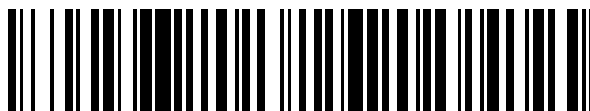


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 012**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013** **E 13765450 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016** **EP 2874602**

54 Título: **Solución de acetaminofeno supersaturada inyectable para administración espinal.**

30 Prioridad:

29.06.2012 IT MI20121154

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

20.07.2016

73 Titular/es:

SINTETICA S.A. (100.0%)
Via Penate, 5
6850 Mendrisio, CH

72 Inventor/es:

MITIDIERI, AUGUSTO;
DONATI, ELISABETTA y
CARONZOLO, NICOLA

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 578 012 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

Solución de acetaminofeno supersaturada inyectable para administración espinal

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una solución inyectable de acetaminofeno para administración espinal.

10 [0002] La presente invención procede del campo de los fármacos en forma líquida adecuada para administración espinal.

[0003] Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica inyectable que contiene acetaminofeno como principio activo para el tratamiento del dolor postquirúrgico mediante administración espinal.

15 **Técnica anterior**

[0004] El acetaminofeno (acetil-p-aminofenol), conocido comúnmente como paracetamol (n.º CAS:103-90-2), es un principio activo que posee actividad analgésica y antipirética usado ampliamente en la práctica médica para aliviar el dolor agudo y crónico y para reducir la temperatura corporal cuando ésta supera los valores fisiológicos.

20 [0005] El paracetamol, al contrario que la mayoría de los fármacos analgésicos usados comúnmente, no es un AINE (antiinflamatorio no esteroideo), ya que casi no tiene actividad antiagregante y antiinflamatoria. Hasta la fecha, sigue sabiéndose poco sobre su mecanismo de acción, aunque esta molécula se sintetizó por primera vez en 1878 y su uso en el campo médico está establecido desde hace más de 100 años.

25 [0006] En el campo clínico, el acetaminofeno se usa fundamentalmente como analgésico en el tratamiento del dolor leve y moderado y como antipirético en el tratamiento de estados febriles en adultos y en niños.

30 [0007] La forma farmacéutica más común para este principio activo es la forma sólida. Las formulaciones farmacéuticas basadas en paracetamol más típicas son las que están en forma de comprimidos sólidos, en forma granulada o en forma de supositorios. Además, también pueden encontrarse en el mercado formulaciones que contienen acetaminofeno en forma de una solución para infusión intravenosa. Estas son formulaciones indicadas para el tratamiento a corto plazo del dolor de intensidad media, en particular del tipo que se experimenta después de una intervención quirúrgica. La administración intravenosa se reserva para casos en los que, desde un punto de vista clínico, existe la necesidad de tratar el dolor y/o la hipertermia con urgencia o en casos en los que es imposible aplicar los otros métodos de administración.

35 [0008] La administración de acetaminofeno por medio de métodos alternativos a los métodos tradicionales aún necesita explorarse ampliamente, y básicamente no se han encontrado aplicaciones específicas en el campo de la terapia analgésica.

40 [0009] A este respecto, pueden citarse los siguientes documentos: ROGER A. GRANBERG *et al*, JOURNAL OF CFIEMICAL & ENGINEERING DATA. vol. 44, no. 6, (1999), páginas 1391-1395, que desvela datos de solubilidad para el paracetamol en diferentes disolventes y de forma dependiente de la temperatura; documento EP 752 139 A1, que desvela soluciones de paracetamol supersaturadas y estables, inyectables, especialmente para infusión. Se contempla una asociación con anestésicos locales, otros analgésicos o espasmolíticos; documento WO 2012/001494 A2, que desvela soluciones acuosas de paracetamol muy concentradas para uso parenteral; están presentes codisolventes y posiblemente también otros principios activos (por ejemplo, antiinfecciosos).

50 [0010] Como el acetaminofeno carece de acción anestésica, todavía no se usa en el campo de la anestesia general, local o locorregional, tal como la anestesia espinal. La anestesia espinal es una técnica de anestesia en la que una solución inyectable que contiene un principio activo que posee actividad anestésica local se inyecta a través de la duramadre, es decir la membrana meníngea externa que protege la medula espinal, dentro de su canal medular. La inyección espinal normalmente se realiza por personal médico muy cualificado entre los procesos espinosos de dos vértebras, normalmente en la zona lumbar, usando agujas específicas que son largas y finas.

55 [0011] La solución que contiene el principio activo que posee actividad anestésica local, una vez inyectada *in situ*, se mezcla con el líquido cefalorraquídeo, es decir el fluido biológico que baña la medula espinal y está localizado entre la medula espinal y la duramadre. Durante la inyección espinal, los riesgos de producir lesiones neurológicas están limitados por el hecho de que la columna vertebral está protegida por la piamadre, la más interna de las membranas meníngeas.

60 [0012] Durante el proceso de infusión, la solución que contiene el anestésico local se mezcla con el líquido cefalorraquídeo, bloqueando de esta manera la conducción de impulsos al cerebro a través del sistema nervioso y provocando una pérdida reversible de sensibilidad, que puede ir acompañada por parálisis motora. De esta manera, la anestesia se aplica tanto desde la parte anterior de la medula espinal, desde la que salen los nervios motores, como

desde la parte posterior, desde la que entran los nervios sensoriales. La administración de la solución que contiene el anestésico entonces causa la ausencia de sensibilidad de las áreas inervadas desde las raíces nerviosas en cuestión, y al mismo tiempo la inhibición de la actividad muscular y sensorial.

5 **[0013]** En general, se usa anestesia espinal para intervenciones en órganos de la pelvis menor y en las extremidades inferiores. Son ejemplos típicos en los que se usa anestesia espinal la apendectomía, hernioplastia, cesárea, artroscopia, cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, etc.

10 **[0014]** Entre las técnicas de anestesia espinal, ha sido posible distinguir entre la inyección epidural y la inyección intratecal (IT). En este último caso, la solución que contiene el anestésico local se inyecta en lo que se conoce como espacio subaracnoideo.

15 **[0015]** Aunque la técnica intratecal es más invasiva que la técnica epidural porque la inyección se realiza en una zona más profunda de la columna vertebral, tiene la ventaja de que requiere dosis comparativamente menores de anestésico local. Este aspecto generalmente constituye una ventaja ya que los anestésicos locales tienen una cierta neurotoxicidad.

20 **[0016]** Dependiendo del anestésico local usado, la anestesia espinal puede durar de una a tres horas aproximadamente. Cuando ha cesado esta acción, el paciente recupera progresivamente la movilidad y la sensibilidad; la percepción del dolor aumenta según pasa el tiempo debido a los efectos del procedimiento quirúrgico.

25 **[0017]** Por lo tanto, la acción analgésica de los anestésicos locales fundamentalmente se mantiene limitada al periodo de la intervención quirúrgica, razón por la cual es esencial establecer una terapia analgésica adecuada en el periodo inmediatamente posterior a la cirugía. En las primeras horas después de la intervención quirúrgica, la sensación de dolor generalizado se localiza en la región de la herida y, de hecho, es especialmente intensa y, por lo tanto, es necesario establecer una terapia analgésica rápida y eficaz.

30 **[0018]** Sin embargo, en la práctica médica se ha observado que, para obtener un efecto analgésico adecuado después de una cirugía, es necesario administrar analgésicos en grandes cantidades o, como alternativa, recurrir a la administración de opiáceos.

35 **[0019]** Estos dos enfoques terapéuticos no solo exponen a los pacientes a una serie de posibles efectos secundarios que varían de acuerdo al tipo y cantidad de fármaco administrado, sino que también, en muchos casos, no proporcionan una respuesta analgésica adecuada.

[0020] Por lo tanto, actualmente existe la necesidad de proporcionar nuevas terapias analgésicas que puedan combinarse con la anestesia local o locorregional para proporcionar una acción analgésica eficaz cuando se reduce o se detiene el efecto anestésico local.

40 **[0021]** Uno de los objetos de la presente invención, por lo tanto, es proporcionar formulaciones farmacéuticas para administración espinal que hagan posible obtener una acción analgésica eficaz en casos de dolor agudo después de una operación quirúrgica.

