad del 75 al 25 % en peso con respecto al peso total de la composición.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho disolvente está presente en una cantidad del 55 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho disolvente está presente en una cantidad del 50 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición.
6. Uso de bupivacaína como anestésico, acetato-isobutirato de sacarosa como vehículo no polimérico farmacéuticamente aceptable y alcohol bencílico como disolvente para dicho vehículo para la preparación de una composición líquida para proporcionar anestesia local prolongada después de la administración a un sujeto, en la que la bupivacaína está presente en una cantidad del 20 al 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición se administra a una herida quirúrgica y preferentemente en la que dicha composición se administra en y/o adyacente a la herida.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que dicha composición se administra por vertido.
9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho sujeto es un paciente humano que ha sido sometido a una reparación quirúrgica de una hernia inguinal.
10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicha composición se usa para tratar un dolor postoperatorio que acompaña a una intervención médica.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha composición se usa para tratar un dolor postoperatorio que acompaña a una apendicectomía.
12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la bupivacaína está presente en forma de base libre.
13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que dicho vehículo está presente en una cantidad del 75 al 25 % en peso con respecto al peso total de la composición.
14. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en el que dicho disolvente está presente en una cantidad del 55 al 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho disolvente está presente en una cantidad del 50 al 15 % en peso con respecto al peso total de la composición.

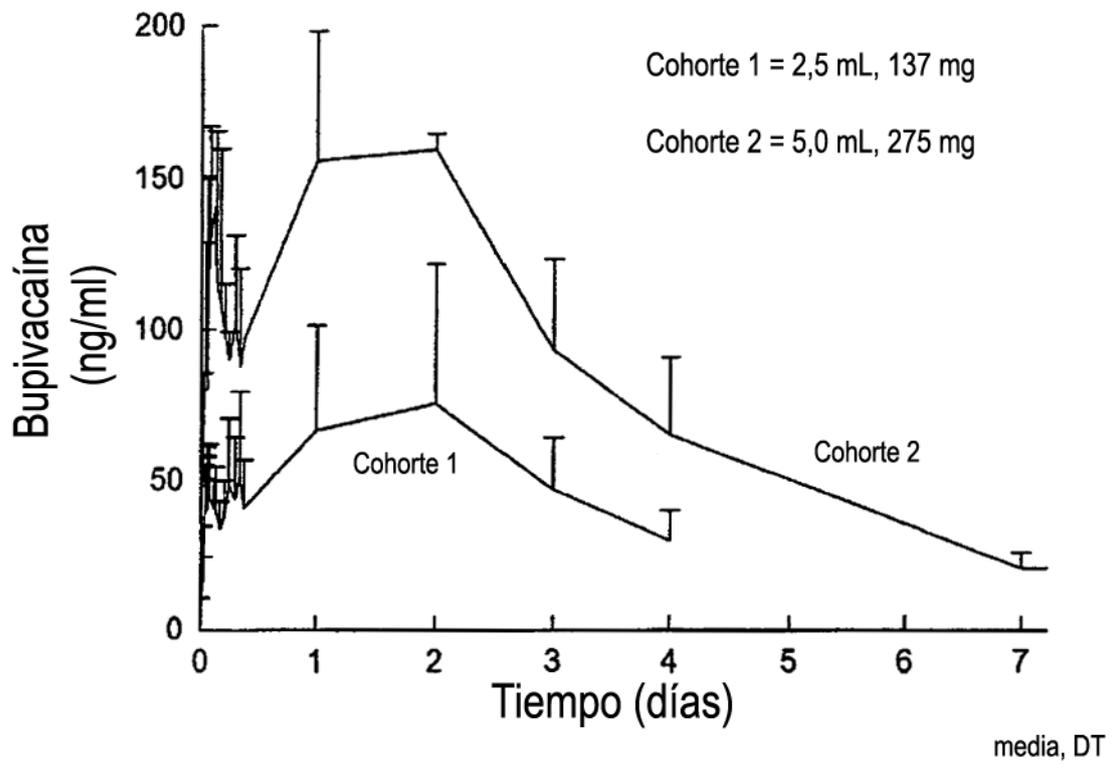


FIGURA 1

Niveles medios de bupivacaína en plasma (0-144 h)

