

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 319**

51 Int. Cl.:

A61K 33/10 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014 PCT/US2014/016939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14127367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014 E 14751223 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2956148**

54 Título: **Composiciones y métodos para aliviar el dolor sin adormecimiento**

30 Prioridad:

18.02.2013 US 201361765847 P

15.03.2013 US 201361800415 P

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

26.11.2018

73 Titular/es:

ABRAHMSOHN, GLENN (100.0%)

795 Harbor Drive

Key Biscayne, FL 33149, US

72 Inventor/es:

ABRAHMSOHN, GLENN

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 691 319 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para aliviar el dolor sin adormecimiento

5 Antecedentes

Los agentes anestésicos son agentes farmacológicamente activos que bloquea la conducción nerviosa cuando se aplican en cantidades terapéuticamente eficaces, dando como resultado la falta de sensación en la parte afectada del cuerpo, incluyendo la falta de sensaciones de temperatura, tacto, y/o dolor. Los anestésicos se pueden aplicar mediante inyección, o en forma de pomadas, jaleas, pastas, soluciones tópicas, suspensiones, u otras formas.

Como se reconoce en las técnicas médica y farmacéutica, los anestésicos se dividen por lo general las categorías de anestésicos "generales" y "locales", donde los anestésicos "locales" se pueden subdividir además en anestésicos "locales" y "regionales". Para los fines de la presente invención, el término "anestésico" o la expresión "anestésico local" se refieren a un anestésico local o regional, que se distingue de un anestésico "general".

Los anestésicos han formado uno de los componentes principales en el avance de la medicina y la odontología. Numerosos procedimientos médicos y dentales serían imposibles o muy poco agradables para los pacientes si no estuvieran disponibles los anestésicos como agente de adormecimiento, reduciendo significativamente, si no eliminando, el dolor resultante de los procedimientos médicos invasivos. Una lesión o enfermedad también puede causar dolor prolongado o crónico, en la que también puede ser útil la administración de anestésicos.

Como se entiende convencionalmente, un agente anestésico puede inhibir el dolor mediante el bloqueo del nervio o el impulso nervioso; por lo tanto, el paciente no solo no siente ningún "dolor", sino que experimenta un efecto de adormecimiento, no teniendo ninguna otra sensación, tal como sensación de tacto o temperatura, en el sitio o región de la administración. Por lo tanto, los agentes anestésicos locales o regionales en uso convencional proporcionan inhibición concomitante de temperatura, tacto, presión, y dolor, así como otras sensaciones debidas al bloqueo del impulso nervioso. Sin embargo, la inhibición del dolor mediante el bloqueo del impulso nervioso no es un efecto analgésico por sí mismo; en su lugar, es la inhibición de la sensación transmitida normalmente por el impulso nervioso.

La inhibición de la sensación mediante el bloqueo del nervio, y la pérdida de sensación o respuesta sensorial a un estímulo, tal como temperatura alta o baja, tacto, presión, dolor, o similar, que está normalmente asociada al bloqueo de los impulsos nerviosos, se puede considerar el "efecto anestésico", denominado en el presente documento "adormecimiento" o "efecto de adormecimiento". De ese modo, "adormecimiento o efecto de adormecimiento" se refiere a la pérdida de percepción o sensación sensorial en un área o región de un cuerpo administrado con un agente anestésico, o un área o región del cuerpo servida por un nervio que es la diana de un agente anestésico administrado.

Aunque el uso de anestésicos es vital, los anestésicos también pueden crear efectos médicos o efectos secundarios no deseados. La sobredosis de anestésicos puede causar numerosos efectos indeseables, incluyendo la lesión del tejido e incluso la muerte. La aplicación de anestésicos puede causar cierto grado de dolor. Incluso el adormecimiento o la pérdida considerable de la percepción sensorial tal como la sensación de tacto, temperatura dolor que acompaña al uso de la mayoría de los anestésicos puede tener consecuencias graves. Los seres humanos o los animales administrados con un anestésico pueden padecer otras lesiones debido a que no se dan cuenta del sitio anestesiado que se ha adormecido.

Se han realizado intentos para prevenir o aliviar los efectos indeseables que pueden acompañar el uso de anestésicos. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.192.527 describe un método para aliviar uno de los otros efectos deseables de la anestesia, es decir, el adormecimiento prolongado que acompaña al uso de ciertos anestésicos. Como se describe en el documento de Patente '527, la administración de un agente de reversión, que incluye, entre otros, una solución que contiene bicarbonato (NaHCO_3) inyectado en un sitio tratado previamente con un anestésico, puede revertir todos los efectos fisiológicos del anestésico. Sin embargo, el documento de Patente '527 no describe ni reconoce la reversión de efectos fisiológicos seleccionados del anestésico, por ejemplo, la reversión del "adormecimiento" causado por el anestésico, pero sin la reversión de la inhibición del dolor.

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.209.724 también describe el uso de bicarbonato en combinación con un anestésico, y el uso opcional de CO_2 . Sin embargo, el bicarbonato se usa a bajas concentraciones para ajustar al alza el pH de los anestésicos dentales habituales, reduciendo o eliminando de ese modo el dolor de "picadura de abeja" que a menudo acompaña a la inyección de anestésicos dentales de bajo pH.

Las cantidades de bicarbonato que se usan en comparación con la cantidad de anestésico usado son intencionadamente bajas (del orden de una proporción 1:10 de bicarbonato:anestésico) de acuerdo con las precauciones conocidas para prevenir la precipitación y/o cristalización del anestésico o el bicarbonato de la solución. El documento de Patente '724 no describe ninguna reversión de ningún aspecto del efecto anestésico, y de

hecho describe que el bicarbonato proporciona un inicio temprano de anestesia eficaz y la posible mejora de la duración y el efecto del anestésico.

Además, se han descrito formulaciones de liberación controlada para el efecto sostenido de agentes beneficiosos, incluyendo agentes anestésicos. Por ejemplo, se describe una formulación inyectable de liberación sostenida en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.385.738, que comprende una suspensión de un polvo que comprende un ingrediente activo y un vehículo biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, proteínas, polisacáridos y compuestos sintéticos de alto peso molecular, preferentemente colágeno, atelocolágeno, gelatina, y una mezcla de los mismos) en un disolvente viscoso (por ejemplo, aceites vegetales, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de silicona, y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media).

También se describe la anestesia local a largo plazo en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.926.905, que proporciona una formulación anestésica liposomal preparada mediante un método de deshidratación-rehidratación. En este método, los liposomas liofilizados que encapsulan el anestésico local se rehidratan mediante agitación de los mismos en un medio acuoso, y opcionalmente lavado de los liposomas rehidratados en solución salina hiperosmótica. Se describe que el amonio sustituido y los polianiones son útiles para cargar y retener entidades en el interior de los liposomas, como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.147.867.

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.921.541 describe una formulación y un método para inducir anestesia local regional sostenida en un paciente que comprende un sustrato que comprende un anestésico local y una cantidad eficaz de un material de liberación controlada biocompatible y biodegradable que prolonga la liberación del anestésico local del sustrato para obtener una anestesia local reversible cuando se implanta o inyecta en un paciente, y un agente de aumento no glucocorticoide farmacéuticamente aceptable, es decir, no tóxico, que prolonga la duración de la anestesia local durante un periodo de tiempo mayor que el obtenible a partir del sustrato sin el agente de aumento.

En el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.350.781 se describen un método y una preparación oftálmica adecuadas para anestesia corneal sostenida y prolongada y para administración repetida que consiste en una concentración subanestésica (0,4 %) de lidocaína.

En el documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.278.330 se describen un método y una composición de gel de liberación sostenida inyectable para suministro sistémico y local de un agente beneficioso para un sujeto, que proporciona liberación controlada del agente beneficioso durante un período menor o igual que dos semanas después de la administración, preferentemente un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días.

Los documentos de Patente anteriores se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

A pesar de los diversos avances que se han realizado para aliviar los efectos indeseables de los anestésicos, sigue habiendo numerosos problemas. En particular, existe la necesidad de un método para proporcionar anestesia de duración médicamente útil que alivie parcial o totalmente el dolor mientras que revierta o no cree un grado de adormecimiento médicamente significativo.

Sumario

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento proporcionan una composición y un método que proporciona o prolonga el control o el alivio del dolor (crónico o agudo) en un paciente administrado con un agente anestésico local, pero sin continuar el efecto de adormecimiento asociado por lo general a la administración del agente anestésico local. También es parte de la presente invención un kit o artículo de fabricación que comprende una o más composiciones, dispositivos y, opcionalmente, instrucciones escritas, para usar una composición de la invención o para llevar a cabo un método de la invención.

En algunos aspectos, las realizaciones incluyen proporcionar analgesia anestésica o efecto analgésico (control o alivio del dolor) sin ningún grado médicamente significativo de adormecimiento. Por conveniencia de referencia en el presente documento, se acuña la expresión analgesia con anestésico local sin adormecimiento, o "LAAWON", y se usa en el presente documento para describir y referirse a este nuevo efecto.

En resumen, lo que se desvela en el presente documento incluye métodos para proporcionar a un paciente analgesia local o regional sin un grado médicamente significativo de adormecimiento, en los que también se administra al área, previamente o de forma concomitante, o contiene, un agente anestésico local o regional, en el que el método comprende administrar paciente, en el área administrada o que contiene el anestésico local o regional, una cantidad eficaz de una composición que comprende de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % de una sal de bicarbonato, nitrato, o fosfato en solución acuosa, y una cantidad mayor que cero pero menor que 1,2 miligramos/100 mililitros de una sal de calcio farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de calcio.

