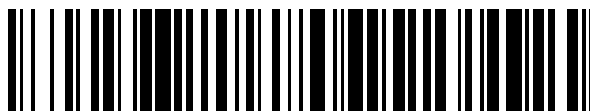


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 850**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2011 PCT/EP2011/055009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11121074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11714956 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2552487**

54 Título: **Composiciones anestésicas termogelificantes**

30 Prioridad:

01.04.2010 SE 1050321
19.04.2010 US 325418 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

PHARMANEST AB (100.0%)
Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten
2A
171 65 Solna, SE

72 Inventor/es:

SUNDBERG, MARK;
BRODIN, ARNE y
KÅLLBERG, NILS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 608 850 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

Composiciones anestésicas termogelificantes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden anestésicos locales para administración tópica. Las composiciones pueden usarse para reducir el dolor relacionado con afecciones clínicas y procedimientos clínicos.

10

Antecedentes de la invención

Los anestésicos locales se usan habitualmente para inhibir el dolor nociceptivo, y se administran normalmente por inyección local. Las composiciones farmacéuticas para inyección local normalmente contienen anestésicos locales a una concentración del 1 al 2 %.

15

En la preparación de composiciones farmacéuticas para administración tópica se prefiere tener el anestésico local presente a una mayor concentración.

20

Los anestésicos locales de tipo amida, código ATC N01 BB, son bases débiles con un pK_a de aproximadamente 8. Por consiguiente, en una solución acuosa a pH neutro estos anestésicos locales están presentes principalmente en su forma ácida. Sin embargo, la forma ácida se carga y por lo tanto es menos adecuada para atravesar las membranas biológicas. En las composiciones farmacéuticas para administración tópica se prefiere por tanto tener el anestésico local presente en forma básica que puede atravesar fácilmente las membranas biológicas. Esto puede conseguirse ajustando el pH de las composiciones farmacéuticas a un pH de aproximadamente o incluso preferentemente por encima del pK_a del anestésico local, es decir, a un pH por encima de 8 o superior.

25

Sin embargo, esto conduce a problemas de la forma básica de los anestésicos locales en relación con una mala solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas.

30

Este problema se ha abordado, por ejemplo, en el documento EP 0833612, que desvela una composición farmacéutica que comprende una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína en sus formas básicas. Esta mezcla está en forma de aceite a temperatura ambiente y por lo tanto puede formularse como una emulsión. Esta mezcla eutéctica puede obtenerse solamente con algunas mezclas de anestésicos locales con puntos de fusión adecuados, por ejemplo, lidocaína y prilocaína en sus formas básicas.

35

El documento EP 1629852 describe un sistema en el que el anestésico local se mantiene en una solución a un pH ácido y solo se mezcla con una solución tampón con pH alto inmediatamente antes de su uso, proporcionando una solución del anestésico local a un pH entre 5,5 y 7. En este intervalo de pH solo una pequeña parte del anestésico local está presente en la forma básica, la forma que penetra fácilmente las membranas.

40

A pesar de haberse realizado muchos esfuerzos para desarrollar composiciones tópicas eficaces de agentes anestésicos locales, aún sigue habiendo la necesidad de una composición que pueda ejercer, de manera segura y eficaz, un efecto anestésico en lugares internos del organismo al mismo tiempo que cumpla con los requisitos de estabilidad, esterilidad y con un procedimiento de administración compatible. Para esta finalidad, los autores de la presente invención estudiaron diferentes agentes termogelificantes junto con anestésicos locales del tipo amida a un pH básico. Los resultados mostraron dificultades para encontrar estabilidad y establecer condiciones estables incluso con candidatos adecuados de dichos agentes termogelificantes. La presente invención tiene por objeto proporcionar dichas composiciones farmacéuticas termogelificantes esterilizables, estables, que comprenden uno o más anestésicos locales y a una concentración suficientemente alta y a un pH suficientemente alto para poder proporcionar un alivio del dolor eficaz tras la administración tópica, que sean fáciles de administrar con herramientas convencionales y suficientemente consistentes en el lugar de administración para ejercer el efecto anestésico de una manera segura, controlada y predeterminada.

45

50

55

El documento EP 0517160 se publicó el 9 de diciembre de 1992 y desvela preparaciones oftálmicas de liberación prolongada de los API (principios farmacéuticos activos, del inglés *Active Pharmaceutical Ingredients*) en combinación con excipientes basados en poloxámeros, que confieren propiedades gelificantes termorreversibles.

60

Descripción de la invención

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento se usa con la finalidad de describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

65

Debe observarse que, tal y como se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluye referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra

cosa.

Además, el término “aproximadamente” se usa para indicar una desviación de +/- 2 % del valor dado, preferentemente +/- 5 %, y más preferentemente +/- 10 % de los valores numéricos, cuando sean aplicable.