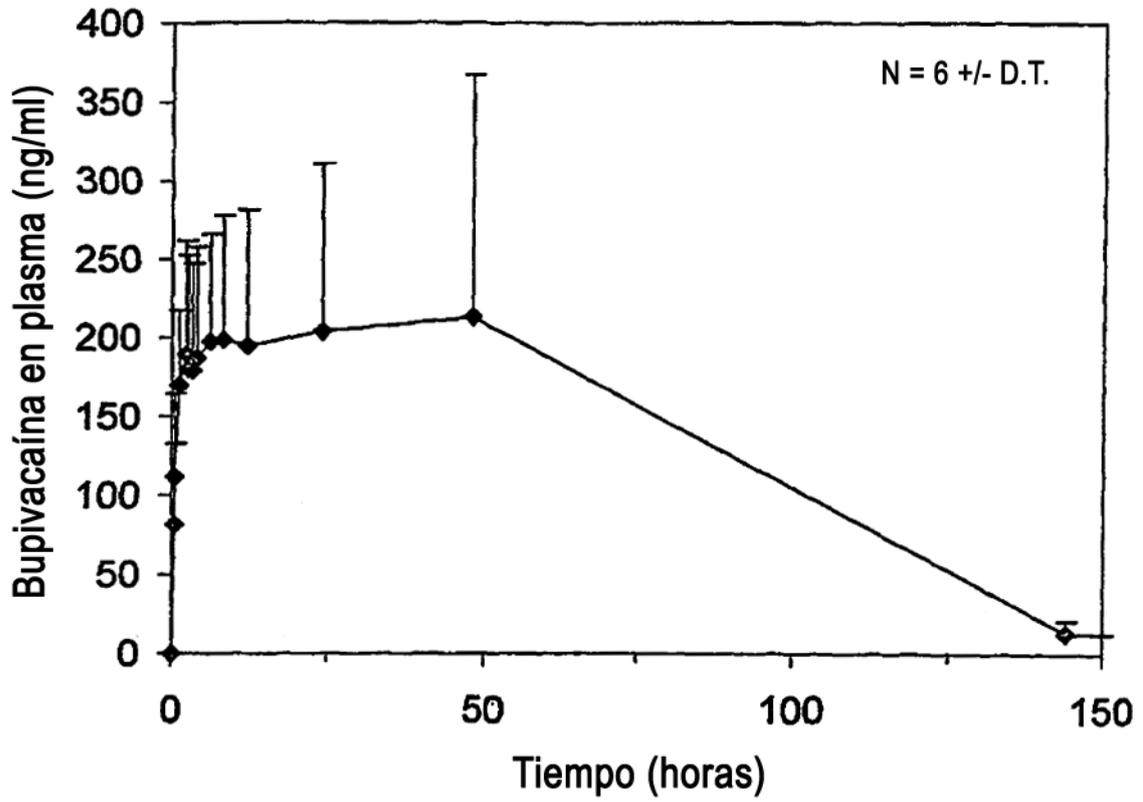


FIGURA 2

Niveles medios de bupivacaína en plasma (0-12 h)