En comparación con una composición que comprende un tampón o sal convencional, tal como bicarbonato de sodio, solo, que se usa para revertir básicamente todos los efectos anestésicos y analgésicos, una composición como se desvela en el presente documento, que comprende una combinación de un tampón (tal como bicarbonato de sodio) y de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 miligramos/100 ml de una sal de calcio, tal como cloruro de calcio, no solo puede proporcionar analgesia sin adormecimiento (LAAWON), sino que ciertas realizaciones pueden prolongar inesperadamente la duración del efecto de LAAWON, y ciertas realizaciones pueden reducir además inesperadamente el tiempo entre la administración de la composición y el inicio del efecto de LAAWON.

De forma ventajosa, los métodos que se desvelan en el presente documento pueden ser eficaces sin la administración de un analgésico opiáceo, AINE, de amida o amina convencional, aunque la administración de analgésicos adicionales u otros analgésicos se puede usar junto con la invención.

Una composición de acuerdo con la invención puede comprender de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 % de bicarbonato de sodio y, en algunas realizaciones, aproximadamente un 4,8 % de bicarbonato de sodio, más sal de calcio 0,1 mM (aproximadamente 1,11 mg/100 ml), tal como cloruro de calcio. Esta y otras composiciones de acuerdo con las realizaciones que se desvelan en el presente documento pueden tener un pH mayor o igual que 7,0 o, en algunas realizaciones, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 11,0, y en otras realizaciones de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6.

En uso, el volumen de la composición administrada puede ser hasta aproximadamente 1-15 ml, como es habitual para los bloqueadores regionales que se usan en procedimientos no dentales, y puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml para su uso en procedimientos dentales.

El método puede incluir administrar un agente anestésico regional o local al paciente antes de la administración de las composiciones que se desvelan en el presente documento.

El método puede incluir administrar el anestésico regional o local, así como las composiciones que se desvelan en el presente documento, por vía tópica, intradérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, por infusión o por inyección.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar la composición y el agente anestésico regional o local en una proporción de al menos 0,4:1 y, en algunas realizaciones, en una proporción de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, o mayor.

Los métodos que se desvelan en el presente documento se pueden usar con agentes anestésicos administrados habitualmente, lidocaína, un derivado de lidocaína, y carbocaína. Los métodos que se desvelan en el presente documento se pueden usar de forma ventajosa antes, durante, o después de un procedimiento quirúrgico o dental tal como, pero no limitado a: cirugía de cáncer o tumor, cirugía de traumatismo, cirugía cosmética, cirugía abdominal, cirugía de la cabeza o el cuello, cirugía ortopédica, cirugía de la espalda o la espina dorsal, cirugía artroscópica, cirugía del cerebro, cirugía de los oídos, la nariz o la garganta, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía de piel, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vejiga, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía del páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de cálculos biliares, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazo, pierna, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, parto rutinario, procedimiento de cesárea o episiotomía, cirugía de vasos sanguíneos, cirugía de próstata, cirugía de colon o rectal, cirugía con láser, cirugía oral, cirugía periodontal, reparación o extracción de implante dental o diente.

Un kit para proporcionar a un paciente anestesia local o regional sin un grado médicamente significativo de adormecimiento, de acuerdo con diversas realizaciones puede incluir dos o más de los siguientes elementos: un agente anestésico, una composición para revertir el adormecimiento pero no el dolor de acuerdo con la invención objeto, instrucciones escritas para usar la composición de reversión, un dispositivo para determinar el pH de la composición, una o más jeringas, una o más agujas de jeringa, provistos por separado, y alojados conjuntamente en una unidad de envase individual. El dispositivo para determinar el pH puede ser integral con el envase, y las obstrucciones escritas se pueden proporcionar en papel o en un formato de almacenamiento electrónico.

Descripción detallada

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento se refieren a o incluyen composiciones y métodos para proporcionar o prolongar el efecto de control o alivio del dolor (analgesia) de un agente anestésico regional y local, pero sin el efecto continuado de un grado médicamente significativo de adormecimiento (anestesia) asociado normalmente al agente anestésico local o regional. En el presente documento, se hace referencia a esta analgesia anestésica local sin adormecimiento con el acrónimo LAAWON (*Anesthetic Analgesia Without Numbness*).

Sin sostener o limitarse a ninguna actividad particular del método de reversión selectiva, el método objeto se cree que resulta de la composición tampón que convierte, *in situ*, el agente anestésico regional o local en un anestésico regional o local de liberación lenta o prolongada. La administración de la composición tampón se cree que crea un

depósito de agente anestésico local en el sitio o área de administración del mismo, proporcionando de ese modo liberación lenta o sostenida del agente anestésico local que inhibe el dolor, pero no continúa el bloqueo nervioso hasta el extremo en el que se inhibe la sensación de tacto o temperatura (adormecimiento) hasta un grado médicamente significativo.

5 Un anestésico "regional" o "local" significa un agente anestésico que tiene un efecto limitado a un área dada o a una parte del cuerpo de un paciente que permanece consciente, a diferencia de una anestesia general en la que el sujeto pierde la consciencia - aunque un paciente se puede sedar para relajar al paciente. Un anestésico regional afecta a una gran parte del cuerpo. Un anestésico local afecta a un área más pequeña o más específica o a una parte del cuerpo.

15 La anestesia regional implica generalmente la administración de anestésicos para bloquear la función nerviosa en una parte específica del cuerpo, tal como un miembro (por ejemplo, pierna, brazo, parte inferior del cuerpo, etc.), de modo que un paciente no sienta dolor en esa parte específica del cuerpo, pero retenga la sensación en otras partes del cuerpo. Algunos ejemplos específicos no limitantes de anestésicos locales incluyen anestesia epidural, anestesia espinal, bloqueo del plexo braquial, y técnicas regionales intravenosas (por ejemplo, bloqueos de Bier). La anestesia regional incluye además bloqueo de nervios que afectan a los nervios periféricos principales tales como los nervios femoral y ciático.

20 La anestesia local implica generalmente la administración de anestesia para bloquear los nervios periféricos en la región o el área en la que se desea suprimir el dolor. Un anestésico local se administra por lo general mediante inyección o aplicado a una superficie corporal (por ejemplo, por vía tópica a través de un líquido, pasta, pomada, jalea o crema), y a continuación se difunde a los nervios donde inhibe la propagación de uno o más de dolor, contracción muscular, regulación de la circulación sanguínea y otras funciones corporales. Las dosis o concentraciones relativamente altas de anestesia inhiben toda sensación (dolor, tacto, temperatura, etc.) así como el control muscular. Las dosis o concentraciones inferiores de agentes anestésicos de liberación lenta, tales como lidocaína, pueden inhibir la sensación del dolor mientras que minimizan el efecto en el control muscular.

30 Por lo tanto, la anestesia administrada por vía regional o local incluye, entre otras, anestesia superficial, infiltración, anestesia de bloqueo de campo, anestesia de bloqueo nervioso, anestesia regional intravenosa, anestesia espinal y anestesia epidural.

35 La anestesia superficial implica la administración tópica a la piel o las membranas mucosas tales como las que se encuentran en la nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y tracto genitourinario.

40 La anestesia por infiltración es por lo general una inyección de anestésico directamente en el tejido deseado. Esta anestesia puede ser superficial de modo que incluya solo la piel o puede incluir estructuras más profundas incluyendo órganos intraabdominales. La infiltración u otras técnicas anestésicas permiten el suministro eficaz de anestesia sin la alteración de las funciones corporales normales.

La anestesia regional de bloqueo de campo es por lo general una inyección subcutánea de anestésico local para interrumpir la transmisión nerviosa proximal al sitio que se anestesia.

45 La anestesia regional de bloqueo nervioso implica por lo general la inyección de anestésico en o alrededor de nervios individuales o periféricos o el plexo nervioso afectando de ese modo a áreas mayores.

La anestesia regional intravenosa implica por lo general la inyección en una vena de una extremidad previamente exanguinada o que se mantiene exanguinada.

50 La anestesia espinal implica por lo general la inyección de anestésico en el espacio subaracnoideo lumbar.

La anestesia epidural implica por lo general la inyección de anestésico en el espacio epidural.

55 Los agentes anestésicos incluyen ésteres o amidas de derivados del ácido bencílico, tales como benzocaína, cloroprocaína, cocaína, tetracaína (Pontocaína) y procaína (Novocaína). Los anestésicos incluyen profármacos. Los anestésicos regionales y locales útiles en la puesta en práctica de los métodos de la invención incluyen un gran número de compuestos. Algunos ejemplos específicos no limitantes de anestésicos regionales y locales incluyen editocaína, hexilcaína, iontoocaína, decicaína, dibucaína, diclonina, pramoxina, proparacaína y oxibuprocaína (Benoxinato). Los anestésicos incluyen amino amidas y opiáceos/opioides. Algunos ejemplos específicos no limitantes de anestésicos de amino amida incluyen bupivacaína (Marcaína), levobupivacaína, lidocaína, derivados de lidocaína (por ejemplo, bromuro de N-(2,6-dimetilfenilcarbamoilmetil)trietilamonio, también denominado QX-314, un derivado cuaternario de lidocaína, 2-(trimetilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida también denominado QX-222, y bromuro de N-beta-feniletil lidocaína amonio cuaternario), mepivacaína, prilocaína, ropivacaína, articaína (Septocaína).

65

Los agentes anestésicos pueden estar en una sal de adición de ácido de clorhidrato. Por lo general, los anestésicos regionales o locales se administra en una solución (por ejemplo, una solución acuosa), por ejemplo, una forma de sal de adición de ácido de clorhidrato en una solución acuosa.

