(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 573 253**

(51) Int. CI.:

A61K 31/02 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2007 E 07842927 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2081562**

(54) Título: **Métodos para el suministro de anestésicos volátiles para anestesia regional y/o alivio del dolor**

(30) Prioridad:

20.09.2006 US 846293 P
29.06.2007 US 947219 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2016

(73) Titular/es:

THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
201 WEST 7TH STREET
AUSTIN, TX 78701, US

(72) Inventor/es:

PHAN, PHILLIP, C. y
BURTON, ALLEN, W.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Métodos para el suministro de anestésicos volátiles para anestesia regional y/o alivio del dolor

1. Campo de la invención

La presente invención se relaciona de manera general con los campos de anestesia y manejo del dolor. Más específicamente, la presente invención proporciona un anestésico de éter halogenado disuelto en una preparación farmacéutica para uso en un método para reducir el dolor al suministrar tópicamente la preparación farmacéutica a un sujeto en necesidad de reducción del dolor o anestesia, en donde el anestésico es isoflurano.

2. Descripción de la técnica relacionada

Millones de personas sufren de dolor. El dolor puede ser menor, tal como cefaleas, dolor agudo de espalda baja, y dolor agudo de músculo, o severo, tal como dolor crónico. El dolor crónico puede estar asociado con tratamiento de cáncer, VIH, diabetes, u otras afecciones. El dolor crónico puede ser difícil de tratar, muchos enfermos que sufren de dolor crónico observa que su dolor no está bien controlado con las medicaciones actuales para el dolor o que sus medicaciones tienen efectos adversos significativos asociados (*por ejemplo,* nausea y vómito, dependencia, tolerancia, *etc.*).

En un intento para superar el problema de manejo de dolor crónico, se han desarrollado bombas de infusión intratecal y neuroestimuladores. Las bombas de infusión intratecal están dirigidas al suministro continuo, o casi continuo de agentes analgésicos y/o anestésico líquido. Muchas de estas bombas de infusión son totalmente implantables, que ayudan a reducir el riesgo de infección cuando se compara con el uso a largo plazo de sistemas externos. La bomba de infusión también puede ser programable para permitir que los pacientes o sus médicos ajusten cantidades de dosificación o esquema de suministro diario, ayudando a cumplir las necesidades de cambio del paciente.

Los neuroestimuladores están disponibles en diversas formas y estimulan los nervios para aliviar el dolor. Las bombas intratecales y los neuroestimuladores tienen inconvenientes, que incluyen el inicio de tolerancia, con los tratamientos que se vuelven menos efectivos con el tiempo. Adicionalmente, ni las bombas intratecales ni los neuroestimuladores son adecuados para anestesiar un paciente antes de una cirugía.

Se conocen diversos métodos para inducir anestesia o analgesia. El suministro de un anestésico general hace a un paciente inconsciente y no se da cuenta de la cirugía. En contraste, los anestésicos se pueden aplicar regionalmente, por ejemplo, a la espina, epiduralmente, o cerca de un nervio en un bloqueo del nervio para anestesiar solo una parte del cuerpo del paciente. Para anestesia general, el suministro de un anestésico general a un paciente antes de cirugía se realiza normalmente utilizando una inyección i.v. inicial de un anestésico seguido por intubación y la administración de un gas anestésico inhalable. Vale la pena tener en cuenta que el mecanismo de acción para la anestesia general aún no se entiende completamente.

Los efectos colaterales negativos considerables pueden resultar de la administración de anestesia general. Un tubo grande se ha puesto en la tráquea, que puede resultar en trauma a las vías respiratorias superiores. Muchos pacientes reportan ronquera postoperatoria y sensibilidad de la boca y garganta. Adicionalmente, la gran cantidad de gases requiere que inunden el cuerpo para alcanzar los órganos objetivo puede tener un efecto adverso en los órganos no objetivo, especialmente el corazón, con un aumento en el riesgo de morbilidad cardiopulmonar durante anestesia general. Especialmente en los ancianos, se presenta evidencia sustancial para disfunción cognitiva prolongada luego de anestesia general (Moller *et al.,* 1998). Adicionalmente, las técnicas de anestesia regional parece conducir a menos morbilidad y mortalidad general de causas cardiopulmonares cuando se compara con anestesia general (Rasmussen *et al.,* 2003; Rogers *et al.,* 2000)

Garcia-Fernandez et al., 2005 describe que la administración intratecal directa de sevoflurano puro resulta en un bloqueo motor totalmente reversible y relacionado con dosis y bloqueo regional sensorial y motor totalmente reversible sin síntomas de neurotoxicidad o reducción significativa en la conciencia.

Matute y Lopez-Garcia, 2003 describe que el sevoflurano disuelto en el fluido cerebroespinal artificial induce una depresión fuerte de sistemas espinales nociceptivos y no nociceptivos

Anderson et al., 2000 describe que el isoflurano disuelto en fluido cerebroespinal artificial induce un bloqueo de memoria (100 % de depresión). Se encuentra que tiene efectos dependientes de concentración en las respuestas potenciales postsinápticas excitatorias y bloquea la potenciación sináptica a largo plazo.

Takenoshita et al., 1995 describe composiciones de anestésico de halotano disuelto en solución salina. Se encuentra que halotano suprime las corrientes postsinápticas inhibidoras en una forma reversible.

Eckenhoff y Eckenhoff, 1998 describe el uso de halotano y isoflurano para estudiar la distribución de unión en el cerebro de ratas.

El documento US 4, 622,219 describe el uso de un hidrocarburo de fluoro-cloro tal como metoxiflurano que contiene microgotas para anestesia local a largo plazo cuando se inyecta intradérmicamente o intramuscularmente.

De Larminat et al., 1996 estudia la función de halotano en diámetro arteriolar diafragmático y de las prostaglandinas y óxido nítrico en dilatación arteriolar inducida por halotano en diafragma de rata. El documento describe inyección i.p. de un anestésico y, después de esto, de halotano para probar sus efectos en la vasculatura.

Fassoulaki et al., 2005 estudia los efectos anestésicos locales de halotano, isoflurano y sevoflurano en respuestas a estímulo de dolor mecánico. No se describe isoflurano para inhibir el dolor.

Smith y Stump, 2000 describe isoflurano para que sea el agente anestésico más seguro y más aceptado para reptiles, aves y mamíferos. El documento describe el baño de una rana en una solución de isoflurano que resulta en un estado de anestesia general.

Claramente, subsiste una necesidad de métodos mejorados para el manejo del dolor y anestesia regional. Adicionalmente, subsiste una necesidad de métodos adicionales para el suministro de un anestésico, tal como un éter halogenado o un anestésico volátil, para tratar el dolor o para uso en un procedimiento quirúrgico.

Resumen de la invención

La presente invención supera las limitaciones en la técnica anterior al proporcionar un anestésico de éter halogenado disuelto en una preparación farmacéutica para uso en un método para reducir el dolor en un sujeto en necesidad de dicha reducción del dolor, el método comprende administrar dicha preparación farmacéutica tópicamente en una cantidad efectiva para reducir el dolor, en donde dicho anestésico es isoflurano, y en donde dicho sujeto es un humano o en donde dicho sujeto es un ratón o una rata.

El anestésico disuelto en una preparación farmacéutica se administra preferiblemente mediante suministro local o regional en una solución con base acuosa al sujeto en una cantidad efectiva para reducir dolor crónico o dolor agudo. En determinadas realizaciones, el anestésico se puede suministrar al sujeto para anestesiar el sujeto antes de una cirugía. Cabe entender, que como se utiliza aquí, la frase “reducción del dolor” pretende cubrir la reducción del dolor como resultado de anestesia, analgesia, y/o la inhibición de impulsos neurales implicados en la percepción de dolor, *por ejemplo*, por medio de bloqueo de conducción parcial del nervio.