45 **[0022]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar una solución inyectable que contenga un principio activo analgésico adecuado para la administración espinal en el caso de anestesia locorregional, teniendo dicha solución una acción analgésica eficaz y duradera en el paciente cuando desaparece la acción del anestésico local.

Sumario de la invención

50 **[0023]** Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto ahora que mediante la administración de una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno por vía espinal, sorprendentemente se obtiene una prolongación del efecto analgésico que básicamente carece de efectos secundarios.

55 **[0024]** De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno para uso analgésico mediante la administración espinal, donde dicha solución acuosa inyectable supersaturada comprende acetaminofeno en una concentración que varía del 1,3 al 8 % p/v.

60 **[0025]** Las soluciones acuosas supersaturadas de acetaminofeno de acuerdo con la invención con una concentración del 1,3 al 8 % p/v son inesperadamente estables, incluso después de un periodo de almacenamiento de más de 18 meses.

65 **[0026]** Los inventores han descubierto que, por medio de la administración espinal de una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno, es posible obtener un efecto analgésico eficaz con una duración inesperadamente prolongada, típicamente igual o mayor de 24 horas. En particular, la administración espinal de una solución supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención produce una analgesia eficaz durante al menos 24 horas en ratones y en ratas en el caso del dolor inflamatorio inducido por carragenina y en el dolor que se produce después

de una cirugía.

[0027] Los inventores también han descubierto que las soluciones acuosas supersaturadas de acetaminofeno son compatibles con las soluciones convencionales de anestésicos locales y, por lo tanto, pueden coadministrarse mediante administración espinal. En cualquier caso, la coadministración con anestésicos locales se hace posible o se facilita debido a que las soluciones de acuerdo con la invención tienen una cantidad de disolvente menor que la de las soluciones insaturadas de acetaminofeno.

[0028] La administración de soluciones inyectables mediante administración espinal generalmente presenta limitaciones. Una primera limitación es de tipo físico, ya que, en el caso de la anestesia espinal, el fármaco se perfunde en un espacio definido y limitado en el que puede infundirse una cantidad limitada de solución. En el caso de la solución hipersaturada de acetaminofeno, esta limitación se supera porque una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo se disuelve en un volumen de disolvente que es reducido en comparación con una solución convencional no saturada del mismo principio activo.

[0029] El bajo volumen de solución supersaturada necesario para obtener una respuesta terapéutica analgésica permite la administración simultánea con soluciones anestésicas locales.

[0030] Por ejemplo, una solución supersaturada de acetaminofeno con un volumen de aproximadamente 0,5-1,5 ml de agua puede añadirse a una solución de volumen igual de anestésico local para obtener una solución total de aproximadamente 1-6 ml que puede administrarse por medio de administración espinal sin exceder los límites fisiológicos impuestos por el espacio subdural (intratecal).

[0031] Por lo tanto, la solución supersaturada de acetaminofeno puede añadirse y/o mezclarse con una solución convencional de un anestésico local para obtener una analgesia eficaz durante un periodo de tiempo mayor que el periodo de actividad del anestésico, en particular en caso en el que el anestésico es un anestésico de acción corta o de acción media.

[0032] Además, las soluciones de acetaminofeno y las soluciones de anestésico local tienen mayor compatibilidad fisicoquímica, lo cual permite que estas soluciones se usen concomitantemente o en mezcla.

[0033] De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso analgésico, que comprende su administración espinal simultánea, separada o secuencial con un anestésico local.

[0034] La administración espinal simultánea, separada o secuencial de una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno con un anestésico local también se hace posible debido a la mayor estabilidad de la solución acuosa supersaturada de acetaminofeno tal cual o en mezcla con anestésicos locales convencionales.

[0035] En algunas realizaciones, la administración espinal de la solución supersaturada de acetaminofeno se realiza antes de que se perciba el dolor, típicamente antes de una intervención quirúrgica. La acción analgésica determinada por el acetaminofeno tiene un efecto aditivo positivo, y no un efecto sinérgico, con respecto a la anestesia producida por el anestésico local. La duración del bloqueo sensorial y motor permanece sin cambios. La farmacocinética del anestésico, por lo tanto, se mantiene sin cambios, lo que permite que el paciente reciba el alta de forma rápida en el caso de la administración conjunta con anestésicos de acción corta en la práctica clínica.

[0036] De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno, en particular del tipo descrito anteriormente.

[0037] Con el proceso para preparar la solución acuosa supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención, típicamente se elimina o se reduce sustancialmente la presencia de oxígeno o de aire disuelto en el disolvente, provocando de esta forma un aumento de la estabilidad de la solución de acetaminofeno.

[0038] De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una solución supersaturada de acetaminofeno que comprende la disolución de acetaminofeno en un disolvente acuoso desoxigenado, por ejemplo, mediante desgasificación con un flujo de gas inerte, típicamente nitrógeno y/o un gas noble, por ejemplo, argón.

[0039] La solución supersaturada de acetaminofeno obtenida con el proceso de acuerdo con la invención es muy estable, tiene una mayor concentración de acetaminofeno en el disolvente y puede mezclarse con una solución de un anestésico local convencional para obtener una solución con un volumen total que sea compatible con el volumen inyectable por medio de administración espinal en un solo proceso de administración.

[0040] De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar el dolor, en particular el dolor agudo que aparece después de una operación quirúrgica, que comprende la infusión espinal de una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno que tienen una concentración del 1,3 al 8 % p/v en una cantidad

terapéuticamente eficaz. La administración espinal de solución supersaturada de acetaminofeno puede realizarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con la administración de un anestésico local.

[0041] En algunas realizaciones, el método de tratamiento analgésico de acuerdo con la invención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de solución supersaturada de acetaminofeno antes de que se perciba el dolor, típicamente antes de la intervención quirúrgica. En estas condiciones, el efecto analgésico conseguido tiene una duración inesperadamente prolongada, por ejemplo, mayor de 24 horas.

Breve descripción de las figuras

[0042]

- La figura 1 muestra un gráfico que ilustra el efecto analgésico a lo largo del tiempo de dos soluciones que contienen, respectivamente, 10 y 100 µg de acetaminofeno en la hiperalgesia causada por inducción de inflamación periférica,
- la figura 2 muestra un gráfico que ilustra el desarrollo de edema debido a una inflamación periférica medida como un aumento en el volumen de una pata de ratones de laboratorio,
- la figura 3 muestra un gráfico que ilustra el efecto analgésico a lo largo del tiempo de una solución que contiene 200 µg de acetaminofeno en un modelo de dolor posterior a una intervención quirúrgica en ratas,
- la figura 4 muestra el efecto de la coadministración de acetaminofeno (200 µg) y una solución de cloroprocaina al 3 % (20 µl)

Descripción detallada de la invención

[0043] De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a una solución acuosa inyectable de acetaminofeno para uso analgésico mediante administración espinal, donde dicha solución inyectable está supersaturada y convenientemente comprende acetaminofeno disuelto en agua en una concentración que varía del 1,3 % al 8 % p/v.

[0044] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución acuosa inyectable de acetaminofeno está supersaturada y tiene una concentración que varía del 1,8 al 8,0 p/v de acetaminofeno.

[0045] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución acuosa inyectable de acetaminofeno está supersaturada y tiene una concentración que varía del 1,3 al 2,3 % p/v.

[0046] El solicitante ha descubierto que el uso de soluciones supersaturadas de acetaminofeno hace posible reducir el volumen de disolvente a administrar en el espacio intratecal, permitiendo de esta manera la coadministración con soluciones inyectables de anestésicos locales convencionales.

[0047] Dentro del alcance de la invención pueden usarse soluciones de acetaminofeno con concentraciones iguales o mayores al 1,3 %. Estas soluciones inyectables proporcionan una buena conformidad y control de uso.

[0048] En ciertas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno tiene una concentración del 1,3 al 8 % p/v, del 1,8 al 8 % p/v, del 1,8 al 3 % p/v y del 1,3 al 2,3 % p/v.