5 Las dosis se pueden basar en protocolos de tratamiento existentes en la actualidad, determinarse de forma empírica, determinarse usando modelos de enfermedad en animales o en estudios clínicos en seres humanos. Por ejemplo, un anestésico regional o local se administra por lo general en una solución de aproximadamente un 0,5 a un 5 % en otras mezclas de hasta un 20 % o un 30 % o más en peso/volumen. La cantidad administrada depende de la ruta o área para la administración. Para aplicación a una cavidad oral (por ejemplo, la boca o el tejido bucal), la cantidad administrada es generalmente no más de 6 ml de una solución al 2 %.

15 Las cantidades habituales de lidocaína que están disponibles en el mercado en forma de la sal de clorhidrato, se usan en preparaciones que comprenden de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 20 % en peso, volumen (hasta aproximadamente 7 mg/kg de peso corporal), algunas con y algunas sin epinefrina para infiltración, de aproximadamente un 1 a un 4 % para bloqueo y aproximadamente un 5 % para anestesia de la mucosa tópica. La bupivacaína se usa comercialmente en forma de un clorhidrato en soluciones de aproximadamente un 0,25 a aproximadamente un 0,75 %; la cloroprocaina, por lo general en forma de clorhidrato en soluciones de aproximadamente un 1 a un 3 %. La ediocaina se usa por lo general en forma de un clorhidrato en soluciones de aproximadamente un 1 a un 2 %. La mepivacaína se usa por lo general en soluciones de aproximadamente un 1 a un 3 %, opcionalmente con o sin levonordenfedrina como vasoconstrictor. La prilocaína se usa por lo general en forma de clorhidrato en soluciones de aproximadamente un 0,25 a un 0,5 % para infiltración, de un 0,5 % a un 2 % para bloqueo de nervios periféricos y un 10 % para anestesia espinal. La tetracaína se usa por lo general en soluciones en forma de clorhidrato de aproximadamente un 5 % en forma de una pomada o aproximadamente un 2 % para aplicación a las membranas mucosas o la garganta. La tetracaína para inyección está disponible en soluciones o ampollas que contienen la sal seca, así como pomadas de un 5 % y cremas de un 1 %.

30 La siguiente Tabla 1 muestra los tipos, concentraciones y cantidades habituales de anestésicos locales o regionales que se usan en los procedimientos médicos o dentales llevados a cabo habitualmente, y los volúmenes de la composición objeto que se usan junto con tales procedimientos. Los tipos, concentraciones, y cantidades de la Tabla 1 son únicamente a modo de ejemplo, y no se pretende que sean limitantes.

TABLA 1

CONCENTRACIÓN DE ANESTESIA LOCAL DE AMIDA			
SITIO DE OPERACIÓN	1,5 % DE LIDOCAÍNA o EQUIVALENTE	0,5 % de MARCAÍNA/ 0,5 % de BUPIVICAÍNA	CONTROL DEL DOLOR para creación de LAAWON Volumen de solución compuesta tamponada
Abdominal superior	30 ml	30 ml	30 - 90 ml
Abdominal inferior	20 ml	20 ml	20 - 60 ml
Hernias y venas varicosas	20 ml	20 ml	20 - 60 ml
Perineal/vejiga-cuello Operaciones	15 ml	15 ml	15 - 45 ml
{Bloqueo del plexo cervical	1 % de Lido 10-20 ml	10-20 ml	10 - 60 ml}
{2º bloqueo-plexo cervical	1,0-1,5 % de Lido 5 ml	5 ml	5-15 ml}
{3ª y 4ª vértebras cervicales			
Bloqueo intercostal	0,5-1 % de Lido 3-4 ml	3-4 ml	3-9 ml
Bloqueo somático paravertebral	1 % de Lido 5 ml	5 ml	5-15 ml
Plexo braquial	1,2 % 5-10 ml en ea Total en el sitio de 30 - 40 ml	5-10 ml en ea. Total en el sitio de 30 - 40 ml	5 -15 ml máx. a 90-120 ml

ES 2 691 319 T3

Bloqueo del plexo braquial interescaleno	1-1,5 % Lido 20-40 ml	20-40 ml	20 -120 ml
Bloqueo superclavicular	1-1,5 % 20-25 ml	20-25 ml	20 - 75 ml
Bloqueo nervioso en el codo			
Nervio medio	2 % de Lido 2-3 ml	2-3 ml	2-9 ml
Nervio radial	2 % de Lido 10 ml	10 ml	10-30 ml
Nervio cubital	2 % de Lido 2 ml	2 ml	2-6 ml
Bloqueo nervioso en la muñeca			
Nervio medio	2 % de Lido 1-2 ml	1-2 ml	1-6 ml
Nervio cubital	2 % de Lido 2 ml	2 ml	2-6 ml
Nervio radial	2 % de Lido 2 ml	2 ml	2-6 ml
Bloqueos de mano y dedos	Evitar distensión excesiva		y no epi
	1 % 5 ml	5 ml	5 ml
Bloqueo del nervio femoral	1 % de Lido	5-10 ml	5-30 ml
Bloqueo del nervio cutáneo femoral lateral	1 % de Lido 5-10 ml	5-10 ml	5-30 ml
Bloqueo del nervio ciático	2 % de Lido 10-20 ml	10-20 ml	10 - 60 ml
Anestesia regional intravenosa			= 3 x volumen
Anestesia epidural	1,5 % 10 ml	0,5 % 10 ml	10-30 ml
Anestesia epidural continua	0,2 % de Bupivacaína a una tasa de 2 ml/h durante 48 horas	2 ml/h	2 ml/h
Anestesia espinal	0,5 % de de Ametocaína en glucosa al 10 % durante 20 segundos.	2 ml	2 ml más si fuera necesario

De acuerdo con el método que se desvela en el presente documento, durante o después de que se haya administrado una anestesia regional o local al paciente, se puede administrar una composición de la invención al paciente mediante lo cual el efecto de adormecimiento del agente anestésico se revierte, pero el efecto de control o alivio del dolor (analgésico) no se revierte, proporcionando de ese modo analgesia anestésica local sin adormecimiento (LAAWON).

Un "grado médicamente significativo de adormecimiento o efecto de adormecimiento" es la pérdida de sensación, incluidas las sensaciones de tacto, temperatura, u otra sensación, que podría perjudicar las reacciones a un estímulo externo potencialmente perjudicial. Por ejemplo, un grado médicamente significativo de adormecimiento o efecto de adormecimiento puede causar que una persona falle al retirar la mano de una superficie caliente, o puede causar una lesión en la boca o la lengua cuando se mastica debido a la falta de tacto o sensación cinestésica después de la administración de un anestésico.

De ese modo, como se usa en el presente documento, los términos "adormecer", "adormecimiento", y la expresión "efecto de adormecimiento", tanto si están calificados por la expresión "médicamente significativo" como si no, se pueden usar de forma intercambiable y significan una pérdida subjetiva de sensación que una persona describiría como una sensación de "adormecimiento" (o sin la percepción sensorial normal) en comparación con la misma sensación o sentimiento si no se administrara un agente anestésico. Para los fines de las realizaciones que se desvelan en el presente documento, este adormecimiento o efecto adormecimiento se distingue de la sensación de dolor experimentada o sentida por una persona.

La "reversión" del anestésico usando un agente de reversión de anestésico se describe en la técnica anterior y se entiende generalmente cómo revertir el efecto de adormecimiento y devolver todas las sensaciones al paciente, es decir, devolver las sensaciones de temperatura, tacto, y dolor. Sin embargo, de acuerdo con las realizaciones que se desvelan en el presente documento, se descubierto que la reversión selectiva del efecto de adormecimiento (reversión de la inhibición de las sensaciones de tacto y temperatura), sin la reversión de la inhibición de la sensación de dolor se puede conseguir mediante la administración de una composición tampón al área administrada previamente con un agente anestésico local o regional. De ese modo, la inhibición continuada o prolongada de la sensación de dolor proporciona alivio del dolor, denominado en el presente documento "analgesia anestésica" debido a que es una analgesia que proviene del anestésico, pero sin ningún grado médicamente significativo de adormecimiento.

De ese modo, las realizaciones que se desvelan en el presente documento mantienen el control o alivio del dolor en un área del cuerpo, mientras se revierte el adormecimiento o el efecto de adormecimiento asociado por lo general a la administración del anestésico. Una composición o método, como se desvela en el presente documento, puede revertir o reducir significativamente el adormecimiento o el efecto de adormecimiento de un anestésico, sin revertir o reducir significativamente el alivio o el control del dolor. Dicho de otro modo, las composiciones y los métodos que se desvelan en el presente documento pueden revertir o reducir significativamente el efecto de adormecimiento, o "anestésico", sin revertir o reducir significativamente el efecto de alivio del dolor, o "analgésico", asociado a un agente anestésico.

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento se refieren al descubrimiento inesperado de que el uso o la administración de una solución que comprende una sal inorgánica o un tampón orgánico, por ejemplo, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, tampón TRIS, o similar, en ciertas concentraciones con respecto a la cantidad de anestésico local, puede dar como resultado una analgesia o un efecto analgésico continuado o prolongado (alivio del dolor o control del dolor) sin la inhibición del adormecimiento o efecto de adormecimiento (pérdida de las sensaciones de temperatura, tacto, y otras sensaciones) asociado por lo general a la administración de un anestésico local.