La presente invención tiene diversas ventajas sustanciales sobre los métodos previamente utilizados para anestesia regional. Estas ventajas incluyen: (1) el anestésico éter halogenado de la presente invención, en donde dicho anestésico es isoflurano, es rápidamente valorable, de esta forma la administración del anestésico éter halogenado de acuerdo con la presente invención puede resultar en un inicio muy rápido de analgesia o anestesia regional. (2) La presente invención permite la disipación rápida del anestésico después de la administración; de esta forma la anestesia o analgesia se puede finalizar rápidamente. Estas propiedades son de valor particular para el practicante, puede ser deseable para un prácticamente altera rápidamente la dosificación de una anestesia regional o analgesia según se desee. (3) Determinados fármacos actualmente utilizados para anestesia regional no se pueden utilizar efectivamente en diversos individuos por una variedad de razones, que incluyen tolerancia, interacciones de fármaco, respuestas paradoxicales, *etc.* Adicionalmente, (4) el anestésico éter halogenado de la presente invención es un compuesto no opioide, que proporciona diversos beneficios para un practicante, cuando los opioides poseen determinadas desventajas, que incluyen tolerancia, interacciones de fármaco, y dependencia *etc.*

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un anestésico de éter halogenado disuelto en una preparación farmacéutica para uso en un método para reducir el dolor en un sujeto en necesidad de dicha reducción del dolor que comprende suministrar regionalmente o localmente al sujeto el anestésico éter halogenado disuelto en una preparación farmacéutica en una cantidad efectiva para reducir el dolor, en donde el anestésico es isoflurano. El anestésico se suministra tópicamente. El anestésico éter halogenado se disuelve preferiblemente en una solución tal como una solución acuosa farmacéuticamente aceptable. El anestésico se puede suministrar preferiblemente en un procedimiento de bloqueo del nervio, para aliviar, por ejemplo, dolor crónico o dolor agudo.

En determinadas realizaciones, el éter halogenado de anestésico en la solución se suministra para anestesiar una parte del sujeto antes de una cirugía. El anestésico éter halogenado es isoflurano. El isoflurano puede estar comprendido en una mezcla seleccionada del grupo que consiste de isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, y metoxiflurano. La solución se puede preparar en una concentración de aproximadamente 5 ng/ml de solución a aproximadamente 100 ng/ml de solución. La solución puede comprender de aproximadamente 5% a aproximadamente 75% v/v, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% v/v, o aproximadamente 10% v/v de anestésico en la solución. El suministro del agente activo puede ser continuo, periódico, un evento de una vez, o el

agente activo se puede administrar periódicamente y se administra continuamente al sujeto en ocasiones separadas. La reducción puede comprender la eliminación de la percepción de dolor de una parte del cuerpo del sujeto.

Aunque no está comprendido por la presente invención, se utiliza la solución para administración parenteral, la solución acuosa comprende el anestésico volátil que es estéril. Esto se puede logar al asegurar que todos los materiales de partida son estériles y los mantiene bajo condiciones estériles antes de la administración. Para la solución acuosa adyacente, no se considera que la naturaleza de la solución sea crítica, y se contemplan las soluciones tales como solución salina normal o incluso soluciones formuladas para imitar los fluidos corporales naturales, tal como fluidos cerebroespinales artificiales. Sin embargo, es altamente preferible excluir emulsiones aceite en agua, tal como emulsiones de lípidos, de la inclusión en las soluciones de la presente invención.

La presente solicitud describe un recipiente sellado que comprende una solución de anestésico de la presente invención. La parte interna del recipiente puede ser estéril. El recipiente puede comprender un tapón de caucho que se puede perforar fácilmente por una aguja para inyección. El recipiente puede comprender la parte de cámara de una jeringa. El recipiente puede comprender una cámara de goteo. La cámara de goteo se puede acoplar a un catéter. El catéter puede ser un catéter epidural o un catéter intratecal. El recipiente puede ser una bolsa plástica, una botella de vidrio, o una botella de plástico. El recipiente se puede acoplar a una bomba de infusión. La bomba de infusión puede ser una bomba intratecal, una bomba de infusión de suministro epidural, o una bomba de analgesia de control del paciente (PCA). La bomba de infusión puede ser programable.

Los términos “inhibir,” “reducir,” o “evitar”, o cualquier variación de estos términos, cuando se utiliza en las reivindicaciones *y/o* la especificación incluye cualquier reducción medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado.

El término “efectivo”, cuando se utiliza ese término en la especificación y/o las reivindicaciones, significa que es adecuado para realizar un resultado deseado, esperado, o pretendido.

El uso de la palabra “un” o “uno” cuando se utiliza en conjunto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar “uno”, pero es también consistente con el significado de “uno o más”, “por lo menos uno”, y “uno o más de uno”.

Se contempla que cualquier realización discutida en esta especificación se puede implementar con respecto a cualquier anestésico éter halogenado para uso en un método de la invención, y viceversa.

A través de esta solicitud, el término “aproximadamente” se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método se emplea para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

El uso del término “o” se utiliza en las reivindicaciones para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente para referirse solo a alternativas o las alternativas son mutuamente exclusivas, aunque la descripción respalda una definición que se refiere solo a alternativas y “y/o”.

Como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones, las palabras “que comprende” (y cualquier forma de que comprende, tal como “comprende” y “comprenden”), “que tiene” (y cualquier forma de tiene, tal como “tienen” y “tiene”), “que incluyen” (y cualquier forma de que incluyen, tal como “incluye” e “incluyen”) o “que contiene” (y cualquier forma de que contiene, tal como “contiene” y “contienen”) son inclusivos o abiertos y no excluye elementos adicionales, elementos no mencionados o etapas del método.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Cabe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, mientras se indican las realizaciones específicas de la invención, se dan solo por vía de ilustración.

Breve descripción de los dibujos

FIGURA 1: Un diagrama de flujo que representa un método general para el suministro de un gas anestésico a un sujeto.

FIGURA 2: Inhibición del dolor por medio de la administración intratecal de solución de isoflurano según se mide utilizando la prueba de placa caliente.

FIGURA 3: Inhibición del dolor utilizando isoflurano intratecal en fluido cerebroespinal artificial (ACSF). Se muestra el curso de tiempo para el retiro de la pata de una placa caliente después de la administración de isoflurano-ACSF, en una dosis de 1.46 mg de isoflurano.

FIGURA 4: Una gráfica de respuesta de estímulo (SR) se muestra del efecto posible máximo (MPE) mediante la dosis durante el punto de tiempo de 10 minutos después de inyección intratecal de isoflurano-ACSF.

Descripción detallada

La presente invención proporciona el uso de un anestésico de éter halogenado, en donde el anestésico es isoflurano, disuelto en una preparación farmacéutica para uso en un método para reducir el dolor en un sujeto en necesidad de dicha reducción del dolor. El anestésico éter halogenado según se comprende por la presente invención cae bajo el grupo de un anestésico volátil. Específicamente, aunque los anestésicos volátiles se inhalan normalmente durante un procedimiento de anestesia general, los inventores han descubierto que los anestésicos volátiles pueden estar disueltos en una solución y se suministran tópicamente, que incluyen regionalmente o localmente (*por ejemplo,* en un bloqueo del nervio), inhibir o bloquear la percepción de dolor, en lugar de forma inhalada. En general, los métodos pueden implicar el suministro de un anestésico de éter halogenado al sujeto en una cantidad efectiva para reducir el dolor. La presente invención se puede utilizar para manejo del dolor crónico o dolor agudo. En otras realizaciones, el anestésico se puede suministrar a un sujeto para anestesiar por lo menos una parte del sujeto antes de una cirugía.