[0049] En ciertas realizaciones, las soluciones supersaturadas de acetaminofeno de la invención tienen una concentración del 1,8 % p/v o mayor.

[0050] Dentro del alcance de la invención, la solución de acetaminofeno se aplica de tal manera que se administra una cantidad terapéuticamente activa de principio activo.

[0051] La expresión "terapéuticamente activa" significa una dosis que produce una respuesta analgésica significativa en el sujeto al que se le administra la solución supersaturada de acetaminofeno. Esta dosis varía de acuerdo con las condiciones, edad y peso del paciente.

[0052] De acuerdo con algunas realizaciones, el efecto analgésico causado por el acetaminofeno tiene una acción aditiva positiva, y no una acción sinérgica, con respecto a la anestesia producida por el anestésico local. La duración del bloqueo sensorial y motor se mantiene sin cambios. De esta manera, la farmacocinética del anestésico permanece sin cambios, permitiendo que el paciente reciba el alta de forma rápida en el caso de la administración conjunta con anestésicos de acción corta en la práctica clínica humana.

[0053] Dentro del alcance de la invención, la expresión "solución saturada" significa una solución que tiene disuelta la cantidad máxima de soluto posible a una temperatura específica, típicamente fijada a 20 °C.

[0054] El término "solución supersaturada" significa una solución que tiene una concentración de soluto mayor que la que podría disolverse en agua, en particular agua destilada para uso farmacéutico, a una temperatura de 20 °C.

[0055] Típicamente, en la solución supersaturada de acuerdo con la invención, el acetaminofeno representa el soluto en un exceso que no produce la separación espontánea por cristalización. Esto es un fenómeno de “histéresis” ampliamente reconocido en física y debido a un “conflicto” entre factores que contrastan, de los que algunos intentan dirigir el fenómeno en una dirección (por ejemplo, termodinámica, que promovería la cristalización del soluto en exceso) y otros, en su lugar, son obstructivos (por ejemplo, la viscosidad de la solución y, sobre todo, la ausencia de centros de enucleación que permiten la cristalización, siendo todos estos factores que retrasan el proceso de cristalización).

[0056] Específicamente, dentro del alcance de la invención, la expresión “solución supersaturada de acetaminofeno” se refiere a soluciones con una concentración de acetaminofeno igual o mayor de aproximadamente 13 mg/ml o un 1,3 % p/v en agua, a una temperatura de 20 °C.

[0057] La expresión “dosis de acetaminofeno” significa una cantidad de acetaminofeno y/o sales o derivados del mismo que pueden producir eficazmente anestesia locorregional central después de la perfusión mediante administración espinal.

[0058] La solución supersaturada de acetaminofeno puede tener una concentración de acetaminofeno no mayor de 100 mg/ml, que corresponde a un 10 % p/v, más allá de la cual puede producirse la recristalización del principio activo.

[0059] Típicamente, las soluciones supersaturadas de acetaminofeno de acuerdo con la invención tienen una concentración de acetaminofeno que varía del 1,3 al 2,3 %.

[0060] En la solución supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención, la fase de disolvente es acuosa, típicamente estéril y apirogénica.

[0061] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno carece sustancialmente de conservantes y/o aditivos y/o codisolventes.

[0062] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución supersaturada de acuerdo con la invención tiene un pH que varía de 4,5 a 6,5. En algunas realizaciones, este intervalo de pH se regula añadiendo un agente tamponante en cantidades adecuadas.

[0063] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución de acetaminofeno de acuerdo con la invención tiene un pH sustancialmente igual a 5,5.

[0064] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la solución supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención comprende uno o más agentes tamponantes.

[0065] Para regular el pH de la solución de acuerdo con la invención en un intervalo predeterminado, es posible usar cualquier agente tamponante usado en la formulación de soluciones inyectables por administración espinal. A modo de ejemplo, los agentes tamponantes adecuados comprenden ácidos carboxílicos tales como ácido cítrico, o fosfatos o bifosfatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como dihidrógeno fosfato sódico (Na_2HPO_4).

[0066] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución de acetaminofeno de acuerdo con la invención tiene una osmolalidad que varía entre 80 y 300 mOsm/kg. Para modificar la osmolalidad de la propia solución, es posible usar agentes isoosmóticos.

[0067] En algunas realizaciones, la solución de acetaminofeno de acuerdo con la invención tiene una densidad relativa a 20 °C que varía entre 1,003 y 1,075 g/ml.

[0068] Típicamente, la solución acuosa supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención se usa en el tratamiento y/o en la prevención del dolor y, en particular, en el tratamiento analgésico después de una cirugía. A modo de ejemplo, la solución supersaturada de acetaminofeno se usa en la terapia analgésica posterior a intervenciones quirúrgicas tales como apendectomía, hernioplastia, cesárea, artroscopia, cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, etc.

[0069] En algunas realizaciones, para obtener un efecto analgésico eficaz, se inyecta una cantidad de acetaminofeno que varía de 6 a 60 mg, típicamente de 8 a 40 mg por administración espinal.

[0070] A modo de ejemplo, es posible administrar una cantidad de solución supersaturada que varía de 0,5 a 1,3 ml que contiene acetaminofeno al 1,8 % p/v para obtener estas dosis terapéuticas.

[0071] El efecto terapéutico conseguido como resultado de la administración espinal de cantidades de acetaminofeno considerablemente menores que las necesarias por otros métodos de administración para obtener una respuesta igual representa una de las ventajas de la presente invención.

[0072] A modo de ejemplo, la dosis eficaz de acetaminofeno administrada por administración espinal en forma de una solución supersaturada de acuerdo con la invención es aproximadamente 1/100 de la dosis de acetaminofeno administrada por vía oral necesaria para obtener la misma repuesta analgésica. De hecho, en seres humanos, la máxima dosis oral permitida en 24 horas es igual a 4 g. La máxima dosis espinal prevista para la práctica clínica humana es igual a 40 mg, siendo ésta una dosis que también puede usarse en paciente con patologías hepáticas.

Esta drástica reducción de la dosificación del principio activo, necesaria para obtener una respuesta analgésica, comprende una serie de ventajas en cuanto a la reducción de la toxicidad sistémica del fármaco y de los efectos secundarios. En particular, las bajas dosificaciones de acetaminofeno necesarias para obtener un efecto analgésico por administración espinal de la formulación de acuerdo con la invención reducen considerablemente el riesgo de hepatotoxicidad asociado con la administración de acetaminofeno.

[0073] Además, el bajo volumen de la solución supersaturada de acetaminofeno, necesario para obtener una respuesta terapéutica adecuada, permite que dicha solución se mezcle o administre simultáneamente con otros principios activos en forma de una solución que puede inyectarse por administración espinal, ya que el aumento posterior a la inyección del volumen del líquido cefalorraquídeo vuelve al intervalo de límites fisiológicos.

[0074] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno se administra por vía intratecal.

[0075] En algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con la invención tiene un contenido de aire u oxígeno disuelto en el disolvente acuoso menor de 200 ppb.

[0076] La ausencia considerable de oxígeno aumenta la estabilidad de la solución de acetaminofeno de acuerdo con la invención, lo que hace posible almacenarla durante largos periodos de tiempo, de hasta más de 18 meses. La estabilidad también se ha confirmado a temperaturas bajas y altas realizando estudios a 4 °C, 40 °C y 60 °C, y las soluciones demostraron ser estables por sí mismas durante al menos 3, 6 y 3 meses respectivamente.

[0077] En algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno contiene agua desoxigenada como disolvente.

[0078] De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para producir una solución supersaturada de acetaminofeno que comprende la solubilización de acetaminofeno en una cantidad mayor o igual a 13 mg/ml (1,3 % p/v) en agua desoxigenada por medio de lavado con nitrógeno.

[0079] En algunas realizaciones, el proceso para preparar la solución de acuerdo con la invención, comprende la mezcla de agua por inyección y acetaminofeno en una atmósfera de nitrógeno o en presencia de una corriente de nitrógeno, en la que el acetaminofeno se proporciona en la cantidad necesaria para proporcionar una solución medicada supersaturada de acetaminofeno.

