(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 672 993**

(51) Int. CI.:

A61K 9/58 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2016 PCT/US2016/059141**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17075232**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2016 E 16791778 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3206672**

(54) Título: **Formulaciones de liberación sostenida de anestésicos locales**

(30) Prioridad:

27.10.2015 US 201562247159 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2018

(73) Titular/es:

EUPRAXIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
204-2590 Cadboro Bay Road
Victoria, British Columbia V8R 5J2, CA

(72) Inventor/es:

HELLIWELL, JAMES A.;
MALONE, AMANDA;
CHAPANIAN, RAFI y
LIGGINS, RICHARD

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Formulaciones de liberación sostenida de anestésicos locales

Antecedentes

Campo técnico

La presente descripción hace referencia a formulaciones de liberación sostenida de anestésicos locales y a métodos de utilización de los mismos para la gestión del dolor, en particular, del dolor postoperatorio.

Descripción de la técnica relacionada

El dolor postoperatorio está asociado con diversas complicaciones y puede ser prolongado. Los pacientes habitualmente experimentan dolor agudo inmediatamente después de la cirugía, y dolor de moderado a severo durante las primeras 24 horas después del alta. A partir de entonces, aunque el dolor disminuye con el tiempo, generalmente permanece lo suficientemente severo para interferir con las actividades diarias y la curación durante varios días después de la cirugía.

Convencionalmente, el dolor postoperatorio puede ser gestionado por agentes opioides. Los agentes opioides producen analgesia interactuando con los receptores opioides en el sistema nervioso central. Sin embargo, los opioides incluso en dosis bajas pueden producir efectos adversos significativos, tales como la depresión respiratoria, somnolencia y sedación.

A diferencia de los opioides, los anestésicos locales se unen directamente y de forma reversible a la parte intracelular de los canales de sodio situados en la membrana plasmática de las células nerviosas. La analgesia se produce debido a que la reducción del influjo de iones evita la propagación de impulsos a lo largo del nervio. El grado de bloqueo nervioso se rige por la frecuencia con la que los canales de sodio se abren y se exponen al fármaco. Habitualmente, cuanto más pequeñas, las fibras nerviosas que transmiten el dolor son más sensibles a los anestésicos locales que las fibras nerviosas más grandes que median el tacto y la presión.

En el periodo postoperatorio inmediato, puede lograrse una analgesia temporal por infiltración de un anestésico local en el sitio de la cirugía al cerrar, o por inyección del anestésico local en la fascia superficial del nervio apropiada o en la zona del entorno. Sin embargo, los anestésicos locales tienen actividad analgésica durante una duración mucho más corta que la duración del dolor postoperatorio. Por tanto, los pacientes pueden experimentar dolor irruptivo que necesita el uso de fuertes analgésicos parenterales tales como los opioides.

Extender la duración del analgésico local puede ser efectivo a la hora de gestionar el dolor postoperatorio a la vez que reduce o elimina la necesidad de opioides. Por ejemplo, una inyección de una dosis única de una formulación de liberación sostenida de bupivacaína (EXPAREL®) según consta logra un control del dolor postoperatorio de hasta 72 horas, aproximadamente 10 veces más tiempo que la duración de la acción de la bupivacaína convencional (7 horas o menos). En particular, el EXPAREL® proporciona la liberación sostenida de clorhidrato de bupivacaína desde un sistema de administración de fármacos liposomal multivesicular. El sistema de administración de fármacos liposomal (DepoFoam®) incluye partículas esféricas microscópicas compuestas de cientos de cámaras acuosas no concéntricas que encapsulan el fármaco. Cada cámara se encuentra separada de sus cámaras vecinas por una membrana bicapa lipídica. Una vez administrada, la estructura liposomal se erosiona progresivamente, lo que permite que el fármaco sea liberado durante un periodo de tiempo prolongado.

Sin embargo, debido a que las membranas formadas por bicapas lipídicas son dinámicas, pueden ser desestabilizadas por una multitud de factores incluyendo el pH, la temperatura, una elevada carga de fármaco y similar. Dicha desestabilización puede interrumpir los perfiles de liberación deseados causando fugas o una liberación rápida del fármaco encapsulado. Más aún, el sistema de administración liposomal se encuentra a menudo limitado en la elección de fármacos, ya que únicamente los fármacos solubles en agua son adecuados para ser encapsulados en las cámaras acuosas. B. Rabinow et al. (2015) Inflammation 38(1): 40-60, describe una micro-suspensión cristalina de ropivacaína para administración intraarticular. Por consiguiente, existe una necesidad médica de buscar sistemas de administración alternativos para lograr la liberación sostenida de anestésicos locales.

Breve compendio

Se describen en la presente memoria formulaciones farmacéuticas, formas de dosificación inyectables y método de utilización de las mismas para tratar o gestionar el dolor, en particular, dolor postoperatorio. De forma más específica, la presente descripción proporciona micropartículas, tal como se define en la reivindicación 1, donde cada partícula incluye un agente anestésico local cristalino completamente encapsulado en un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA). El recubrimiento de PVA permanece sustancialmente intacto durante el periodo de administración, mientras el agente anestésico local se libera por difusión a través del recubrimiento de PVA. La velocidad y duración de la liberación se controlan por la estructura del PVA (incluyendo el peso molecular, nivel de hidrólisis y cristalinidad), el proceso de curación del recubrimiento de PVA, y el grosor del recubrimiento de PVA, entre otros parámetros.

Por tanto, una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende: una pluralidad de micropartículas, donde cada micropartícula incluye: (1) uno o más cristales de un agente anestésico local; y (2) un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA) que encapsula completamente dicho uno o más cristales, en donde el recubrimiento de PVA está hidrolizado al menos al 85% y constituye el 1-30 % en peso de la micropartícula, y en donde dicho uno o más cristales del agente anestésico constituye el 70-99% en peso de la micropartícula y cada uno tiene al menos una dimensión en un intervalo de 35-500 µm.

En una realización adicional, el agente anestésico local es un fármaco de tipo aminoamida, en particular, ropivacaína.

En realizaciones adicionales, el fármaco de tipo aminoamida o ropivacaína se encuentra en forma de base libre.

En realizaciones adicionales, el agente anestésico local comprende más de un cristal unidos por un agente terapéuticamente inactivo.

En diversas realizaciones, el recubrimiento de PVA tiene un peso molecular (Mn) de 2-200 kDa y está hidrolizado al menos al 85%. En otras realizaciones, el recubrimiento de PVA tiene un peso molecular (Mn) de 140-190 kDa y está hidrolizado al menos al 99%.

En una realización específica, el recubrimiento de PVA es curado térmicamente y se reticula físicamente en condiciones tales como curado a 100-135°C durante 2-8 horas.

En otras realizaciones, el recubrimiento de PVA se reticula químicamente en presencia de un agente de reticulación.

En realizaciones más específicas, el recubrimiento de PVA comprende menos de 5% en peso del agente de reticulación.

De forma ventajosa, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria muestra una velocidad de disolución del agente anestésico local al menos 5 veces menor, o al menos 7 veces menor, o al menos 10 veces menor que la velocidad de disolución de un agente anestésico local no recubierto en el mismo medio de disolución.

Una realización adicional proporciona la composición según se ha descrito en la presente memoria para su uso en la gestión del dolor postoperatorio el sitio de la herida de un paciente en necesidad de la misma, que comprende ya sea administrando por infusión al sitio de la herida una cantidad terapéuticamente efectiva del agente anestésico local recubierto según se describe en la presente memoria o inyectando el agente anestésico local recubierto en una fascia superficial del nervio apropiada o en la zona del entorno.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Las siguientes figuras exponen realizaciones en las que números de referencia similares indican partes similares. Las realizaciones se ilustran a modo de ejemplo y no a modo de limitación en todas las figuras anexas en donde:

La Figura 1A muestra los comportamientos de disolución de la ropivacaína comercial de cristales más finos, y ropivacaína recristalizada de mayor tamaño.

La Figura 1B muestra la distribución del tamaño de partícula del polvo fino de ropivacaína comercial.

La Figura 1C muestra la distribución del tamaño de partícula de cristales recristalizados de ropivacaína tamizada.

La Figura 2 muestra la disolución intrínseca de la ropivacaína no recubierta en comparación con la ropivacaína recubierta con membrana de PVA.

La Figura 3 muestra la velocidad de difusión durante las primeras 5 horas para las membranas de PVA (146-186 kDa, hidrolizadas al 87%) a diversos grados de reticulación.

La Figura 4 muestra la velocidad de difusión durante las primeras 5 horas para las membranas de PVA (146-186 kDa, hidrolizadas al 99%) a diversos grados de reticulación.

La Figura 5 muestra la velocidad de difusión durante las primeras 5 horas para las membranas de PVA (20-220 kDa, hidrolizadas al 87%) a diversos grados de reticulación.

La Figura 6 muestra la velocidad de disolución de la ropivacaína de micropartículas recubiertas afectada por el contenido (p. ej., el grosor) del recubrimiento de PVA (curado térmicamente).

La Figura 7 muestra las imágenes de microscopio electrónico de barrido o SEM (por sus siglas en inglés) de partículas no recubiertas (A y B) y partículas recubiertas (C y D) por PVA.

Las Figuras 8A y 8B muestran que la disolución ralentizada de los cristales de ropivacaína recubierta fue proporcional a la cantidad del recubrimiento de PVA.

La Figura 9 muestra las curvas DSC del PVA comercial, membrana de PVA y membrana de PVA curada.

La Figura 10 muestra los espectros FTIR de la membrana de PVA (no curada) y la membrana de PVA curada térmicamente.

Descripción detallada

Se describen en la presente memoria unas composiciones farmacéuticas, formas de dosificación inyectables y un método de utilización de las mismas para el tratamiento o la gestión del dolor, en particular, dolor postoperatorio. De manera más específica, la presente descripción proporciona micropartículas inyectables, según se define en la reivindicación 1, donde cada partícula incluye un agente anestésico local cristalino completamente encapsulado en un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA). El recubrimiento de PVA permanece intacto durante el periodo de administración, mientras el anestésico local se libera por difusión a través del recubrimiento de PVA. La velocidad y la duración de la liberación se controlan por el proceso de curado del recubrimiento de PVA y el grosor del recubrimiento de PVA, entre otros parámetros.

Tal como se discute en mayor detalle en la presente memoria, las micropartículas inyectables se caracterizan por una elevada carga del fármaco, una distribución del tamaño reducida y un perfil de liberación regular, sostenida durante un determinado periodo dentro de un tejido blando (p. ej., el sitio de la herida después de la cirugía), o por vía subcutánea, o dentro de un compartimiento corporal o una fascia superficial del nervio o el área alrededor de una fascia superficial del nervio. En particular, para la gestión del dolor postoperatorio, la liberación regular puede tener lugar durante un periodo de 72 horas, o más preferiblemente de 96 horas.

