(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 648 053**

(51) Int. CI.:

A01N 37/12 (2006.01)
A01N 37/44 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2010 PCT/US2010/020255**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10080831**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2010 E 10729463 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2378873**

(54) Título: **Procedimiento de tratamiento de dolor neuropático**

(30) Prioridad:

06.01.2009 US 142662 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

(73) Titular/es:

CRESCITA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
7560 Airport Road, Unit 10
Mississauga ON L4T 4H4 , CA

(72) Inventor/es:

ZHANG, JIE y
LIPPERT, ROBERT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Procedimiento de tratamiento de dolor neuropático

Esta solicitud reivindica las ventajas de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 61/142.662, presentada el 6 de enero de 2009 y la Solicitud de Patente no Provisional n.º 12/652.502 presentada el 5 de enero de 2010.

Antecedentes

El dolor neuropático puede estar causado por diversas enfermedades, tales como infecciones virales y diabetes. Por ejemplo, la neuralgia postherpética está causada por la infección viral de herpes y causa dolor moderado a agudo en el área de piel infectada al sujeto. Se han usado diversos fármacos y formulaciones para tratar el dolor neuropático con diversos grados de éxito. Existe una continua necesidad de tratar este tipo de dolor, de acuerdo con ello, las investigaciones continúan en procedimientos de tratamiento de dolor neuropático de un modo que sea de acción rápida y duradera. El documento US2007/0196323 se refiere a formulaciones solidificantes adhesivas y procedimientos para el suministro dérmico de un fármaco para el tratamiento de dolor, alopecia, enfermedades cutáneas e infecciones. La formulación puede incluir un fármaco, un vehículo disolvente y un alcohol de polivinilo. El vehículo disolvente pues incluir un sistema de disolvente volátil que incluye agua y un disolvente de alcohol, por ejemplo, etanol, propanol y/o isopropanol. Dependiendo del tratamiento del fármaco puede incluir una anestesia local que tenga como se ilustra una relación de agua: PVA de 1,5 o 2,0. La patente también llevó a cabo ensayos de estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente y 40 ºC.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un gráfico de puntuaciones de dolor usando la escala numérica de clasificación para el dolor (NPRS) durante un periodo de 24 horas.
La FIG. 2 muestra un gráfico de intensidad de alodinia usando la escala numérica de clasificación para el dolor (NPRS) durante un periodo de 24 horas.

Descripción detallada

La invención está dirigida a una formulación anestésica local formadora de sólidos según la reivindicación 1 y su uso en anestesia local o su tratamiento en dolor neuropático según la reivindicación 9. En una realización de la presente invención, se usará la siguiente terminología.

Las formas singulares "un", "una", y "el", "la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un fármaco" incluye la referencia a uno o más de tales composiciones.

"Piel" está definida para incluir piel humana (intacta, enfermada, ulcerosa o lesionada), así como superficies mucosas que están normalmente al menos parcialmente expuestas al aire tal como labios, genitales y mucosa anal, así como mucosa nasal y oral.

El término "sustancialmente" tal como se usa en el presente documento está concebido para describir cantidades u otras medidas como un grado de plenitud. Por ejemplo, cuando se hace referencia a la evaporación de agua, "sustancialmente" significa un intervalo desde una mayoría del agua a toda el agua que se incluyó en la formulación inicial se ha evaporado. "Sustancialmente" cuando se refiere a una duración completa hace referencia a un período de tiempo que varía de casi la duración completa a la duración completa (o incluso más). El término "sustancialmente" cuando se refiere a una composición que está libre de disolventes menos volátiles que el agua indica que prácticamente no hay presente una cantidad de este tipo de disolventes, por ejemplo, el contenido de disolvente de este tipo varía desde solo cantidades ínfimas hasta la ausencia completa de disolventes no volátiles.

El término "formulación anestésica local formadora de sólidos" o "formulación formadora de sólidos" se refiere a una formulación que está en el estado de un semisólido y comprende una anestesia local, agua y un polímero antes de ser aplicada sobre una superficie de la piel. Después de aplicarse a una superficie de la piel como una fina capa (por ejemplo, 1 mm de espesor), la formulación anestésica local formadora de sólidos forma una capa de un sólido consistente después de que una suficiente concentración de agua se haya evaporado de la capa de formulación. Entre los ejemplos de formas semisólidas se incluye cremas, pomadas, pastas, lociones viscosas, geles y similares. Resulta destacable que las formulaciones formadoras de sólidos de la presente invención están libres de capas de respaldo y películas de respaldo y están formuladas para ser aplicadas directamente a una superficie de piel como un estado semisólido sin la necesidad de un sustrato de soporte separado (por ejemplo, capa de respaldo o película de respaldo) ambos antes de la aplicación y después de ser aplicados. La capacidad de la formulación en ser aplicada directamente a la piel sin una capa de respaldo, película de respaldo u otro sustrato de soporte mejora la capacidad de la formulación en adherirse mejor a regiones de la piel de un sujeto que no los lleve fácilmente a parches transdérmicos tradicionales (es decir, aquellos que incluyen capas de respaldo o películas de respaldo). Al mejorar la adhesión a tales superficies, las formulaciones formadoras de sólidos son más eficaces en el suministro de cantidades terapéuticamente eficaces de la anestesia local, proporcionando, de este modo, un alivio mejorado del

dolor neuropático.

Las oraciones "suficiente cantidad de agua" o "suficiente concentración de agua" se refiere a una cantidad o a una concentración de agua evaporada a partir de una capa aplicada de la formulación tal como transiciones de formulación de un semisólido a un sólido consistente.

"Sólido consistente" o más específicamente, un "sólido blando consistente" describe la capa solidificada de la formulación anestésica local formadora de sólidos después de que una suficiente concentración se agua se haya evaporado (suficiente para causar la solidificación). El sólido blando consistente permanece adherido a la piel y es capaz de mantener un buen contacto con la piel del sujeto por sustancialmente la duración completa de la aplicación deseada. Adicionalmente, un "sólido consistente", puede tener una resistencia cohesiva suficiente de modo que el sólido permanece intacto cuando se pela de la piel. En otras palabras, los sólidos blandos cohesivos no incluyen lociones y otros líquidos que permanece cohesivos como líquidos, sino más bien incluyen composiciones que permanecen al menos parcialmente cohesivas en el estado sólido. En una realización, el sólido coherente puede ser pelable de la piel.