[0080] De acuerdo con ciertas realizaciones, el proceso para preparar una solución de acetaminofeno de la invención comprende una etapa de eliminación del oxígeno o una etapa de desgasificación del disolvente, que típicamente es agua.

[0081] En algunas realizaciones, la eliminación de oxígeno o la desgasificación del agua comprenden una etapa de tratamiento de agua con un gas inerte, típicamente nitrógeno y/o un gas noble, por ejemplo, argón.

[0082] De acuerdo con algunas realizaciones, el proceso para producir la solución supersaturada de acetaminofeno comprende las siguientes etapas:

- a) disolución de acetaminofeno en agua desoxigenada o desgasificada convenientemente mediante el paso de un flujo de nitrógeno,
- b) filtración de la solución de acetaminofeno obtenida en una corriente de nitrógeno,
- c) distribución de la solución en una corriente de nitrógeno,
- d) esterilización de la solución.

[0083] En algunas realizaciones, la etapa a) se realiza a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, que varía de 55 a 70 °C para producir la solución supersaturada de acetaminofeno.

[0084] De acuerdo con algunas realizaciones del proceso, en la etapa inicial de disolución de acetaminofeno en agua, se añaden uno o más agentes tamponantes, típicamente ácido cítrico y/o dihidrógeno fosfato sódico para regular el pH de dicha solución acuosa, por ejemplo, en el intervalo de 4,5 a 6,5.

[0085] De acuerdo con algunas realizaciones, la etapa b) de filtración de la solución de acetaminofeno se realiza por medio de un filtro de esterilización. La etapa b) puede realizarse a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, que varía de 70 a 80 °C.

[0086] En algunas realizaciones, la etapa c) de distribución se realiza a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, que varía de 55 a 75 °C.

[0087] De acuerdo con algunas realizaciones, la etapa d) de esterilización de la solución de acetaminofeno se realiza por medio de calentamiento, típicamente a temperaturas mayores de 100 °C, durante un periodo de tiempo adecuado para la esterilización, por ejemplo, igual o mayor que 15 minutos.

[0088] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno de la invención se obtiene con un proceso que comprende las siguientes etapas:

- a) Disolución de acetaminofeno en agua desoxigenada, por ejemplo, por desgasificación en una corriente de nitrógeno a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, que varía convenientemente de 55 a 70 °C.
- b) Filtración de la solución en una corriente de nitrógeno a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, que varía de 70 a 80 °C
- c) Distribución de la solución en una corriente de nitrógeno a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, que varía de 55 a 75 °C.

[0089] De acuerdo con algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno se envasa en viales estériles adecuados en presencia de un gas inerte, típicamente nitrógeno, para prevenir fenómenos oxidativos que podrían comprometer la estabilidad de la solución.

[0090] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso analgésico que comprende la administración espinal simultánea, separada o secuencial con un anestésico local.

[0091] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento analgésico que comprende la administración espinal de una solución supersaturada de acetaminofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas previamente.

[0092] Los resultados de los experimentos en modelos animales realizados por el solicitante han demostrado que la administración espinal de una solución acuosa de paracetamol, del tipo descrito previamente, determina un efecto antihiperálgico y antialodínico del paracetamol en modelos de dolor tales como el dolor postoperatorio e inflamatorio agudo resultante de la administración intraplantar de carragenina.

[0093] Los datos experimentales muestran que, en los modelos de dolor inflamatorio o postoperatorio, la administración de una solución de paracetamol de la invención ejerce una acción analgésica y antialodínica eficaz y prolongada que no se puede predecir a partir de los datos bibliográficos.

[0094] En particular, en las condiciones experimentales en las que se ensayó la solución de acetaminofeno de la invención, en el área afectada se provoca la activación de una descarga neuronal, donde el paracetamol es eficaz para controlar la intensidad del estímulo ascendente, reduciendo la consciencia y la sensibilidad del umbral algésico determinando de esta forma un efecto analgésico inesperadamente prolongado.

[0095] En algunas realizaciones, la solución supersaturada de acetaminofeno se administra simultáneamente con la administración de un anestésico local.

[0096] En algunas realizaciones, la administración simultánea requiere la mezcla de la solución de acetaminofeno con una solución de un anestésico local.

[0097] Una de las ventajas de la solución supersaturada de acetaminofeno se proporciona por la posibilidad de tener un contenido elevado de principio activo en un volumen reducido de disolvente. Las soluciones de acetaminofeno de acuerdo con la invención típicamente contienen de 1,3 a 2,3 mg por ml de disolvente, típicamente agua para inyección.

[0098] Estas soluciones pueden mezclarse con las soluciones de anestésicos locales convencionales, que típicamente tienen un volumen que varía entre 1 y 2,5 ml, para obtener una mezcla final para infusión con un volumen total que convenientemente varía de 2 a 4 ml.

[0099] La administración espinal simultánea de anestésico local y solución supersaturada de acetaminofeno hace posible obtener un efecto anestésico y analgésico combinado realizando una sola inyección espinal, limitando de esta manera los riesgos de lesiones en la medula espinal del paciente y aumentando la conformidad con el tratamiento anestésico-analgésico combinado.

[0100] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento anestésico-analgésico combinado que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de una solución supersaturada de acetaminofeno y una solución de anestésico local.

[0101] Otra ventaja de la solución de acetaminofeno de acuerdo con la invención radica en su compatibilidad con los anestésicos locales convencionales.

[0102] Dentro del alcance de la presente invención, sin embargo, es posible usar cualquier anestésico que pueda administrarse por administración espinal, independientemente de su periodo de acción.

[0103] Por ejemplo, dentro del alcance de la invención se usan anestésicos locales de acción corta tales como lidocaína, articaína, oxibuprocaína, cloroprocaína, o un anestésico local de acción media seleccionado entre prilocaína, mepivacaína, etidocaína, o un anestésico local de acción prolongada seleccionado entre ropivacaína, bupivacaína, cincocaína, levobupivacaína, proximetacaína y tetracaína.

La presente invención reivindica los derechos de prioridad de la solicitud de patente italiana MI2012A001154 del 29 de junio de 2012, cuyo contenido se incorpora completamente en el presente documento por referencia.

[0104] La presente invención se describirá a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan simplemente con fines ilustrativos y no deben considerarse limitantes de la presente invención.

EJEMPLO 1

[0105] Solución supersaturada de acetaminofeno inyectable mediante administración espinal, que tiene la siguiente formulación:

acetaminofeno	15 mg
agua inyectable estéril	1 ml

[0106] La solución tenía un pH de 5,7.

EJEMPLO 2

[0107] Solución tamponada supersaturada de acetaminofeno inyectable mediante administración espinal, que tiene la siguiente formulación:

acetaminofeno	20 mg
agua inyectable estéril	1 ml

ácido cítrico	0,45 mg
dihidrógeno fosfato sódico	0,91 mg

[0108] El pH de la solución fue de aproximadamente 5,5.

EJEMPLO 3

[0109] Solución supersaturada de acetaminofeno tamponada inyectable mediante administración espinal que tiene la siguiente formulación:

acetaminofeno	80 mg
agua inyectable estéril	1 ml
ácido cítrico	0,45 mg
dihidrógeno fosfato sódico	0,91 mg

[0110] El pH de la solución fue de aproximadamente 5,5.

EJEMPLO 4

[0111] Formulación anestésica-analgésica combinada inyectable mediante administración espinal, que tiene la siguiente formulación:

acetaminofeno	20 mg
cloroprocaína	10 mg
agua inyectable estéril	5 ml

EJEMPLO 5

[0112] Se estudiaron 3 soluciones de acetaminofeno que tenían diferentes concentraciones:

- 5 solución insaturada que contenía 10 mg/ml (1,0 %) de acetaminofeno,
 solución supersaturada que contenía 15 mg/ml (1,5 %) de acetaminofeno
 solución supersaturada que contenía 20 mg/ml (2,0 %) de acetaminofeno
 solución hipersaturada que contenía 25 mg/ml (2,5%)

10 y dos formulaciones: acetaminofeno en agua y acetaminofeno en agua + tampón citrato.