Agentes anestésicos

En general, los anestésicos de éter halogenado adecuados para uso como se describe aquí incluyen agentes que, aunque son frecuentemente líquidos a temperatura ambiente, son capaces de volverse fácilmente gaseosos o son ya gaseosos a temperatura ambiente y pueden reducir el dolor, *por ejemplo*, sin efectos colaterales significativos. Puede ser deseable, por ejemplo, seleccionar un anestésico que se metaboliza mínimamente por el cuerpo o de otra forma es inerte. De esta forma, se puede minimizar la toxicidad del hígado y riñón. De forma similar, puede ser deseable para el anestésico tener una vida útil corta, o ser de acción rápida para promover titulación (*es decir*, el sujeto puede ajustar fácilmente la cantidad de suministro para la cantidad del dolor que él o ella está experimentando). También puede ser deseable un gas de agente activo que no produce tolerancia (a diferencia de opioides o agentes anestésicos locales) o dependencia (como opioides).

Los anestésicos volátiles son una clase bien conocida de los anestésicos que incluye compuestos de éter halogenados, isoflurano, sevoflurano, halotano, enflurano, desflurano, metoxiflurano, y éteres dietilo. En determinadas realizaciones también se puede utilizar xenón con la presente invención. El anestésico como se utiliza en la presente invención es isoflurano. Preferiblemente, el anestésico está comprendido en una mezcla seleccionada del grupo que consiste de isoflurano, sevoflurano, halotano, enflurano, desflurano, y metoxiflurano.

Se puede utilizar un gas anestésico con la presente invención. Por ejemplo, el gas anestésico se puede disolver en una solución de acuerdo con la presente invención y se administra en un procedimiento de anestesia regional o local, tal como un procedimiento de bloqueo del nervio. Se contemplan anestésicos de gas diferentes a los anestésicos halogenados, y ejemplos incluyen xenón, óxido nitroso, ciclopropano, y éter. En diversas realizaciones, otros gases biológicamente activos (*por ejemplo,* óxido nítrico, *etc.*) se pueden suministrar en una solución a un sujeto de acuerdo con la presente invención.

Se puede administrar más de un anestésico en un tiempo, y se pueden administrar diferentes anestésicos en diversos tiempos a través de un ciclo de tratamiento único. Por ejemplo, 2, 3, 4 o más agentes anestésicos se pueden administrar simultáneamente o repetidamente a un sujeto. Cuando se administran en forma repetida los compuestos a un sujeto, la duración entre la administración de compuestos puede ser aproximadamente 1-60 segundos, 1-60 minutos, 1-24 horas, 1-7 días, 1-6 semanas o más, o cualquier rango derivable aquí. En algunos casos, puede ser deseable organizar el suministro de diferentes compuestos de éter halogenados dependiendo de sus propiedades físicas y fisiológicas.

Dosificación

La cantidad del anestésico que se va a administrar depende de la indicación particular deseada. Por ejemplo, la dosis dependerá del tipo del dolor que se pretende tratar. La dosis puede ser diferente, por ejemplo, si el suministro del anestésico pretende reducir dolor crónico cuando se opone a dolor agudo. De forma similar, la dosis puede ser diferente si se utilizará el agente activo para anestesiar un sujeto (localmente o regionalmente). Las características físicas del sujeto también pueden ser importantes para determinar la dosificación apropiada. Las características tales como peso, edad, y similares pueden ser factores importantes. Por ejemplo, el anestésico puede aumentar la potencia con la edad, como se ha demostrado en el caso del anestésico isoflurano volátil.

La temperatura del anestésico éter halogenado también se puede considerar como un factor para seleccionar una dosis apropiada, cuando la solubilidad de muchos anestésicos se puede afectar por la temperatura del anestésico y/o la solución acuosa. Por ejemplo, los aumentos en la temperatura pueden aumentar la solubilidad, y de esta forma la potencia, del agente activo; esta propiedad ha sido demostrada con determinados agentes anestésicos. La

dosificación particular también puede ser dependiente del régimen de dosificación seleccionado. Por ejemplo, el agente activo se puede suministrar continuamente o periódicamente. Por el contrario, el agente activo se puede administrar como una única administración como un evento de una vez.

Aunque las infusiones no están comprendidas por la presente invención, los anestésicos volátiles (*por ejemplo*, compuestos anestésicos halogenados) se pueden infundir en cantidades que conducen a niveles del fluido espinal en el rango de aproximadamente 250 a aproximadamente 50,000 nanogramos/ ml, dependiendo del anestésico seleccionado y el efecto deseado. Un anestésico halogenado o anestésico volátil se puede administrar para lograr la concentración de fluido cerebroespinal (CSF) de aproximadamente 5 a aproximadamente 500,000 nanogramos/ml. Aunque el rango de dosis variará dependiendo del compuesto seleccionado y la variabilidad del paciente, es de manera general cierto que dosis menores tales como de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10,000 nanogramos/ml son más adecuadas para tratar dolor menor a moderado, aunque dosis mayores tales como de aproximadamente 10000 nanogramos/ml a aproximadamente 500,000 nanogramos/ml o más son adecuados para tratar dolor severo e inducir anestesia. Por supuesto, la dosis se puede dar una vez (para una única ocurrencia menor del dolor), repetidamente (para dolor crónico o moderado), o continuamente (para dolor severo o propósitos de anestesia). También se pueden utilizar las combinaciones de estos regímenes de dosificación. Por ejemplo, un sujeto que sufre de dolor severo puede requerir la dosificación continua con dosificación adicional periódica necesaria para dolor persistente.

En realizaciones en donde un anestésico éter halogenado, en donde dicho anestésico es isoflurano, se mezcla con una solución, tal como solución salina, puede variar la concentración del anestésico éter halogenado. Por ejemplo, una solución puede contener un anestésico en una relación v/v de aproximadamente 1 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50%, aproximadamente 50%, aproximadamente 45%, aproximadamente 40%, aproximadamente 35%, aproximadamente 30%, aproximadamente 25%, aproximadamente 20%, aproximadamente 15%, aproximadamente 10%, aproximadamente 5% o cualquier derivable aquí.

En diversas realizaciones y como se muestra en los ejemplos adelante, se puede utilizar una solución de aproximadamente 10% anestésico éter halogenado, en donde dicho anestésico es isoflurano; esta solución se puede administrar como una inyección de bolo, continuamente, y/o en forma repetida para lograr analgesia y/o anestesia. De esta forma, como se demuestra en los ejemplos adelante, se puede utilizar una solución de 10% v/v de un anestésico de éter halogenado para inducir analgesia. Se pueden utilizar mayores concentraciones de anestésicos volátiles, en diversas realizaciones, para inducir una anestesia regional.