El término "estado inicial" cuando se usa para describir una formulación anestésica local formadora de sólidos se refiere al estado de la formulación antes de ser aplicada a la superficie de la piel.

El término "dolor neuropático" se refiere a cualquier y a todos los tipos de dolor neuropático sea cual sea su causa. Ejemplos de fuentes específicas de dolor neuropático para los que los procedimientos de la presente invención pueden utilizarse incluyen neuropatías diabéticas y neuropatías causadas por virus. El tratamiento del dolor neuropático tal como se describe en el presente documento se refiere al alivio o eliminación del dolor neuropático asociado con una neuropatía.

El término "próximo" cuando se hace referencia a una ubicación sobre la superficie de la piel, en particular cuando se refiere a la ubicación de dolor neuropático, significa un área de la piel directamente sobre (en parte o completamente cubriendo) o inmediatamente adyacente al tejido a partir del cual el dolor neuropático está presente.

Como se usa en el presente documento, una pluralidad de fármacos, compuestos y/o disolventes pueden presentarse en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas pueden interpretarse como si cada miembro de la lista está individualmente identificado como un miembro separado y único. Por lo tanto, ningún miembro individual de tal lista debe interpretarse como el equivalente de facto de ningún otro miembro de la misma lista basado únicamente en su presentación en un grupo común sin indicaciones al contrario.

Concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en el presente documento en un intervalo de formato. Debe entenderse que tal intervalo de formato se usa únicamente por conveniencia y brevedad y, por lo tanto, debe interpretarse de forma flexible para incluir no solo los valores numéricos que se expresan explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o sub-intervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y sub-intervalo se haya expresado explícitamente. Como una ilustración, un intervalo numérico de "aproximadamente 0,01 a 2,0 mm" debe interpretarse para incluir no solo los valores expresados explícitamente de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 2,0 mm, sino que también incluye valores individuales y sub-intervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, se encuentra incluido en este intervalo numérico los valores individuales tales como 0,5, 0,7 y 1,5 mm y los sub-intervalos tales como de 0,5 a 1,7 mm, 0,7 a 1,5 mm y de 1,0 a 1,5 mm, etc. Además, tal interpretación debe aplicarse a pesar del alcance del intervalo o las características que se están describiendo. Adicionalmente, cabe destacar que todos los porcentajes están en peso, a menos que se especifique lo contrario.

Cuando se hace referencia a alcanzar un efecto, las oraciones tales como "en la mayoría de sujetos humanos", "en un sujeto humano", "en la mayoría de pacientes" y "en la mayoría de pacientes" significa alcanzar niveles clínicamente significantes de tal efecto en al menos el 70 % de un grupo de al menos 12 sujetos humanos o pacientes cuando se examinan a temperatura ambiente.

También cabe destacar que "anestesia local" puede usarse en formulaciones apropiadas para proporcional "anestesia" cutánea, que por definición médica significa evitar el dolor antes de que ocurra, tal como evitar un dolor causado por un pinchazo de jeringuilla. La presente divulgación, sin embargo, se refiere a procedimientos de uso de una formulación anestésica local para proporcionar "analgesia", que por definición médica significa reducir o eliminar un dolor existente, tal como dolor neuropático.

Con estos antecedentes en mente, se proporciona un procedimiento de tratamiento de dolor neuropático en un sujeto. El procedimiento incluye aplicar una capa de una formulación anestésica local formadora de sólidos a una superficie de la piel de un humano que experimenta dolor neuropático y mantener dicha formulación sobre dicha superficie de la piel durante un período de tiempo suficiente para permitir a la formulación que suministre transdérmicamente la anestesia local al sujeto y transiciones su estado inicial de semi-sólida a un sólido blando consistente después de la evaporación de una cantidad suficientes de agua a partir de la formulación. La formulación anestésica local formadora de sólidos en su estado inicial antes de ser aplicada sobre la superficie de la piel puede incluir un agente anestésico local, agua y un polímero, y puede además estar sustancialmente exenta de cualquier disolvente más volátil que el agua. La formulación anestésica local formadora de sólidos puede proporcionar un

alivio a dicho dolor neuropático en aproximadamente 45 después de su aplicación a la superficie de la piel.

La fuente o causa del dolor neuropático tratado por los procedimientos de la presente invención puede variar. Un ejemplo de dolor neuropático es un dolor asociado con herpes o culebrillas, que puede tratarse sgún las realizaciones de la presente divulgación. Otros ejemplos de fuentes de dolor neuropático incluyen dolor asociado con la diabetes, dolor asociado con neuralgia posherpética y dolor asociado con condiciones post-quirúrgicas/post-traumáticas.

Las formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos usadas en los procedimientos de la presente divulgación están en un estado semi-sólido inicial antes de ser aplicadas a la superficie de la piel. Ejemplos no limitantes de formulación semi-sólida incluyen cremas, pomadas, pastas, lociones y similares. Después de su aplicación, la formulación anestésica local formadora de sólidos de la presente divulgación forma una capa sólida consistente blanca después de la evaporación de una cantidad suficiente de agua. Por lo tanto, la formulación empieza como un semi-sólido y forma un sólido blando consistente durante un período relativamente corto de tiempo (típicamente 10-30 minutos). La formulación anestésica local formadora de sólidos puede suministrar la anestesia local a la piel empezando con la aplicación a la superficie de la piel y continuando hasta que sustancialmente toda el agua se haya evaporado de la formulación. Por lo tanto, el suministro del agente anestésico local continúa después de que la formación se transforme en una capa de sólido blando, puesto que típicamente aún existen cantidades significantes de agua en la capa de formulación cuando la formulación se solidifica. Después de la evaporación de sustancialmente todo el agua, el suministro de la anestesia local a menudo detiene o ralentiza significativamente para no tener ningún efecto terapéutico. Como tal, en una realización de la presente divulgación, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede incluir al menos aproximadamente un 15 % en peso de agua. En otra realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede incluir al menos aproximadamente un 22 % en peso de agua. En otra realización adicional, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede incluir al menos aproximadamente un 50 % en peso de agua.