[0113] Las soluciones de acetaminofeno se prepararon usando agua desoxigenada por medio de lavado con nitrógeno (restos de oxígeno < 200 ppb); en el caso de las soluciones que contenían únicamente acetaminofeno, se obtuvieron valores iniciales de pH de aproximadamente 6,0 independientemente de la concentración del propio acetaminofeno, que variaba en todos los casos entre 4,5 y 6,5.

[0114] El principio activo se solubilizó en agua caliente en condiciones definidas (aproximadamente 50 °C). La solución obtenida de esta manera puede almacenarse a largo plazo dentro un amplio intervalo de temperaturas sin reprecipitación y/o alteración química del acetaminofeno.

20 **[0115]** La solubilidad del acetaminofeno a 20 °C fue de aproximadamente 13 mg/ml (1,3 % p/v).

[0116] Las soluciones de acetaminofeno se obtuvieron por medio de un proceso que requería las siguientes etapas esquemáticas:

- 25 a) disolución en agua desoxigenada por medio de desgasificación en flujo de nitrógeno del principio activo y de los excipientes para las formulaciones cuando estaban presentes
 b) filtración de la solución en corriente de nitrógeno
 c) distribución de la solución en corriente de nitrógeno
 30 d) esterilización de los viales a 121 °C durante 15 minutos.

[0117] Se obtuvieron las siguientes soluciones inyectables:

<i>mg/ml</i>	RD029 pH natural	RD029 pH tamponado	RD028 pH natural	RD028 pH tamponado	RD026 pH natural	RD026 pH tamponado
Acetaminofeno	10	10	15	15	20	20
Ácido cítrico	-	0,45	-	0,45	-	0,45
Fosfato disódico	-	0,91	-	0,91	-	0,91
API	990	988,64	985	983,64	980	978,64

35 **[0118]** Una vez cargada en el recipiente de disolución, el agua para inyección se desgasificó por medio de ebullición y después se enfrió a 60 °C. Se añadieron acetaminofeno y, en el caso de las soluciones tamponadas, ácido cítrico y fosfato disódico. La solución se dejó con agitación, manteniendo una entrada constante de nitrógeno, durante 25 minutos.

40 **[0119]** El valor de pH medido en este punto del proceso de preparación reveló lo siguiente:

	RD029 pH natural	RD029 pH tamponado	RD028 pH natural	RD028 pH tamponado	RD026 pH natural	RD026 pH tamponado
pH	5,39	5,72	5,42	5,76	4,89	5,82

45 **[0120]** Veinticinco minutos después de la adición del principio activo y los excipientes y después de alcanzar 40 °C, la solución posteriormente se filtró con presión de nitrógeno y se recogió en matraces previamente purgados con gas inerte (N₂). La solución se distribuyó en viales en una corriente de nitrógeno y los viales se sometieron a una esterilización final en un autoclave en condiciones rigurosas (121 °C durante 15 minutos).

[0121] Los análisis realizados en los viales después de la esterilización proporcionaron los siguientes resultados:

	RD029 pH natural	RD029 pH tamponado	RD028 pH natural	RD028 pH tamponado	RD026 pH natural	RD026 pH tamponado
Color y transparencia	Conformidad	Conformidad	Conformidad	Conformidad	Conformidad	Conformidad
pH de la solución	5,9	5,8	5,9	5,8	6,0	5,8
Título de acetaminofeno (HPLC)	100,5%	100,9%	101,4 %	101,0 %	100,2%	100,6%
4-aminofenol (HPLC)	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Título de diacetaminofeno (HPLC)	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Título de otras impurezas (HPLC)	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Contaminación en forma de partículas	≥10 µm 5,20 ≥25 µm 0,33	≥10 µm 12,67 ≥25 µm 0,33	≥10 µm 7,87 ≥25 µm 0,67	≥10 µm; 7,47 ≥25 µm 0,13	≥10 µm; 8,74 ≥25 µm 0,21	≥10 µm 9,41 ≥25 µm; 0,32

Estabilidad de las soluciones de acetaminofeno estudiadas

5 [0122] Estabilidad: 3 lotes con una concentración respectiva de acetaminofeno de 1 %, 1,5 % y 2 % p/v se pusieron a 4 °C, 25 °C, 30 °C, 40 °C y 60 °C.

10 [0123] No se realizaron análisis fisicoquímicos en las muestras a 4 °C. El objetivo del almacenamiento a bajas temperaturas era confirmar cualquier recristalización del principio activo. Para este fin, las muestras se sometieron a análisis visuales semanales. Después de 3 meses, no se observó la presencia de precipitado en ninguna de las soluciones ensayadas.

15 [0124] Después de 9 meses a 25 y 30 °C, 6 meses a 40 °C, y 3 meses a 60 °C, las soluciones no habían cambiado desde el punto de vista fisicoquímico.

[0125] El pH de las soluciones no tamponadas demuestra una tendencia creciente, partiendo de valores de aproximadamente 6,0 y alcanzando un valor de 6,5 en la condición de estrés máximo (60 °C).

20 [0126] El título de acetaminofeno permanece sin cambios. El producto de oxidación, 4-aminofenol, siempre permanece por debajo del límite de detección del método de HPLC usado para el análisis. La concentración del dímero siempre permanece por debajo del 0,10 %. No se observó ninguna otra impureza.

EJEMPLO 6

25 [0127] Se analizaron 5 soluciones de acetaminofeno con diferentes concentraciones
solución supersaturada con un contenido de acetaminofeno de 20 mg/ml (2,0 %), viales de 5 ml rellenos hasta 3 ml
solución supersaturada con un contenido de acetaminofeno de 25 mg/ml (2,5 %), viales de 5 ml rellenos hasta 3 ml
solución supersaturada con un contenido de acetaminofeno de 30 mg/ml (3,0 %), viales de 5 ml rellenos hasta 3 ml
30 solución supersaturada con un contenido de acetaminofeno de 50 mg/ml (5,0 %), viales de 5 ml rellenos hasta 3 ml
solución supersaturada con un contenido de acetaminofeno de 80 mg/ml (8,0 %), viales de 5 ml rellenos hasta 3 ml
Las soluciones de acetaminofeno se prepararon usando agua desoxigenada por nitración (oxígeno residual < 200
ppb). Se obtuvieron valores de pH iniciales de aproximadamente 5,5, independientemente de la concentración del
propio acetaminofeno, en todos los casos, comprendidos entre 4,5 y 6,5. La solubilización del principio activo tuvo
lugar en agua para inyección mantenida a una temperatura comprendida entre 55 y 70 °C. La solución obtenida de
35 esta manera puede almacenarse durante un largo periodo en estas condiciones de temperatura sin precipitación y/o
alteración química del acetaminofeno.

[0128] Las soluciones de acetaminofeno se obtuvieron con un proceso que incluía las siguientes etapas esquemáticas:

- a) Disolución en agua desoxigenada por desgasificación del principio activo en un flujo de nitrógeno a un intervalo de temperaturas de 55 a 70 °C.
 b) Filtración de la solución en una corriente de nitrógeno a un intervalo de temperaturas de 70 a 80 °C.
 c) Distribución de la solución en una corriente de nitrógeno a un intervalo de temperaturas de 55 a 75 °C.
 d) Esterilización de los viales a 121 °C durante 15 minutos.

[0129] Se produjeron las siguientes soluciones inyectables:

mg/ml	RD036	RD037	RD039	RD040	RD042
Acetaminofeno	20	25	30	50	80
API	980	975	970	950	920

[0130] Después de cargar en el recipiente de disolución, el agua para inyección para desgasificó por ebullición y después se enfrió a 70 °C. Se añadió acetaminofeno. La solución se dejó en agitación, mientras se mantenía una entrada constante de nitrógeno y la temperatura por encima de 55 °C, durante 25 minutos.