Método de suministro de agente activo

El anestésico éter halogenado de la presente invención se puede suministrar regionalmente o localmente. Anestesia “Regional” o “local”, como se utiliza aquí, es distinto de la anestesia general y se refiere a procedimientos anestésicos que permiten el suministro preferencial de un anestésico a una región específica del cuerpo, tal como cerca de un nervio o un conjunto de nervios. En contraste, la anestesia general permite para la administración sistémica de un anestésico, *por ejemplo*, por medio de administración intravenosa. La anestesia regional o local normalmente permite una concentración total del cuerpo inferior (aunque concentraciones locales elevadas) de un anestésico que se va a administrar a un sujeto para analgesia o reducir la percepción de dolor de por lo menos una parte del cuerpo del sujeto. Por ejemplo, la anestesia intratecal, anestesia epidural, y bloqueo de los nervios son ejemplos de anestesia regional o local. Las concentraciones específicas de los anestésicos que se pueden utilizar para anestesia regional o local incluyen de aproximadamente 250 a aproximadamente 50,000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 25000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 10000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 5000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 nanogramos/ml, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 nanogramos/ml.

La presente invención se puede utilizar con diversos procedimientos de bloqueo del nervio. Los procedimientos de bloqueo del nervio de acuerdo con la presente invención se pueden realizar con o sin visualización ultrasonido; por ejemplo, se puede utilizar una máquina de ultrasonido para visualizar la región del cuerpo implicada en el procedimiento de bloqueo del nervio, tal como, *por ejemplo*, varios grupos de nervios en el hombro, cuello, espalda baja, *etc.* Los inventores prevén que la presente invención se puede utilizar en conjunto con un reemplazo de cadera, reemplazo de hombro, y/o procedimientos relacionados con el parto.

En determinadas realizaciones, el anestésico éter halogenado para uso en un método de la presente invención se puede utilizar para manejo del dolor. El manejo del dolor es distinto de la anestesia general en que una concentración de cuerpo total inferior de un anestésico se puede administrar a un sujeto con el propósito de aumentar analgesia o reducir la percepción del dolor, preferiblemente sin hacer el sujeto no consciente. Las concentraciones específicas de los anestésicos que se pueden utilizar para manejo del dolor incluyen de aproximadamente 250 a aproximadamente 50,000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 25000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 10000 nanogramos/ml, de aproximadamente

250 a aproximadamente 5000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 nanogramos/ml, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 nanogramos/ml.

Aunque la administración epidural o la administración intratecal de un anestésico no está comprendido por la presente invención, la administración epidural o la administración intratecal se puede llevar a cabo por medio de técnicas conocidas en el arte, tal como el uso de un catéter intratecal o epidural. El catéter se debe poner más cerca de los nervios crítico para la propagación de cualquier información sensorial del dolor que el médico desea inhibir, sin dañar los nervios.

La ruta de la administración que se contempla por la presente invención es administración tópica (*por ejemplo*, en un vehículo portador, un parche de liberación de control tópico). Se pueden utilizar otras rutas de administración que, sin embargo no se contemplan por la presente invención, incluyen: inyección, infusión, infusión continua, células objetivo de baño de perfusión localizadas directamente, por medio de un catéter, por medio de un suministro de nanopartícula, administración intra-articular, intravenosa y/o oral. Un portador biológico apropiado o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos administrados, en diversas realizaciones, pueden ser racémicas, isoméricamente purificadas, o isoméricamente puras.

El anestésico éter halogenado de la presente invención no se administra intravenosamente. La administración intravenosa se utiliza frecuentemente para anestesia general (Mathias *et al.* 2004) y normalmente resulta en la distribución rápida del agente anestésico a través del cuerpo de un sujeto. De esta forma, en determinadas realizaciones, la administración intravenosa e incompatible para uso con anestesia regional o local.

La FIGURA 1 proporciona un diagrama de flujo que describe un método general para el suministro de un anestésico de éter halogenado. Como se muestra en la FIGURA 1, el método (100) empieza con la selección de un compuesto (102) de éter halogenado. El anestésico éter halogenado puede ser un gas anestésico volátil estándar, o un agente activo que es capaz de reducir el dolor y de se vuelve fácilmente gaseoso, como se describió anteriormente.

Soluciones

Después que se ha seleccionado un anestésico de éter halogenado, se puede disolver en una solución (104). La solución puede ser una solución acuosa, tal como solución salina, o similares. En algunas variaciones, pueden ser apropiadas otras soluciones.

Se conocen en la técnica diversas formulaciones y se pueden utilizar con la presente invención. Por ejemplo, la solución salina puede ser solución de Ringer lactada, solución de Ringer acetada, solución salina regulada con fosfato (PBS), solución regulada con fosfato de Dulbecco (D-PBS), solución salina regulada con Tris (TBS), solución salina balanceada de Hank (HBSS), o citrato de solución salina estándar (SSC).

Las soluciones salinas de la presente invención son, en determinadas realizaciones, “solución salina normal” *(es decir,* una solución de aproximadamente 0.9% p/v de NaCl). La solución salina normal tiene un grado ligeramente mayor de osmolalidad comparado con sangre; sin embargo, en diversas realizaciones, la solución salina puede ser isotónica en el cuerpo de un sujeto tal como un paciente humano. Se utiliza frecuentemente solución salina normal (NS) en goteos intravenosos (IV) para pacientes que no toman fluidos oralmente y han desarrollado deshidratación severa. En determinadas realizaciones, “media solución salina normal “ *(es decir,* aproximadamente 0.45% de NaCl) o “cuarto de solución salina normal” *(es decir,* aproximadamente 0.22% de NaCl) se puede utilizar con la presente invención. Opcionalmente, se puede incluir aproximadamente 5% de dextrosa o aproximadamente 4.5 g/dL de glucosa en la solución salina. En diversas realizaciones, uno o más de sal, regulador, aminoácido y/o agente antimicrobiano se puede incluir en la solución salina.

Se pueden utilizar diversas soluciones de fluido cerebroespinal artificial (ACSF) como soluciones para el anestésico, sin embargo, no están comprendidas por la presente invención. En determinadas realizaciones, el ACSF es una solución de sal regulada (pH 7.4) con el siguiente compuesto (en mM): NaCl, 120; KCl, 3; $NaHCO_3$, 25; $CaCl_2$, 2.5; $MgCl_2$, 0.5; glucosa, 12. ACSF también se puede obtener de diversas fuentes comerciales, tales como del Aparato Harvard (Holliston, Massachusetts).

En diversas realizaciones, se puede incluir un conservante o estabilizador en la composición o solución. Por ejemplo, la prevención de la acción de los microorganismos se puede poner aproximadamente por conservantes tales como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, que incluyen pero no se limitan a parabenos (*por ejemplo*, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o combinaciones de los mismos. Los agentes que se pueden incluir adecuados para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (Patente Estadounidense 5, 466, 468). En todos los casos la composición es preferiblemente estéril y debe ser fluida para facilitar la capacidad de inyección. Las soluciones son preferiblemente estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como

bacterias y hongos. Ejemplos de estabilizantes que se pueden incluir incluyen reguladores, aminoácidos tales como glicina y lisina, carbohidratos tales como dextrosa, mannosa, galactosa, fructosa, lactosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, mannitol, *etc.* Los estabilizantes o conservantes apropiados se pueden seleccionar de acuerdo con la ruta de administración deseada.

Los rangos en peso de los compuestos en la solución pueden variar. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la composición puede comprender aproximadamente 1-5 % en peso de agente anestésico éter halogenado, aproximadamente 1-5 % en peso de conservante/estabilizante, aproximadamente 1-5 % en peso de NaCl, y aproximadamente 85 %-97 % de agua. La relación de anestésico a agua puede variar según sea necesario para lograr el efecto deseado (reducción del dolor o analgesia, anestesia regional, *etc*.).

La solución y/o composición también se puede esterilizar antes de la administración. Los métodos para la esterilización se conocen bien en la técnica e incluyen calentamiento, hervido, presurización, filtración, exposición a un producto químico de desinfección (*por ejemplo*, cloración seguido por descloración o retiro de cloro de la solución), aireación, autoclave, y similares.