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento proporcionan composiciones y métodos para el alivio o el control continuado o prolongado del dolor (crónico o agudo) en un paciente sin ningún grado médicamente significativo de adormecimiento, que por lo general se esperaría de la administración de un agente anestésico. Las realizaciones que se desvelan en el presente documento incluyen proporcionar alivio del dolor o control del dolor usando una sustancia anestésica local que se usa para adormecer un área del cuerpo, pero sin el efecto de adormecimiento continuado (es decir, revertido).

Además, es una ventaja adicional de diversas realizaciones que la composición que comprende aproximadamente un 4,8 % de bicarbonato de sodio más aproximadamente 1,11 mg/100 ml de una sal de calcio farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de calcio, pueda disminuir el tiempo de inicio de la reversión del efecto de adormecimiento. Las sales de calcio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, fosfato de calcio, o sulfato de calcio. La disminución del tiempo de inicio de la reversión del efecto de adormecimiento puede prevenir lesiones y generalmente permite que el sujeto que se trata funcione de otro modo normalmente tan rápido como sea posible.

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento incluyen además proporcionar control o alivio del dolor sin que surja ningún grado médicamente significativo de adormecimiento del anestésico local o regional en las que, de forma ventajosa, se proporciona analgesia sin el uso de otros anestésicos potencialmente perjudiciales, tales como opioides o AINE. No obstante, se pueden usar analgésicos o medicación para el dolor, tales como AINE u opioides, en combinación con la invención.

Las composiciones, de acuerdo con algunas realizaciones, pueden comprender una solución de bicarbonato, fosfato, nitrato, o tampón TRIS, en las que la solución comprende además cloruro de calcio (CaCl_2). En algunas realizaciones, las composiciones que se desvelan en el presente documento comprenden de aproximadamente 0,10 mg/100 ml a aproximadamente 1,5 mg/100 ml de CaCl_2 en una solución (acuosa) de bicarbonato de sodio de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %.

En una realización, una composición de la invención puede comprender una solución acuosa que comprende aproximadamente un 4,8 % de bicarbonato de sodio y aproximadamente 1,11 mg/100 ml de cloruro de calcio. En otra realización, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6 (más preferentemente, el pH es ligeramente mayor de 8,6, o aproximadamente 8,61). En algunas realizaciones, en ausencia de un vehículo disolvente farmacéuticamente aceptable alternativo adecuado, el CaCl_2 se puede usar en no más de aproximadamente 1,2 mg/100 ml, y preferentemente de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,11 mg/100 ml debido a que existe un límite superior en la cantidad de CaCl_2 que puede estar presente en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, como se describe en el presente documento, antes de que se forme un precipitado en la solución. El precipitado puede ser CaCl_2 , el bicarbonato de sodio, el agente anestésico, o carbonato de calcio formado por reacción del CaCl_2 con el bicarbonato de sodio. Las composiciones que se desvelan en el presente documento comprenden cantidades, concentraciones, o proporciones que evitan la formación de cualquier

precipitado significativo desautorizado por una agencia de aprobación de fármacos, tal como la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (FDA) o sus homólogas extranjeras.

5 Se ha de entender que las concentraciones o las cantidades del bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, u otra sal se pueden modificar o ajustar de acuerdo con el disolvente seleccionado, como se reconoce en la técnica. Por ejemplo, una realización preferente puede contener una mayor cantidad o concentración de cloruro de calcio en un codisolvente acuoso/no acuoso.

10 Los métodos que se desvelan en el presente documento comprenden la etapa de administrar a un paciente una cantidad suficiente o eficaz de las composiciones que se desvelan en el presente documento en el sitio que se ha administrado una anestesia regional o local. La composición se puede administrar en un sitio previamente administrado con el agente anestésico o se puede administrar de forma concomitante con el agente anestésico.

15 En una realización, los métodos incluyen administrar las composiciones que se desvelan en el presente documento en un área de un paciente, en la que el área se ha administrado previamente con o contiene un anestésico regional o local, y en la que la cantidad de la composición administrada es suficiente para revertir un grado médicamente significativo de adormecimiento, proporcionando aún al paciente el control o alivio del dolor (crónico o agudo) durante un periodo de tiempo, incluso en ausencia de otros analgésicos tales como opioides o AINE.

20 En otra realización, los métodos incluyen administrar un anestésico regional o local al paciente; y administrar un agente de sal inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato) a un área del paciente que contiene el anestésico regional o local, y en la que la cantidad del agente de sal inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato) administrado es suficiente para revertir el efecto de adormecimiento del anestésico, proporcionando aún al paciente control o alivio del dolor (crónico o agudo) durante un periodo de tiempo. De ese modo, los métodos que se desvelan
25 en el presente documento incluyen proporcionar una analgesia anestésica que no incluya un grado médicamente significativo de adormecimiento.

30 En una realización adicional, los métodos incluyen administrar un anestésico regional o local al paciente durante un procedimiento quirúrgico o dental, cerca de la finalización del procedimiento quirúrgico o dental o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico o dental; y administrar un agente de sal inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato) al área del paciente administrada con el anestésico regional o local, en la que la cantidad del agente de sal inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato) administrado es suficiente para proporcionar al paciente control o alivio del dolor (crónico o agudo) durante un periodo de tiempo después del procedimiento quirúrgico o dental.

35 Los métodos que se desvelan en el presente documento incluyen además proporcionar o prolongar el control del dolor (crónico o agudo) pre o posoperatorio sin el grado médicamente significativo de adormecimiento causado normalmente por el anestésico local o regional administrado. De ese modo, por ejemplo, en diversas realizaciones, las composiciones que se desvelan en el presente documento se pueden administrar a un paciente con necesidad de control o alivio del dolor seguido de la reversión del efecto de adormecimiento de un agente anestésico
40 administrado.

45 El método objeto proporciona por lo tanto analgesia sin un grado médicamente significativo de adormecimiento en un paciente que comprende la etapa de administrar una composición tampón a un área de un paciente mamífero, por ejemplo un ser humano, durante, cerca de la finalización de, o inmediatamente después de un procedimiento quirúrgico o dental, en el que el área se ha administrado previamente con o contiene un agente anestésico regional o local, en el que la composición tampón comprende de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % de sal de bicarbonato, calcio, cloruro, nitrato, fosfato, o sodio en solución acuosa, en el que la composición tampón se administra en una cantidad eficaz para revertir el grado médicamente significativo de adormecimiento en el paciente sin revertir el efecto analgésico del agente anestésico, durante al menos 0,01 horas y hasta aproximadamente 72
50 horas después del procedimiento quirúrgico o dental. Por ejemplo, el método objeto se puede llevar a cabo usando una sal de bicarbonato de sodio al 4,8 % en solución acuosa que comprende aproximadamente 1,1 mg/100 ml de una sal de calcio, tal como CaCl_2 . La solución de sal de calcio se puede preparar, por ejemplo, por adición de aproximadamente 1,11 mg de CaCl_2 a 100 ml de disolvente, en la que el disolvente preferente es acuoso (por ejemplo, agua) conteniendo bicarbonato de sodio al 4,8 %.

55 En algunas realizaciones, el pH de la composición tampón está en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 9, en otras realizaciones de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,7, en otras realizaciones más de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,1.

60 Los métodos que se desvelan en el presente documento pueden incluir la administración de la composición tampón múltiples veces después del procedimiento médico o dental.

65 En algunas realizaciones, el método comprende la administración de la composición tampón en una proporción particular con respecto a la dosificación o cantidad del agente anestésico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición tampón se administra en una proporción de al menos aproximadamente 0,4:1 con respecto al agente anestésico. En otras realizaciones, la composición tampón se administra en una proporción de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1,

6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 o mayor con respecto al agente anestésico.

El método de la invención se puede llevar a cabo en cualquier sitio o área del cuerpo donde se pueda administrar un agente anestésico local o regional. De ese modo, los métodos que se desvelan en el presente documento pueden incluir la administración del agente anestésico y/o la composición tampón por vía tópica, intradérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, por infusión o por inyección, y puede incluir la administración al torso, estómago, pecho, cabeza, cuero cabelludo, cuello, cara, nariz, oído, hombro, espalda, brazo, pierna, muslo, tobillo, rodilla, pie, dedo del pie, mano, muñeca, dedo de la mano, nalgas, ingle, o una articulación. Los métodos se pueden llevar a cabo alternativamente en un área del paciente que tiene una incisión o corte.

Los métodos que se desvelan en el presente documento se pueden llevar a cabo, en los que el procedimiento quirúrgico o dental comprende cirugía de cáncer o tumor, cirugía de traumatismo, cirugía cosmética, cirugía abdominal, cirugía de la cabeza o el cuello, cirugía ortopédica, cirugía de la espalda o la espina dorsal, cirugía artroscópica, cirugía del cerebro, cirugía de los oídos, la nariz o la garganta, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía de piel, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vejiga, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía del páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de cálculos biliares, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazo, pierna, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, operación de cesárea o procedimiento de parto o episiotomía, cirugía de vasos sanguíneos, cirugía de próstata, cirugía de colon o rectal, cirugía con láser, cirugía oral, cirugía periodontal, reparación o extracción de implante dental o diente.

Las composiciones tampón para revertir un grado médicamente significativo de adormecimiento causado por la administración de un agente anestésico a un paciente, sin revertir el efecto analgésico del agente anestésico, pueden comprender una sal de bicarbonato, nitrato, o fosfato en solución acuosa, y menos de aproximadamente 1,5 mg/100 ml de cloruro de calcio.

Por lo general, la composición tampón objeto es una solución acuosa que comprende bicarbonato de sodio aproximadamente al 4,8 % y aproximadamente 1,11 mg/100 ml de cloruro de calcio. La composición puede tener un pH de más de 7 o, en algunas realizaciones, puede estar en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 y, en otras realizaciones, de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. En algunas realizaciones, las composiciones que se desvelan en el presente documento comprenden un pH en un intervalo de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6.