[0131] El valor de pH medido aproximadamente a 55 °C y en este momento de la preparación dio los siguientes resultados:

	RD036	RD037	RD039	RD040	RD042
pH	5,49	5,48	5,40	5,25	5,10

Veinticinco minutos después de añadir el principio activo, la solución se llevó a 80 °C, se filtró con presión de nitrógeno y se recogió en matraces previamente purgados con un gas inerte (N₂). La distribución en los viales se realizó en una corriente de nitrógeno y los viales se sometieron a esterilización terminal en un autoclave en condiciones rigurosas (121 °C durante 15 minutos).

[0132] El análisis realizado en los viales después de la esterilización dio los siguientes resultados:

	RD036	RD037	RD039	RD040	RD042
Color y transparencia	Conformidad	Conformidad	Conformidad	Conformidad	Conformidad
pH de la solución	6,2	6,2	6,0	5,8	5,8
Título de Acetaminofeno (HPLC)	100,5%	101,4%	101,3%	101,8%	100,9%
Título de 4-aminofenol (HPLC)	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
Título de diacetaminofeno (HPLC)	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
Título de otras impurezas (HPLC)	< 0,05%*	< 0,05%*	< 0,05%*	< 0,05%*	< 0,05%*
Partículas	≥ 10 µm:	≥ 10 µm:	≥ 10 µm:	≥ 10 µm:	≥ 10 µm:
Contaminación	733,40 ≥ 25 µm: 9,80	32,20 ≥ 25 µm: 11,80	311,20 ≥ 25 µm: 196,20	3,80 ≥ 25 µm: 0,20	20,10 ≥ 25 µm: 5,80
* Límite insignificante					

Estabilidad de las soluciones de acetaminofeno estudiadas

[0133] Estabilidad: 5 lotes con una concentración de acetaminofeno del 2,0 %, 2,5 %, 3 %, 5 % y 8 % p/v respectivamente se pusieron a 4 °C, 25 °C y 40 °C;

No se realizaron análisis fisicoquímicos en las muestras a 4 °C. El objetivo del almacenamiento a bajas temperaturas fue comprobar cualquier recristalización del principio activo. Para este fin, las muestras se sometieron a análisis visuales semanales. Después de 2 meses, no hubo indicios de la presencia de precipitados en las soluciones ensayadas.

[0134] Después de 2 meses a 25, 40 y 4 °C, las soluciones no han cambiado desde un punto de vista fisicoquímico.

[0135] El pH de las soluciones muestra una tendencia creciente a partir de los valores de aproximadamente 5,5 y alcanzando 6,0 en la condición de estrés máximo (40 °C).

5 **[0136]** El título del acetaminofeno se mantiene sin cambios. Las impurezas de 4-aminofenol siempre se mantienen por debajo del límite de detección del método de HPLC usado para el análisis. La concentración del dímero siempre es menor del 0,1 %. No se detectó ninguna otra impureza.

EJEMPLO 7

10 **Estabilidad fisicoquímica de las mezclas de acetaminofeno y anestésicos locales para uso espinal.**

15 **[0137]** Las soluciones con una concentración de acetaminofeno del 1,5 % y 2 % p/v del ejemplo 5 se mezclaron con diversos anestésicos para uso espinal (de las clases de amidas y ésteres, por ejemplo, bupivacaína HCl, lidocaína HCl, prilocaína HCl, cloroprocaina HCl, mepivacaína HCl, ropivacaína HCl) en diversas proporciones para cubrir el intervalo de dosificación conocido entero de cada uno de estos anestésicos y un intervalo de dosificación de acetaminofeno de 10 mg a 60 mg.

20 **[0138]** Dichas mezclas se prepararon usando el equipo y las metodologías usadas comúnmente por los anestesiistas (jeringas, agujas y órdenes de adición de los componentes).

[0139] Los ensayos realizados incluyeron los siguientes anestésicos para uso espinal:

- cloroprocaina 1 %: dosificación mínima: 4 ml; dosificación máxima 5 ml
- cloroprocaina 3 %: dosificación mínima: 1,3 ml; dosificación máxima 1,7 ml
- 25 - prilocaína hiperbárica 2 %: dosificación mínima: 2 ml; dosificación máxima 3 ml
- prilocaína 2 %: dosificación mínima: 2,5 ml; dosificación máxima 4 ml
- ropivacaína 5 mg/ml: dosificación mínima: 3 ml; dosificación máxima 5 ml
- ropivacaína 10 mg/ml: dosificación mínima: 1,5 ml; dosificación máxima 2,5 ml
- bupivacaína hiperbárica 0,5 %: dosificación mínima: 1,5 ml; dosificación máxima 4 ml
- 30 - mepivacaína 2 %: dosificación mínima: 1 ml; dosificación máxima 3 ml
- mepivacaína 4 %: dosificación mínima: 0,5 ml; dosificación máxima 1,5 ml
- lidocaína 0,5 %: dosificación mínima: 8 ml; dosificación máxima 16 ml
- lidocaína 2 %: dosificación mínima: 2 ml; dosificación máxima 4 ml

35 **[0140]** Se prepararon mezclas con las soluciones de acetaminofeno 1,5 % y 2 % con dosificaciones de 10 ml a 60 ml para cada dosificación, tanto mínima como máxima, de cada anestésico para uso espinal:

- acetaminofeno 1,5 %: dosificación mínima: 0,7 ml; dosificación máxima 4 ml
- 40 - acetaminofeno 2 %: dosificación mínima: 0,5 ml; dosificación máxima 3 ml

45 **[0141]** Los dos productos (anestésico y acetaminofeno) se mezclaron de acuerdo con los procedimientos operativos usados comúnmente en el campo de la anestesia. Las soluciones se extrajeron usando la misma jeringa estéril a través de una aguja de diámetro 18G y distribuyendo la mezcla creada de esta manera en un vial de vidrio usando una aguja para anestesia espinal (los diámetros usados fueron 24G, 25G y 27G).

[0142] El orden en el que se extrajeron las soluciones (primero anestésico y después acetaminofeno y viceversa) se variaron varias veces para evaluar tanto los registros como las mezclas resultantes, que se controlaron durante 10 días para evaluar la ausencia de precipitados.

50 **[0143]** Ninguna de las soluciones preparadas demostró la presencia de precipitados hasta 10 días después de la preparación.

55 **[0144]** La mezcla con la dosificación mínima de bupivacaína hiperbárica 0,5 % (1,5 ml) y la dosificación máxima de acetaminofeno 2 % (3 ml) se preparó 3 veces. La primera vez de acuerdo con los procedimientos operativos habituales, la segunda vez dejando la mezcla en la jeringa y poniéndola a una temperatura de 4 °C durante 10 días, y la tercera vez preparando la mezcla a una temperatura de 15 °C. En ninguno de estos casos se observó la presencia de cristales y/o precipitados.

60 **[0145]** También se realizaron dos ensayos sin adición de anestésico, solo con la extracción de acetaminofeno 2 %. En el primer ensayo, el acetaminofeno se extrajo mediante una jeringa a través de una aguja 18G y se distribuyó en un vial de vidrio a través de una aguja 27G. Una hora después de distribuir la solución, no hubo ningún signo de la presencia de cristales y/o precipitados; 19 horas después de la preparación, se observó la presencia de cristales con forma de aguja.

65 **[0146]** En el segundo ensayo, se extrajo acetaminofeno 2 % mediante una jeringa a través de una aguja 18G y se dejó en la jeringa. Se observó la formación de cristales dentro de la solución después de 30 minutos.

[0147] Todas las mezclas producidas de esta manera se analizaron desde el punto de vista químico tanto con respecto al acetaminofeno como con respecto al principio activo del anestésico. No se observaron casos de degradación significativos en ningún caso antes de que hubieran transcurrido 24 horas.

5 EJEMPLO 8

[0148] La eficacia de la solución supersaturada de acetaminofeno administrada por administración espinal (IT) se ensayó por medio de experimentos exploratorios en un modelo de dolor inflamatorio en ratón, inducido por medio de una inyección intraplantar (inyección en la pata trasera izquierda, denominada en lo sucesivo "sitio de inflamación") de carragenina (50 µl 1 %).

[0149] El umbral del dolor después de la estimulación mecánica (expresado en gramos) se midió 2, 4, 6 y 24 horas después de la inducción de la inflamación. Este umbral debe considerarse un indicador del dolor inflamatorio.