El mecanismo de administración de liberación regular y sostenida se basa en la disolución. Sin pretender estar limitado por ningún mecanismo de acción específico, se ha observado que cuando el fármaco cristalino recubierto con membrana de PVA semipermeable se inyecta en el tejido, un fluido (agua) del tejido se difunde a través del recubrimiento polimérico y disuelve parcialmente el núcleo del fármaco cristalino. Como resultado, se forma una solución saturada del fármaco en el interior del recubrimiento polimérico, que permanece intacta a lo largo del periodo de liberación. Debido a que existen esencialmente condiciones de impregnación en el fluido en el que las micropartículas se inyectan y residen, se crea un gradiente de concentración que continuamente conduce el fármaco hacia el exterior de las micropartículas y hacia el interior del fluido que le rodea. Siempre que quede algo del núcleo del fármaco restante para mantener una solución saturada dentro de la cubierta polimérica, se obtiene una liberación regular del fármaco de las micropartículas recubiertas. El mecanismo de liberación se describe en PCT/US2014/031502, publicada como WO 2014/153541.

Micropartículas

Las micropartículas de la morfología del núcleo/cubierta descritas en la presente memoria son construidas para mostrar un perfil de liberación sostenida especialmente adecuado para la administración prolongada, altamente localizada de un agente anestésico local, en particular, un agente anestésico local de tipo aminoamida, que se encuentra en forma de cristales recubiertos con alcohol polivinílico (PVA).

De forma más específica, cada micropartícula cargada con fármaco incluye (1) uno o más cristales de un agente anestésico local; y (2) un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA) que encapsula completamente dicho uno o más cristales, en donde el recubrimiento de PVA está hidrolizado al menos al 85% y constituye el 1-30% en peso de la micropartícula, y en donde dicho uno o más cristales del agente anestésico local constituye el 70-99% en peso de la micropartícula y cada una tiene al menos una dimensión en un intervalo de 35-500 µm.

Agente anestésico local ("Fármaco")

Son adecuados dos clases de agentes anestésicos locales: anestésicos locales de tipo aminoamida y aminoéster.

Los agentes anestésicos locales de tipo aminoamida incluyen, sin limitación, ropivacaína, articaína, bupivacaína (levobupivacaína), dibucaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, y trimecaína. En una realización particularmente preferida el agente anestésico local es ropivacaína.

Los agentes anestésicos locales de tipo aminoéster incluyen, sin limitación, benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometicaína, dimetocaína (Larocaína), piperocaína, propoxicaína, procaína (Novocaína), proparacaína, y petracaína (Ametocaína).

Se observa que los cristales de mayor tamaño de un compuesto farmacéutico tienen una velocidad de disolución menor que la forma amorfa o los cristales finos del mismo fármaco, lo que da como resultado una vida media mayor de la disolución y una ráfaga inicial menor. Los cristales de mayor tamaño de los agentes anestésicos locales pueden prepararse por recristalización de polvos amorfos o cristales finos pequeños del fármaco (que son las formas comerciales habituales).

La Figura 1A muestra los comportamientos de disolución de la ropivacaína comercial según se recibe (en forma de polvos finos) y la ropivacaína recristalizada. Tal como se muestra, la velocidad de disolución de los cristales de

mayor tamaño de ropivacaína recristalizada se reduce aproximadamente 10 veces en comparación con la ropivacaína comercial.

La recristalización produce cristales de dimensiones grandes, lo que posibilita redimensionar los cristales del fármaco en dimensiones sustancialmente uniformes. Por ejemplo, los cristales finos de ropivacaína (en un intervalo de 100 µm o menor) pueden ser recristalizados (p. ej., por evaporación lenta) para producir cristales grandes con dimensiones en un intervalo de milímetros. Los cristales de mayor tamaño pueden ser redimensionados (reducidos en tamaño) y tamizados antes del recubrimiento. La Figura 1B muestra la distribución del tamaño de los polvos finos de ropivacaína comercial. En comparación, la Figura 1C muestra la distribución del tamaño de los cristales de ropivacaína recristalizada después de redimensionarlos y tamizarlos. Tal como se muestra, los cristales recristalizados no solamente son más grandes, pueden también tener una distribución del tamaño de partícula más reducida que el polvo fino comercial.

Los cristales del fármaco que son recristalizados, redimensionados y tamizados permiten un mejor control para proporcionar cristales del fármaco de tamaño o formas uniformes. En determinadas realizaciones, los cristales del fármaco tienen al menos dos dimensiones que son sustancialmente iguales en tamaños, proporcionando una relación de aspecto (es decir, longitud/diámetro) de 1.

El agente anestésico local comprende por tanto uno o más cristales del fármaco recristalizados que tienen al menos una dimensión (p.ej., la dimensión más larga) en el intervalo de 35-500 µm, y más habitualmente en el intervalo de 75-300 µm, o más habitualmente, en el intervalo de 50-200 µm. En diversas realizaciones, los cristales tienen al menos una dimensión en el intervalo de 35-200 µm, o 75-200 µm, o 100-300 µm, o 100-200 µm, o 200-300 µm, o 200-400 µm. Los cristales de mayor tamaño (p. ej., ≥ 200 µm) pueden ser recubiertos individualmente; mientras que uno o más cristales de menor tamaño pueden unirse en forma de agregados o agrupaciones de cristales antes del recubrimiento. Cuando se encuentran en forma de agregados, los cristales del fármaco pueden ser unidos o adheridos entre sí por un agente farmacéuticamente inactivo que se utiliza como un adhesivo.

En diversas realizaciones, al menos 90%, o al menos 95% o al menos 98%, o 100% de la totalidad del peso del fármaco cristalino es el agente anestésico local. La carga del fármaco, es decir, el contenido de agente anestésico local puro de todo el peso de la micropartícula, es a su vez aproximadamente el 70-99% en peso.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los agentes anestésicos locales de tipo aminoamida se encuentran habitualmente en forma de base libre, la cual tiene una solubilidad menor en un medio acuoso que su forma de sal (p. ej., sal HCl). La baja solubilidad (p. ej., menos de 1 mg/ml) permite una rápida formación de una solución saturada dentro del recubrimiento o cubierta de PVA. La tabla 1 muestra la solubilidad de ropivacaína en diversos medios acuosos que incluyen un tampón de PBS (pH 7,4), dodecilsulfato de sodio (SDS), o albúmina de suero bovino (BSA).

Tabla 1

Soluciones acuosas	Solubilidad de ropivacaína (µg/ml)
PBS	254 ± 13
PBS + 0,05% SDS	254 ± 14
PBS + 0,1% SDS	306 ± 18
PBS + 0,2% SDS	350 ± 12
PBS + 68 mg/ml BSA	792 ± 111

Debido a que el recubrimiento de PVA requiere curado a temperatura elevada (p. ej., aproximadamente 125ºC), los agentes anestésicos locales deberían ser termoestables, al menos a las temperaturas de curado. Por ejemplo, la ropivacaína (comercial o recristalizada) tiene un pico T_m de aproximadamente 148-149°C y se muestra regular por debajo de la temperatura de fusión.

Recubrimiento /Membrana de PVA

Uno o más cristales del agente anestésico local (p. ej., ropivacaína recristalizada) están recubiertas con alcohol polivinílico (PVA). El PVA es un polímero soluble en agua que forma películas fácilmente por encima de cierto peso molecular. El recubrimiento de PVA encapsula completamente los cristales.

El recubrimiento de PVA, también denominado membrana de PVA, es permeable al agua y permite la formación de una solución saturada del agente anestésico local encapsulado. El agente anestésico local disuelto a continuación se difunde hacia el exterior del recubrimiento de PVA de forma sostenida y regular hasta que la solución saturada ya no pueda mantenerse más (es decir, el agente anestésico local se agote). Para la gestión del dolor postoperatorio, el

periodo de liberación sostenida y regular dura habitualmente de 72 a 96 horas, o de 72 a 120 horas (3-5 días) después de la administración o tras la cirugía.

La permeabilidad del recubrimiento de PVA es determinada por múltiples factores, incluyendo el peso molecular, el grado de hidrólisis, el grado de cristalinidad, el grado de reticulación y el grosor del recubrimiento. Sin pretender estar sujetos a ninguna teoría, se cree que a medida que el PVA aumenta de volumen y se disuelve progresivamente en un medio líquido, la permeabilidad aumenta y tiene lugar la difusión del fármaco.

El PVA adecuado tiene un peso molecular (Mn) en el intervalo de 20-220 kDa, o más preferiblemente 140-190 kDa. En diversas realizaciones, el PVA tiene un peso molecular (Mn) en el intervalo de 146-187 kDa. En otras realizaciones, el PVA tiene un peso molecular (Mn) en el intervalo de 90-120 kDa.

Los polímeros de PVA comerciales se obtienen generalmente a partir de acetato de polivinilo por hidrólisis (es decir, convirtiendo el acetato a hidroxi). Por tanto, los polímeros de PVA se encuentran disponibles a diferentes grados de hidrólisis.

El grado de hidrólisis ejerce influye en la cristalinidad del recubrimiento de PVA debido a que los grupos hidroxilo pueden formar enlaces de hidrógeno entre cadenas de PVA, orientándolos de este modo de forma ordenada. Por tanto, un contenido más elevado de un grupo hidroxilo (es decir, un grado elevado de hidrólisis) se asocia habitualmente con un mayor grado de cristalinidad. Una mayor cristalinidad hace que la membrana de PVA se disuelva de forma más lenta, lo que da como resultado una difusión más lenta del fármaco encapsulado. Por tanto, tal como se utiliza en la presente memoria, el PVA está hidrolizado al menos al 85%, o al menos al 87%, o preferiblemente al menos al 98% o hidrolizado al menos al 99%.

Para lograr la permeabilidad deseada, el recubrimiento de PVA puede ser adicionalmente curado térmicamente (físicamente reticulado), reticulado químicamente o ambas cosas.

El grado de cristalinidad del recubrimiento de PVA puede ser controlado por curado térmico a una temperatura determinada durante un periodo de tiempo determinado, siempre que la temperatura de curado se encuentre por debajo de la temperatura de fusión del agente anestésico local cristalino. En diversas realizaciones, la temperatura adecuada de curado puede estar en un intervalo de 100-135°C durante 2-8 horas. En determinadas realizaciones, la temperatura de curado se encuentra en el intervalo de 120-135°C durante 4-8 horas. En una realización preferida, el recubrimiento de PVA se cura a 125°C durante 6 horas. Como resultado del curado térmico, las cadenas de PVA pueden ser reticuladas físicamente.

El grado de permeabilidad (disolubilidad) del recubrimiento de PVA puede también ser controlado por reticulación química entre grupos hidroxilo. El enlace covalente adicional dentro de la estructura polimérica impide la disociación de las cadenas poliméricas, de ese modo ralentizando o evitando la disolución del PVA. Entre los reticulantes adecuados se incluyen ácidos orgánicos polipróticos (es decir, ácidos que tienen dos o más grupos carboxílicos). En diversas realizaciones, el reticulante puede ser ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido glucónico y similares. En una realización preferida, el reticulante es ácido cítrico, que tiene tres grupos de ácido carboxílico. En diversas realizaciones, la reticulación tiene lugar incorporando un reticulante en la solución de PVA previamente al recubrimiento. Habitualmente, la cantidad de reticulante requerido depende del nivel de hidrólisis del PVA. Para PVA altamente hidrolizado (87% o superior) tal como se utiliza en la presente memoria, se emplea menos del 20%, o menos del 12%, o menos del 8% del reticulante.