En una realización general, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica termogelificante estabilizada que comprende una cantidad eficaz desde un punto de vista anestésico, de uno o más anestésicos locales; un aceite de ricino polietoxilado en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 30 % en peso; y uno o más tensioactivos en una cantidad del 15 al 30 % en peso para proporcionar la composición con propiedades termogelificantes.

En el contexto de esta memoria descriptiva, el término “tensioactivo” se refiere a cualquier agente que actúe como un emulsionante y/o estabilizante de suspensión y/o como un agente espesante, preferentemente con propiedades termogelificantes, lo más preferentemente con propiedades gelificantes termorreversibles. Si se usa un solo tensioactivo en la composición, este debe seleccionarse con cuidado y en suficientes cantidades de tal manera que actúe como un emulsionante, y también como un agente espesante, preferentemente con propiedades gelificantes termorreversibles.

En el contexto de la presente composición, “termogelificante” significa que las composiciones son generalmente líquidas con baja viscosidad a temperatura ambiente (ambiental) de aproximadamente 20 a 25 °C, pero son un gel a la temperatura corporal de aproximadamente 37 a 30 °C. La transición entre la forma líquida y la de gel no requiere estar necesariamente a temperatura corporal, sino que preferentemente la composición experimentará la transición en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 37 °C. Sin embargo, es importante que la transición sea suficientemente distinta a una temperatura definida o a un intervalo de temperatura bastante limitado.

Las composiciones termogelificantes son generalmente posibles de eyectar a partir de cánulas convencionales u otros dispositivos de inyección en realizaciones preferidas con una aguja/punta tan fina que tenga un diámetro interno de aproximadamente 1 mm, tal como de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm, a temperatura ambiente, al mismo tiempo que las composiciones a partir de un gel viscoso cohesivo a temperatura corporal. Se conocen muchos materiales con características termogelificantes para la administración farmacológica tópica, tal como diferentes celulosas y copolímeros en bloque tensioactivos. En el contexto de la presente invención, es adecuado que las composiciones tengan un módulo de elasticidad (G') a temperatura ambiente por debajo de aproximadamente 20 Pa, más adecuadamente de aproximadamente 1 Pa y en determinadas realizaciones tan solo de 0,001 a 0,1 Pa, aunque el módulo de elasticidad a temperatura corporal está dentro del intervalo aproximado de 50 a 10.000 Pa, tal como de aproximadamente 10^4 Pa a temperatura corporal. Adecuadamente, la viscosidad a temperatura ambiente es preferentemente menor de aproximadamente 20 Pas, más preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 10 Pas. Las composiciones de la invención que incluyen composiciones termogelificantes adecuadas para cumplir dichos requisitos se representan en las siguientes secciones. Termorreversible significa que después del calentamiento y enfriamiento de las composiciones, es posible repetir las características reológicas.

“Estabilizado” en el sentido de la presente invención indica que las composiciones no se precipitan, no se degradan o, en otros términos, no cambian su aspecto o utilidad durante el almacenaje y/o termoesterilización, incluyendo su termogelificación y preferentemente sus propiedades gelificantes termorreversibles.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la invención comprende adicionalmente un solubilizante en una cantidad de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 10 % en peso, más preferentemente en una cantidad de entre el 1 y el 5 % en peso.

La composición farmacéutica comprende anestésicos locales presentes en una cantidad de entre el 1 y el 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de entre el 1 y el 7 % en peso. Más adecuadamente las concentraciones a incluir dependen de los límites de solubilidad alcanzables con los sistemas de la composición de la invención. El encontrar dichas concentraciones eficaces está dentro del conocimiento general del experto con la formulación de anestésicos locales.

Una característica importante de la presente invención es que el valor final del pH de las composiciones farmacéuticas se ajusta a un valor en el que están presentes cantidades suficientes de uno o más anestésicos locales en la forma básica no cargada. Esta característica es importante para promover la penetración del anestésico local en el tejido y por consiguiente para poder ejercer el efecto anestésico. Que el pH sea suficientemente alto de tal manera que una cantidad suficiente del anestésico local esté en su forma básica (cerca de o mayor que el pK_a del anestésico local) es una ventaja sobre un pH fisiológico (7,4) debido a que se promueve la penetración de la forma básica no cargada.

Por consiguiente, el valor del pH de la composición farmacéutica se ajusta con un ácido o una base adecuados, de tal manera que el valor final del pH de la composición sea mayor o igual al pK_a del anestésico local menos 1,0, preferentemente el valor final del pH para la composición es mayor o igual al pK_a del anestésico local menos 0,5,

incluso más preferentemente el valor final del pH para la composición es mayor o igual al pK_a del anestésico local.

Si la composición farmacéutica comprende dos o más anestésicos locales el valor final del pH para la composición se ajusta en relación con el pK_a del anestésico local con el valor pK_a más bajo.