[0150] El desarrollo del edema en el sitio de inflamación se midió y expresó como un aumento de volumen (ml) del sitio de inflamación.

[0151] La administración espinal en el ratón se realizó como se describe por Fairbanks (2003).

20 Grupos experimentales:

[0152]

N=5 ratones recibieron el vehículo espinal (IT; considerado placebo) y la administración intraplantar de carragenina
N=7 ratones recibieron acetaminofeno IT (10 µg) y administración intraplantar de carragenina
N=7 ratones recibieron acetaminofeno IT (100 µg) y administración intraplantar de carragenina

Resultados

[0153] El acetaminofeno IT en la dosis de 100 µg por ratón fue eficaz para reducir el dolor inflamatorio en el ratón. Los ratones a los que se administró acetaminofeno IT en la dosis de 100 µg tuvieron un umbral del dolor significativamente mayor después de la estimulación mecánica del sitio de inflamación (figura 1).

[0154] El acetaminofeno IT en la dosis de 100 µg por ratón produjo solo una ligera reducción (aproximadamente 20 %) del desarrollo de edema en el sitio de inflamación durante las dos primeras horas después de la inducción (figura 2).

[0155] El acetaminofeno IT en la dosis de 10 µg por ratón no fue eficaz para reducir el dolor inflamatorio de forma significativa en comparación con los ratones del grupo de control (figura 1).

[0156] A todas las dosis ensayadas, el acetaminofeno IT no produjo ningún signo claro de toxicidad o cambio claro conductual y motor.

[0157] La figura 1 adjunta muestra el umbral del dolor después de la estimulación mecánica en el sitio de inflamación después de la administración IT de placebo, 10 µg de acetaminofeno y 100 µg de acetaminofeno.

[0158] La figura 2 muestra el desarrollo de edema en el sitio de inflamación durante las dos primeras horas después de la inducción después de la administración IT de placebo, 10 µg de acetaminofeno y 100 µg de acetaminofeno. Más adelante se presentarán los datos de partida y el análisis estadístico relativo del ejemplo 8.

Umbral de hiperalgesia mecánica (valores expresados en gramos)

	Vehículo					
basal	42,5	32,5	47,5	37,5	32,5	
2 horas	13	14	9	9	8	
4 horas	12	13	8,5	9	9	
6 horas	11,5	10	9,5	11	9	
24 horas	12	10,5	8	8,5	7,5	

	Acetaminofeno 10 µg						
basal	32,5	42,5	32,5	32,5	22,5	30,0	125,0
2 horas	8,0	9,0	11,5	8,0	8,0	9,0	10,0
4 horas	13,0	7,0	7,5	13,0	9,0	7,0	8,5
6 horas	11,5	13,0	9,0	11,0	10,0	7,5	10,0
24 horas	13,0	11,5	12,0	13,0	12,0	9,5	11,5
	Acetaminofeno 100 µg						
basal	27,5	35	20	37,5	32,5	30	30
2 horas	23,5	12,5	23	17	13,5	14	11,5
4 horas	20	17,5	20	16	20	17,5	15
6 horas	20	15	21,5	15,5	16	17	16
24 horas	19	14,5	19	21,5	16,5	18	17
Volumen de la pata (edema) (valores expresados en ml)							
	Vehículo						
basal	0,25	0,25	0,23	0,2	0,24		
2 horas	0,4	0,41	0,39	0,35	0,39		
4 horas	0,42	0,42	0,39	0,39	0,37		
6 horas	0,41	0,44	0,4	0,39	0,37		
24 horas	0,48	0,44	0,43	0,38	0,4		
	Acetaminofeno 10 µg						
basal	0,29	0,24	0,2	0,21	0,26	0,22	0,29
2 horas	0,43	0,36	0,38	0,37	0,44	0,36	0,37
4 horas	0,39	0,36	0,34	0,38	0,44	0,41	0,44
6 horas	0,44	0,38	0,33	0,37	0,45	0,33	0,36
24 horas	0,47	0,4	0,46	0,37	0,5	0,42	0,42
	Acetaminofeno 100 µg						
basal	0,27	0,28	0,29	0,24	0,26	0,25	0,18
2 horas	0,32	0,34	0,33	0,33	0,37	0,36	0,33
4 horas	0,35	0,37	0,38	0,36	0,38	0,35	0,34
6 horas	0,38	0,4	0,39	0,38	0,43	0,4	0,35
24 horas	0,33	0,41	0,42	0,44	0,47	0,45	0,46

Cada columna representa un sujeto experimental diferente.

5 EJEMPLO 9

[0159] La eficacia de la solución supersaturada de acetaminofeno administrada por administración espinal (IT) se ensayó con experimentos exploratorios en un modelo de dolor posterior a una intervención quirúrgica en ratas. El dolor posterior a la intervención quirúrgica se indujo por medio de la incisión y la posterior sutura de la región subplantar de

la pata trasera izquierda, como describe Timothy J. Brennan (1996).

[0160] El umbral del dolor después de la estimulación mecánica (expresado en gramos) se midió 2, 4, 6 y 24 horas después de la incisión. El umbral se considera un indicador de dolor e hiperalgesia de la zona afectada por la intervención quirúrgica.

Grupos experimentales

[0161] N=5 ratas recibieron vehículo espinal (IT; considerado placebo) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.

[0162] N=5 ratas recibieron acetaminofeno IT (200 µg) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.

Resultados

[0163] El acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg por rata fue eficaz para reducir el dolor después de la intervención quirúrgica, como se muestra en la figura 3. Las ratas a las que se administró acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg tuvieron un umbral del dolor significativamente mayor después de la estimulación mecánica del sitio de incisión (figura 3). El acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg produjo analgesia acumulativa significativa durante 24 horas.

[0164] El acetaminofeno IT no produjo ningún signo claro de toxicidad o cambio claro conductual o motor. A continuación, se presentarán los datos de partida y el análisis estadístico relativo de acuerdo con el presente ejemplo.

									Datos de Partida del umbral del dolor	
TIEMPO	VEHÍCULO					ACETAMINOFENO 200				
0	48,25	46,75	39,5	44,25	45,25	45	45	41	42,25	41,5
2	18,25	24,5	20,15	25	27,25	27	23,5	27,75	27	25
4	20,25	17	28,75	17,75	27,25	22,75	23,5	24	28	38,75
24	25,8	18,5	20,5	22,5	21,5	29,25	18,25	29	24,5	34,75
48	17,25	24,75	18,5	23,25	17	22,25	29	26,25	19,76	24,75
								Reducción absoluta del umbral del dolor		
TIEMPO										
2	-30	-22,25	-18,75	-19,25	-18	-18	-21,5	-13,25	-15,25	-16,5
4	-28	-29,75	-10,75	-26,5	-18	-22,25	-21,5	13,25	-14,25	-2,75
24	-22,45	-28,25	-19	-21,75	-23,75	-15,75	-26,75	-12	-17,75	-6,75
48	-311	-22	-21	+21	-28,25	-22,75	-16	-14,75	-22,49	-16,75
								Reducción del umbral del dolor en %		
TIEMPO										
	37,82	52,41	52,53	56,50	60,22	60,00	52,22	67,68	63,91	60,24
4	41,97	36,36	72,78	40,11	60,22	50,56	52,22	58,54	66,27	93,37
24	53,47	39,57	51,40	50,85	47,51	65,00	40,56	70,73	57,99	83,73
48	35,75	52,94	46,84	52,54	37,57	49,44	64,44	64,02	16,77	59,64

EJEMPLO 10

[0165] La eficacia de la solución supersaturada de acetaminofeno administrada por administración espinal (IT) se ensayó con experimentos exploratorios en un modelo de dolor posterior a una intervención quirúrgica en ratas en combinación con una solución de cloroprocaina 3 %.

[0166] El dolor posterior a la intervención quirúrgica se indujo por medio de incisión y sutura posterior de la región subplantar de la pata trasera izquierda, como describe Timothy J. Brennan (1996).