La tasa de evaporación del agua a partir de la formulación puede variar dependiendo del entorno así como el espesor de la capa de la formulación anestésica local formadora de sólidos aplicada a la piel. En una realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede formar una capa sólida consistente blanda en aproximadamente 15 minutos cuando se aplica con un espesor de aproximadamente 0,5 mm. Si el espesor de la formulación aplicada es demasiado espeso, puede que la formulación tarde más en solidificarse, causando, de este modo, alguna inconveniencia al usuario. Si el espesor de la formulación anestésica local formadora de sólidos aplicada es demasiado fino, puede que la formulación no proporcione el efecto analgésico deseado porque el agua en la formulación puede evaporarse demasiado rápidamente. Por consiguiente, en una realización de la presente invención, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede aplicarse como una capa con un espesor de 0,1 a 3,0 milímetros. En otra realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede aplicarse como una capa con un espesor de 0,2 a 2,0 milímetros. En otra realización más, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede aplicarse como una capa con un espesor de 0,3 mm a 1,5 mm.

Una vez aplicada, las formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos de la presente divulgación pueden dejarse sobre la superficie de la piel, bien como un semisólido o como el sólido consistente blando, durante distintos períodos de tiempo. Para que la formulación anestésica local formadora de sólidos proporciona un alivio medible del dolor, es generalmente deseable que la formulación permanezca sobre la superficie de la piel del sujeto durante un período de al menos 20 minutos, preferentemente durante un período de al menos aproximadamente 60 minutos. En una realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos se formula para proporcionar un alivio o eliminación de dolor neuropático en aproximadamente 45 después de su aplicación a la superficie de la piel. Las frases "alivio de dolor neuropático", "alivio de dolor", "reducción de dolor neuropático clínicamente relevante" se usan indistintamente y se definen como una reducción promedio de 3 puntos o más con respecto el valor basal sobre una escala numérica de clasificación para el dolor de 11 puntos en comparación con placebo cuando se examina usando al menos 12 sujetos.

En general, las formulaciones usadas en los procedimientos de la presente invención se formulan para mantenerse sobre la superficie de la piel del sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas. En algunas realizaciones, la formulación puede dejarse sobre la piel por períodos que se extiendan más allá de las dos horas. En una realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede dejarse sobre la piel por un período de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 120 minutos, después de lo cual la formulación puede retirarse mediante lavado, pero típicamente pelando el sólido blando consistente de la piel. La duración del efecto analgésico depende en parte de la duración de tiempo que la formulación se haya dejado sobre la piel. En una realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede formularse para proporcionar un alivio de dolor durante al menos 6 horas después de un tiempo de aplicación de al menos 45 minutos.

Las formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos usadas en los procedimientos de la presente divulgación pueden incluir una variedad de anestesias locales conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes de anestesias locales incluyen tetracaína, lidocaína, prilocaína, ropivacaína, bupivacaína y mezclas de los mismos. En una realización, la concentración anestésica local total puede ser de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso de la formulación. En una realización específica, la formulación anestésica local

formadora de sólidos incluye tetracaína en cantidades de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso o en una realización, de aproximadamente el 6 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso de la formulación. En otra realización, la formulación anestésica local formadora de sólidos puede incluir lidocaína en cantidades de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso o en una realización, de aproximadamente el 6 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso de la formulación anestésica local. En una realización adicional, el agente anestésico local en la formulación anestésica local formadora de sólidos puede ser una mezcla eutéctica de una anestesia local de base múltiple, por ejemplo, lidocaína y tetracaína (cada una de aproximadamente el 4 % en peso al 10 % en peso, o de aproximadamente el 6 % en peso al aproximadamente 8 % en peso). Cabe destacar que todas las concentraciones de anestesia local que se hace referencia en la presente divulgación son concentraciones de peso antes de que la formulación se haya aplicado sobre una superficie de la piel. Después de que la formulación se haya aplicado sobre una superficie de la piel como una capa fina, el agua empieza a evaporarse y la concentración de la anestesia local empieza a aumentar. Cabe destacar adicionalmente que puede usarse cualquier anestesia local o puede usarse cualquier combinación de anestesias locales, siempre y cuando la(s) anestesia(s) local(es) fomenten la analgesia con respecto a un dolor neuropático existente. También cabe destacar que estas anestesias locales pueden estar presentes y a menudo son más eficaces, en su forma de base.

Los polímeros que pueden usarse en las formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación a alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, etilcelulosa, mezclas de los mismos y similares. El polímero o mezcla de polímeros ayudan en fomentar la formación del sólido blando consistente al evaporarse el agua y/u otros disolventes que puedan estar presentes en la formulación. Concentraciones de polímero típicas en las formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos de la presente invención varían de aproximadamente el 10 % al aproximadamente 40 % en peso. En una realización la concentración de polímero puede ser de aproximadamente el 12 % en peso al aproximadamente 30 % en peso.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones de la invención que son actualmente más conocidas. Sin embargo, debe entenderse que lo que sigue es solo ejemplar o ilustrativo de la aplicación de los principios de la presente invención. Pueden concebirse numerosas modificaciones y composiciones alternativas, procedimientos y sistemas por aquellos expertos en la técnica sin alejarse del espíritu y ámbito de la presente invención. Las reivindicaciones adjuntas están concebidas para cubrir tales modificaciones y disposiciones. Por lo tanto, mientras que la presente invención se ha descrito anteriormente en particular, los siguientes ejemplos proporcionan detalles adicionales en conexión con lo que actualmente se consideran las realizaciones más prácticas y preferentes de la invención.