5

Tabla 1. Ejemplos de valores de pK_a para anestésicos locales

| Anestésico local | pK_a |
|------------------|--------|
| lidocaína | 7,9 |
| prilocaína | 7,9 |
| mepivacaína | 7,6 |
| ropivacaína | 8,1 |
| bupivacaína | 8,1 |
| levobupivacaína | 8,1 |

10

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen la forma básica de uno o más anestésicos locales del tipo amida y tienen un pH de al menos 8,0. Dichos anestésicos locales adecuados del tipo amida se seleccionan del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína y levobupivacaína. En una realización particular el anestésico local está en la forma básica de lidocaína presente en una cantidad del 1 al 7 % en peso, preferentemente del 2 al 6 % en peso.

15

El aceite de ricino de polioxietileno que actúa como un solubilizante primario está presente en una cantidad de entre el 10 y el 30 % en peso, preferentemente el aceite de ricino de polioxietileno se selecciona de aceite de ricino polietoxilado 35, y más preferentemente el aceite de ricino de polioxietileno es Cremophor EL.

20

Los derivados de aceite de ricino de polioxietileno son una serie de materiales que se obtienen haciendo reaccionar diversas cantidades de óxido de etileno con aceite de ricino o con aceite de ricino hidrogenado. Diversos tipos de materiales diferentes están disponibles en el comercio, siendo el más conocido el de la serie Cremophor (BASF Corp.). Los derivados de aceite de ricino de polioxietileno son mezclas complejas de diversos componentes hidrófobos e hidrófilos. Los miembros dentro de cada intervalo tienen diferentes grados de etoxilación (moles)/unidades PEG como se indica mediante su sufijo numérico (n). Las estructuras químicas de los aceites de ricino hidrogenados polietoxilados son análogas a las de los aceites de ricino polietoxilados con la excepción de que el doble enlace en la cadena grasa se ha saturado por hidrogenación. La farmacopea europea, PhEur, 2005 afirma que el aceite de ricino polioxil contiene principalmente ricinoleil glicerol etoxilado con 30-50 moléculas de óxido de etileno con pequeñas cantidades de ricinoleato macrogol, y de los glicoles libres correspondientes. La PhEur, 2005 también afirma que el aceite de ricino polioxil hidrogenado contiene principalmente trihidroxiestearil glicerol etoxilado con 7-60 moléculas de óxido de etileno. En el aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor EL) los constituyentes relativamente hidrófobos comprenden aproximadamente el 83 % de la mezcla total, siendo el componente principal el ricinoleato de polietilenglicol glicerol. Otros constituyentes hidrófobos incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol así como algún aceite de ricino no cargado. La parte hidrófila (17 %) consta de polietilenglicoles y etoxilados de glicerol. El Cremophor ELP, un grado purificado de Cremophor EL es también un aceite de ricino de polioxil 35, tiene un contenido de agua más bajo, potasio y ácidos grasos libres y por tanto se reivindica que tiene estabilidad mejorada.

35

En la siguiente Tabla 2 se muestran sinónimos aplicables a los derivados de aceite de ricino de polioxietileno.

Tabla 2. Sinónimos de derivados de aceite de ricino de polioxietileno seleccionados

| Nombre | Sinónimo |
|------------------------------|--|
| Aceite de ricino polioxil 5 | Acconon CA-5; aceite de ricino POE-5; Etocas 5; Hetóxido C-5; Jeechem CA-5; aceite de ricino PEG-5; aceite de ricino de polioxietileno 5. |
| Aceite de ricino polioxil 9 | Acconon CA-9; aceite de ricino POE-9; Jeechem CA 9; aceite de ricino PEG-9; aceite de ricino de polioxietileno 9; Protachem C-A9. |
| Aceite de ricino polioxil 15 | Acconon CA-15; aceite de ricino POE-15; Jeechem CA15; aceite de ricino PEG-15; aceite de ricino de polioxietileno 15; Protachem CA-15. |
| Aceite de ricino polioxil 35 | Aceite de ricino POE-35; Cremophor EL; Cremophor ELP; Etocas 35; ricinoleato de polietilenglicol glicerol; aceite de ricino PEG-35; aceite de ricino polietoxilado; aceite de ricino de polioxietileno 35. |
| Aceite de ricino polioxil 40 | Aceite de ricino POE-40; Cirrasol G-1284; Croduret 40; Etocas 40; Eumulgin RO; Hetóxido C40; Jeechem CA-40; Marlowet R40; Niccol CO 40TX; GR-40 no iónico; aceite de ricino PEG-40; aceite de ricino de polioxietileno 40; Protachem CA40. |