Las composiciones que se desvelan en el presente documento que proporcionan alivio o control del dolor (analgesia) de un agente anestésico local administrado sin adormecimiento (efecto anestésico), o LAAWON, pueden ser una solución acuosa de sal inorgánica o tampón orgánico. Un ejemplo de una composición de LAAWON eficaz es una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio en agua, y que comprende además sal de calcio, tal como cloruro de calcio (CaCl_2), en la que la sal de calcio está en una cantidad que no hace que se forme un precipitado de o en la solución. El bicarbonato de sodio se puede sustituir por otras sales inorgánicas de sodio, calcio, fosfato, o nitrato, como agente de tamponamiento o activo, o por agentes de tamponamiento o activos orgánicos, tales como TRIS.

La expresión "agente de tamponamiento de sal inorgánica u orgánica", para los fines de la invención objeto, se refiere a un agente, por lo general una sal, que, en solución, es capaz de ajustarse a un pH de aproximadamente 7,0 o mayor. Una sal es por lo general una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido inorgánico u orgánico, tal como una sal de un ácido débil y una base fuerte, o una base débil. Con el fin de conseguir un pH de aproximadamente 7 o mayor, la sal es por lo general una sal de un ácido débil y una base fuerte, o de una sal de un ácido débil y una base débil.

Los cationes habituales de la sal son sodio, potasio, calcio, y magnesio. Los aniones habituales son aniones inorgánicos monovalentes tales como fluoruro, bromuro y cloruro; aniones orgánicos multivalentes tales como carbonato, hidrogenocarbonato; y aniones inorgánicos multivalentes tales como sulfato, y fosfato.

Los aniones inorgánicos no tóxicos de ácidos orgánicos incluyen aniones de tipo mono y ácidos orgánicos dibásicos tales como acetato, cloruro, gluconato, ácidos mono o dicarboxílicos, fosfato, y sulfato.

Una composición de LAAWON de la invención que se administra a un sujeto se puede proporcionar en una proporción de al menos 0,4:1 (v/v) con respecto al anestésico regional o local, o mayor, y se administran preferentemente en una proporción de aproximadamente una proporción 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 10:1 con respecto al anestésico regional o local administrado. Las cantidades habituales de la composición de LAAWON objeto administrada están en al menos una proporción 1:1, y preferentemente una proporción 2:1, con respecto al anestésico regional o local administrado. Las cantidades habituales de sal de agente de sal inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato) administrada están en solución en una concentración de aproximadamente un 1 % a un 15 %, o preferentemente de aproximadamente un 2 a un 10 %, o más preferentemente de aproximadamente un 4 a un 6 %.

Por lo general, el agente de tamponamiento está presente, dependiendo de su solubilidad, en una cantidad de aproximadamente 1 M en solución acuosa. En el caso del bicarbonato de sodio, una solución 1 M, o una solución de meq/ml (84 mg/ml) tiene un pH de aproximadamente 7,6-8,6. Tal solución puede estar contenida convenientemente en una unidad de dosificación dental de un tamaño de aproximadamente 1,8 ml (por lo general aproximadamente 2,2 ml en la práctica europea) para aplicación a la cavidad oral, por ejemplo, como se lleva a cabo en un procedimiento dental convencional.

Las cantidades suficientes o eficaces dependen del efecto deseado, el anestésico administrado al paciente el agente de sal inorgánica u orgánica administrado que proporciona o prolonga el control o alivio de dolor al paciente la ubicación de la administración y la forma administrada. Por supuesto, como es habitual para cualquier tratamiento o terapia, diferentes pacientes exhibirán diferentes respuestas al tratamiento y algunos pacientes pueden no responder o responder de forma inadecuada a un tratamiento particular. Dado que cada paciente tratado puede no responder a un método particular, los métodos que se exponen en el presente documento no requieren conseguir el control o alivio del dolor sin un grado médicamente significativo de adormecimiento en todos y cada uno de los pacientes, o en una población dada tratada de ese modo. Por lo tanto, una cantidad suficiente o una cantidad eficaz significa suficiencia o eficacia en un paciente particular, no en un grupo de sujetos o la población general.

Se ha de entender que cuanto mayores son la dosis y/o el volumen de anestésico local usados, mayores son la dosis y/o el volumen de la composición de LAAWON que se usarían. Además, cuanto más cercana está en el tiempo la administración de la composición de LAAWON a la administración del agente anestésico local o regional, mayor es la sedimentación de la sal base en el sitio del "depósito", y mayor es la cantidad de analgesia (LAAWON) que se proporciona.

Una cantidad "suficiente" o "eficaz", como se usa en el presente documento, significa una cantidad que consigue o es probable que consiga un efecto o resultado deseable. De ese modo, en un método de la invención, una cantidad suficiente o eficaz de una composición de LAAWON proporcionará o prolongará el control o alivio del dolor sin un grado médicamente significativo de adormecimiento en un paciente dado. En realizaciones particulares, el control o alivio del dolor proporcionado al paciente sin un grado médicamente significativo de adormecimiento proporciona, de la forma más preferente, una duración de efecto durante un intervalo de aproximadamente 0,1-72 horas, preferentemente al menos aproximadamente 0,01-12 horas, más preferentemente aproximadamente 0,5-24 horas, incluso más preferentemente aproximadamente 0,5-48 horas.

Sin pretender limitar las realizaciones que se desvelan en el presente documento, se cree que el mecanismo de acción para la composición es el resultado de un cambio del agente anestésico, por ejemplo, lidocaína HCl, de la sal de clorhidrato a su base libre. Por lo tanto, se cree que el "intercambio molecular" de sal a base libre proporciona una liberación más lenta del agente anestésico dentro del tejido, y que transforma el efecto de anestésico (que inhibe el impulso nervioso) a analgésico, que afecta a los receptores opioides o que afecta a los vasos "alimentadores aferentes" de los nervios.

En una realización, una cantidad eficaz de bicarbonato más cloruro de calcio se administra en una proporción de al menos 0,4:1 del anestésico, y por lo general se administra en una proporción de 1:1 o mayor (v/v), y preferentemente una proporción de 2:1 o mayor. De ese modo, una solución de bicarbonato de un 1 % a un 15 %, preferentemente de aproximadamente un 4,8 % a aproximadamente un 8,4 % se administra con una proporción de volumen de 0,4:1 o mayor con respecto al volumen de una solución al 1-15 % de anestésico, preferentemente una solución al 2-4 % de anestésico.

La administración de anestésico regional o local, o de una composición que se desvela en el presente documento, incluye cualquier modo (por ejemplo, dosis en bolo o una liberación lenta o retrasada) o ruta de administración o suministro. Algunas rutas de suministro y administración a modo de ejemplo incluyen oral (bucal, sublingual, alimentaria, mucosa), intravenosa, intraarterial, intradérmica, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular), intratumoral, intrapleural, tópica (dérmica), transdérmica, transmucosa, intracraneal, intraespinal, intratraqueal, epidural, intraocular, intracavitaria, iontoforética, rectal, vaginal, intrauterina, oftálmica, óptica (por ejemplo, corneal), intraglandular, intraorgánica, intralinfática, intrapulmonar, intranasal e intratecal.

Por lo general, un agente de sal inorgánica u orgánica se administrará en un fluido (por ejemplo, una solución acuosa o no acuosa) que tiene un pH mayor o igual que aproximadamente pH 7, por ejemplo de aproximadamente pH 7 a aproximadamente 11 y más habitualmente de aproximadamente pH 7 a aproximadamente 9 (por ejemplo, de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,6, tal como con dióxido de carbono). No existe ningún límite superior en el pH de la composición útil para la invención objeto excepto que, con fines prácticos, una composición que tiene un pH de menos de aproximadamente 11 se entiende que es más compatible con el tejido de los mamíferos. La sensibilidad de la piel a las sustancias básicas es tal que por lo general se usa un pH no mayor de 10 y más habitualmente no mayor de 9. En la práctica, el límite superior del pH se determina mediante la naturaleza de la sal, cualquier tampón o base presente, y la concentración del agente de sal inorgánica u orgánica.

El pH deseado se puede determinar en un tampón usando dióxido de carbono o cloruro de calcio. Por ejemplo, un tampón puede mantener un pH de aproximadamente 7 o más, o un pH de al menos 7,5, o un pH de

aproximadamente 7,6 a 8,6. Los tampones habituales incluyen tampones inorgánicos y orgánicos incluyendo fosfato, citrato, bicarbonato, y similares. El límite superior del pH no se limita excepto que el límite superior del pH se puede ver afectado por la naturaleza de la sal, y cualquier tampón, y concentración de base que se pueda usar para ajustar el pH. El pH deseado se puede obtener usando, por ejemplo, dióxido de carbono.

Un anestésico regional o local, o un agente de sal inorgánica u orgánica, se puede administrar en una mezcla de fluidos no tóxica exenta de pirógenos. La expresión "no tóxica" como se usa en el presente documento significa que no causa la muerte de un paciente o efectos secundarios indeseables, tales como daño permanente a un nervio o músculo. La toxicidad sistémica de los agentes y anestésicos que se administran de acuerdo con diversas realizaciones es opcionalmente baja.