El grado de cristalinidad puede medirse por entalpía de fusión. Un grado mayor de cristalinidad está asociado con una mayor entalpía de fusión y una temperatura de transición vítrea más elevada. La Tabla 2 muestra los efectos de los grados de hidrólisis, curado térmico y reticulación en la cristalinidad de las películas de PVA (todo los PVA tienen un Mn =146-186 kDa, datos obtenidos del primer ciclo de calentamiento).

Tabla 2

Grado de Hidrólisis	Curado	Ácido Cítrico (%)	Fusión (T_m)			Degradación (T_d)		
			Aparición (ºC)	Pico (ºC)	Entalpía (J/g)	Aparición (ºC)	Pico (ºC)	Entalpía (J/g)
99%	según se recibió	0	209,69	222,05	55,2	243,93	261,40	501

Tabla 2 (continuación)

Grado de Hidrólisis	Curado	Ácido Cítrico (%)	Fusión (T_m)			Degradación (T_d)		
			Inicio (ºC)	Pico (ºC)	Entalpía (J/g)	Inicio (ºC)	Pico (ºC)	Entalpía (J/g)
99%	125ºC/6h	0	215,09	223,63	48,43	228,86	259,18	228,86
99%		4	209,82	216,68	50,77	272,64	303,53	542,6
99%		8	183,00	200,24	47,45	271,79	302,8	451,6
99%		12	179,00	199,48	24,55	299,34	312,12	227,4
87%	según se recibió	0	176,42	189,52	25,45	Fuera de rango		
87%	125ºC/6h	4	161,1	174,95	13,05	269,76	309,24	134,9
87%		8	144,81	158,81	22,46	279,09	317,77	139,6
87%		12	142,83	160,09	24,43	283,04	318,32	70,94

Tal como se muestra, para PVA altamente hidrolizado (> 99%), la exposición a un reticulante no aumenta sino que podría reducir la cristalinidad. Se cree que la reticulación química por un reticulante tal como el ácido cítrico puede haber interrumpido el enlace de hidrógeno que se encuentra presente de forma natural en las cadenas de PVA altamente hidrolizadas, lo que da como resultado un grado reducido de cristalinidad.

El recubrimiento de PVA debería permanecer sustancialmente intacto durante el periodo de liberación sostenida, aunque el aumento de volumen (debido a la hidratación) o la menor/parcial disolución tendrá lugar probablemente de forma concurrente con la liberación del fármaco. El PVA es soluble al agua debido al elevado contenido de grupos hidroxilo. Sin embargo, el PVA altamente hidrolizado o el PVA reticulado presentan velocidades de disolución más lentas debido a su estructura sumamente ordenada o a los enlaces covalentes intrínsecos adicionales, respectivamente. Por tanto, mientras que los recubrimientos de PVA hidrolizados al 87% (a continuación del curado a 130ºC durante 6,5 horas) pueden disolverse en agua en un día, los recubrimientos de PVA hidrolizados al 87% expuestos a ácido cítrico al 6% y curados bajo condiciones similares permanecen intactos durante un periodo de hasta 158 días.

En comparación con la reticulación química, la reticulación física por calentamiento y curado puede resultar ventajosa. Formando puntos de reticulación física (p. ej., creando enlaces de hidrógeno adicionales) sin interrumpir los enlaces de hidrógeno alineados de forma natural en las cadenas de PVA altamente hidrolizadas, una membrana de PVA reticulada físicamente puede ser optimizada para proporcionar los grados deseados de reticulación y cristalinidad.

La Tabla 3 muestra el análisis de la DSC del PVA comercial, la membrana de PVA y la membrana de PVA tratada con calor (curada a 125°C durante 6 horas, datos obtenidos del segundo ciclo de calentamiento). Todos los PVA estaban hidrolizados al 99% con un peso molecular de 146-186 kDa. Tal como se muestra, la membrana de PVA curada fue reticulada físicamente con poca o ninguna pérdida de cristalinidad según queda evidenciado por únicamente ligeros cambios en sus puntos de fusión.

Tabla 3

	Transición vítrea (Tg, ºC)	Punto de fusión al inicio (ºC)	Pico del punto de fusión (Tm, ºC)	Entalpía de fusión (Δ, J/g)
PVA	76,80	218,09	225,68	51,26
Membrana de PVA	71,81	213,48	224,23	48,41
Membrana de PVA curada	74,41	212,57	222,20	47,71

Métodos de formación de micropartículas

Los métodos de formación de recubrimientos poliméricos sobre partículas son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, entre las técnicas estándar se incluyen técnicas de evaporación/extracción de disolvente, técnicas de secado en agua (véase, p. eje. la Patente de EE.UU. Nº 4,994,281), técnicas de separación de la fase orgánica (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. Nº 5,639,480), técnicas de secado por pulverización (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. Nº 5,651,990), técnicas por suspensión de aire, y técnicas de recubrimiento por inmersión.

Habitualmente, se prepara una solución de PVA en agua (1-15%) y se aplica como recubrimiento por pulverización sobre los cristales del fármaco, a continuación de la recristalización y el dimensionamiento. Uno o más cristales pueden encontrarse sustancialmente incluido en el interior de una membrana continua de PVA (aunque no se requiere una cobertura del 100%). Cuando se requiere la reticulación (p. ej., PVA hidrolizado a menos del 99%), el reticulante puede disolverse en la solución de PVA previamente al recubrimiento.

Las partículas recubiertas están sujetas a curado térmico a una temperatura de aproximadamente 100-135°C durante 2-8 horas.

El recubrimiento de PVA constituye habitualmente aproximadamente el 1-20%, más habitualmente, aproximadamente el 1-10% del peso total de la micropartícula. El contenido del PVA puede ser comprobado por cuantificación con RMN comparando determinadas áreas de pico seleccionadas (p. ej., 3,7-4,0 ppm) con una cantidad estandarizada de PVA.

En diversas realizaciones, el grosor del recubrimiento de PVA puede estar en el intervalo de 5-60 µm, o en el intervalo de 10-30 µm. El grosor puede medirse directamente en imágenes de SEM. Por ejemplo, para partículas de ropivacaína recubierta, se muestra que 10% de PVA (en peso) es de menos de 15 µm de grosor. El grosor del recubrimiento de PVA puede ser controlado por la concentración de la solución de PVA para recubrimiento y el número de recubrimientos. Los recubrimientos de mayor grosor dan como resultado unas difusiones más lentas.

Debido a que el recubrimiento de PVA es delgado en comparación con el fármaco cristalino encapsulado, las micropartículas formadas adquieren sustancialmente las formas y tamaños de los cristales encapsulados. Por tanto, en diversas realizaciones, las micropartículas (cuando se tiene en cuenta el grosor del recubrimiento) tienen al menos una dimensión (p. ej., la más larga) de 35-500 µm, o más habitualmente, 75-300 µm. En determinadas realizaciones, las partículas recubiertas tienen la misma relación de aspecto que los cristales del fármaco encapsulados. Las micropartículas de estos tamaños son lo suficientemente grandes para una carga útil grande del agente anestésico local, pero lo suficientemente pequeña para ser inyectada a través de una aguja.

Características de disolución *in vitro*

El perfil de liberación sostenida *in vivo* se puede correlacionar con las características de disolución *in vitro* de las micropartículas, que a su vez se determinan por, entre otros factores, la solubilidad de los agentes anestésicos locales, y la permeabilidad del recubrimiento de PVA.

Es importante reconocer que los modelos de disolución están diseñados para proporcionar una aproximación de la disolución en comparación con la liberación *in vivo*. El documento PCT/US2014/031502 muestra métodos para cuantificar las características de disolución *in vitro* en el contexto de un fármaco corticosteroide, dichos métodos que pueden también extenderse a cuantificar las características de disolución de las micropartículas descritas en la presente memoria.

Las características de disolución pueden medirse como el porcentaje de disolución a lo largo del tiempo, y representarse gráficamente como un perfil de disolución. Un perfil de disolución lineal tiene una velocidad de disolución constante, según se representa por el gradiente del perfil lineal. La velocidad de disolución constante está asociada con la liberación de orden cero, es decir, la velocidad de liberación es independiente de la cantidad de fármaco encapsulado en el recubrimiento de PVA. Además de proporcionar cuantitativamente la cantidad de disolución como una función del tiempo, la curvatura del perfil muestra cualitativamente el alcance de la ráfaga inicial. Por ejemplo, una subida brusca en la curvatura indica una liberación (en ráfaga) inicial más rápida cuando se compara con una subida más suave.

A menos que se especifique de otro modo, el sistema de disolución utilizado para medir la vida media de disolución de las micropartículas es el de la USP Tipo II (paletas). Es importante reconocer que los modelos de disolución están diseñados para proporcionar una aproximación de la disolución en comparación con una liberación *in vivo*. El documento PCT/US2014/031502 muestra métodos para cuantificar las características de disolución *in vitro* en el contexto de un fármaco corticosteroide, dichos métodos que pueden también extenderse a cuantificar las características de disolución de las micropartículas descritas en la presente memoria.

Un modelo de disolución habitual utilizado en la presente memoria es el aparato I de la USP. Un aparato habitual de poca capacidad tiene una cuba de 150 ml. Otros parámetros incluyen por ejemplo, 25-200 rpm, 37°C y SDS/PBS al 0,1%.

En comparación con el fármaco no recubierto, las partículas recubiertas ralentizan la velocidad de disolución del agente anestésico local. Las velocidades de disolución de los cristales del fármaco recubiertos se relacionan directamente con la permeabilidad del recubrimiento de PVA, lo que a su vez se determina por el grosor, peso molecular, grados de reticulación, grados de cristalinidad etc. de los recubrimientos de PVA. Por tanto, en determinadas realizaciones, las características de disolución del recubrimiento de los cristales del fármaco pueden definirse por la reducción de la velocidad de disolución de los cristales del fármaco recubiertos, en comparación con la velocidad de disolución de los mismos cristales del fármaco pero no recubierto, según se mide en el mismo medio de disolución. En diversas realizaciones, las micropartículas recubiertas muestran una velocidad de disolución reducida en al menos 10 veces en comparación con la velocidad de disolución de los cristales del fármaco no recubierto de las mismas dimensiones en el mismo medio de disolución. En otras realizaciones, la reducción en la velocidad de disolución puede ser de 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4 veces o 3 veces en comparación con los cristales del fármaco no recubierto.

La reducción en la velocidad de disolución puede ser modulada ajustando los grados de reticulación (física o química), grosor, cristalinidad de la membrana de PVA. La velocidad de disolución se puede crear para el periodo de liberación *in vivo*. En diversas realizaciones, las micropartículas recubiertas pueden realizar una liberación sostenida local de 3-5 días.

La Figura 2 muestra la disolución intrínseca de ropivacaína, que es mucho más rápida que la de ropivacaína recubierta con una membrana de PVA (Mn=20-200 kDa, hidrolizado al 87%, reticulado utilizando ácido cítrico al 12% y curado a 125°C durante 6 horas).