| | |
|---|---|
| Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 | Cremonophor RH 40; Croduret 40; Eumulgin HRE 40; oxiesterol de polietilenglicol glicerol; Hetóxido HC40; aceite de ricino hidrogenado POE-40; Jeechem CAH-40; aceite de ricino hidrogenado PEG-40; aceite de ricino hidrogenado polietoxilado; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 40; Lipocol HCO 40; Lipocol LAV HCO 40; Nikkol HCO 40 Pharma; GRH-40 no iónico; Protachem CAH-40. |
| Aceite de ricino polioxil 60 | Aceite de ricino POE-60; Jeechem CA-60; Nikkol CO 60TX; aceite de ricino PEG-60; aceite de ricino de polioxietileno 60. |
| Aceite de ricino hidrogenado polioxil 60 | Croduret 60; Eumulgin HRE 60; Hetóxido HC60; aceite de ricino hidrogenado POE-60; Jeechem CAH-60; aceite de ricino hidrogenado PEG-60; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60; Lipocol HCO 60; Nikkol HCO 60 Pharma; Protachem CAH-60 |
| Aceite de ricino polioxil 100 | Aceite de ricino hidrogenado POE-100; Jeechem CA-100; aceite de ricino hidrogenado PEG-100; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 100. |
| Aceite de ricino hidrogenado polioxil 100 | Cirrasol G-1300; Jeechem CA-100; Nikkol HCO 100; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 100. |
| Aceite de ricino polioxil 200 | Hetóxido C200; Jeechem CA-200; aceite de ricino de polioxietileno 200; aceite de ricino PEG-200; aceite de ricino POE-200. |
| Aceite de ricino hidrogenado polioxil 200 | Aceite de ricino hidrogenado POE-200; Jeechem CAH-200; aceite de ricino hidrogenado PEG-200; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 200. |

El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico o no iónico, preferentemente el tensioactivo es un tensioactivo no iónico presente en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente el 25 % en peso y en determinadas realizaciones de aproximadamente el 18 al 22 % en peso. Es posible usar al menos un tensioactivo que tenga propiedades gelificantes termorreversibles. Seleccionando uno o más tensioactivos con dominios hidrófobos e hidrófilos en cantidades apropiadas, es posible obtener composiciones farmacéuticas con anestésicos locales con propiedades gelificantes termorreversibles. Esto permite que la composición farmacéutica sea menos viscosa a temperatura ambiente y que cuando se aplique en el lugar diana la viscosidad de la composición aumente. Por lo tanto, la composición puede permanecer de un modo seguro en el lugar en el que se administra y el principio activo puede suministrarse de una manera controlada. Preferentemente los tensioactivos con propiedades gelificantes termorreversibles son copolímeros en bloque no iónicos de polioxi(etileno) y poli(oxipropileno) de conformidad con la fórmula general $HO-[C_2H_4O]_{\alpha}-[C_3H_6O]_{\beta}-[C_2H_4O]_{\alpha}-H$, representando α y β el número de cadenas de óxido de etileno hidrófilas y de óxido de propileno hidrófobas, respectivamente. Generalmente estos reciben el nombre de poloxámeros.

De acuerdo con lo que es preferible en la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden copolímeros en bloque no iónicos del tipo de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno) presentes en una cantidad del 15 al 30 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 18 a aproximadamente el 25 % en peso, por ejemplo, del 20 al 22 % en peso. Las variantes especialmente adecuadas de dichos copolímeros en bloque comprenden un poloxámero de peso molecular más alto y un poloxámero de peso molecular más bajo, y en el que la presencia del poloxámero de peso molecular más alto es superior a la del poloxámero de peso molecular más bajo. Normalmente los poloxámeros comprenden una mezcla de poloxámero 188 y poloxámero 407, adecuadamente los dos poloxámeros están presentes en las mismas cantidades o casi en las mismas cantidades. En una realización especial la proporción en peso del poloxámero 407 con respecto al poloxámero 188 es de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,3.

El solubilizante adicional de las composiciones de la invención se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alcoholes inferiores adecuados tales como etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol y alcohol bencílico; glicerol formal, glicofural, polisorbatos tal como polisorbato 80 y acetato de etilo. Más preferentemente, el solubilizante se selecciona entre etanol y alcohol bencílico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente la adición de agua hasta el 100 % en peso.

Determinadas realizaciones preferidas de la invención son composiciones farmacéuticas que comprende un anestésico local seleccionado de lidocaína y prilocaína en una cantidad de entre el 2 y el 6 % en peso; un aceite de ricino de polioxietileno en una cantidad de entre el 15 y el 30 % en peso; uno o más copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno en una cantidad de entre el 15 y el 30 % en peso; y alcohol bencílico en una cantidad de entre el 0 y el 2 % en peso.