La expresión "exento de pirógenos", cuando se aplica a un anestésico regional o local, o a un agente de sal inorgánica u orgánica adecuado para administración a un paciente significa que los anestésicos y los agentes no contienen sustancias que se conoce que causan una respuesta pirogénica. Los pirógenos se pueden retirar de las mezclas mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

La administración de anestésico regional o local o de agente de sal inorgánica u orgánica que se desvela en el presente documento se puede llevar a cabo durante un procedimiento quirúrgico dental, o dentro de un período especificado de tiempo antes o después de un procedimiento quirúrgico dental (por ejemplo, en 72, 48, 24, 12, 6, 2, o 1 horas, o menos de una hora, tal como en 1, 5, 15, 30 minutos, o incluso simultáneamente).

La administración de anestésico regional o local o de agente de sal inorgánica u orgánica que se desvela en el presente documento también se puede llevar a cabo múltiples ocasiones (por ejemplo, 1-10, 1-5 o 1-3 veces) por minuto, hora, día, semana o mes. Por ejemplo, en diversas realizaciones, un agente de sal inorgánica u orgánica se administra a un paciente inmediatamente después de la administración del anestésico regional o local. En diversas realizaciones adicionales de los métodos de la invención, un agente de sal inorgánica u orgánica se administra a un paciente aproximadamente 1-5, 1-10, 2-10, 5-20, 15-30, 30-60 o 60-120 minutos después de la administración del anestésico regional o local.

El método se puede usar opcionalmente junto con un vasoconstrictor para prolongar la duración de la acción. Por ejemplo, un anestésico se puede administrar de forma concomitante con un vasoconstrictor. El término "vasoconstrictor", como se usa en el presente documento, significa un agente capaz de causar la constricción de los vasos sanguíneos e incluye diversos fármacos simpatomiméticos tales como epinefrina, norepinefrina, levonordenfedrina y dopamina. Por lo general, la epinefrina se administra en una dilución de 1:100.000 mezclada con una solución de lidocaína y se suministra en cápsulas de 1,8 ml.

Los métodos que se desvelan en el presente documento son apropiados en cualquier procedimiento o contexto quirúrgico o dental en el que se usa o ya se ha administrado a un paciente un anestésico local o regional. Algunos ejemplos no limitantes de procedimientos quirúrgicos y dentales incluyen cirugía de cáncer o tumor, cirugía de traumatismo, cirugía cosmética, cirugía abdominal, cirugía de la cabeza o el cuello, cirugía ortopédica, cirugía de la espalda o la espina dorsal, cirugía artroscópica, cirugía del cerebro, cirugía de los oídos, la nariz o la garganta, cirugía ocular, amputación, liposucción, rinoplastia, cirugía de injerto o trasplante, una biopsia, cirugía de piel, cirugía de mama, cirugía prostética, cirugía fetal, cirugía gastroenterológica, cirugía torácica, cirugía de vejiga, cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía del páncreas, cirugía renal, cirugía pulmonar, cirugía de cálculos biliares, cirugía de hernia, cirugía de hombro, brazo, pierna, pelvis, cadera, rodilla, codo o tobillo, cirugía uterina o vaginal, cirugía de vasos sanguíneos, cirugía de próstata, cirugía de colon o rectal, cirugía con láser, odontología de rutina, cirugía oral, cirugía periodontal, reparación o extracción de implante dental o diente. Algunos ejemplos adicionales no limitantes de procedimientos quirúrgicos incluyen parto (por ejemplo, parto vaginal natural, en el que no se induce el parto o se induce el parto) y cirugía relacionada con el parto, tal como cirugía durante el parto, incluyendo operación de cesárea, episiotomía, etc., y cirugía después del parto, tal como labioplastia, estiramiento estomacal, aumento o agrandamiento de mamas, tratamiento de venas varicosas, etc.

Los métodos que se desvelan en el presente documento pueden emplear composiciones y formulaciones farmacéuticas. Como se usan en el presente documento, las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" significan una formulación biológicamente compatible, gaseosa, líquida o sólida, o una mezcla de las mismas, que es adecuada para una o más rutas de administración, y el suministro o contacto *in vivo*. Una formulación es compatible si no destruye la actividad de un ingrediente activo en la misma, ni induce efectos secundarios adversos que superen con creces cualquier beneficio o efecto terapéutico.

Tales formulaciones incluyen disolventes (acuosos o no acuosos), soluciones (acuosas o no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua o agua en aceite), suspensiones, jarabes, elixires, medios de dispersión y suspensión, revestimientos, agentes isotónicos y de estimulación o retraso de la absorción, compatibles con la administración farmacéutica o el contacto o suministro *in vivo*. Los disolventes, soluciones y suspensiones acuosos y no acuosos pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Se pueden añadir codisolventes. Algunos ejemplos no limitantes de codisolventes contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, tales como alcohol isopropílico; glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter; glicerol; polioxietileno alcoholes y polioxietileno ésteres de ácidos grasos.

5 También se pueden incorporar compuestos activos complementarios (por ejemplo, conservantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos que incluyen biocidas y bioestáticos tales como agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos). Los conservantes y otros aditivos incluyen, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes (por ejemplo, nitrógeno)

10 Los conservantes incluyen, por ejemplo, EDTA, EGTA, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos, tales como benzoato de sodio. Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, tocoferoles, y vitaminas o provitaminas similares. Los antimicrobianos incluyen antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios que eliminan o destruyen (-cidas) o inhiben (-estáticos) la contaminación por o el crecimiento, infectividad, replicación, proliferación, reproducción del organismo microbiano.

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular opcionalmente para que sean compatibles con una ruta de administración particular. De ese modo, las composiciones farmacéuticas incluyen vehículos (excipientes, diluyentes, vehículos o agentes de llenado) adecuados para la administración mediante diversas rutas y el suministro, regional, local o sistémico, *ex vivo* o *in vivo*, que se expone en el presente documento o conoce el experto en la materia.

20 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas del compuesto, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, cuyas preparaciones son por lo general estériles y pueden ser isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de vehículos acuosos incluyen agua, solución salina (solución de cloruro de sodio), dextrosa (por ejemplo, dextrosa de Ringer), Ringer lactato, fructosa, etanol, aceites animales, vegetales o sintéticos. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, semilla de algodón o semilla de sésamo, o suspensiones en aceite, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los que se basan en dextrosa de Ringer).

25 Para la administración transmucosa o transdérmica (por ejemplo, contacto tópico), se pueden incluir penetrantes en la composición farmacéutica. Los penetrantes incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. Para administración transdérmica, el ingrediente activo se puede formular en aerosoles, pulverizaciones, pomadas, ungüentos, geles, pastas, lociones, aceites o cremas.

30 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas incluyen cápsulas, obleas, grageas, comprimidos o trociscos, así como polvos o gránulos. Las formulaciones para administración oral también incluyen una solución o una suspensión (por ejemplo, un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite).

35 Para administración tópica, por ejemplo, a la piel, las composiciones farmacéuticas incluyen por lo general pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y las combinaciones de los mismos.

40 Se conocen en la técnica formulaciones farmacéuticas adicionales apropiadas para administración (véase, por ejemplo, Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000); Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999); Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3^a ed. (2000); y Remington's Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa., (1993)).

45 Los términos "paciente" o "sujeto" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a animales, por lo general mamíferos, tales como seres humanos, primates no humanos (gorila, chimpancé, orangután, macaco, gibón), animales domésticos (perro y gato), animales de granja y rancho (caballo, vaca, novillo, cabra, oveja, cabra, cerdo), mamíferos marinos tales como marsopas, ballenas, ballenas asesinas (orcas), y similares, animales de laboratorio experimentales (ratón, rata, conejo, cobaya). Los sujetos humanos incluyen niños, por ejemplo, recién nacidos, infantes, niños pequeños y adolescentes, de edades de 1 a 5, 5 a 10 y 10 a 18 años, adultos de edades de 18 a 60 años, y personas de edad avanzada, por ejemplo, de edades de 60 y 65, 65 y 70 y 70 y 100 años.

50 Los pacientes y sujetos incluyen mamíferos (por ejemplo, seres humanos) con necesidad de tratamiento, es decir, por ejemplo, que están en riesgo de o están experimentando un dolor indeseable. Tales pacientes y sujetos incluyen por lo tanto los que están experimentando un procedimiento quirúrgico dental que da como resultado o es probable que dé como resultado ("en riesgo de") dolor debido al procedimiento quirúrgico o dental. Por lo tanto, los pacientes y sujetos se pueden tratar con el fin de inhibir o reducir la probabilidad o el riesgo de desarrollar dolor. El resultado

de tal tratamiento puede ser proporcionar o prolongar el control del dolor en el paciente o sujeto.

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento proporcionan además kits, que incluyen anestésicos regionales y locales, y agentes de sal inorgánica u orgánica, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, envasados en un material de envase adecuado, opcionalmente en combinación con instrucciones para el uso de los componentes del kit, por ejemplo, instrucciones para proporcionar o prolongar el control o alivio del dolor. Los kits de la invención pueden incluir en los mismos un recipiente individual o en una mezcla y la totalidad de los diversos recipientes puede estar en envases individuales o múltiples que comprenden el kit. También se puede incluir un dispositivo de suministro, tal como una jeringa, aplicador, parche transdérmico o similar, en un kit de acuerdo con la invención.