[0167] El umbral del dolor después de la estimulación mecánica (expresado en gramos) se midió 4 horas después de la incisión. Es de esperar una reducción completa del efecto anestésico de la cloroprocaina espinal dentro de este periodo de tiempo. La reducción del umbral del dolor se considera un indicador del dolor e hiperalgesia en la zona afectada por la intervención quirúrgica.

Grupos experimentales

[0168]

N=5 ratas recibieron vehículo espinal ((IT); considerado placebo) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico

N=5 ratas recibieron acetaminofeno IT (200 µg) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico

N=4 ratas recibieron cloroprocaina IT (3 %, 20 µl) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico

N=4 ratas recibieron acetaminofeno IT (200 µg) + cloroprocaina IT (3 %, 20 µl) inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.

Resultados

[0169] El acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg por rata fue eficaz para reducir el dolor posterior a la intervención quirúrgica, como se muestra en la figura 4. Las ratas a las que se administró acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg tuvieron un umbral del dolor significativamente mayor después de la estimulación mecánica del sitio de incisión (figura 4).

[0170] La cloroprocaina IT (3 %, 20 µl) para las ratas no cambió el umbral del dolor después de la estimulación mecánica del sitio de incisión, lo que indica una terminación del efecto anestésico.

[0171] El acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg por rata en coadministración con cloroprocaina (3 % 20 µl) produjo una elevación significativa del umbral del dolor después de la estimulación mecánica del sitio de incisión con una tendencia sugerente de un efecto analgésico adicional.

[0172] El acetaminofeno IT en la dosis de 200 µg por rata en coadministración con cloroprocaina (3 % 20 µl) no produjo ningún signo claro de toxicidad o cambio claro conductual o motor. Las ratas que recibieron cloroprocaina (3 % 20 µl) tuvieron, después de 4 horas, una recuperación completa que se comprobó por la forma de caminar y la tensión de las extremidades posteriores.

[0173] A continuación se presentarán los datos de partida de acuerdo con el presente ejemplo.

Rata n.º	Vehículo	Cloroprocaina	Acetaminofeno	Acetaminofeno + Cloroprocaina
1	20,25	23,60	22,75	37,00
2	17,00	22,75	24,90	28,75
3	28,75	19,75	24,00	37,00
4	17,75	24,25	28,00	23,50
5	27,25		38,75	

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno estable para uso analgésico mediante administración espinal, donde dicha solución acuosa inyectable supersaturada comprende un disolvente que esta desgasificado o carece sustancialmente de oxígeno o aire y comprende acetaminofeno en una concentración mayor de 1,8 p/v.
- 10 **2.** Una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de acetaminofeno varía del 1,8 al 8,0 % p/v.
- 15 **3.** Una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicha solución acuosa inyectable carece sustancialmente de conservantes y/o aditivos y/o codisolventes.
- 20 **4.** Una solución acuosa inyectable supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, obtenida por desgasificación de agua mediante un flujo de un gas inerte y por disolución de acetaminofeno en la misma en una cantidad adecuada para proporcionar una solución supersaturada.
- 25 **5.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el tratamiento del dolor posquirúrgico.
- 30 **6.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende la administración espinal simultánea, separada o secuencial con un anestésico local.
- 35 **7.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la solución de acetaminofeno se añade o se mezcla con una solución de un anestésico local para administración espinal.
- 40 **8.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que dicho anestésico local es un anestésico local de acción corta seleccionado entre lidocaína, articaína, oxibuprocaína, cloroprocaína o un anestésico local de acción media seleccionado entre prilocaína, mepivacaína, etidocaína o un anestésico local de acción prolongada seleccionado entre ropivacaína, bupivacaína, cincocaína, levobupivacaína, proximetacaína, tetracaína.
- 9.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 6, para el tratamiento analgésico-anestésico combinado.
- 10.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el efecto analgésico del acetaminofeno tiene una mayor duración que el efecto analgésico del anestésico local.
- 11.** Una solución acuosa supersaturada de acetaminofeno para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el anestésico local y el acetaminofeno ejercen un efecto analgésico incluso después de terminar el efecto anestésico causado por el anestésico local.

FIG. 1

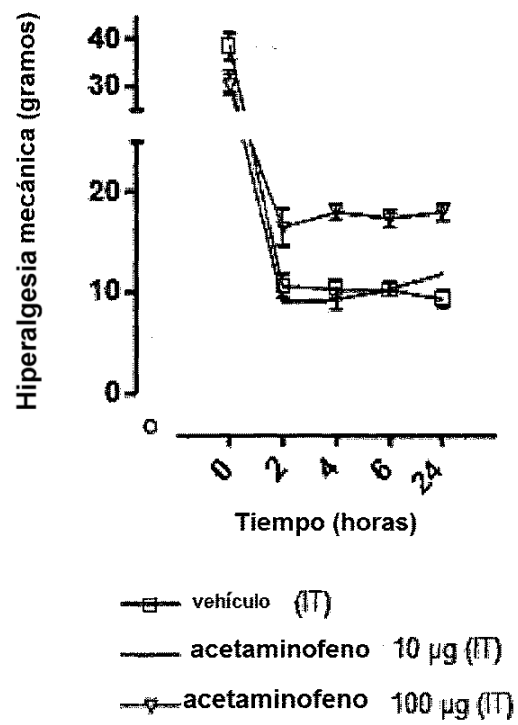


FIG. 2

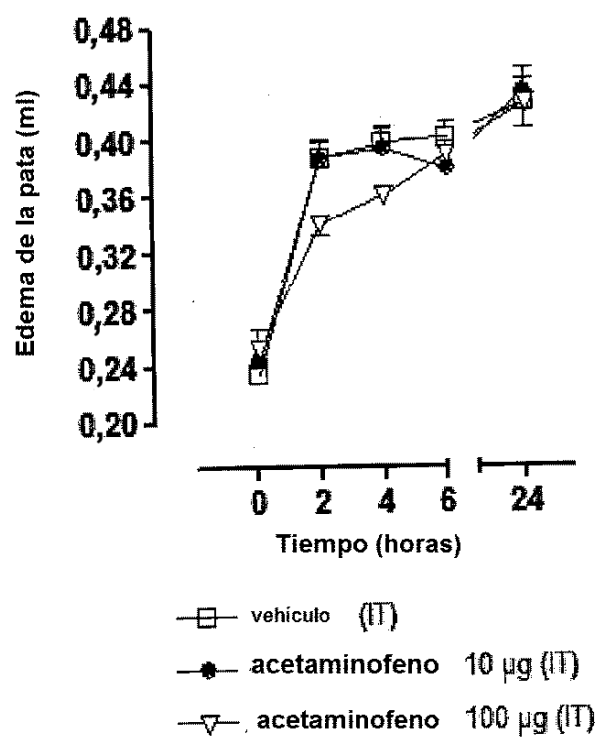


FIG. 3

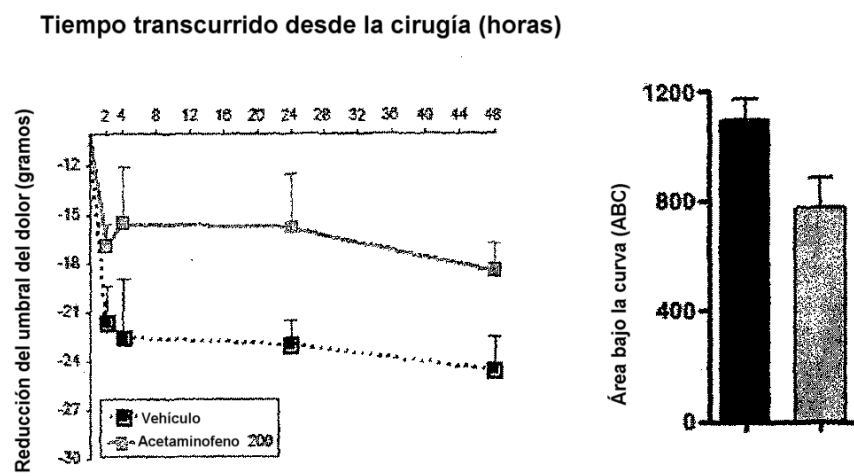


FIG. 4