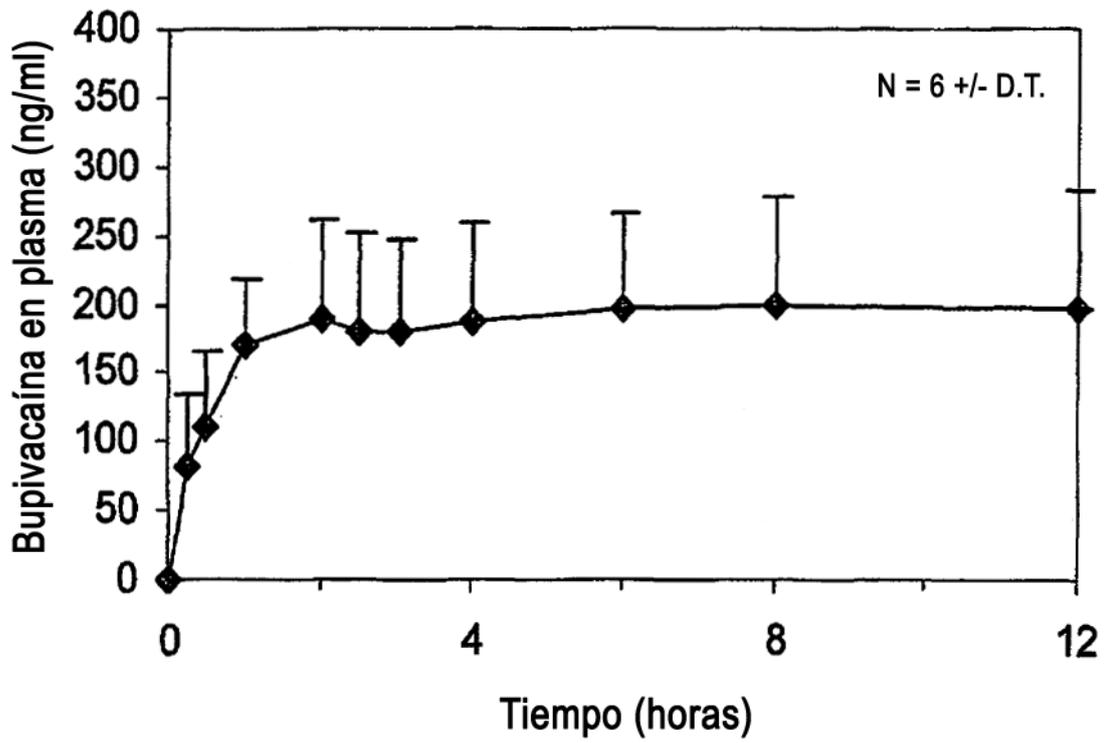


FIGURA 3

Niveles de bupivacaína en plasma

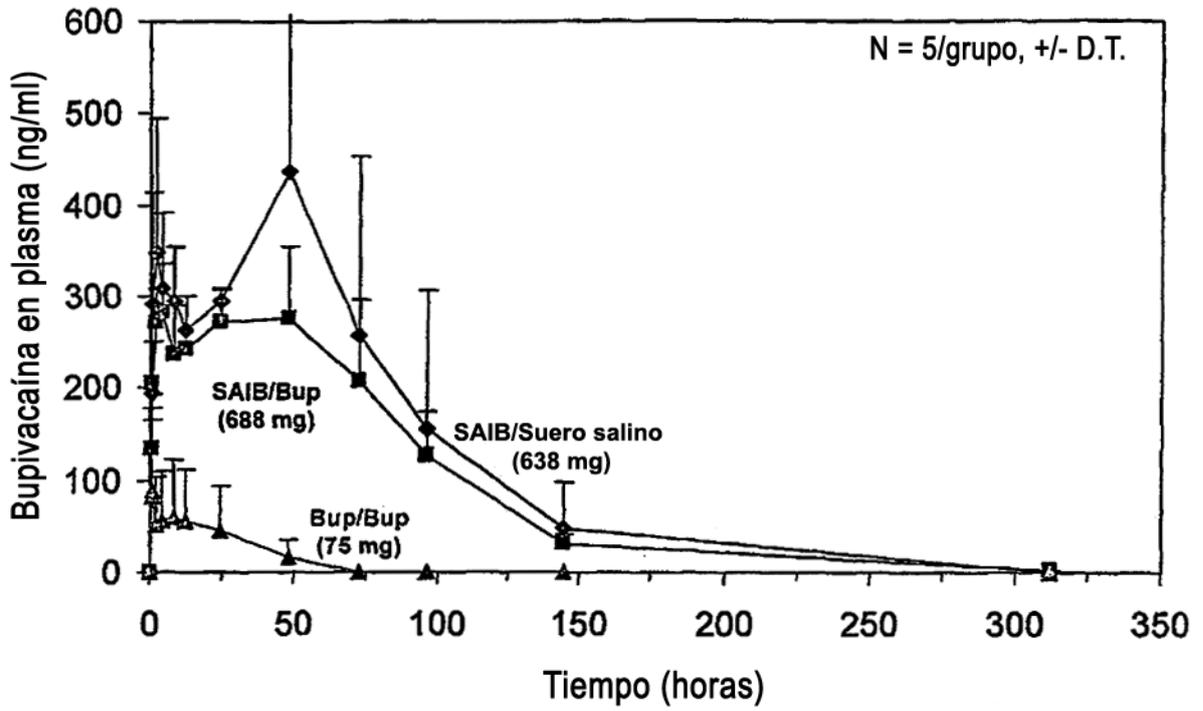