Una realización de un kit puede incluir además un sensor de pH para confirmar el pH de la solución antes de su administración. Por ejemplo, se puede incluir un indicador de pH en forma de un componente sensor de pH del kit, o se puede fabricar como una parte de, o ser integral con, el envase. Los indicadores para la determinación de pH se conocen bien en la técnica, y pueden ser electrónicos (que miden las diferencias en electrolitos a través de una membrana semipermeable), o pueden ser un sustrato, por ejemplo, una tira de papel, infundida con un colorante sensible al pH, tal como tornasol o nitrazepam. A modo de ejemplo, una tira de tornasol, o una parte de la misma, se puede preparar o proporcionar integrada al envase del kit mediante lo cual, antes de la administración del agente de LAAWON, se absorbe o se "mancha" una gota del agente de LAAWON sobre la tira de tornasol/nitrazepam, y se determina el pH mediante el color de la mancha sobre la tira de tornasol. El sensor de pH puede ser cualitativo o cuantitativo, y proporciona preferentemente una determinación de pH dentro de un intervalo especificado útil para su uso pretendido. Para la invención objeto, un sensor de pH cualitativo puede confirmar un intervalo de pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9, preferentemente entre aproximadamente 7,6-8,6.

Por lo tanto, un kit de acuerdo con diversas realizaciones puede incluir en un envase un agente anestésico local/regional, una composición de LAAWON, jeringas/aguja para la administración del agente anestésico y/o la composición de LAAWON, gasas estériles, toallas, o similares para llevar a cabo el procedimiento.

La expresión "material de envasado" se refiere a la estructura física que alberga los componentes del kit. El material de envasado puede mantener preferentemente los componentes en condiciones estériles durante una cantidad de tiempo deseada, y se puede hacer de un material que se usa habitualmente para tales fines (por ejemplo, papel, fibra corrugada, vidrio, plástico, lámina delgada metálica, ampollas, etc.).

La etiqueta o el prospecto pueden incluir además instrucciones escritas apropiadas. De ese modo, en diversas realizaciones, un kit incluye una etiqueta o prospecto que incluye instrucciones para poner en práctica un método de la invención.

Las instrucciones pueden incluir además indicaciones de un punto final clínico satisfactorio o cualquier síntoma adverso o complicaciones que se puedan producir. Las instrucciones pueden incluir además información de almacenamiento, fecha de caducidad, o cualquier información requerida mediante las agencias reguladoras tales como la Administración de Fármacos y Alimentos para su uso en un sujeto humano.

Las instrucciones pueden ser en "materia impresa", por ejemplo, en papel o cartón dentro del kit, en una etiqueta fijada al kit o al material de envasado, o unida a un vial o tubo que contiene un componente del kit, las instrucciones pueden comprender medios de audio o video y además pueden incluirse en un medio legible por ordenador, tal como un disco (disco flexible o disco duro), CD óptico tal como CD- o DVD-ROM/RAM, cinta magnética, medio de almacenamiento eléctrico tal como RAM y ROM e híbridos de estos tales como medios de almacenamiento magnético/óptico.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento en la práctica o el ensayo de la invención, en el presente documento se describen métodos y materiales adecuados.

Todas las publicaciones, documentos de patente, y otras referencias que se citan en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", "el", y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. De ese modo, por ejemplo, la referencia a "un anestésico" incluye una pluralidad de anestésicos y la referencia a "un agente de sal inorgánica u orgánica" puede incluir múltiples agentes de sal inorgánica u orgánica, etc.

Como se usa en el presente documento, la referencia a un valor o intervalo numérico incluye la referencia a una fracción de tales valores, y números enteros y fracciones dentro de o incluidos en tales intervalos de valores o

números enteros dentro de o incluidos en los intervalos a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. De ese modo, por ejemplo, la referencia a un valor numérico de 7 incluye la referencia a 7,1, 7,2, etc. La referencia a un intervalo de un 1-15 %, incluye un 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 %, etc., así como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5 %, etc., un 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 %, etc., y así sucesivamente. En otro ejemplo, la referencia a una unidad de tiempo, tal como en 72 horas, significa en 71, 70, 69, 68 ... 1 horas, o minutos, por ejemplo 59, 58, 57, 56, 55 ... 1 minutos, etc. En aún otro ejemplo, la referencia a una proporción de 2:1 incluye 2:1,1, 2:1,2, 2:1,3, 2:1,4, 2,1:1, 2,2:1, 2,3:1, 2,4:1, etc.

La invención se desvela en términos generales en el presente documento usando lenguaje afirmativo para describir las numerosas realizaciones. La invención también incluye específicamente realizaciones en las que se excluye materia objeto particular, en su totalidad o en parte, tales como sustancias (por ejemplo, anestésicos o agentes de sal inorgánica u orgánica particulares) o materiales, etapas y condiciones de métodos, protocolos, procedimientos, ensayos o análisis.

Ejemplos

Se obtuvieron los resultados experimentales que emplean un método y una composición que se desvelan en el presente documento de un estudio llevado a cabo con un adulto de 61 años de edad con consentimiento informado y buena salud. Los resultados muestran que un anestésico local que por lo general proporciona un efecto anestésico o de adormecimiento se puede revertir selectivamente para proporcionar un analgésico (control o alivio del dolor) sin adormecimiento, o LAAWON. Las variables sometidas a ensayo demuestran la cantidad de la composición objeto que se requiere para LAAWON, el tiempo que se requiere para inducir el inicio de LAAWON, la duración de LAAWON, e investiga los efectos secundarios potenciales de la composición o el método de la invención.

Los resultados demuestran que se puede inducir con éxito LAAWON con la totalidad de los agentes anestésicos sometidos a ensayo. Con la mayoría de los agentes sometidos a ensayo, la duración de LAAWON fue relativamente breve. Sin embargo, la lidocaína produjo un período considerablemente prolongado de 191 minutos de LAAWON con una composición tampón acuosa de bicarbonato de sodio. Este período prolongado de LAAWON se prolongó muy considerablemente a 283 minutos, y el tiempo para inducir LAAWON se redujo considerablemente, mediante el uso de la composición tampón acuosa tanto de bicarbonato de sodio como de cloruro de calcio que es el objeto de la presente invención.

Materiales y métodos

Se usaron cuatro agentes anestésicos diferentes:

Lidocaína HCl al 2 % con epinefrina 1:100.000 - suministrada en un cartucho dental de 1,8 ml fabricado para Carestream Health, Inc., por Cooke-Waite, Novocol Pharmaceuticals of Canada Inc., Cambridge, Ontario Canadá, N1R 6X3;

Carbocaína HCl al 2 % con levonordenfedrina 1:20.000 - suministrada en un cartucho dental de 1,8 ml (Isocaína) fabricada por Novocol Pharmaceuticals of Canada, Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3;

Carbocaína HCl al 3 % plana - suministrada en un cartucho dental de 1,8 ml, fabricado para Cooke-Waite por Carestream Health, Inc., por Novocol Pharmaceutical of Canada Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3; y

Bupivacaína HCl al 0,5 % con epinefrina 1:200.000 - suministrada en un cartucho dental de 1,8 ml (Marcaína) fabricado para Carestream Health, Inc., por Novocol Pharmaceutical of Canada Inc., Cambridge, Ontario, Canadá, N1R 6X3.

Se usaron los antebrazos desnudos depilados de nuestros voluntarios con consentimiento informado como nuestros sitios de ensayo. Las áreas del bíceps se usaron para los controles. Todos los sitios estuvieron separados al menos 2 pulgadas (5,08 cm) para prevenir la contaminación de los resultados desde un sitio de ensayo al otro sitio de ensayo. Todos los sitios sometidos a ensayo se limpiaron con hisopos de alcohol antes de la colocación de una aguja y todos los sitios se observaron para reacciones adversas, sangrado excesivo, ulceración o necrosis. Se completó la observación continuada durante tres días después del ensayo.

Se usaron las mismas cantidades de cada agente anestésico local (0,9 ml) en todos los ensayos. Se realizaron inyecciones de anestésico local usando una jeringa dental, de acero inoxidable, estéril - fabricante 100-9808, Henry Schein of Melville, N.Y. La aguja dental, de acero inoxidable, estéril de calibre 1" 29 fue del fabricante 2015-09-MF4-17044 - Septoject.

En el caso de los controles, después de la inyección de anestésico en el sitio de control, no se realizó ninguna inyección adicional en ese sitio de control. El tiempo de cada inyección de anestésico se registró, ya que fue el momento en el que se experimentó el retorno completo de la sensación de pinchazo (Medipin™). El retorno completo de la sensación se confirmó sometiendo a ensayo el calor (mango de cuchara a 100 °F (37,8 °C)), frío (cubo de hielo), presión usando un borrador de lápiz y presión digital, y dolor usando una jeringa de graduación

estéril de una pulgada y media (3,8 cm) de calibre 21 introducida en el sitio 10 mm y movida arriba y abajo en el tejido. En la siguiente TABLA, para los controles, la columna titulada "duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico" presenta la duración total, en minutos, entre la inyección de anestésico en un sitio de control y el tiempo en el que volvió la sensación completa al sitio de control.

5 En el caso en el que se indujo LAAWON a través del uso de composiciones tampón acuosas, cada sitio de LAAWON, una vez adormecido mediante la inyección de anestésico, se inyectó con 2 ml de un 4,8 % de bicarbonato de sodio estéril (pH 7,8 a 8,6) o 2 ml de bicarbonato de sodio con 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio (pH 7,8-8,6). El bicarbonato de sodio al 4,8 % tamponado (pH 7,8-8,6) se suministró estéril y refrigerado en un vial de 10 ml por
10 Compounding Docs, Inc., 5499 N. Federal Highway, Unit G, Boca Raton, FL 33487. El bicarbonato de sodio al 4,8 % (pH 7,8-8,6) con cloruro de calcio 0,1 mM, o aproximadamente 1,1 mg/100 ml, estéril y refrigerado se proporcionó por Compounding Docs, Inc., 5499 N. Federal Highway, Unit G, Boca Raton, FL 33487. La composición de LAAWON se administró usando una jeringa de 3 ml exenta de látex estéril i.m./subcutánea (fabricante: Belton Dickinson & Co., FranklinLakes, NJ 07417) usando una aguja Luerlock™ de calibre 27) 27G 1,1/2" Luerlock™: fabricante
15 Tyco/Helathco Kendall aguja estéril monoject ref. 11888-27112.