El gas de agente activo se puede disolver en la solución en cualquier número de formas. Por ejemplo, se puede burbujear a través de la solución, *por ejemplo*, utilizando un vaporizador, o se puede solubilizar mediante agitación. En determinadas realizaciones, se puede medir un anestésico éter halogenado en forma líquida y se mezcla directamente en una solución. Por supuesto, también se pueden utilizar otros métodos adecuados para disolver el anestésico en la solución. Después que se ha solubilizado el anestésico éter halogenado, se puede administrar a un sujeto en necesidad de reducción del dolor (que incluyen la reducción del dolor en la forma de anestesia) tópicamente (FIGURA 1, 106) utilizando técnicas bien conocidas en la técnica. En determinadas realizaciones, se mezcla un anestésico volátil con una solución en un recipiente de vacío cerrado, y las soluciones combinadas luego se agitan mecánicamente durante 3-5 minutos y se mantienen en un sonicador termo-neutro hasta uso.

En realizaciones preferidas, las soluciones de la presente invención son esencialmente libres de emulsiones aceite en agua tal como emulsión de soja. Las emulsiones aceite en agua pueden alterar las farmacocinéticas y/o distribución de un anestésico, que no puede ser deseable en determinados casos. Adicionalmente, en diversas realizaciones, las emulsiones aceite en agua no son deseables para aplicaciones intratecales o epidurales, cuando un médico no desea inyectar en el canal espinal. La solución salina, CSF artificial, o el CSF propio del paciente se puede utilizar para administración intratecal o epidural de un anestésico de acuerdo con la presente invención. Las emulsiones de lípidos también tienen otros inconvenientes y riesgos. Por ejemplo, dependiendo de la ruta, las emulsiones de lípidos puede provocar el dolor e irritación luego de inyección. Las emulsiones de lípidos también poseen un riesgo no inmaterial de infección, como se ha observado en el pasado con emulsiones de propofol bacterianamente contaminadas. La presente invención supera estas limitaciones al proporcionar soluciones que pueden reducir la percepción de dolor luego de inyección y pueden tener un riesgo reducido de contaminación.

Las composiciones farmacéuticas como se describe en la presente invención comprenden una cantidad efectiva de uno o más gas anestésico o biológicamente activo o agente adicional disuelto o disperso en un portador farmacéuticamente aceptable. Las frases “farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción desfavorable cuando se administra a un animal, tal como, por ejemplo, un humano, según sea apropiado. La preparación de una composición farmacéutica que contiene por lo menos un anestésico o gas biológicamente activo en la solución o el ingrediente activo adiciona se conocerá por aquellos expertos en la técnica en claridad de la presente descripción, como se ejemplifica por Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (2000). Más aún, para administración animal (*por ejemplo*, humano), se entenderá que las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según se requiere por la Oficina FDA de Estándares Biológicos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Cabe apreciar por aquellos expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan las técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y de esta forma se puede considerar para constituir los modos preferidos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica, en claridad de la presente descripción, deben apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtienen un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo I (ejemplo de referencia)

Administración Intratecal de Isoflurano y Sevoflurano

Este estudio se diseña para evaluar la eficacia de inyección intratecal directa de gases de agente anestésico en la reducción del dolor y proporcionar analgesia. El estudio se realiza durante un periodo de un mes (1) utilizando gases anestésicos de isoflurano y sevoflurano que se inyectan directamente intratecalmente o se disuelve en solución salina como se muestra en los estudios adelante. El sujeto animal utilizado es la rata, debido a que la rata tiene un modelo bien establecido de prueba de dolor/analgesia. En particular, se utilizan ratas Sprague-Dawley que pesan casi 350 gm. Las ratas se anestesian con pentobarbital (50 mg/kg), y la profundidad del anestésico de los animales se determina por el reflejo de la córnea y el reflejo de retiro de la pata a un estímulo nocivo.

El cuello de las ratas se afeita y se limpian con soluciones desinfectantes con el propósito de evitar contaminación bacteriana durante cirugía. Una disección quirúrgica de línea media de los músculos posteriores del cuello se realiza para obtener acceso a la membrana occipitoatlantoidea. Esta membrana se identifica y luego se disecciona. Se introduce un catéter de polietileno estéril en el espacio subaracnoide hasta el alargamiento lumbar de la médula espinal (aproximadamente 7-8 cm medido en cada animal). La herida quirúrgica se cierra, primero se suturan los músculos del cuello con 3-0 suturas de seda y luego se cierra la incisión de la piel con grapas.

Después de la cirugía, las ratas se mueven en sus jaulas y se pone una lámpara radiante sobre las jaulas de tal manera que las ratas no experimentarían hipotermia inducida por anestésico. Las ratas se supervisan continuamente desde el final de la cirugía hasta que están completamente despiertas. Las ratas que muestran algún deterioro motor después de cirugía se les practica la eutanasia.

El quinto día después de cirugía, aquellas ratas sin infección en la herida o disfunción motora se transportan al laboratorio de comportamiento del dolor para ingresar al estudio intratecal con anestésicos volátiles. Se seleccionan 12 ratas para el estudio. Todas estas ratas tienen catéteres intratecales. Se utilizan isoflurano (1-cloro- 2, 2, 2-trifluoroetil difluorometil éter) y sevoflurano (fluorometil 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter) como los compuestos de éter halogenado. Estos son agentes anestésicos volátiles halogenados, con isoflurano fabricados por Baxter y sevoflurano fabricados por Abbott Laboratories. Las 12 ratas se dividen en 3 grupos de cuatro ratas cada uno para el estudio A y B.

En el primer grupo, se inyecta 2 microlitros de solución salina normal libre de conservante por medio del catéter intratecal en cada rata. Este catéter luego se enjuaga con solución salina normal libre de conservante. Luego se realiza la prueba de comportamiento del dolor en este grupo.

En el segundo grupo, se inyecta 2 microlitros de isoflurano por medio de catéter intratecal en cada rata. Este catéter luego se enjuaga con solución salina normal libre de conservante. Este grupo luego se somete a la prueba de comportamiento del dolor.

En el tercer grupo, se inyecta 2 microlitros de sevoflurano por medio de catéter intratecal en cada rata. Este catéter luego se enjuaga con solución salina normal libre de conservante. Este grupo luego se somete a la prueba de comportamiento del dolor.

Se utiliza una prueba de comportamiento de “placa caliente” para evaluar la percepción de dolor y analgesia. El modelo de prueba de comportamiento del dolor en estos estudios se ha establecido bien por Tony Yaksh. (Véase, *por ejemplo* Chaplan *et al.,* 1994; Yaksh et al., 2001; Kim y Chung, 1992; Sorkin *et al.,* 2001). Esta prueba involucra determinar cómo rápidamente a una rata se le retirará su pata trasera en respuesta a un estímulo nocivo tal como una fuente de calor radiante puesta directamente por debajo de su pata. Este momento para retiro se conoce como “latencia de retiro térmica”.