Ejemplo 1 - Ejemplo de referencia *formulación anestésica local formadora de sólidos*

Como ejemplo de referencia se preparó una formulación anestésica local formadora de sólidos según la formulación composicional de la Tabla 1:

Tabla 1

Componente	**Porcentaje en peso (%p/p)**
Lidocaína, USP (base)	7
Tetracaína, USP (base)	7
Fosfato de calcio dibásico, Anhidro, USP	36
Alcohol de polivinilo, USP (Peso molecular 31.000-50.000)	12
Vaselina blanca, USP	10
Monopalmitato de sorbitán, NF (Span®40)	2
Metilparabeno, NF	0,05
Propilparabeno, NF	0,01
Agua potable, USP	Equilibrio

La formulación forma un sólido blando consistente después de su aplicación.

Ejemplo 2 - Ejemplo de referencia *formulación anestésica local formadora de sólidos*

Se preparó otra formulación anestésica local formadora de sólidos como ejemplo de referencia según la formulación composicional de la Tabla 2:

Tabla 2

Componente	**Porcentaje en peso (%p/p)**
Lidocaína, USP (base)	7
Tetracaína, USP (base)	7
Almidón de maíz	20
Alcohol de polivinilo, USP (Peso molecular 31.000-50.000)	19,77
Monopalmitato de sorbitán, NF (Span®40)	3,3
Metilparabeno, NF	0,08
Propilparabeno, NF	0,02
Agua potable, USP	Equilibrio

Ejemplo 3 - *Tratamiento de dolor neuropático causado por neuropatía posherpética*

La formulación del ejemplo 1 se examinó en 23 sujetos humanos que padecían neuropatía posherpética en un estudio doble ciego cruzado. Una capa de aproximadamente 1 milímetro de la formulación se aplicó a un área de la piel en la que el sujeto humano padecía el dolor. La formulación se solidificó en una capa sólida consistente blanda y se retiró pelándola después de 60 min. Las puntuaciones de dolor de cada uno de los sujetos se registraron con una escala de dolor visual análoga. La puntuación de dolor media en el brazo activo empezó a mostrar una significativamente mayor reducción que el brazo con placebo tan pronto como aproximadamente 30 minutos después de la aplicación de la formulación y la reducción fue aproximadamente 2 veces mayor para el brazo activo vs. el brazo con placebo. La reducción de puntuación de dolor de la formulación continuó después de retirar la formulación y permaneció más de 2 veces superior que el placebo durante más de 9 horas. Las puntuaciones de dolor se muestran en la FIG. 1. Los pacientes también experimentaron más reducción de alodinia con el brazo activo que con el brazo con placebo. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Este ejemplo indica que después de solo una hora de la aplicación de la formulación, se produjo una reducción de dolor y alodinia significantes y el efecto puede durar por más de 9 horas.

Ejemplo 4 - *Tratamiento de dolor neuropático causado por neuropatía posherpética*

Al aplicar la capa de formulación tal como se describe en el ejemplo 3 a 0,3 mm de espesor y dejándola sobre la piel durante aproximadamente 2 horas después de la aplicación, sustancialmente toda el agua presente en la formulación se evaporará y el suministro de la anestesia local se detiene sustancialmente, aunque el efecto analgésico continua.

Ejemplo 5 - *Análisis de viscosidad de las formulaciones*

Lo que sigue describe los procedimientos de análisis para medir la viscosidad de las formulaciones de la presente invención.

1. Las muestras que necesitar analizarse se retiran del refrigerador y se dejan equilibrarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora antes de manipularlas. Las muestras necesitan equilibrarse a temperatura de laboratorio antes de ser manipuladas.
2. Usando una báscula, se coloca el adaptador de muestra pequeño vacío (13R) sobre la báscula y se presiona el botón de tara. Una vez el adaptador se ha tarado, se rellena con material de muestra a aproximadamente 1/3 del peso total (aproximadamente 7 gramos). Se golpea el adaptador sobre una superficie dure durante varios segundos para retirar cualquier aire atrapad que pueda estar presente en el fondo. Se continúa llenando el adaptador de muestra 1/3 al tiempo con material de muestra adicional mientras que se golpea para retirar aire atrapado hasta que el peso de la muestra es de 20 a 21 gramos (máximo).
3. Usando una báscula centrífuga, se hace girar la muestra en el adaptador durante aproximadamente 30 segundos a alta velocidad (aproximadamente 4000 rpm) para retirar cualquier burbuja de aire adicional dentro de la muestra.
4. Después de centrifugar, se añade material de muestra adicional (aproximadamente 1 gramo) para obtener un peso de muestra final que sea de 21 a 22 gramos. Se registra el peso de la muestra (en gramos).
5. Se establece el controlador de temperatura en el viscómetro a 23 ± 2°C. Se equilibra la muestra en el

adaptador de muestra pequeño. Usando un termómetro, se inserta la sonda no más de 1 cm dentro del centro de la muestra, lejos de las paredes del adaptador.

6. La muestra ahora está preparada para ser analizada en el viscómetro. Se inserta el adaptador de muestra dentro del soporte del adaptador de muestra, se alinea la hendidura y se encaja. Se retira el soporte de respaldo que soporta el adaptador de muestra desenroscando la tuerca ubicada detrás del módulo de tuerca del eje de acoplamiento. Se alinea el enlace del eje de acoplamiento con la tuerca de acoplamiento del viscómetro y se gira el eje en el sentido de las agujas del reloj. Se reemplaza el soporte de respaldo, sumergiendo el eje en el medio del soporte de muestra al mismo tiempo. Evitar la alteración de la muestra lo máximo posible. Enroscar la tuerca manteniendo el adaptador de respaldo detrás del módulo de tuerca del eje de acoplamiento. El eje debe sumergirse en la muestra hasta la mitad de la escotadura del árbol para la medición de viscosidad. El no sumergir el eje hasta la mitad de la escotadura del árbol podría resultar en una lectura de viscosidad incorrecta.

7. Una vez el eje está firmemente en su posición, se presiona la tecla "ESTABLECER VELOCIDAD" una vez y se usan las flechas t o j para establecer la velocidad del eje a 4,0 rpm. Se presiona la tecla "ESTABLECER VELOCIDAD" de nuevo. Una vez la velocidad apropiada (4,0 rpm) y el eje (7) se muestran en la pantalla, se establece el temporizador cuenta atrás desde 2 minutos.