La composición tampón acuosa de LAAWON se administró de veinte a treinta minutos después de la inyección de anestésico inicial, con las veces de administración registradas, mediante una segunda inyección de bicarbonato de sodio al 4,8 % tamponado (pH 7,8-8,6) o bicarbonato de sodio al 4,8 % con aproximadamente 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio. Cada sitio de ensayo se separó 2 pulgadas (5,08 cm) para prevenir la contaminación. La selección del anestésico local se registró para cada ensayo. La segunda inyección de inducción de LAAWON fue ciega y se dio un número de acuerdo con el sitio que se usó. El retorno de la sensación se determinó mediante pinchazo (Medipin™), y se confirmó sometiendo a ensayo el calor (mango de cuchara a 100 °F (37,8 °C)), frío (cubo de hielo), presión usando un borrador de lápiz y presión digital. Una vez volvió la sensación al sitio, la duración de la analgesia por anestesia local sin adormecimiento (LAAWON) se determinó usando una jeringa de graduación estéril de una pulgada y media (3,8 cm) de calibre 21 introducida en el sitio 10 mm y movida arriba y abajo en el tejido para someter a ensayo el dolor. Se consideró que el sujeto estaba en el estado de LAAWON durante el periodo en el que experimenta sensación de pinchazo, calor, frío, y presión, pero no experimenta dolor de la jeringa de calibre 21. Cuando el sujeto informó sensación de dolor de la aguja de calibre 21, se consideró que había terminado el periodo de LAAWON.
20
25
30

En la siguiente TABLA, en la que se inyecta un agente de LAAWON, la columna titulada "Duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico" presenta la duración total, en minutos, entre la inyección de analgésico en el sitio de LAAWON y el tiempo en el que volvió la sensación completa, es decir sensación de pinchazo, calor, frío, presión, y dolor, al sitio de LAAWON. La columna titulada "Tiempo hasta iniciar LAAWON" presenta la duración total, en minutos, del periodo entre el tiempo en el que se inyectó el agente de LAAWON en el sitio de LAAWON anestesiado previamente y el tiempo en el que comenzó a experimentarse LAAWON, es decir, sensación de pinchazo, calor, frío, y presión, pero no dolor. La columna titulada "Duración de LAAWON" presenta la duración total, en minutos, del periodo entre el tiempo en el que comenzó a experimentarse LAAWON y en tiempo en el que volvió la sensación completa, es decir, la sensación de pinchazo, calor, frío, presión, y dolor.
35
40

Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente TABLA:

TABLA

45

Anestésico local	Agente de LAAWON	Duración total de cualquier efecto anestésico y/o analgésico	Tiempo hasta iniciar LAAWON	Duración de LAAWON
0,9 ml de Lidocaína, al 2 % con epinefrina 1:100.000 (Control)	Ningún agente de LAAWON	484 min	N/A	N/A
0,9 ml de Lidocaína, al 2 % con epinefrina 1:100.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %	330 min	118 min	191 min
0,9 ml de Lidocaína, al 2 % con epinefrina 1:100.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %/1,1 mg/100 ml de CaCl ₂	399 min	94 min	283 min

ES 2 691 319 T3

0,9 ml de Carbocaína, al 2 % con levonordenfedrina (Control)	Ningún agente de LAAWON	394 min	N/A	N/A
0,9 ml de Carbocaína, al 2 % con levonordenfedrina 1:20.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %	102 min	55 min	25 min
0,9 ml de Carbocaína, al 2 % con levonordenfedrina 1:20.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %/1,1 mg/100 ml de CaCl ₂	104 min	48 min	35 min
0,9 ml de Carbocaína, al 3 % (Control)	Ningún agente de LAAWON	115 min	N/A	N/A
0,9 ml de Carbocaína, al 3 %	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %	109 min	66 min	23 min
0,9 ml de Carbocaína, al 3 %	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %/1,1 mg/100 ml de CaCl ₂	116 min	56 min	35 min
0,9 ml de Marcaína, al 0,5 % con epinefrina 1:200.000 (Control)	Ningún agente de LAAWON	581 min	N/A	N/A
0,9 ml de Marcaína, al 0,5 % con epinefrina 1:200.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %	400 min	372 min	11 min
0,9 ml de Marcaína, al 0,5 % con epinefrina 1:200.000	2 ml, bicarbonato de sodio al 4,8 %/1,1 mg/100 ml de CaCl ₂	463 min	445 min	9 min

Este estudio demostró que la adición de 1,1 mg/100 ml de CaCl₂, a una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio, en ciertos casos, disminuyó el tiempo hasta inducir LAAWON, y aumentó la duración de LAAWON en comparación con la inducción de LAAWON usando una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio sola (sin cloruro de calcio). Específicamente, la administración de una composición que se desvela en el presente documento (bicarbonato de sodio al 4,8 % y 1,1 mg/100 ml de CaCl₂) disminuyó el tiempo hasta inducir LAAWON, implicando lidocaína al 2 % con epinefrina 1:100.000, en 24 minutos y aumentó la duración de LAAWON de 3 horas y 11 minutos a 4 horas y 43 minutos en comparación con una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio sola (sin cloruro de calcio). La composición objeto y el método también acortó los tiempos de inducción de LAAWON para carbocaína al 3 % plana en 10 minutos (de 66 minutos a 56 minutos) y prolongó la duración de LAAWON en 12 minutos en comparación con una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio sola (sin cloruro de calcio). El tiempo de carbocaína al 2 % con levonordenfedrina hasta inducir LAAWON disminuyó (de 55 minutos a 48 minutos) en 7 minutos y la duración de LAAWON aumentó en 10 minutos (de 25 a 35 minutos) en comparación con una solución al 4,8 % de bicarbonato de sodio sola (sin cloruro de calcio).

5
10
15

ES 2 691 319 T3

5 La marcaína respondió menos al cloruro de calcio, llevando 7 horas y 25 minutos inducir el inicio de LAAWON (con la solución de combinación de bicarbonato de sodio y cloruro de calcio) frente a 6 horas y 12 minutos para inducir el inicio de LAAWON con bicarbonato de sodio al 4,8 % solo (sin cloruro de calcio). La duración de LAAWON se redujo de 11 minutos con bicarbonato de sodio al 4,8 % solo (sin cloruro de calcio) a 9 minutos usando la composición de bicarbonato de sodio al 4,8 % y 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio (la composición de LAAWON) de la invención.

10 El estudio demuestra que la adición de 1,1 mg/100 ml de cloruro de calcio a la solución tampón acuosa de bicarbonato de sodio para formar la composición de LAAWON de la invención mejora la velocidad de inducción y duración de LAAWON de anestésicos locales de amida, especialmente con lidocaína al 2 % con epinefrina, donde el proceso de inducción se acortó en 24 minutos y se prolongó LAAWON de 3 horas y 11 minutos a 4 horas y 43 minutos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en revertir un grado médicamente significativo de adormecimiento resultante de la administración de un agente anestésico local o regional a un paciente, sin la reversión del efecto analgésico del agente anestésico, comprendiendo dicha composición de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % de una sal de bicarbonato en solución acuosa y una cantidad mayor que cero pero menor que aproximadamente 1,5 mg/100 ml de una sal de calcio seleccionada entre el grupo que consiste en acetato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, fosfato de calcio, y sulfato de calcio, en la que el agente anestésico local o regional se selecciona entre carbocaina, lidocaína, o un derivado de los mismos.
- 10 2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 10 % de bicarbonato de sodio, particularmente de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 % de bicarbonato de sodio, incluso más particularmente aproximadamente un 4,8 % de bicarbonato de sodio.
- 15 3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 mg/100 ml de cloruro de calcio, particularmente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 mg/100 ml de cloruro de calcio.
- 20 4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente anestésico es un derivado de lidocaína, particularmente dicho agente anestésico es un derivado de lidocaína seleccionado entre QX-314, QX-222, o bromuro de N-beta-feniletíl lidocaína amonio cuaternario.
- 25 5. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición es una solución acuosa que comprende aproximadamente un 4,8 % de bicarbonato de sodio y aproximadamente 1,11 mg/100 ml de cloruro de calcio.
- 30 6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pH es de aproximadamente 7 a aproximadamente 11.
- 35 7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 8,6.
- 40 8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una proporción de la cantidad de la composición administrada con respecto a la cantidad de agente anestésico regional o local administrado es al menos aproximadamente 0,4:1, 0,4:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1.
- 45 9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra en una proporción de al menos 0,4:1 con respecto a la cantidad de agente anestésico regional o local.
- 50 10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición se administra después de o de forma simultánea a un agente anestésico regional o local.
- 55 11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra múltiples veces.
- 60 12. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición se formula para administración por vía tópica, intradérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, por infusión, o por inyección.
13. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente anestésico y la composición se administran a la misma área de dicho paciente, y dicha área es una incisión o corte.
14. Kit para proporcionar a un paciente analgesia local o regional sin un grado médicamente significativo de adormecimiento, en el que se ha suministrado previamente al área, o contiene, un agente anestésico local o regional, comprendiendo dicho kit una composición de la reivindicación 1, e instrucciones escritas para usar la composición, envasándose conjuntamente dichas composición e instrucciones escritas.
15. El kit de la reivindicación 14, comprendiendo además dicho kit un dispositivo para determinar el pH de la composición en forma reconstituida.