Las ratas se transfieren para prueba en un aparato Hargreaves modificado con una placa de vidrio caliente mantenida a 25° C (véase Hargreaves *et al.,* 1988). Una bombilla de proyección enfocada por debajo de la placa se dirige a la superficie plantar media de la pata. Un temporizador activado por fotodiodos mide la latencia de retiro, y se utiliza un tiempo de corte de 25 segundos para evitar el daño de tejido. La latencia de retiro térmico a la radiación térmica se mide en 5 minutos y 30 minutos después de cada inyección intratecal. Cada pata se prueba tres veces, y se promedian los resultados. Los datos adelante se recolectan para las patas traseras izquierda y derecha:

Grupo 1: Grupo de Control (Solución Salina Normal) Probado en 5 minutos

Prueba 1			Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 1:	9.00	9.26	10.45	6.74	8.42	9.95	8.97
Rata 2:	11.23	9.32	6.34	7.98	10.65	8.73	7.19

Rata 3:	7.83	8.21	9.67	11.90	8.55	6.38	8.76
Rata 4:	9.72	8.04	6.77	8.92	7.88	8.95	8.38

Grupo 1 Promedio: 8.33 segundos

Grupo 2 Estudio A: Grupo de Isoflurano Probado en 5 minutos

	Prueba 1		Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	
Rata 5:	19.81	17.23	20.38	18.91	20.34	18.82	19.25
Rata 6:	17.19	19.24	15.88	17.65	18.59	20.72	18.21
Rata 7:	19.20	18.11	17.90	19.80	16.71	20.07	18.63
Rata 8:	20.31	19.71	18.34	17.18	16.75	16.38	17.95

Grupo 2 Promedio: 18.51 segundos

Grupo 3 Estudio B: Grupo de Sevoflurano Probado en 5 minutos

	Prueba 1		Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	
Rata 9:	13.81	14.90	13.23	15.11	16.03	14.83	14.65
Rata 10:	17.19	13.38	14.29	12.31	13.75	12.01	13.82
Rata 11:	14.98	12.34	13.93	11.03	12.37	14.16	13.14
Rata 12:	10.31	11.83	13.20	12.66	17.59	12.31	12.98

Grupo 3 Promedio: 13.65 segundos

A estas ratas luego se les permite recuperarse en su tiempo de inyección intratecal. No se presentan efectos adversos tales como depresión respiratoria, cardiaca, o compromiso neurológico. A 30 minutes después de la inyección, las ratas se prueban de nuevo, de acuerdo con el agrupamiento:

Grupo 1: Control Grupo (Solución Salina Normal) Probado a 30 minutos

Prueba 1			Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	
Rata 1:	7.32	8.02	9.17	8.64	5.89	7.71	7.79
Rata 2:	6.77	5.98	7.81	6.54	9.03	8.20	8.59
Rata 3:	7.08	8.39	7.26	8.49	9.23	9.84	8.38
Rata 4:	8.36	9.44	9.15	9.67	8.54	7.92	8.85

Grupo 1 Promedio: 8.40 segundos

Grupo 2, Estudio A: Grupo de Isoflurano Probado a 30 minutos

Prueba 1			Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	
Rata 5:	9.87	9.12	10.59	9.02	8.54	9.77	9.48
Rata 6:	9.08	6.35	7.81	8.22	10.49	11.62	8.93
Rata 7:	6.32	8.37	9.48	8.45	11.03	10.48	10.52
Rata 8:	9.41	10.27	6.76	7.04	7.88	10.32	9.21

Grupo 2 Promedio: 9.53 segundos

Grupo 3, Estudio B: Grupo de Sevoflurano Probado a 30 minutos

Prueba 1			Prueba 2		Prueba 3		Promedio
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	
Rata 9:	9.23	8.54	7.30	8.29	9.43	8.87	8.61
Rata 10:	7.38	6.87	8.92	7.99	10.83	8.10	8.35
Rata 11:	10.05	8.44	9.32	11.74	7.66	6.13	8.89
Rata 12:	9.55	10.93	8.67	6.68	9.27	12.11	9.54

Grupo 3 Promedio: 8.84 segundos

Los resultados de este estudio demuestran la eficacia de la administración intratecal de agentes anestésicos volátiles en la reducción del dolor. En una dosis de suministro intratecalmente más pequeña de 2 microlitros, se muestra un efecto analgésico de isoflurano y sevoflurano. El tiempo de latencia térmica se reduce significativamente, de esta forma muestra que la ruta de dolor de fibra C térmica se humedece con eficacia. Este estudio también arroja alguna luz en la seguridad de los gases de agente activo de suministro intratecalmente. Ninguna de las ratas en el estudio experimenta efectos adversos, y todos estos se recuperan completamente de la inyección intratecal después de 30 minutos, como se indica por el retorno al valor inicial de latencia térmica para todos los grupos.

Ejemplo II (ejemplo de referencia)

Preparación de una muestra de 5 µL de isoflurano disuelto en solución salina

Se disuelve Isoflurano en solución salina utilizando el siguiente método (también denominado como el método de “burbujeo”). Estudio C: Se crea un dispositivo de vaporización simulada utilizando un matraz Erlenmeyer modificado de 500 ml (2 entradas y 1 catéter en la fase líquida). El matraz se carga parcialmente con 0.9% de solución salina normal y una pipeta de vidrio con tapón se inserta en la parte inferior en la parte inferior de la fase de líquido para inyección de isoflurano. Una segunda pipeta de salida permite la salida de gas del recipiente cerrado. Se inyecta 2% solución de isoflurano en oxígeno a 2 L/min a través de la pipeta, saturando 0.9% de solución salina después de aproximadamente 10 minutos de inyección. Se retira 5 mL de la solución salina saturada y se administra a 10 animales utilizando los procedimientos destacados en el Ejemplo I anterior.

Para el estudio C, todos los animales se preparan para los experimentos A y B. Los inventores inyectan 4 animales con 5 microlitros de solución de isoflurano disuelta (como se prepara en 0030) por medio de catéter intratecal. Observe, la latencia de control (valor inicial) para el retiro de la pata es diferente en el Estudio C debido a la intensidad diferente de lámpara de calor utilizada. Cada animal sirve por sí mismo como control en el estudio C.

Se presentan aquí los Datos del Estudio C: en segundos para el retiro de la pata en la fuente de calor. Tabla y formato gráfico. Los resultados se muestran en la FIGURA 2.

	CONTROL	5 MIN	10 MIN	15 MIN	30 MIN	60 MIN
RATA 1	4.8	11	5.4	7.6	6.8	6.1
	4.4	15	9	7.3	7.2	5.8.
	4.8	19.5	9	8.8	4.9	5.1
		20	6.8	7	5.2	4.9
RATA 2	3.4	10.9	9.9	10.4	8.2	3.8
	4.3	12.6	8.7	9.4	6.9	4.7
	3.6	18.1	12	5.4	8.1	7
		17.3	9	13.4	6.4	4.1
RATA 3	3.6	14.2	12.2	6.1	5.2	4.2
	3.8	20	12	7.1	6.1	3.5
	4.7	20	9.1	4.8	5.8	3.3
		16	8.9	5.2	6.5	3.8
RATA 5	3.9	9.8	8.8	7.9	4.9	4.2
	2.6	11.8	7.8	6.4	4.3	3.5
	2.6	9.1	10.2	6.9	4.7	3.8
		11.8	8.1	4.3	3.8	3.5
media	3.875	14.81875	9.18125	7.375	5.9375	4.45625
DE	0.767671	3.809235	1.77067	2.231171	1.266331	1.073293

Ejemplo III (ejemplo de referencia)

Inhibición intratecal del dolor utilizando isoflurano disuelto en fluido cerebroespinal artificial

Se mide la sensibilidad al dolor después de la administración intratecal de isoflurano en fluido cerebroespinal artificial (ACSF). Adicionalmente, como se detalla adelante, el isoflurano primero se disuelve en ACSF y luego se somete a sonicación antes de la administración. La relación de respuesta de dosis luego se evalúa al generar una gráfica de estímulo-respuesta (SR) con el propósito de determinar concentraciones relevantes de isoflurano que se pueden administrar intratecalmente para lograr analgesia o anestesia. La caracterización del perfil farmacológico de la administración intratecal de isoflurano in ACSF se realiza en este ejemplo utilizando ratas; adicionalmente, como lo apreciaría un experto en la técnica, se pueden utilizar métodos análogos para determinar el perfil farmacológico preciso en humanos.