8. De forma simultánea, se inicia el temporizador y se presiona la tecla de "ENCENDIDO/APAGADO DEL MOTOR" para iniciar la medición de viscosidad. Se deja que la lectura se equilibre durante 2 minutos antes de registrar la lectura de viscosidad y el % de valor de par.

9. Si la lectura se encuentra fuera del intervalo del viscómetro (% lectura de par > 100.0 %), el cp y la lectura de par mostrarán EEEE. En ese momento, se apaga el motor, se cambia la velocidad la siguiente configuración más baja y se reinicia el temporizador por 2 minutos. Se enciende el motor y el temporizador simultáneamente y se deja que la lectura se equilibre durante 2 minutos antes de registrar los valores de par y de viscosidad. Si el par y la viscosidad se encuentran aún fuera del intervalo (EEEE) se continúa reduciendo gradualmente la velocidad y se ejecuta de nuevo la muestra hasta que los valores en % de T y viscosidad se encuentre en el intervalo.

10. Después de haya transcurrido un tiempo de equilibrio de 2 minutos, se registran los valores de par y de viscosidad en %. Se presiona la tecla del motor para apagar. En ese momento, se desbloquea y se retira cuidadosamente el adaptador de muestra del soporte del adaptador de muestra. Se retira el eje del viscómetro sosteniendo la tuerca de acoplamiento del viscómetro y girando el eje en el sentido contrario de las agujas del reloj.

11. Se retira el material de muestra en exceso del eje. La muestra restante en el adaptador de muestra puede colocarse en el recipiente de desechos.

Ejemplo 6

Según la invención como formulaciones reivindicadas 3, 5 y 6 son ejemplos de referencia. La viscosidad de la formulación repercute fundamentalmente en la dificultad de expulsar el producto del tubo y extender el producto sobre la piel. Viscosidades inferiores son más fáciles tanto de expulsar de sus recipientes como de aplicar sobre la piel, sin embargo, viscosidades excesivamente bajas pueden hacer que el producto no sea útil. En viscosidades demasiado bajas, la formulación puede gotear excesivamente fuera del tubo o escurrirse después de la aplicación a la piel.

Se han producido varias formulaciones con diferentes viscosidades y han demostrado unos intervalos de viscosidad diversos. Las siguientes formulaciones se produjeron y evaluaron para propiedades de desgaste. La formulación 1 con una viscosidad de ~28k centipoise fue fácil de aplicar y extender, pero era algo goteante. Las formulaciones 2 y 3 mostraron viscosidades ligeramente más altas junto con una tendencia a gotear disminuida. Las formulaciones 4 y 5 tenían todavía viscosidades más altas, pero aún eran fáciles de expulsarse del tubo y muy fáciles de extender en una capa plana. Las formulaciones con viscosidad más alta mostraron una menor tendencia a gotear. La formulación 6 con una viscosidad de ~828k fue notablemente más espesa y requirió más esfuerzo de dispensar y extender, pero aún era adecuada para su uso en algunas aplicaciones, pero sería menos deseable para superficies de piel muy sensibles, tales como superficies de piel que padecen alodinia.

Formulación	1	2	3	3A	3B	4	5	6
Viscosidad (centipoise)	28.460	47.800	67.800	79.500	122.500	370.500	454.500	828.500
Ingredientes								
Lidocaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Tetracaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Agua potable	54,27%	37,94%	51,87%	39,94%	35,94	35,94%	25,94%	25,94%
Fosfato de DiCalcio	-	24,00%	-	18,00%	27,00	27,00%	36,00%	36,00%
Alcohol de polivinilo	21,60%	12,00%	24,00%	14,00%	14,00	14,00%	12,00%	12,00%
Vaselina blanca	8,00%	10,00%	8,00%	10,00%	5,00%	5,00%	10,00%	10,00%
Span 40 (Monopalmitato de sorbitán)	2,00%	2,00%	2,00%	-	-	4,00%	2,00%	2,00%
Span 60 (Monoestearato de (sorbitán)	-	-	--	4,00%	4,00%			
Metilparabeno	0,10%	0,05%	0,10%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Propilparabeno	0,03%	0,01%	0,03%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

ES 2 648 053 T3

Ejemplo 7

Según la invención como formulaciones reivindicadas 7 y 9 a 11 son ejemplos de referencia. El contenido total de agua de la formulación es significativamente importante desde el punto de vista de estabilidad química y tiempo de secado. Se ha mostrado que en solución acuosa, la tetracaína se hidroliza a ácido 4-butilaminobenzoico (4-BABA) y 2-dimetilaminoetanol (DMAE). Por lo tanto, los productos de degradación en la formulación deben minimizarse para asegurar una potencia y pureza óptimas de la formulación. Estudios de diversas formulaciones (véase la tabla a continuación) han demostrado que los niveles de 4-BABA en la formulación tienen correlación con el contenido de agua total en la formulación. En este sentido es deseable mantener los niveles de 4-BABA por debajo del 3 % después de 24 meses de almacenamiento a 5 ºC (vida útil), por ejemplo, sería deseable asegurar que el contenido de agua total permanezca por debajo del ~50 %.