La Figura 6 (véase también el Ejemplo 7) muestra que, en comparación con la velocidad de disolución de los cristales de ropivacaína no recubiertos, los cristales de ropivacaína recubiertos tienen velocidades de disolución muy reducidas. Más específicamente, para PVA al 1% (hidrolizado al 99% y MW=146-187 kDa), la disminución en la velocidad de disolución es de aproximadamente 3.5 veces; mientras que para partículas con recubrimientos de mayor grosor (PVA al 9%), la disminución es de aproximadamente 6,5 veces.

Características de difusión *in vitro*

Cuando se administran las micropartículas recubiertas a un paciente, el agua del tejido circundante penetra a través de la membrana de PVA, formando una solución saturada del fármaco encapsulado dentro de la membrana. En una liberación de orden cero o pseudo-cero, el fármaco disuelto se difunde a través de la membrana de PVA de forma sostenida y regular.

El comportamiento de difusión del fármaco encapsulado in vivo puede predecirse en base al coeficiente de difusión medido en un sistema de difusión de celdas de Franz. En particular, el coeficiente de difusión (D) puede cuantificarse de acuerdo con la Ecuación 1:

$$D = \frac{L \times J}{\Delta C} \qquad \text{Ec. (1)}$$

donde:

D: Coeficiente de difusión (cm^2/s)

L: grosor de membrana (cm)

J: flujo: ($\mu g x cm^{-2} x s^{-1}$) = gradiente (µg/ml/h) X volumen (9,8 ml) ÷ (3600 s/h X A cm^2)

A: área de superficie de la celda de Franz (0,650 cm^2)

ΔC: gradiente de concentración de ropivacaína (µg/ml o $\mu g/cm^3$) = 339,98 µg/ml (concentración de fluido del receptor medida) - 0 µg/ml (concentración de donadores calculada)

La Tabla 4 resume la difusión a través de cuatro polímeros preparados como membranas que utilizan un intervalo de condiciones de curado (temperatura/tiempo), condiciones de reticulación (con varias cantidades de ácido cítrico). La Tabla 3 también compara los valores en términos de múltiplos de los cambios (disminuciones) en el coeficiente de difusión de ropivacaína, en relación al tampón sin membrana alguna.

Tabla 4

% Hidrólisis	PVA Mn. (kDa)	Parámetros de reticulación			Propiedades de película polimérica		Múltiplos disminución en D
		%	Temp. (ºC)	Tiempo (h)	Aumento de volumen (%)	D (cm^2/s)	
87	146-186	4	125	6	292	2.32E-07	21
87	146-186	12	125	6	122	2.90E-07	17
87	146-186	4	125	6	318	2.64E-07	19
87	146-186	12	125	6	162	3.85E-07	13
87	146-186	8	125	6	168	2.30E-07	22
87	146-186	8	125	6	167	2.93E-07	17
87	20-220	4	125	6	449	1.94E-07	26
87	20-220	4	125	6	509	2.23E-07	22
87	20-220	8	125	6	255	2.20E-07	23
87	20-220	8	125	6	230	3.01E-07	17
87	20-220	12	125	6	273	4.30E-07	12
87	20-220	12	125	6	285	5.43E-07	9
87	20-220	20	125	6	203	6.26E-07	8
87	20-220	20	125	6	233	3.64E-07	14
87	20-220	30	125	6	148	4.88E-07	10
87	20-220	30	125	6	139	2.82E-07	18
>99	90	8	125	6	183	1.68E-07	30
>99	90	8	125	6	186	1.99E-07	25
>99	90	12	125	6	235	3.59E-07	14
>99	90	12	125	6	245	3.41E-07	15
>99	90	20	125	6	137	2.38E-07	21
>99	90	20	125	6	134	2.01E-07	25
>99	146-186	0	125	6	59	9.09E-08	55
>99	146-186	0	125	6	41	9.21E-08	54
>99	146-186	0	129	3	81	1.47E-07	34
>99	146-186	0	140	6	87	1.33E-07	37
>99	146-186	0	140	6	56	1.19E-07	42
>99	146-186	4	125	6	135	2.40E-07	21
>99	146-186	4	125	6	129	2.15E-07	23
>99	146-186	4	140	6	106	1.97E-07	25
>99	146-186	4	140	6	113	1.44E-07	34
>99	146-186	8	125	6	142	2.02E-07	25
>99	146-186	8	125	6	178	1.91E-07	26
>99	146-186	12	125	6	94	2.41E-07	21
>99	146-186	12	125	6	105	2.18E-07	23

Tal como se muestra en la Tabla 4, las membranas de PVA de 146-186 kDa y con hidrólisis de >99% (después del curado térmico y reticulación física) tuvieron el mayor impacto en la difusión, causando una disminución de 50 veces en el coeficiente de difusión en comparación con la difusión de la ropivacaína en PBS ($4,97 \times 10^{-6}$).

Composiciones farmacéuticas

La presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de micropartículas cargadas con el fármaco, en donde cada micropartícula cargada con el fármaco incluye (1) uno o más cristales de un agente anestésico local; y (2) un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA) que encapsula

completamente dicho uno o más cristales, en donde el recubrimiento de PVA está hidrolizado al menos al 85% y constituye el 1-30% en peso de la micropartícula, y en donde dicho uno o más cristales del agente anestésico local es el 70-99% en peso de la micropartícula y cada una tiene al menos una dimensión en un rango de 35-500 µm.

En una realización adicional, la composición farmacéutica además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la pluralidad de micropartículas se suspende. Se prefiere que las micropartículas del agente terapéutico se mezclan con el vehículo inmediatamente antes de la inyección, así que no hay tiempo para que el agente anestésico local se disuelva en el vehículo y no hay ninguna, o sustancialmente ninguna ráfaga inicial previamente a la inyección.

Forma de dosificación unitaria

Una forma de dosificación unitaria es una composición farmacéutica (incluyendo todas las realizaciones según se ha descrito anteriormente) que tiene una cantidad predeterminada de micropartículas cargadas con el fármaco que, después de una única inyección, proporciona la liberación sostenida del agente anestésico local durante un periodo específico.

Para el dolor postoperatorio, la cantidad de micropartículas en una dosis unitaria depende de diversos factores incluyendo el sitio quirúrgico y el volumen requerido para cubrir o rellenar el área. En diversas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende 100-3000 mg del agente anestésico local. En otras realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende 500-2000 mg del agente terapéutico. Por ejemplo, en una cirugía de tejidos blandos (hemorroidectomía), podría administrarse aproximadamente 1600 mg del agente anestésico local constituido en un volumen de 3ml. En un modelo ortopédico (bunionectomía), podría administrarse una dosis de aproximadamente 600 mg en 8 ml. Otros factores incluyen el peso corporal y la edad del paciente, la severidad del dolor, o el riesgo de efectos secundarios potenciales considerando el estado de salud general de la persona a ser tratada.

De forma ventajosa, debido a que las micropartículas cargadas con el fármaco descritas en la presente memoria pueden realizar una liberación regular con poca ráfaga inicial, la carga inicial del fármaco en la forma de dosificación unitaria puede diseñarse racionalmente de acuerdo con el periodo de liberación sostenida. En diversas realizaciones, el periodo de liberación sostenida es de 72 horas a 96 horas.

En diversas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede ser una jeringuilla rellena previamente con la cantidad apropiada de las micropartículas. Inmediatamente antes de la infusión, puede cargarse un vehículo en la jeringuilla para reconstituir las micropartículas. De forma ventajosa, debido a la carencia de la ráfaga inicial, cualquier disolución del fármaco en el vehículo durante el tiempo de manipulación habitual en la preparación de una inyección es insignificante. En contraste, muchas formulaciones de liberación sostenida cargadas con el fármaco pueden saturar el vehículo durante el tiempo de manipulación debido a una ráfaga inicial.

Métodos de utilización y vías de administración

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación descritas en la presente memoria pueden ser utilizadas para su administración por vía subcutánea, bloqueo nervioso periférico, vía intratecal, epidural o intraperitoneal.

Las composiciones farmacéuticas son particularmente adecuadas para ser inyectadas en un compartimiento corporal para la liberación sostenida altamente localizada de un agente anestésico local. El compartimiento corporal contiene habitualmente tejido blando y/o fluido dentro de una envoltura o semi-envoltura. La inyección se dirige al tejido blando o al fluido, en el que se liberan las micropartículas cargadas con el fármaco. Cuando se necesita, la inyección puede ser guiada por un sistema de imagen tal como un dispositivo de ultrasonidos o de rayos X.

Una realización proporciona la composición descrita en la presente memoria para su uso en un método para reducir o gestionar el dolor, p. ej., debido al dolor de una cirugía, administrando una forma de dosificación inyectable al sitio de la herida en el cuerpo antes de su cierre. De forma ventajosa, la liberación es sumamente localizada dentro del tejido local o el medio fluido del sitio de la herida para asegurar un nivel terapéutico local de acción prolongada, mientras que se mantiene un nivel sistémico bajo o no detectable del fármaco.

En una realización adicional, antes de la infusión, el método incluye administrar un agente anestésico local de actuación rápida tal como la lidocaína o ropivacaína no recubierta, que puede ser administrado para proporcionar un alivio inmediato del dolor.

Otra realización proporciona la composición descrita en la presente memoria para su uso en un método para reducir o gestionar el dolor, p. ej., debido al dolor de una cirugía, administrando una forma de dosificación inyectable a una fascia superficial del nervio o en el área que rodea una fascia superficial del nervio. De forma ventajosa, la liberación es sumamente localizada en el nervio en particular para asegurar un nivel terapéutico local de acción prolongada, mientras que se mantiene un nivel sistémico bajo o no detectable del fármaco.

Ejemplos:

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Recristalización de ropivacaína

La ropivacaina comercial contenía una parte significativa de partículas finas (~ 50%). Se cree que la presencia de partículas muy pequeñas es responsable para la rápida disolución inicial de partículas de ropivacaína (Figura 1A). Para superar este problema, la ropivacaína fue recristalizada y redimensionada utilizando tamices estándar.

La ropivacaína fue recristalizada enfriando una solución caliente saturada de ropivacaína, preparada en metanol, 2-propanol o una mezcla de ambos a temperatura ambiente (enfriamiento natural). Los cristales se separaron por filtración al vacío. Se obtuvieron cristales grandes de hasta 2000 µm.

Un proceso de recristalización específico implicó la evaporación lenta de una solución de metanol sub-saturada de ropivacaína. De forma más específica, se disolvió 20g de ropivacaína en 165 ml de metanol a temperatura ambiente bajo agitación; y la solución se dejó evaporar lentamente durante 5-7 días. El proceso produjo cristales de ropivacaína grandes de varios milímetros de longitud.

Los cristales grandes fueron redimensionados por molienda húmeda utilizando un mortero y mano en una solución adecuada tal como 50/50 de metanol/agua, y se pasaron a través de un tamiz estándar haciendo entrar un chorro de una solución adecuada tal como metanol/agua en una relación 50:50. Se utilizaron tamices con un intervalo de tamaño de malla: 106, 212, 250 y 300 µm. La Figura 1C muestra la distribución del tamaño de partícula de cristales de ropivacaína formados después de la recristalización (evaporación lenta), molienda húmeda y tamizado húmedo.