Otras realizaciones preferidas de las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un anestésico local seleccionado de lidocaína y prilocaína en una cantidad de entre el 2 y el 6 % en peso; un aceite de ricino de polioxietileno una cantidad de entre el 10 y el 30 % en peso; uno o más copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno en una cantidad de entre el 20 y el 30 % en peso; y etanol en una cantidad de entre el 2 y el 5 % en peso.

Incluso otras realizaciones comprenden del 2 al 6 % en peso de lidocaína en forma básica; aproximadamente del 20 al 30 % en peso de un aceite de ricino de polioxietileno; aproximadamente del 15 al 25 % en peso de poloxámeros; y ningún cosolubilizante.

5 Las realizaciones especiales de la composición de acuerdo con la presente invención comprenden aproximadamente del 2 al 6 % en peso de lidocaína en forma básica; aproximadamente del 10 al 30 % en peso de un aceite de ricino de polioxietileno; aproximadamente del 15 al 25 % en peso de poloxámeros; aproximadamente del 1 al 5 % en peso de etanol como cosolubilizante; y se ajustan a un valor de pH de aproximadamente el 8,0 al 8,5. Estas realizaciones se ilustran adicionalmente con composiciones que comprenden aproximadamente el 4 % de lidocaína en forma básica; aproximadamente del 20 al 30 % en peso de un aceite de ricino de polioxietileno; aproximadamente del 20 al 25 % en peso de poloxámeros; aproximadamente del 2 al 4 % en peso de etanol como cosolubilizante y se ajustan a un valor de pH de aproximadamente 8,0 a 8,5.

15 En estas realizaciones preferidas el aceite de ricino de polioxietileno se selecciona de aceites de ricino de polioxietileno 35, preferentemente Chremophor EL y los poloxámeros se seleccionan entre poloxámero 188 y 407 de acuerdo con las realizaciones desveladas en el contexto general anterior.

Además, en estas realizaciones, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 8,0 y 8,5.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede formularse para administración tópica en cualquier tejido de la mucosa, tal como, pero sin limitación, administración oral, nasal, ocular, intravaginal, intracervical, pericervical, intrauterina e intrarrectal.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse para administración dérmica en piel sana, enferma y/o con lesiones. La administración dérmica puede realizarse directamente desde el envase, manualmente, o por medio de o conjuntamente con parches, vendas o apósitos para heridas.

30 La composición farmacéutica puede administrarse con una jeringa. La jeringa puede proporcionarse adicionalmente con un aplicador. El aplicador puede tener forma de tubo.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse para reducir el dolor relacionado con diversas afecciones clínicas y procedimientos clínicos.

40 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para reducir el dolor relacionado con afecciones clínicas y procedimientos clínicos.

45 Son ejemplos de dichas afecciones clínicas, pero sin limitación, la curación de heridas, especialmente heridas por quemaduras, úlceras de la piel, hemorroides, fisuras anales, infecciones por herpes zóster, herpes simple, especialmente, herpes labial y herpes genital.

50 Son ejemplos de dichos procedimientos clínicos, pero sin limitación, los procedimientos obstétricos, tales como los realizados durante el parto, procedimientos ginecológicos, tales como abortos y la aplicación de dispositivos intrauterinos (DIU), histeroscopia, fertilización *in vitro*, aborto espontáneo y legal, y examen general de la vagina, procedimientos dentales, procedimientos quirúrgicos, tal como injerto de piel.

55 La administración de la composición farmacéutica de cualquier tejido de la mucosa es posible, tal como, pero sin limitación, administración por vía oral, nasal, intravaginal, intracervical, pericervical, intrauterina e intrarrectal.

60 La composición farmacéutica también puede administrarse por vía dérmica en la piel sana, enferma y/o con lesiones. La administración dérmica puede realizarse directamente desde el envase, manualmente, o por medio de o conjuntamente con parches, vendas o apósitos para heridas.

65 La administración puede realizarse con una jeringa. La jeringa puede proporcionarse con un aplicador. El aplicador puede tener forma de tubo.

Se desvela un método de preparación de un producto anestésico local que comprende las etapas de proporcionar una composición de un anestésico local del tipo amida en una concentración de entre el 1 y el 10 % en peso y solubilizada con al menos el 10 % en peso de un aceite ricino de polioxietileno y un solubilizante adicional en una cantidad del 0 al 5 % en peso. La composición comprende adicionalmente uno o más tensioactivos en una cantidad de entre al menos el 15 % en peso para proporcionar la composición con propiedades gelificantes termorreversibles. De acuerdo con el método, se prepara un envase sellado, que comprende la composición. Adicionalmente el método comprende la etapa de someter el envase con la composición a termoesterilización (esterilización en autoclave) por debajo de 120 °C, preferentemente entre aproximadamente 110 a 120 °C y durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, preferentemente a aproximadamente 115 °C durante aproximadamente 10 minutos. Mediante el método, se obtiene un producto estable con una formación de gel termorreversible mantenida y con un nivel tan bajo de microorganismos viables de tal manera que el producto es adecuado para la administración tópica en un lugar de

interno del organismo. Cualquiera de las composiciones desveladas anteriormente puede emplearse con este método de producción. Es de considerable ventaja que las composiciones de la presente invención puedan esterilizarse hasta un producto aceptable a condiciones menos rigurosas que las de un autoclave a 121 °C durante 15 minutos, como se espera/requiere de otra manera por las autoridades clínicas, ya que se reduce significativamente el riesgo de productos de degradación posiblemente perjudiciales. Se contempla que los componentes del sistema puedan contribuir sinérgicamente a un efecto antimicrobiano en las condiciones del método.