FIGURA 4

Niveles de bupivacaína en plasma (0-12 h)

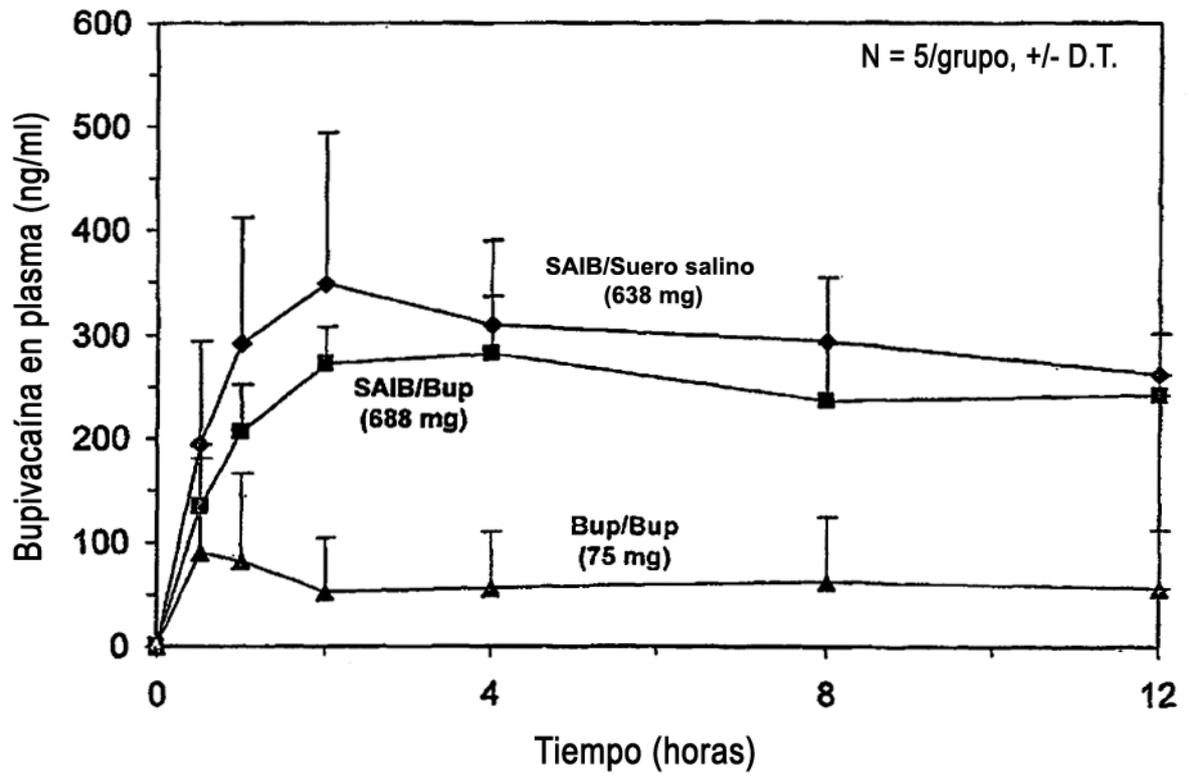


FIGURA 5

FIGURA 6