Formulación	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
Contenido de agua	29,54%	31,94%	42,82%	48,88%	51,87%
Nivel de 4-BABA después de 12 meses de almacenamiento a 5 ºC	0,75%	0,82%	1,09%	1,42%	1,50%
Nivel de 4-BABA proyectado después de 24 meses de almacenamiento a 5 ºC	1,50%	1,64%	2,18%	2,84%	3,00%
Ingredientes					
Lidocaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Tetracaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Agua potable	29,54%	31,94%	42,82%	48,88%	51,87%
Fosfato de DiCalcio	32,40%	30,00%	-	-	-
Alcohol de polivinilo	12,00%	12,00%	19,77%	27,00%	24,00%
Vaselina blanca	10,00%	10,00%	-	8,00%	8,00%
Span 40 (Monopalmitato de sorbitán)	2,00%	2,00%	3,30%	2,00%	2,00%
Metilparabeno	0,05%	0,05%	0,09%	0,10%	0,10%
Propilparabeno	0,01%	0,01%	0,02%	0,02%	0,03%
Almidón de maíz	-	-	20,00%	-	-
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

También cabe destacar que el contenido total de agua tiene un impacto directo sobre el tiempo de secado de la formulación. Puesto que la evaporación de agua causa que la formulación forme una capa solidificada, se espera que el contenido total de agua tendrá un impacto directo en el tiempo de secado. Se han estudiado varias formulaciones para evaluar el impacto del contenido de agua sobre el tiempo de secado y los resultados que se proporcionan a continuación indican que una formulación con un 30 % de agua estaba completamente seca al tacto en aproximadamente 10 minutos, mientras que formulaciones con un 40 % y un 54 % de agua requirieron aproximadamente 30 y 60 minutos, respectivamente, para estar secas al tacto. Seco al tacto significa que la superficie de la capa de la formulación está lo suficientemente solidificada de modo que un ligero toque por un dedo no retira ninguna formulación de la capa.

Formulación	**12**	**13**	**14**
Contenido de agua	31,94%	39,94%	54,27%
Tiempo de secado	Inferior a 10 minutos	Entre 10-30 minutos	Entre 30-60 minutos
Ingredientes			
Lidocaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%
Tetracaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%

(continuación)

Formulación	**12**	**13**	**14**
Agua potable	31,94%	39,94%	54,27%
Fosfato de DiCalcio	30,00%	18,00%	-
Alcohol de polivinilo	12,00%	14,00%	21,60%
Vaselina blanca	10,00%	10,00%	8,00%
Span 40 (Monopalmitato de sorbitán)	2,00%	-	2,00%
Span 60 (Monoestearato de sorbitán)	-	4,00%	--
Metilparabeno	0,05%	0,05%	0,10%
Formulación	12	13	14
Propilparabeno	0,01%	0,01%	0,03%
Total	100,00%	100,00%	100,00%

Ejemplo 8

Según la invención como formulaciones reivindicadas 15 y 16 son ejemplos de referencia. Puesto que las formulaciones en el presente documento pueden almacenarse en condiciones refrigeradas, el impacto de temperaturas muy frías, congeladas o de ciclos (congelado-descongelado) sobre las formulaciones pueden considerarse para mejorar la formulación. Los ciclos congelado-descongelado pueden causar que las moléculas de PVA en las formulaciones se reticulen, resultando en un aumento dramático en la viscosidad lo que puede hacer que la formulación sea difícil de extender sobre la piel. Se realizó una serie de estudios (congelado-descongelado) sobre varias formulaciones para evaluar el impacto de la exposición a múltiples ciclos "congelado-descongelado". Un ciclo congelado-descongelado se define como una exposición a condiciones de congelado (es decir, -20 ºC) durante 2-3 días seguido por la exposición a condiciones de descongelado (es decir, 25 ºC) durante 2-3 días. Una formulación más robusta mostrará un aumento inferior en la viscosidad después de su exposición a múltiples ciclos congelado-descongelado.

Se han desarrollado varias formulaciones y se han sometido a ciclos de congelado-descongelado. La viscosidad en el valor basal y después de cada ciclo congelado-descongelado se midió usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 5.

Los datos reunidos en las formulaciones a continuación indican que el agua respecto a la relación PVA tiene un impacto sobre la resistencia a exposiciones de congelado/descongelado. Las formulaciones que tenían una relación agua/PVA superior a 2,5 mostraron aumentos en la viscosidad menos pronunciados después de su exposición a múltiples ciclos de congelado/descongelado, tomo se muestra en la tabla a continuación.

Formulación	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Relación agua/PVA	2,16	2,46	2,57	2,85	3,16
Ingredientes					
Lidocaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Tetracaína (base)	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%
Agua potable	25,94%	29,54%	35,94%	39,94%	37,94%
Fosfato de DiCalcio	36,00%	32,40%	27,00%	18,00%	24,00%
Alcohol de polivinilo	12,00%	12,00%	14,00%	14,00%	12,00%
Vaselina blanca	10,00%	10,00%	5,00%	10,00%	10,00%
Span 40 (Monopalmitato de sorbitán)	2,00%	2,00%	-	-	2,00%

(continuación)

Formulación	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Span 60 (Monoestearato de sorbitán)	-	-	4,00%	4,00%	-
Metilparabeno	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Propilparabeno	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Viscosidad inicial	454.500	146.000	122.500	79.500	47.800
Resultados de viscosidad de congelado/descongelado					
1 ciclo	7.200.000	436.500	170.000	94.500	29.440
2 ciclos	>8.000.000	427.000	226.500	114.000	29.160
3 ciclos	>8.000.000	1.150.000	210.000	146.000	33.080
4 ciclos	>8.000.000	2.385.000	227.500	87.000	46.400
5 ciclos	>8.000.000	3.310.000	333.000	137.500	38.000
Múltiple aumento de viscosidad de congelado/descongelado					
1 ciclo	16	3	1	1	1
2 ciclos	>18	3	2	1	1
3 ciclos	>18	8	2	2	1
4 ciclos	>18	16	2	1	1
5 ciclos	>18	23	3	2	1

Ejemplo 9

Se fabricaron dos formulaciones anestésicas locales formadoras de sólidos y sus composiciones se enumeran en la siguiente tabla. Las formulaciones son idénticas excepto que la formulación 20 usó Span 40 (Monopalmitato de sorbitán) como agente emulsionante y la formulación 21 usó Span 60 (Monoestearato de (sorbitán). Después de aproximadamente tres meses, la formulación 20 mostró significativamente más separación de fase que la formulación 21.