La Tabla 5 resume los tamaños de partícula de los cristales de ropivacaína obtenidos a partir de diferentes procesos de recristalización (incluyendo diferentes sistemas de disolvente). Se presentan también cristales de ropivacaína comercial a modo de comparación.

Tabla 5

Disolvente de cristalización	Fracción de tamizado	Tamaño mediano (µm) d(50%)
Comercial	No tamizado	41,9
Metanol	250-300 µm	243,1
Metanol (evaporación lenta)	106-300 µm	193,0
Metanol/2-propanol	106-212	240,1
Comercial (tamizado)	>212 µm	369,0

Las partículas más grandes recristalizadas pueden tener cristales más pequeños/más finos adheridos a la superficie. Para retirar estos cristales más finos, las partículas recristalizadas se suspendieron en una solución de PVA, y se lavaron con agua. De forma alternativa, los cristales finos pueden ser retirados lavándolos con una mezcla de metanol y agua durante el proceso de tamizado húmedo.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Cuantificación de ropivacaína en solución

Un sistema UPLC de Waters equipado con un detector PDA (siglas en inglés para matriz de fotodiodos), se utilizó para aislar y cuantificar ropivacaína en soluciones tampón. La separación se realizó por cromatografía de fase inversa utilizando una columna Waters BEH C18 de dimensiones 2,1 x 50 mm y 1,7 µm de tamaño de partícula. Una fase móvil acuosa de acetato de amonio 10 mM ajustada a un pH 10 combinada con acetonitrilo se utilizó como gradiente para retener y eluir Ropivacaína. Se utilizó una longitud de onda de detección de 206 nm para una respuesta óptima.

El método se evaluó sobre un intervalo de 0,5 - 50 µg/ml de ropivacaína en agua y acetonitrilo (ACN) en una relación 50/50 y en SDS al 0,1% en PBS, utilizando volúmenes de inyección de 10 µl (bucle completo). El límite inferior de cuantificación fue 0,5 µg/ml tanto en sistemas de disolvente con una precisión asociada dentro del 2% de RSD (siglas en inglés para desviación estándar relativa), como una precisión media (porcentaje de desviación del valor teórico) del 1%. La curva de calibración mostraba cierta pérdida de linealidad (saturación) en el límite superior (50 µg/mL) pero un ajuste lineal con 1/x da como resultado una excelente exactitud y precisión en el intervalo inferior. Los experimentos actuales se realizan sobre un intervalo de 0,5 - 25 µg/ml para evitar los efectos de saturación.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Disolución de ropivacaína

Antes de evaluar la disolución intrínseca de ropivacaína, se evaluó la cinética de disolución de cristales en suspensión utilizando un aparato USP I ya sea con cubas de disolución grandes (1 l de capacidad, llenas hasta 500 ml) o pequeñas (150 ml). La velocidad de agitación fue de 50 rpm en el método con recipiente grande y 100 rpm en el método con recipiente pequeño y la temperatura fue de 37°C. El medio fue PBS con SDS al 0,1%. La ropivacaína comercial se disolvió rápidamente con más de 60% del material disuelto en 30 minutos. Una muestra de 17 mg que se disolvía en el recipiente grande, se estabilizó en 4 horas, aunque solo se tuvo en cuenta aproximadamente 80% de la ropivacaína añadida al experimento.

En contraste, la ropivacaína recristalizada a partir de metanol no mostró la misma fase rápida, mostrando en lugar de ello una disolución gradual durante las primeras 6 horas, representando el 60% del material. Se consideró aproximadamente 100-120% del compuesto en este ensayo. El análisis de regresión demuestra que la disolución en el aparato con recipiente pequeño fue esencialmente lineal después de una “fase rápida” de disolución en los primeros 30 minutos. Los valores de ordenada en el origen de la regresión son representativos de la magnitud de la “fase rápida”, que fue 25x mayor para la muestra comercial en comparación con la muestra recristalizada. Véase también la Figura 1A.

Ejemplo 4

Difusión de cristales de ropivacaína a través de membranas de PVA

La difusión de ropivacaína a través de membranas de PVA se midió utilizando un sistema de celdas de difusión de Franz. El sistema incluye una cámara donadora superior que contiene un fluido donador, que se sella con parafilm durante el experimento; y una cámara receptora inferior que contiene un fluido receptor (9,8 ml de PBS pH 7,3). El fluido donador se preparó en un único lote para su uso en todos los experimentos de difusión, y consistía en PBS pH 7,3. Se preparó por agitación de excedente de ropivacaína sólida en el medio durante 3 días, y se filtró para retirar los sólidos con un filtro de 0,22 µm. El contenido sometido a ensayo fue 339,98 µg/ml.

La velocidad de aparición de ropivacaína en el fluido receptor de las celdas de Franz (el gradiente de la concentración contra el gráfico del tiempo de los datos multiplicada por el volumen de la celda receptora, 9,8 ml), y el grosor de la membrana medido (después de la hidratación), se utilizaron para calcular el coeficiente de difusión de la ropivacaína a través de la membrana, utilizando la fórmula para la ley de Fick (Ecuación 1).

La concentración de ropivacaína en la cámara receptora (inferior) se midió en diferentes puntos de tiempo, y el coeficiente de difusión se determinó a partir de la ley de Fick de difusión. Las concentraciones medidas se convirtieron al transporte total del fármaco (µg) multiplicando el volumen del fluido receptor (9,8 ml para todos los experimentos). Las Figuras 3-5 muestran la velocidad de difusión para las primeras 5 horas para tres membranas de PVA a diversos grados de reticulación inducida por diversas cantidades de ácido cítrico. Todas las tres membranas de PVA mostraron una velocidad lineal de difusión de la ropivacaína. En particular, la Figura 3 muestra la velocidad de difusión para el PVA (146-186 kDa, hidrolizado al 87%). La Figura 4 muestra la velocidad de difusión para el PVA (146-186 kDa, hidrolizado al 99%). La Figura 5 muestra la velocidad de difusión para el PVA (20-220 kDa, hidrolizado al 87%).

Ejemplo 5

Recubrimiento de cristales de ropivacaína

Se recubrieron cristales por recubrimiento por pulverización preparando en primer lugar una solución de PVA, incluyendo si se necesitara, un agente de reticulación. Uno o más cristales de la ropivacaína recristalizada se recubrieron y se visualizaron por SEM para determinar que se había completado el recubrimiento. Los cristales de mayor tamaño pueden ser recubiertos individualmente; sin embargo, más de un cristal podría ser encapsulado en el interior del recubrimiento.

La Figura 7 muestra las imágenes de SEM de partículas no recubiertas (A y B) y partículas recubiertas (C y D) por PVA (90 kDa, hidrólisis al 99%) que contienen ácido cítrico al 8%, a continuación del tratamiento con calor a 125°C durante 6 horas. Tal como se muestra, el recubrimiento parecía completo (cualitativamente) con los cristales recubiertos con una aparición continua y estriada. El recubrimiento además aparecía ser más delgado y adaptable. No hubo distorsión de la forma del cristal subyacente (p. ej., los bordes y discontinuidades aparecían bien definidas a pesar del recubrimiento).

Ejemplo 6

Análisis de RMN para determinar el contenido de PVA

Se utilizó un análisis de RMN para determinar las cantidades de PVA en las micropartículas realizando una calibración con las muestras de cantidades conocidas de PVA. Se generó una curva estándar para cuantificar la

cantidad de PVA en una muestra que contiene PVA y ropivacaína identificando regiones no superpuestas de los espectros de RMN de protones de los dos componentes (se seleccionó el pico entre 3,7-4,0 ppm), y la integración del pico seleccionado en soluciones que contenían una cantidad estándar de PVA. El área de pico dependiente de la concentración proporcionó una relación lineal en un intervalo de 4-20% p/v de concentración de PVA en solución (R2 = 0,999).

Ejemplo 7

Análisis de disolución de micropartículas

La disolución de micropartículas se ralentizó después del recubrimiento de PVA, en comparación con cristales no recubiertos, y el efecto fue proporcional a la cantidad de recubrimiento de PVA.

La Figura 6 muestra la disolución de ropivacaína afectada por el contenido (p. ej., el grosor) del recubrimiento de PVA. Tal como se muestra, para el recubrimiento de PVA altamente hidrolizado (Mn=146-187 kDa, hidrólisis al 99%), un contenido de PVA mayor (9%) ralentiza notablemente la difusión de ropivacaína en comparación con las partículas de un contenido inferior de PVA o partículas no recubiertas. En particular, las partículas recubiertas con PVA al 9% mostraron una velocidad de disolución (%/h) que fue aproximadamente 7 veces más lenta que la de las partículas no recubiertas.

Tal como se muestra en la Figura 8A, todas las micropartículas mostraron una velocidad de disolución lineal durante al menos 6 horas. Las micropartículas recubiertas con PVA al 9% y sin reticulación presentaron una velocidad de disolución constante durante 29 horas. Se observó una reducción en 10 veces de la velocidad de disolución (gradientes del perfil de disolución lineal, véase también la Figura 8B), en comparación con los cristales no recubiertos y micropartículas recubiertas al 1%.

También se muestra en la Figura 8B, para PVA altamente hidrolizado (99%) en un contenido del 1%, una reticulación química suave (ácido cítrico al 4%) aparecido para causar una reducción en la velocidad de disolución en comparación con partículas recubiertas curadas térmicamente (ácido cítrico al 0%), lo que sugiere que los enlaces covalentes adicionales formados por los reticulantes redujeron la disociación de las cadenas poliméricas y la permeabilidad de la membrana. Sin embargo, un incremento en la reticulación química (ácido cítrico al 8%) generó un incremento en la velocidad de disolución, lo que sugiere que el aumento de la reticulación química podría haber bajado la cristalinidad de la membrana de PVA, que a su vez aumentó la permeabilidad de la membrana. La Figura 8B muestra que el PVA al 9% térmicamente curado o reticulación físicamente (0% ácido cítrico) al 9% PVA (una membrana más gruesa) presentó la velocidad más baja de la disolución.

Ejemplo 8

Reticulación física de la membrana de PVA

Las membranas de PVA curadas térmicamente fueron reticuladas físicamente sin ser químicamente alteradas. Las membranas de PVA (hidrolizada al 99%, MW=146-186 kDa) fueron curadas a 125 °C durante 6 horas.

La Figura 9 muestra las curvas DSC (obtenidas del segundo ciclo de calentamiento) de la membrana de PVA, la membrana de PVA curada y el PVA comercial. Tal como se muestra (véase también la Tabla 3), la membrana de PVA curada térmicamente, reticulada físicamente mostró una temperatura de transición vítrea, y punto de fusión similar a la membrana de PVA sin curar o PVA comercial.

La Figura 10 muestra el espectro FTIR de la membrana de PVA y de PVA curada. No se observó ninguna formación de nuevos grupos funcionales en el análisis de FTIR.