Se prepara isoflurano disuelto en ACSF mediante el siguiente método. Se mezcla isoflurano en un recipiente vacío cerrado en una relación v/v de 10-50% con solución de sal regulada que aproxima fluido cerebroespinal (pH 7.4) con la siguiente composición (en mM): NaCl, 120; KCl, 3; $NaHCO_3$. 25; $CaCl_2$, 2.5; $MgCl_2$, 0.5; glucosa, 12. Las soluciones combinadas se agitan mecánicamente durante 3-5 min y luego se mantienen en un sonicador termo-neutro hasta uso.

Las soluciones de isoflurano en ACSF luego se administran a ratas intratecalmente por medio del siguiente método. La solución de tratamiento se suministra por medio de catéter intratecal que cubre el segmento lumbar LI-2 en un volumen de 10 µl seguido por un enjuague de 10 µl de ACSF.

Se prueba la percepción de dolor después de la administración intratecal de isoflurano disuelto en CSF artificial utilizando la prueba de comportamiento de "placa caliente", como se describió anteriormente, con la modificación que se utiliza un tiempo de corte de 20 segundos. Como se indicó anteriormente la prueba de comportamiento de "placa caliente" implica la prueba de umbral de retiro de pata trasera a la radiación térmica (*es decir,* tiempo antes que una rata levante una pata lejos de una fuente de calor).

La administración intratecal de isoflurano en ACSF resulta en analgesia. Como se muestra en la FIGURA 3, la administración intratecal de isoflurano en ACSF *(es decir,* a una dosis de 1.46 mg de isoflurano) resulta en analgesia según se mide al probar el umbral de retiro de la pata trasera al calor radiante. Se utiliza una solución de 10 µL de isoflurano en ACSF (10% v/v). Como se describe adelante, esta dosis de isoflurano representa una dosis moderada de isoflurano intratecal.

La relación de respuesta de dosis luego se evalúa al generar una gráfica de respuesta de estímulo (SR) con el propósito de estandarizar las respuestas a través de los animales y determinar las concentraciones relevantes de isoflurano que se pueden administrar intratecalmente para lograr analgesia o anestesia. La FIGURA 4 muestra una gráfica de respuesta de estímulo (SR) del efecto posible máximo (MPE) mediante dosis para el punto de tiempo de 10 minutos después de la inyección de isoflurano en ACSF. Se muestran diversas dosis de isoflurano en el eje x; por ejemplo, la solución de 10% v/v de isoflurano utilizada anteriormente, como se muestra en la FIGURA 3, corresponde a aproximadamente a 34% de MPE como se muestra en la FIGURA 4. Se utiliza MPE aquí para estandarizar las respuestas a través de los animales. Se calcula MPE como ((tiempo de respuesta de fármaco – tiempo de respuesta inicial) / (tiempo de corte – tiempo de respuesta inicial))*100. El tiempo de corte utilizado aquí es 20 segundos. Como se muestra en la FIGURA 4, se observa un efecto analgésico sustancial.

Todos los anestésicos y sus usos descritos y reivindicados aquí se pueden hacer y ejecutar sin excesiva experimentación en claridad de la presente descripción.

Referencias

Anderson et al., Database Biosis Database accession number PREV200100096651, 2000

Chaplan et al., J. Neurosci. Methods, 53:55-63, 1994.

Eckenhoff and Eckenhoff, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 285:371-376,1998

Fassoulaki et al., Canadian Journal of Anesthesia, 52(9): 951-957, 2005

Hargreaves et al., Pain, 32:77-88, 1988.

Garcia-Fernandez et al., British Journal of Anaesthesia, 95(4):530-534, 2005

Kim and Chung, Pain, 50:355-363, 1992.

De Larminat et al., British Journal of Anaesthesia, 77:232-237, 1996

Mathias et al., Revista Brasileira de Anestesiologia, ISSN 0034-7094, 2004.

Matute and Lopez-Garcia, Neuropharmacology 44:811-816, 2003

Moller et al., Lancet., 351:857-861, 1998.

Rasmussen et al., Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 47(3):260-266, 2003.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

Rogers et al., BMJ, 321:1-12, 2000.

Smith and Stump, Database Medline Database accession number NML11487251, 2000

Sorkin et al., Anesthesiology, 95:965-973, 2001.

Takenoshita et al., Progress in Anesthetic Mechanism, 3(1994): 326-329,1995

Yaksh et al., J. Appl. Physiol., 90:2386-2402, 2001.

REIVINDICACIONES

1. Un anestésico de éter halogenado disuelto en una preparación farmacéutica para uso en un método para reducir el dolor en un sujeto en necesidad de dicha reducción del dolor, el método comprende administrar dicha preparación farmacéutica tópicamente en una cantidad efectiva para reducir el dolor,

en donde dicho anestésico es isoflurano,

y en donde dicho sujeto es un humano o en donde dicho sujeto es un ratón o una rata.

2. El anestésico para uso de la reivindicación 1, en donde el anestésico se disuelve en una solución.

3. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico está comprendido en un vehículo portador o un parche de liberación de control tópico.

4. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico se suministra localmente o regionalmente.

5. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico se suministra en un procedimiento de bloqueo del nervio.

6. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico se suministra para anestesiar una parte del sujeto antes de una cirugía.

7. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico está comprendido en una mezcla seleccionada del grupo que consiste de isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano.

8. El anestésico para uso de la reivindicación 2, en donde la solución comprende el anestésico en una cantidad que varía de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml

o

en donde la solución comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 75% v/v de anestésico en la solución, en particular en donde la solución comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% v/v de anestésico en la solución, especialmente en donde la solución comprende aproximadamente 10% v/v de anestésico en la solución.

9. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el dolor es dolor crónico

o

en donde el dolor es dolor agudo

o

en donde la reducción comprende la eliminación de la percepción de dolor de una parte del cuerpo del sujeto.

10. El anestésico para uso de la reivindicación 2,

en donde la solución que comprende el anestésico es estéril

o

en donde la solución es esencialmente libre de una emulsión de lípido aceite en agua.

11. El anestésico para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el suministro del agente activo es continuo

o

en donde el suministro del agente activo es periódico

o

en donde el suministro del agente activo es un evento de una vez

o

en donde el suministro del agente activo se administra periódicamente y se administra continuamente al sujeto en ocasiones separadas.