Formulación	**20**	**21**
Ingredientes		
Lidocaína	7,00%	7,00%
Tetracaína	7,00%	7,00%
Agua potable	35,94%	35,94%
Fosfato de DiCalcio	27,00%	27,00%
Alcohol de polivinilo	14,00%	14,00%
Vaselina blanca	5,00%	5,00%
Span 40 (Monopalmitato de sorbitán)	4,00%	-
Span 60 (Monoestearato de (sorbitán)	-	4,00%

(continuación)

Formulación	**20**	**21**
Ingredientes		
Metilparabeno	0,05%	0,05%
Propilparabeno	0,01%	0,01%
Total	100,00%	100,00%
Viscosidad inicial	132.000	122.500
Relación agua/PVA	2,57	2,57

REIVINDICACIONES

1. Una formulación anestésica local formadora de sólidos que comprende:

una anestesia local que comprende lidocaína, tetracaína, prilocaína, ropivacaína o bupivacaína o mezclas de los mismos, en la que la cantidad total de la anestesia local es del 4 % en peso al 15 % en peso en base a la formulación total,
del 12 % en peso al 30 % en peso de alcohol de polivinilo y
agua **caracterizada porque** la relación de agua respecto a alcohol de polivinilo es superior a 2,5.

2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la anestesia local comprende lidocaína.

3. La formulación de la reivindicación 1, en la que la anestesia local comprende tetracaína.

4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la anestesia local comprende una mezcla eutéctica de forma de base de lidocaína y tetracaína.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la anestesia local está en forma de base.

6. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende:

7 % en peso de base de lidocaína,
7 % en peso de base de tetracaína,
35,94 % en peso de agua purificada,
27 % en peso de fosfato de dicalcio,
14 % en peso de alcohol de polivinilo,
5 % en peso de vaselina blanca,
4 % en peso de monoestearato de sorbitán (Span 60),
0,05 % en peso de metilparabeno y
0,01 % en peso de propilparabeno.

7. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende:

7 % en peso de base de lidocaína,
7 % en peso de base de tetracaína,
39,94 % en peso de agua purificada,
18 % en peso de fosfato de dicalcio,
14 % en peso de alcohol de polivinilo,
10 % en peso de vaselina blanca,
4 % en peso de monoestearato de sorbitán (Span 60),
0,05 % en peso de metilparabeno y 0,01 % en peso de propilparabeno.

8. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende:

7 % en peso de base de lidocaína,
7 % en peso de base de tetracaína,
37,94 % en peso de agua purificada,
24 % en peso de fosfato de dicalcio,
12 % en peso de alcohol de polivinilo,
10 % en peso de vaselina blanca,
2 % en peso de monopalmitato de sorbitán (Span 40),
0,05 % en peso de metilparabeno y 0,01 % en peso de propilparabeno.

9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en anestesia local o en el tratamiento de dolor neuropático.

10. La formulación para el uso de la reivindicación 9 en la que la formulación debe administrase a un sujeto humano como sigue:

se aplica una capa de la formulación a la superficie de la piel de un sujeto humano que padece dolor neuropático y se mantiene dicha capa de dicha formulación sobre dicha superficie de la piel durante al menos 20 minutos, de modo que dicha formulación suministra transdérmicamente la anestesia local al sujeto humano y forma una capa de sólido blando consistente después de la evaporación de una cantidad suficiente de agua a partir de la formulación,
en la que la formulación continúa suministrando el agente de anestesia local al sujeto humano y el suministro de la anestesia local se detiene o ralentiza significativamente, y en la que la formulación proporciona un alivo de dicho dolor neuropático en 45 minutos tras la aplicación a la superficie de la piel.

11. La formulación para el uso de la reivindicación 10, en la que la superficie de la piel está directamente sobre el sitio de dolor neuropático.

12. La formulación para el uso de la reivindicación 10, en la que la administración comprende adicionalmente la etapa de retirar la formulación mediante el pelado del sólido blando consistente de la piel después de aproximadamente 20 a 120 minutos después de su aplicación.

13. La formulación para el uso de la reivindicación 12, en la que la formulación está exenta de cualquier disolvente menos volátil que el agua.

14. La formulación para el uso de la reivindicación 10, en la que la formulación es adecuada para ser aplicada a dicha superficie de la piel como una capa con un espesor de 0,1 a 3,0 milímetros.