Las composiciones de la presente invención hasta ahora desveladas e ilustradas en líneas generales en la siguiente sección proporcionan soluciones a diversos problemas técnicos. En primer lugar admiten una cantidad suficientemente alta del anestésico local en su forma más eficaz, que requiere una presencia comparativamente alta de un agente solubilizante que se ha seleccionado originalmente como un aceite de ricino de polioxietileno presente en el 10 al 30 % en peso en la composición y un solubilizante adicional tal como etanol. Estos componentes requieren una adaptación mutua cuidadosa con respecto a los agentes para generar el gelificante termorreversible de las composiciones, de manera que conserven características reológicas adecuadas y suficiente estabilidad para la precipitación y otros efectos degradantes ambos durante el almacenamiento y después de la termoesterilización.

En resumen, la composición de la invención cumple sorprendentemente bien los requisitos difíciles de un alto efecto anestésico, controlado en el lugar dentro del organismo, un excelente cumplimiento cuando se administra y una estabilidad adecuada también después de la termoesterilización final y almacenamiento.

Descripción de la figura

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la liberación *in vitro* de anestésicos locales de las composiciones farmacéuticas. -□- prilocaína HCl al 5 % en Chremophor al 20 %, alcohol bencílico al 1 % de; -■- lidocaína al 5 % en Chremophor al 23 %, alcohol bencílico al 1 %; -▲- lidocaína al 4 % en Chremophor al 23 %, alcohol bencílico al 1 %; -Δ- lidocaína al 3 % en Chremophor al 23 %, alcohol bencílico al 1 %; -◆- lidocaína al 2 % en Chremophor al 23 %, alcohol bencílico al 1 %.

Ejemplos

Materiales

Lidocaína (forma básica) - Apoteket Produktion & Laboratorier (Eur. Kval. E.)
 Prilocaína HCl – Ph Eur
 Chremophor EL – BASF (grado técnico)
 Poloxámero 188 – BASF (grado técnico)
 Poloxámero 407 – BASF (grado técnico)
 Alcohol bencílico – Ph Eur

Ejemplo 1. Preparación de composiciones de lidocaína

Se prepararon composiciones farmacéuticas que contenían los componentes de acuerdo con la Tabla 3 como se describe a continuación.

- Etapa 1. El componente I se disuelve en II o, en casos aplicables, en II y III con calentamiento suave.
 Etapa 2. Los componentes IV y V se disuelven en VI durante una noche en un frigorífico, dando como resultado una solución viscosa ligeramente transparente.
 Etapa 3. La solución de la etapa 2 se pone con la solución de la etapa 1 seguido de un mezclado exhaustivo, dando como resultado un gel denso opalescente. El gel puede hacerse ligeramente más diluido con una cantidad apropiada de VI, que se compensa con una reducción de la cantidad VIII
 Etapa 4. El pH del gel se ajusta a 8 con VII.
 Etapa 5. La cantidad restante de VIII se pone en la mezcla de la etapa 4 para alcanzar la cantidad de preparación final

Tabla 3. Formulaciones de lidocaína

| Componentes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---|
| I Lidocaína | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 | g |
| I Cremophor EL | 20,00 | 23,00 | 23,00 | 25,00 | 27,00 | g |
| III Alcohol bencílico | 1,00 | 1,00 | 2,00 | 0,00 | 0,00 | g |
| IV Poloxámero 188 | 11,00 | 11,00 | 11,00 | 11,00 | 11,00 | g |
| V Poloxámero 407 | 10,00 | 10,00 | 10,00 | 10,00 | 10,00 | g |
| VI Agua purificada | 40,00 | 40,00 | 40,00 | 40,00 | 40,00 | g |

| | | | | | | | |
|-------|---|--------|--------|--------|--------|--------|---|
| VII | Ácido clorhídrico 1 M a pH 8 (aproximadamente) | 1,60 | 1,60 | 1,60 | 1,60 | 1,60 | g |
| VIII | Agua purificada (aproximadamente) | 11,40 | 8,40 | 7,40 | 7,40 | 5,40 | g |
| Total | | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | g |

Todas las formulaciones tienen propiedades gelificantes termorreversibles como resultado de la presencia de los poloxámeros. Cuando se conservaron a temperatura ambiente no se observó precipitación de la lidocaína al pH deseado de 8, en el que la lidocaína está principalmente presente en su forma básica activa.