La ausencia de enlaces químicos recién formados en la membrana de PVA curada también fue confirmada por el espectro de RMN.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:

una pluralidad de micropartículas, incluyendo cada una:

(1) uno o más cristales de un agente anestésico local; y

(2) un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA) que encapsula completamente dicho uno o más cristales, en donde el recubrimiento de PVA está hidrolizado al menos al 85% y constituye el 1-30% en peso de la micropartícula, y en donde dicho uno o más cristales del agente anestésico local constituye el 70-99% en peso de la micropartícula y cada una tiene una dimensión en un intervalo de 35-500 µm.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento de PVA está hidrolizado al menos al 99%.

3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el recubrimiento de PVA se reticula.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el recubrimiento de PVA se cura térmicamente y se reticula físicamente.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación, 4 en donde el curado térmico tiene lugar a 100-135 °C durante 2-8 horas.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el recubrimiento de PVA se reticula químicamente en presencia de un reticulante.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde el recubrimiento de PVA comprende menos del 5% en peso del reticulante.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, en donde el reticulante es ácido cítrico.

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el recubrimiento de PVA tiene un peso molecular de 2-200 kDa, o preferiblemente 140-190 kDa.

10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agente anestésico local tiene una velocidad de disolución de al menos 5 veces, o 7 veces, o 10 veces más lenta que la del agente anestésico local cuando no está recubierto en un mismo medio de disolución.

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el agente anestésico local es un fármaco de tipo aminoamida.

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el agente anestésico local comprende más de un cristal enlazado por un agente terapéuticamente inactivo.

13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el agente anestésico local es ropivacaína.

14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en la gestión del dolor postoperatorio en un sitio de herida.

15. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en donde el agente anestésico local es liberado de forma sostenida durante 3-5 días tras la cirugía.

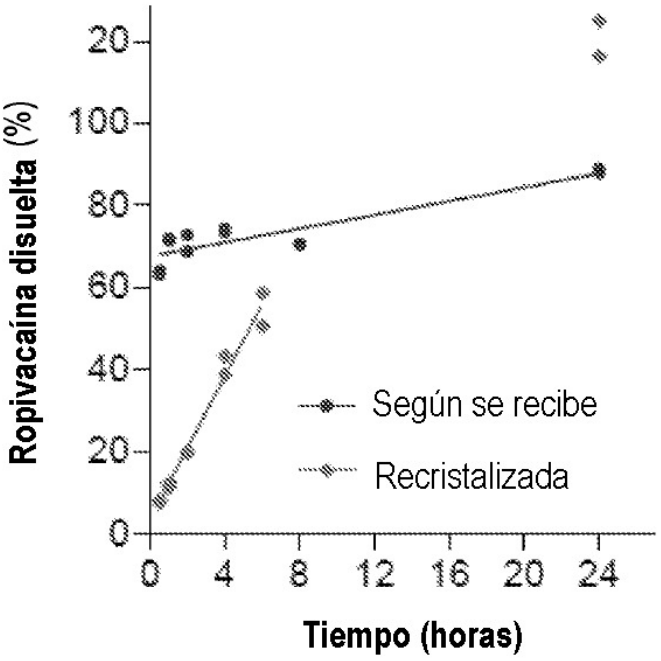
Ropivacaína disuelta (%)
20
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (horas)
Según se recibe
Recristalizada

FIG. 1A

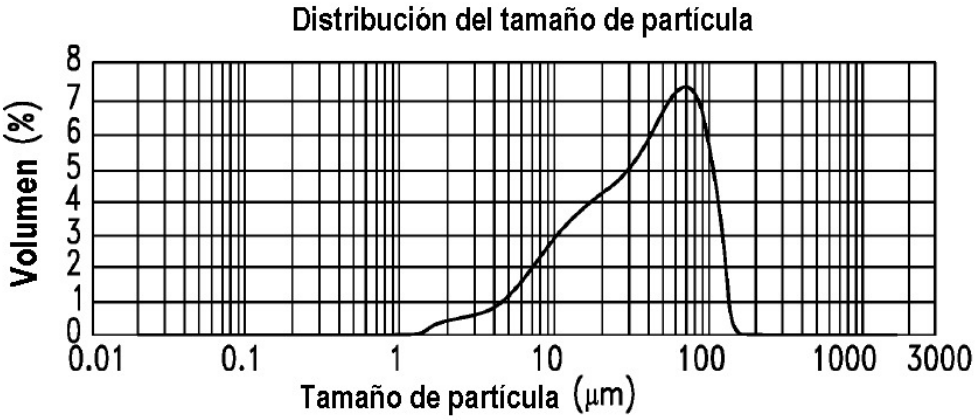
Distribución del tamaño de partícula
Volumen (%)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de partícula (μm)

FIG. 1B

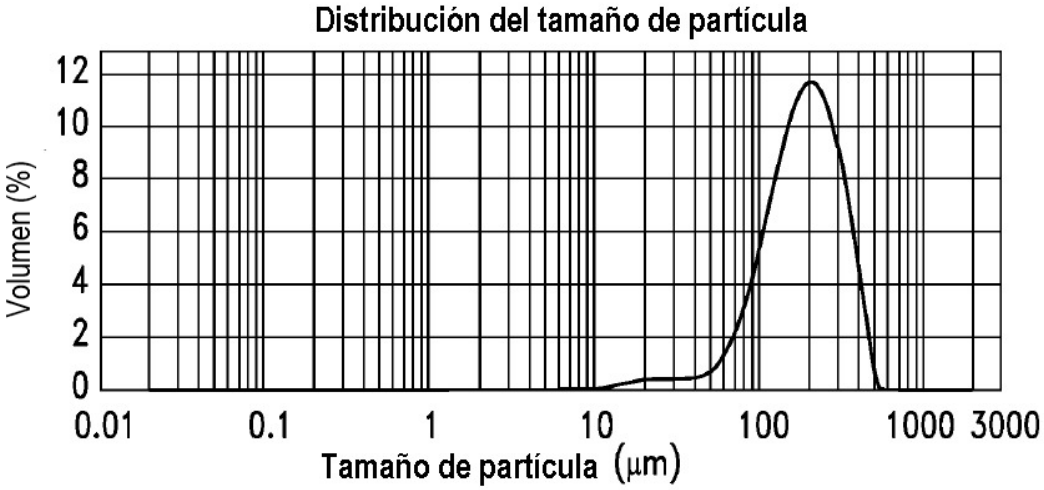
Distribución del tamaño de partícula
Volumen (%)
12
10
8
6
4
2
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de partícula (µm)

FIG. 1C

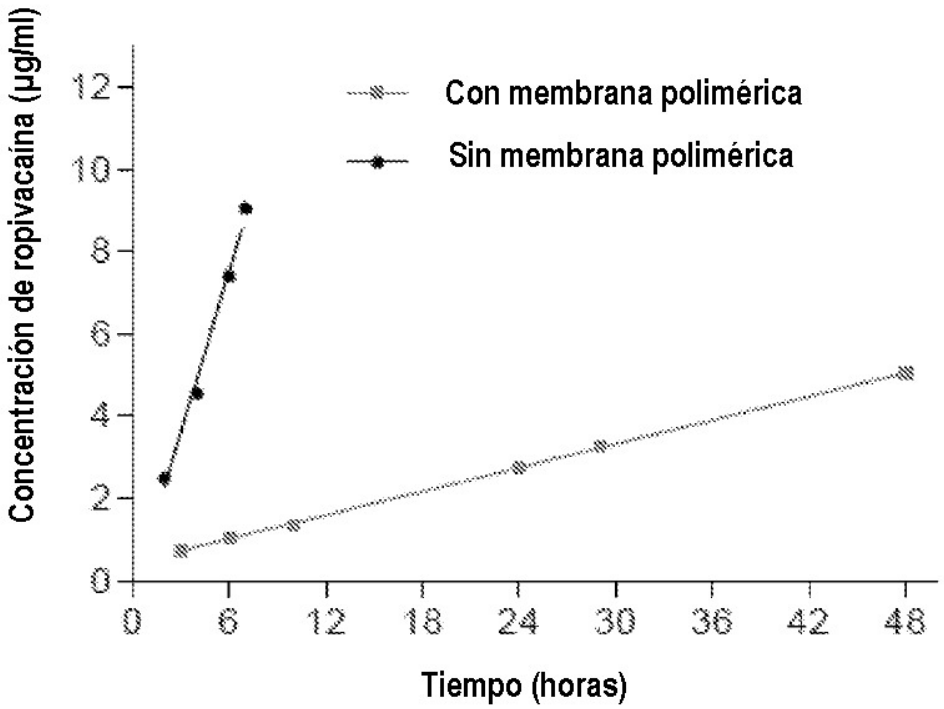
Concentración de ropivacaína (µg/ml)
12
10
8
6
4
2
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Tiempo (horas)
Con membrana polimérica
Sin membrana polimérica

FIG. 2

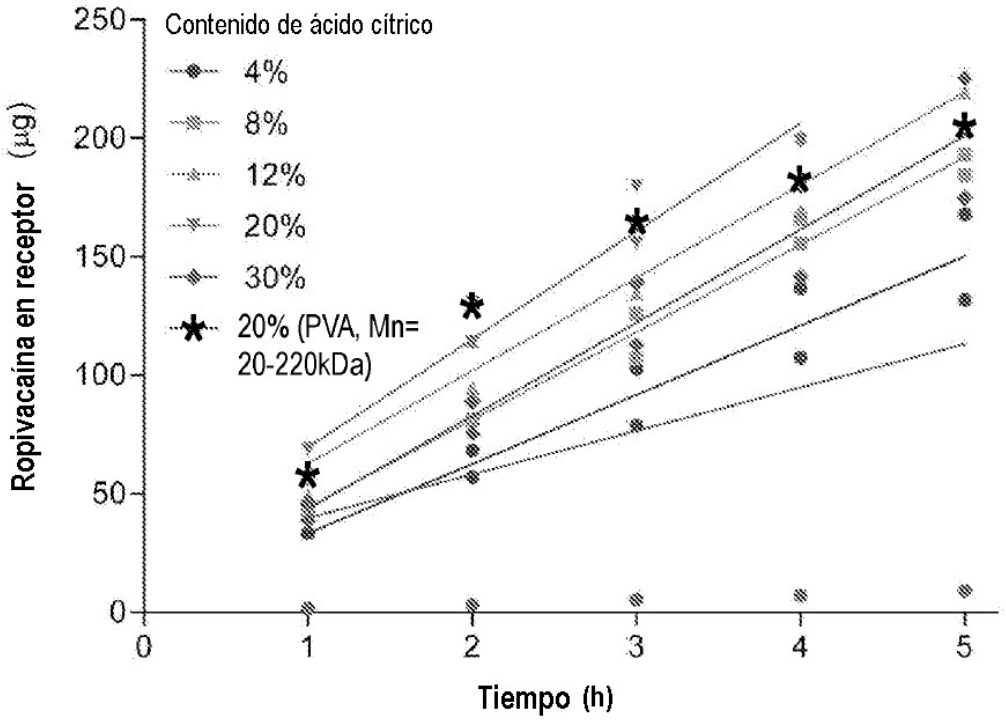
Contenido de ácido cítrico
4%
8%
12%
20%
30%
20% (PVA, Mn= 20-220kDa)
Ropivacaína en receptor (µg)
Tiempo (h)
0
50
100
150
200
250
0
1
2
3
4
5