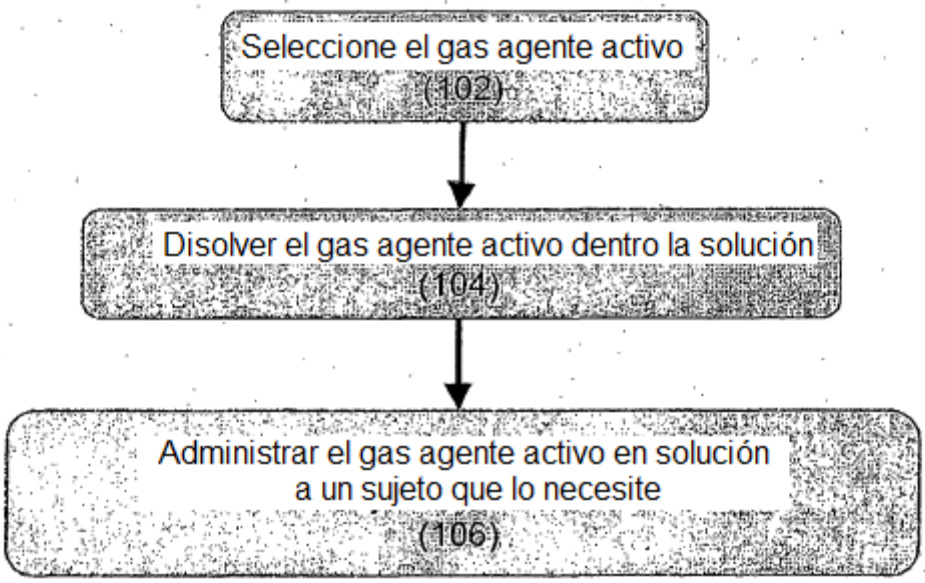
Seleccione el gas agente activo
(102)
Disolver el gas agente activo dentro la solución
(104)
Administrar el gas agente activo en solución
a un sujeto que lo necesite
(106)

FIG. 1

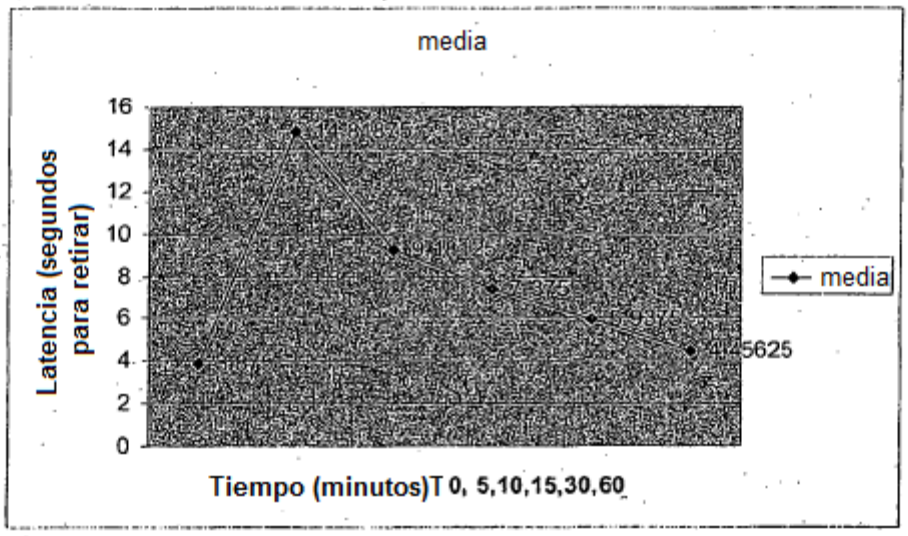
media
Latencia (segundos para retirar)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
media
Tiempo (minutos)T 0, 5,10,15,30,60

FIG. 2

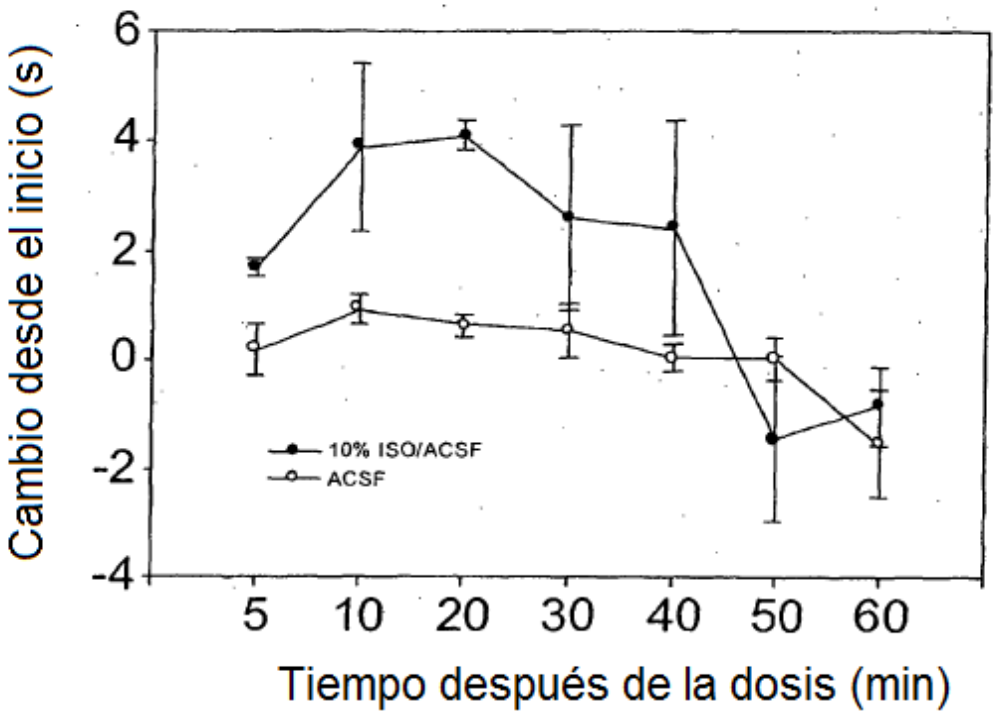
Cambio desde el inicio (s)
6
4
2
0
-2
-4
10% ISO/ACSF
ACSF
5
10
20
30
40
50
60
Tiempo después de la dosis (min)

FIG. 3

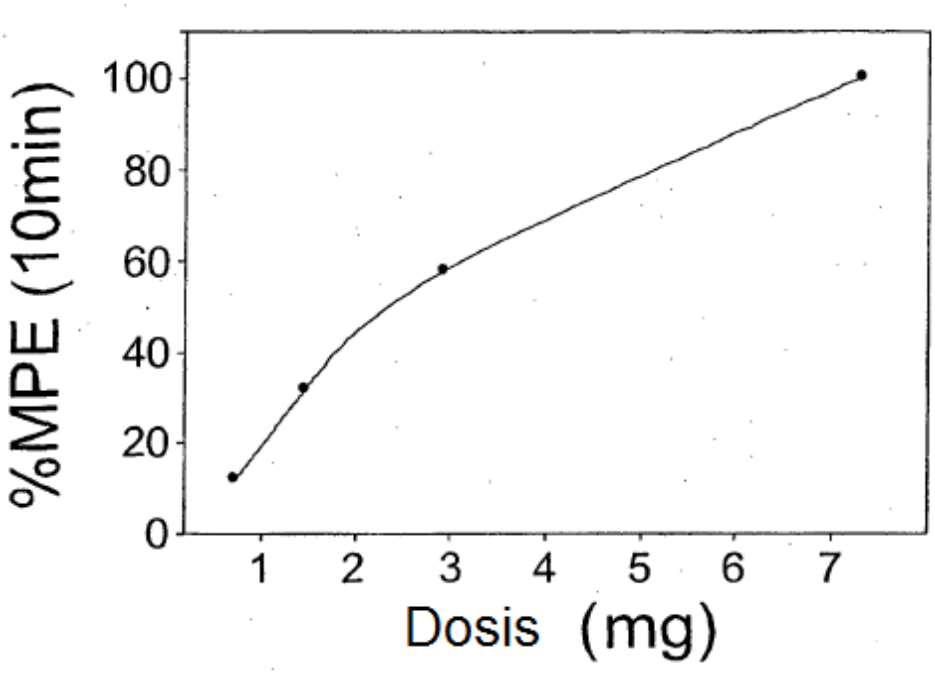

FIG. 4