5

Ejemplo 2. Preparación de una formulación de prilocaína

Se preparó una composición farmacéutica que contenía los componentes de acuerdo con la Tabla 4 como se describe a continuación.

10

Etapa 1. Los componentes I y II se disuelven en III durante una noche en un frigorífico, dando como resultado una solución viscosa ligeramente transparente.

Etapa 2. El componente IV se disuelve en la solución de la etapa 1.

15

Etapa 3. Los componentes V y VI se añaden a la solución de la etapa 2 seguido de un mezclado exhaustivo, dando como resultado una mezcla opalescente.

Etapa 4. El pH de la composición se ajusta a 8 con VII.

Tabla 4. Formulación de prilocaína

| Componentes | % (p/p) |
|---------------------|---------|
| I Poloxámero 188 | 9,5 |
| I Poloxámero 407 | 8,6 |
| III Agua | 34,5 |
| IV Prilocaína HCl | 5,0 |
| V Alcohol bencílico | 0,9 |
| VI Cremophor EL | 19,9 |
| VII NaOH 1 M | 17,3 |

20

La formulación tiene propiedades gelificantes termorreversibles como resultado de la presencia de los poloxámeros. No se observó precipitación de la prilocaína al pH deseado de 8, en el que la prilocaína está principalmente presente en su forma básica activa.

25

Ejemplo 3. Liberación *in vitro* de anestésicos locales de las composiciones farmacéuticas

La liberación de la lidocaína y de la prilocaína de las composiciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se midió a lo largo del tiempo.

Los resultados se presentan en la Figura 1. Pudo observarse una liberación constante de anestésico local de las diferentes preparaciones farmacéuticas. La velocidad de liberación estaba relacionada con la concentración del anestésico local.

30

Aunque en el presente documento se han desvelado realizaciones particulares con detalle, se han realizado como ejemplo con fines únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes con respecto al alcance de las reivindicaciones adjuntas que se indican a continuación. En particular, el autor de la invención considera que pueden realizarse diversas sustituciones, alteraciones y modificaciones en la invención sin alejarse del alcance y espíritu de la misma como se define en las reivindicaciones.

35

Ejemplo 4. Composiciones de lidocaína con 40 mg/g y diferentes cantidades de poloxámeros y codisolventes

40

Se prepararon las composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes de acuerdo con la Tabla 5 como se describe a continuación.

Versión 1:

45

1. Se mezcla el Poloxámero 188 y el Poloxámero 407 en agua Milli-Q y simultáneamente se enfría la solución para acelerar la disolución.

2. El Cremophor EL, la lidocaína y el etanol se mezclan por separado calentando a 55 °C. La solución se enfría a temperatura ambiente.

50

3. La solución en (1) y (2) se mezclan conjuntamente (centrifugación 2000 rpm, máx. 30 minutos).

4. El pH se mide en la solución total y, si fuera necesario, se ajusta a un pH de 8,0-8,3 con HCl 0,2-1,0 M.

Versión 2:

- 5 1. Se mezcla el Poloxámero 188 y el Poloxámero 407 en agua Milli-Q y simultáneamente se enfría la solución para acelerar la disolución.
2. El Cremophor EL, la lidocaína y el etanol se mezclan por separado calentando a 55 °C. La solución se enfría a la temperatura ambiente.
3. Solución en (1) y (2) se mezclan conjuntamente.
- 10 4. El pH se mide en la solución total y se ajusta con NaOH o con HCl 1M para alcanzar un pH de 8,0-8,3.

La reología de las composiciones preparadas se analizó con mediciones de oscilación dinámica y viscosidad. Se usó un Instrumento TA AR-2000 a las siguientes condiciones:

15 Modo de oscilación (estrés de oscilación 25 Pa)

Cono acrílico 4 cm, 1 °, abertura 27 μm

20 T = 15-40 °C

Incremento de temperatura = 2 °C/min

Frecuencia = 1 Hz

25 Acondicionamiento: 2 minutos antes de cada medición y 20 segundos después de cada medición

Tabla 5. Formulaciones de lidocaína con 40 mg/g de lidocaína y el pH se ajusta con HCl 1 M. Las muestras no se esterizaron con autoclave

| Poloxámeros 188 /407 (mg/g)/ | Cremophor EL (mg/g) | Codisolvente (mg/g) | pH | HCl Tot (M) | Viscosidad a 20 °C (Pa.s) | Reología (oscilación dinámica) | Comentarios |
|------------------------------|---------------------|---------------------|------|-------------|---------------------------|--|---|
| 120/90 | 210 | Etanol 20 | 8,08 | 0,02 | 5,9 | T _{gel} =24 °C G' (25 °C) = 0,5 Pa, G' (37 °C) = 40 Pa | No precipita a 4 °C, gel sólido a 50 °C |
| 120/90 | 230 | Etanol 20 | 8,04 | 0,02 | 8,4 | T _{gel} =25 °C G' (25 °C) = 0,001 Pa, G' (37 °C) = 10 ⁴ Pa | No precipita a 4 °C, gel sólido a 50 °C |
| 120/90 | 250 | Etanol 20 | 8,08 | 0,02 | 13,2 | T _{gel} =31 °C G' (25 °C) = 3 Pa, G' (37 °C) = 5000 Pa | No precipita a 4 °C, gel sólido a 50 °C |