FIG. 3

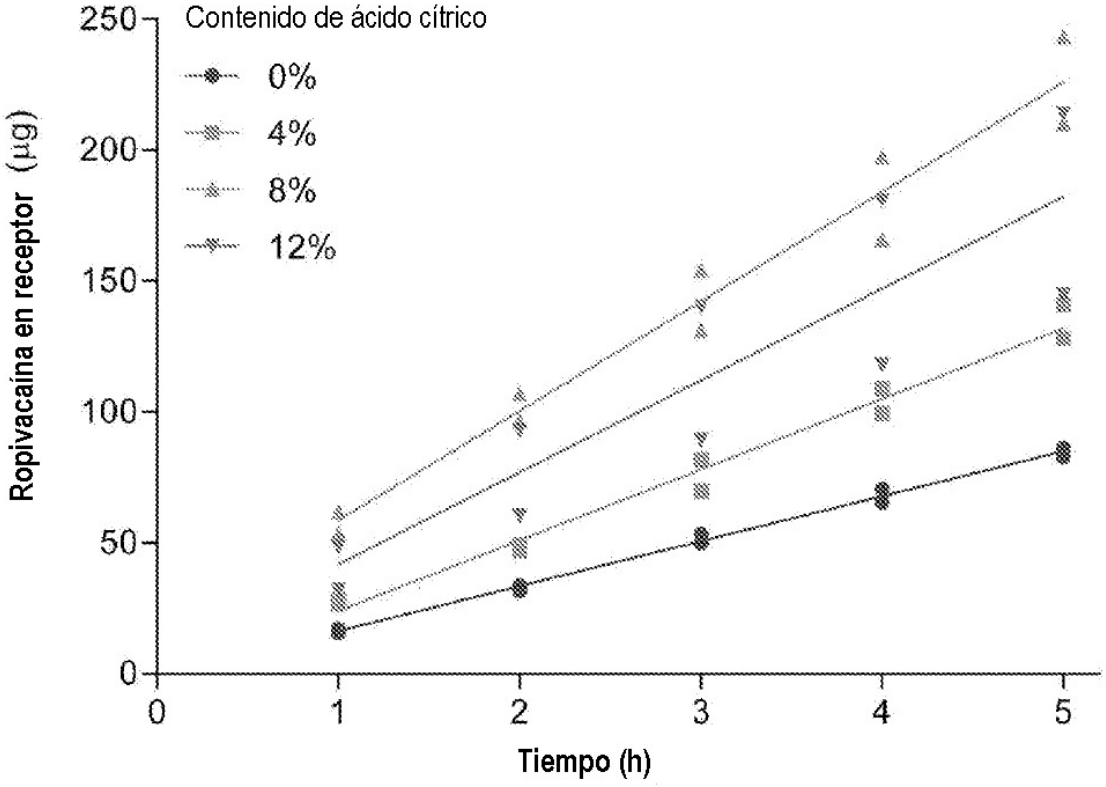
Contenido de ácido cítrico
0%
4%
8%
12%
Ropivacaína en receptor (µg)
Tiempo (h)
0
50
100
150
200
250
0
1
2
3
4
5

FIG. 4

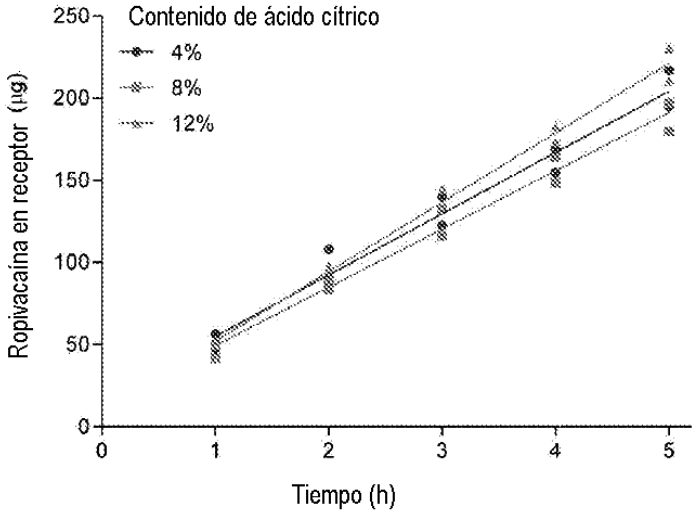
Contenido de ácido cítrico
4%
8%
12%
Ropivacaína en receptor (µg)
Tiempo (h)
0
50
100
150
200
250
0
1
2
3
4
5

FIG. 5

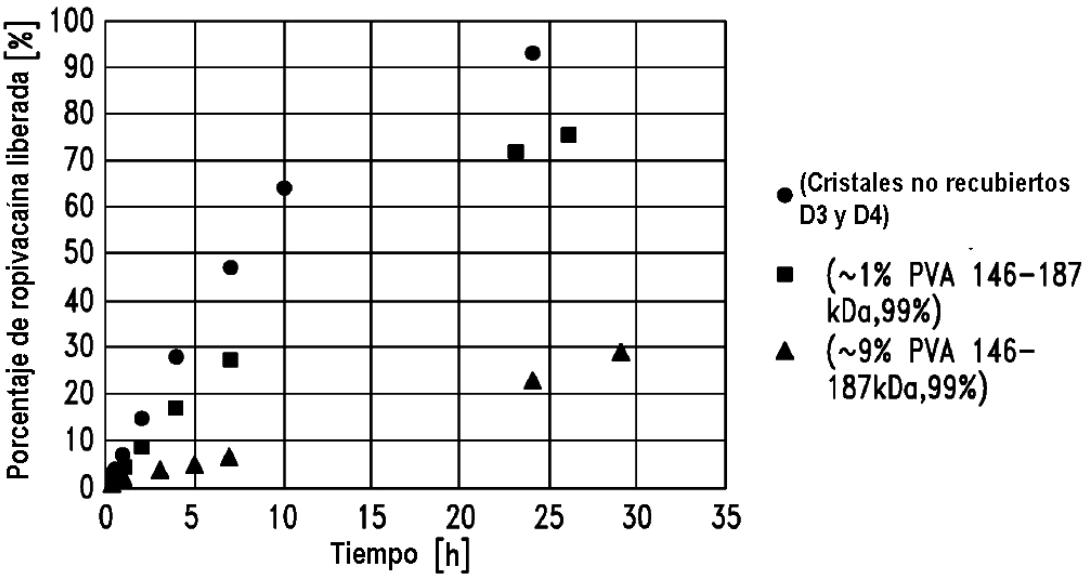
Porcentaje de ropivacaína liberada [%]
Tiempo [h]
(Cristales no recubiertos D3 y D4)
(~1% PVA 146-187 kDa,99%)
(~9% PVA 146-187kDa,99%)