FIG. 1

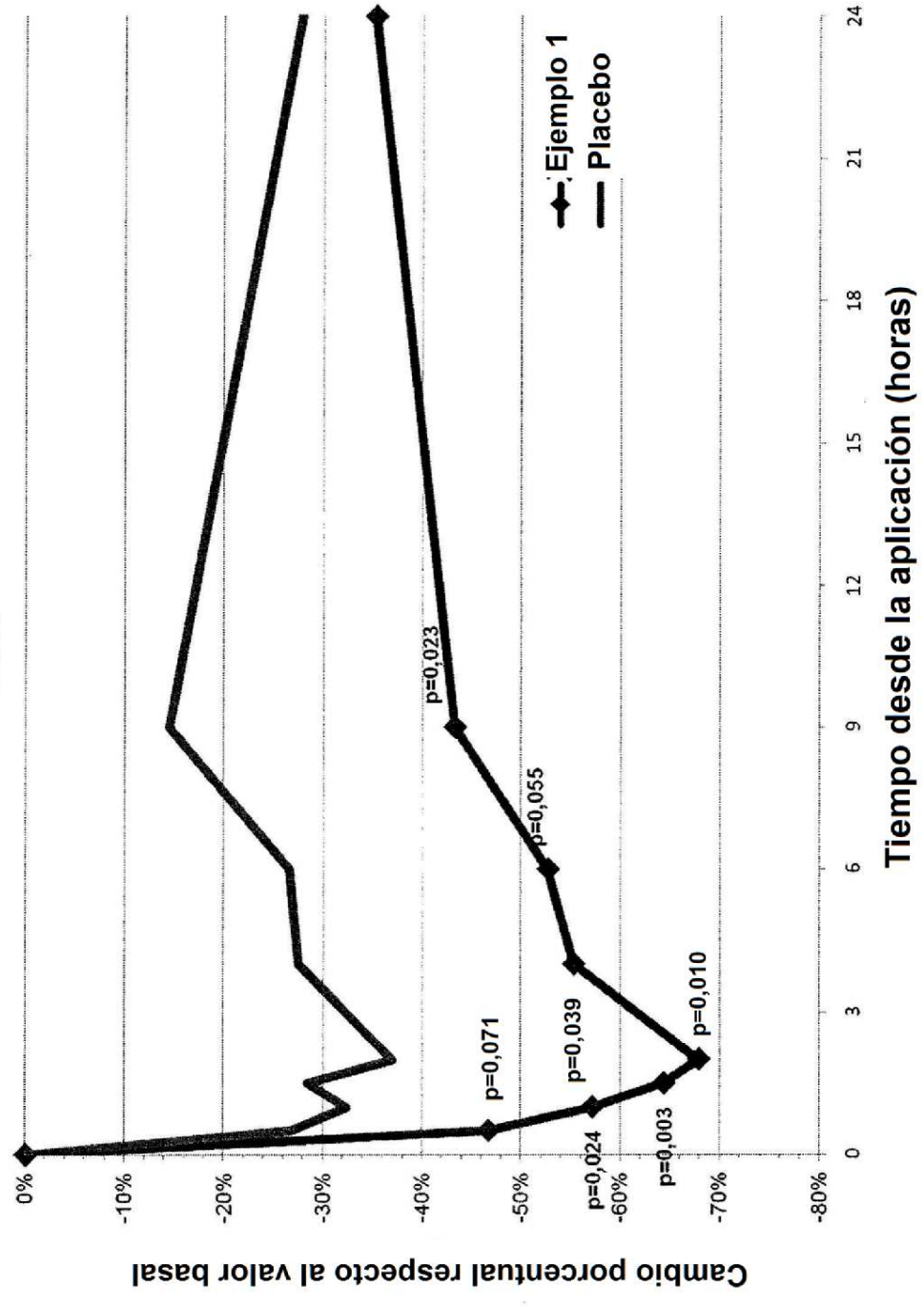
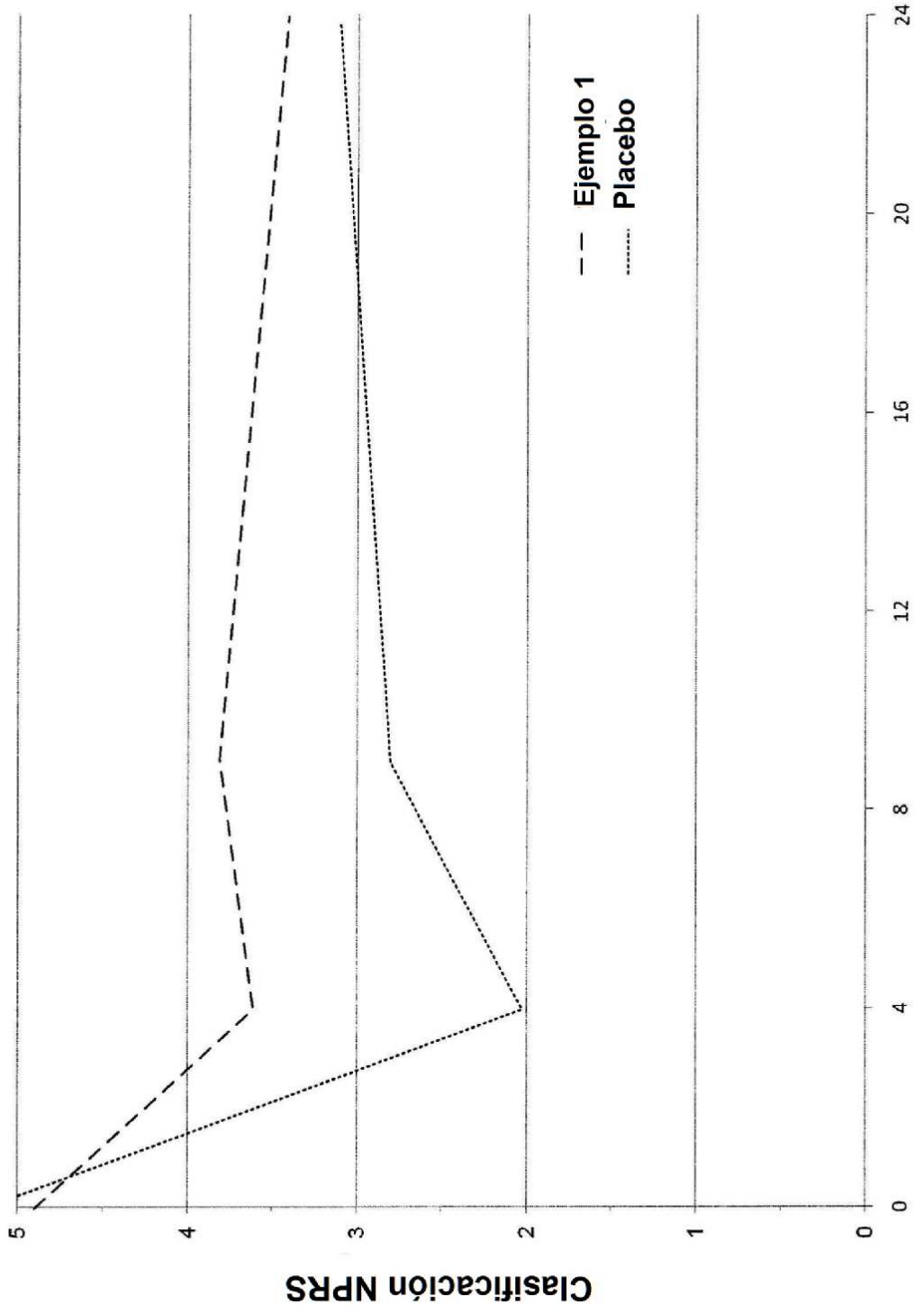

Cambio porcentual respecto al valor basal
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-50%
-60%
-70%
-80%
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Tiempo desde la aplicación (horas)
Ejemplo 1
Placebo
p=0,023
p=0,055
p=0,010
p=0,039
p=0,071
p=0,024
p=0,003

FIG. 2


Clasificación NPRS
5
4
3
2
1
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo desde la aplicación (horas)
Ejemplo 1
Placebo