30 La Tabla 4 demuestra diversas composiciones útiles dentro las especificaciones de la invención.

Ejemplo 5. Esterilización de las composiciones

35 Se añadieron esporas de *Geobacillus searothermophilus* (ATCC 7953) se añadieron en diferentes cantidades a la composición (poloxámero 188 120 mg/g, poloxámero 407 90 mg/g, Cremophor EL 270 mg/g, lidocaína 50 mg/g, aguas hasta 1 g). Se añadieron 0,15 ml de suspensión de esporas con diferentes cantidades de esporas de acuerdo con la Tabla 5 a 30 ml de producto antes de la esterilización con autoclave e incubación a 55-60 °C durante 5 días.

Tabla 6

| Proceso en autoclave | Cantidad de esporas añadidas (UFC/ml) | | | | |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 10 ¹ | 10 ² | 10 ³ | 10 ⁴ | 10 ⁵ |
| 110° / 10 min | <5 | 1,1x10 ¹ | 2,5x10 ¹ | 3,7x10 ² | 2,3x10 ³ |
| 115° / 10 min | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 |

40 Los resultados indican que, a 115 °C durante 10 minutos, puede obtenerse un nivel de garantía de esterilidad suficiente para los productos de lidocaína de acuerdo con la invención.

ES 2 608 850 T3

Para evaluar cómo afectan las diferentes temperaturas de esterilización con autoclave a la estabilidad del producto, se proporcionó una composición que incluía poloxámero 188 110 mg/g, poloxámero 407 100 mg/g, Cremophor EL 270 mg/g y lidocaína 50 mg/g. Las composiciones se esterilizaron con autoclave a 121 y 115 °C durante 10 minutos, respectivamente. La Tabla 7 indica que el nivel de impurezas era significativamente inferior a 115 °C.

5

Tabla 7

| Proceso en autoclave | Impureza (% de contenido de lidocaína) |
|-----------------------------|--|
| 121°/10 min | 0,73 |
| 115°/10 min | 0,62 |

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estabilizada termogelificante de uno o más anestésicos locales que comprende:
- 5 (a) del 1 al 10 % en peso de la forma básica de uno o más anestésicos locales seleccionados de lidocaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína y levobupivacaína, solubilizada en un aceite de ricino de polioxietileno en una cantidad de entre el 10 y el 30 % en peso;
- (b) uno o más copolímeros en bloque no iónicos de tipo poli(oxietileno) y poli(oxipropileno) en una cantidad del
- 10 (c) agua,
- en donde el pH de la composición es al menos el valor del pK_a del anestésico local.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un solubilizante
- 15 adicional en una cantidad de entre el 1 y el 5 % en peso.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende la forma básica de lidocaína.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 en la que la lidocaína está presente en una cantidad del 1 al 7 % en peso.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la cantidad de lidocaína es del 3 al 5 % en peso.
- 25 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la que el aceite de ricino de polioxietileno se selecciona de aceites de ricino de polioxietileno 35.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el aceite de ricino de polioxietileno es Cremophor EL.
- 30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los copolímeros en bloque comprenden un poloxámero de peso molecular más alto y un poloxámero de peso molecular más bajo, y en la que el poloxámero de peso molecular más alto está presente en una cantidad aproximadamente igual o en exceso con respecto al poloxámero de peso molecular más bajo.
- 35 9. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8, en la que el uno o más tensioactivos comprenden una mezcla de poloxámero 188 y poloxámero 407.
- 40 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el solubilizante adicional se selecciona del grupo que consiste en alcoholes inferiores adecuados, tales como etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol y alcohol bencilico; glicerol formal, glicofural, polisorbato 80 y acetato de etilo.
- 45 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el solubilizante adicional se selecciona entre etanol y alcohol bencilico.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor.
- 50 13. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el dolor está relacionado con un procedimiento obstétrico o ginecológico.
14. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el procedimiento obstétrico es el parto.
- 55 15. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el procedimiento ginecológico es un aborto, la aplicación de un dispositivo intrauterino, una histeroscopia, una fertilización *in vitro* o un examen general de la vagina.

Figura 1