FIG. 6

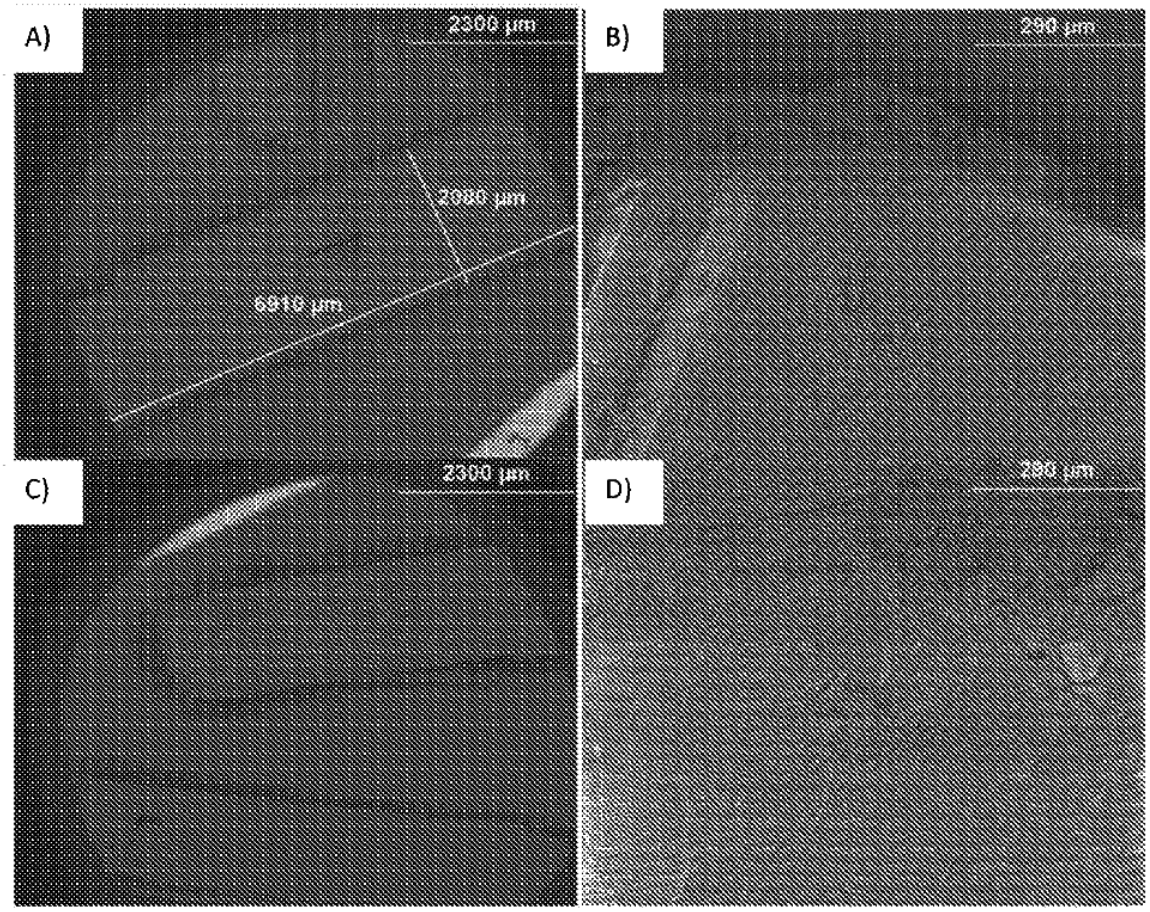

FIG. 7

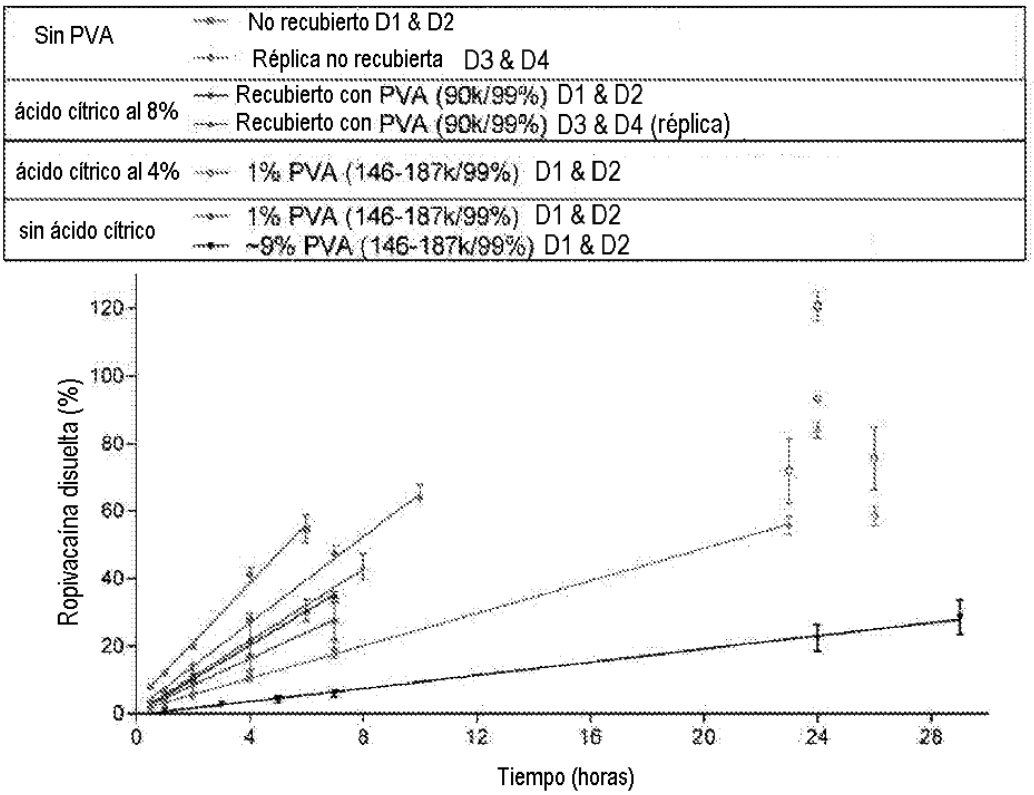
Sin PVA
No recubierto D1 & D2
Réplica no recubierta D3 & D4
ácido cítrico al 8%
Recubierto con PVA (90k/99%) D1 & D2
Recubierto con PVA (90k/99%) D3 & D4 (réplica)
ácido cítrico al 4%
1% PVA (146-187k/99%) D1 & D2
sin ácido cítrico
1% PVA (146-187k/99%) D1 & D2
~9% PVA (146-187k/99%) D1 & D2
Ropivacaína disuelta (%)
Tiempo (horas)
0
20
40
60
80
100
120
0
4
8
12
16
20
24
28

FIG. 8A

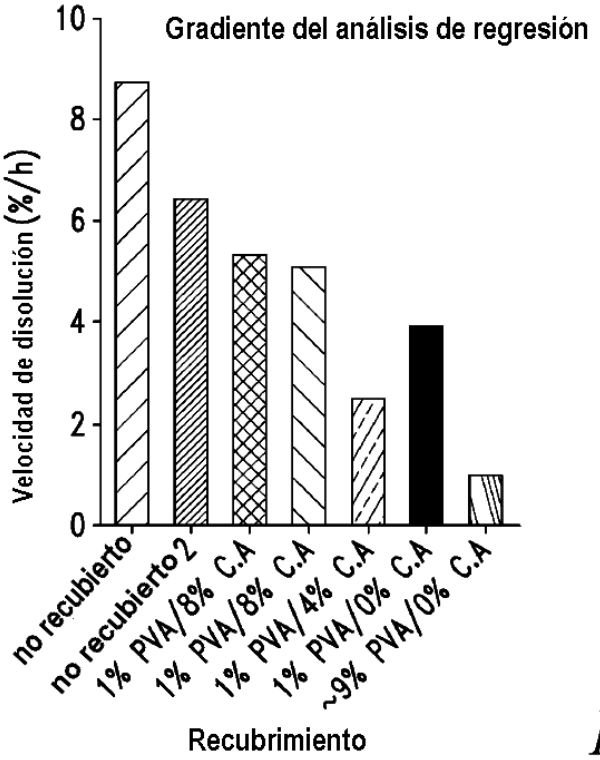
Gradiente del análisis de regresión
Velocidad de disolución (%/h)
0
2
4
6
8
10
no recubierto
no recubierto 2
1% PVA/8% C.A
1% PVA/8% C.A
1% PVA/4% C.A
1% PVA/0% C.A
~9% PVA/0% C.A
Recubrimiento

FIG. 8B

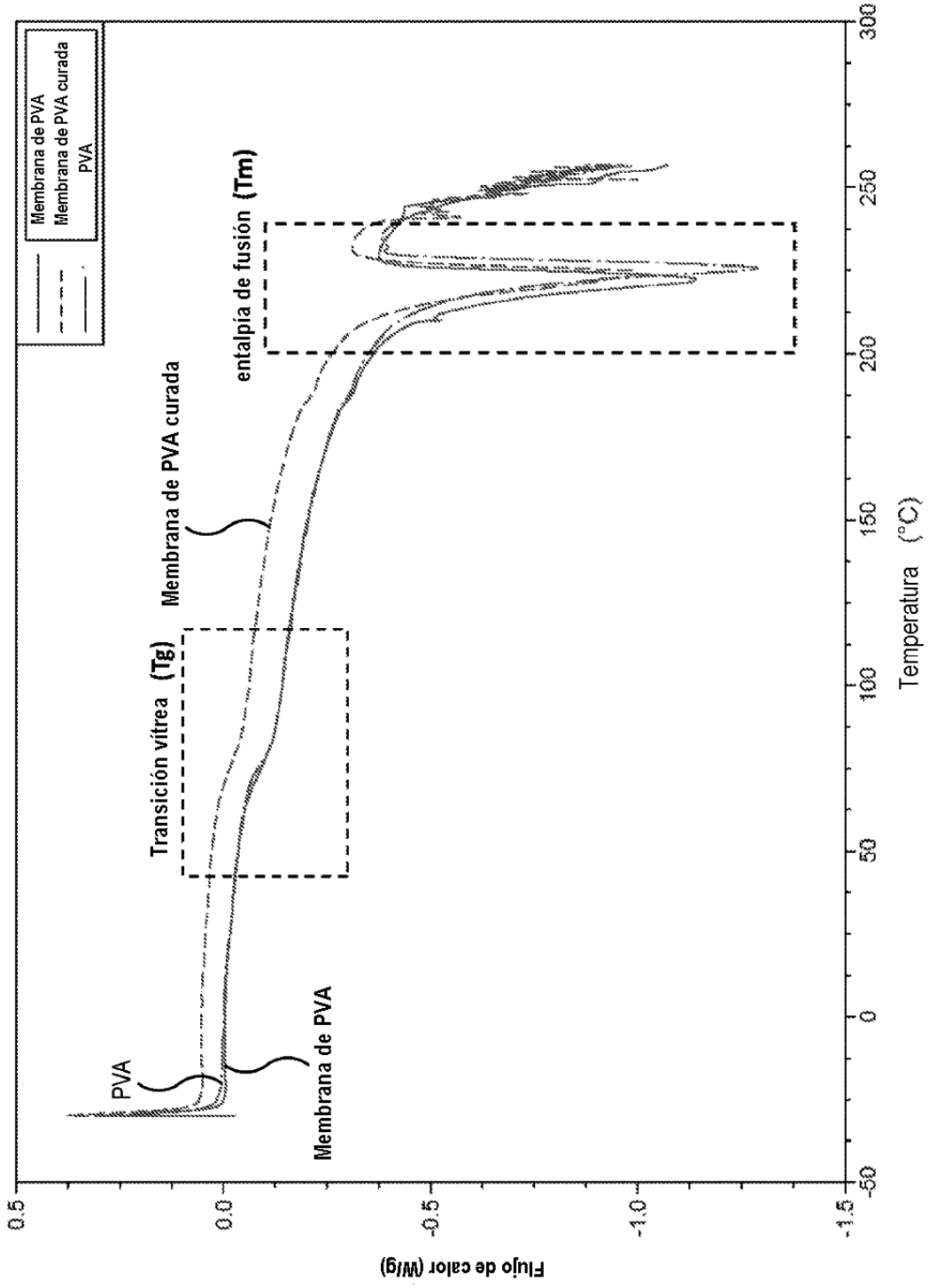
Membrana de PVA
Membrana de PVA curada
PVA
Transición vítrea (Tg)
Membrana de PVA curada
entalpía de fusión (Tm)
PVA
Membrana de PVA
Flujo de calor (W/g)
Temperatura (°C)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-50
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 9

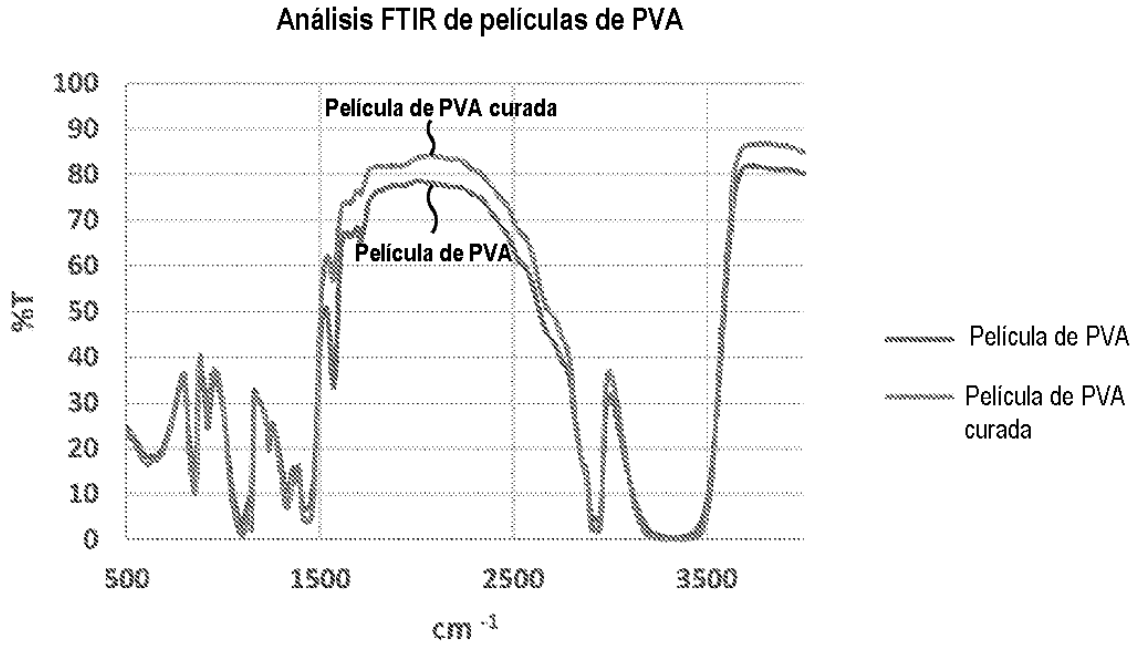
Análisis FTIR de películas de PVA
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%T
Película de PVA curada
Película de PVA
500
1500
2500
3500
cm -1
Película de PVA
Película de PVA curada

FIG. 10