

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 444**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01)
A61K 31/08 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2009** **PCT/US2009/031706**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2009** **WO09094459**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009** **E 09703373 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2244737**

54 Título: **Composiciones anestésicas volátiles que comprenden disolventes extractivos para anestesia regional y/o alivio del dolor**

30 Prioridad:

22.01.2008 US 22665

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2019

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
210 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**CAPELLI, CHRISTOPHER, C.;
PHAN, PHILLIP, C. y
BURTON, ALLEN, W.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 732 444 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones anestésicas volátiles que comprenden disolventes extractivos para anestesia regional y/o alivio del dolor

5

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a los campos de la anestesia y la gestión del dolor. De manera más específica, la presente invención proporciona una solución que comprende un anestésico volátil y un disolvente extractivo para usar en un método para reducir el dolor mediante la administración regional de dicha solución a un sujeto que necesita reducción del dolor o anestesia.

15 2. Descripción de la técnica relacionada

Millones de personas parecen dolor. El dolor puede ser menor, tal como dolores de cabeza, dolor agudo en la parte baja de la espalda, y dolor agudo en los músculos, o grave, tal como dolor crónico. El dolor crónico puede estar asociado al tratamiento del cáncer, VIH, diabetes, u otras afecciones. El dolor crónico puede ser difícil de tratar, con muchos pacientes con dolor crónico que notan que su dolor no está bien controlado con las medicaciones para el dolor actuales o que sus medicaciones tienen efectos adversos asociados significativos (por ejemplo, náuseas y vómitos, dependencia, tolerancia, etc.).

25 En un intento por abordar el problema de la gestión del dolor crónico, se han desarrollado bombas de infusión intratecal y neuroestimuladores. Las bombas de infusión intratecal se dirigen al suministro continuo, o casi continuo de agentes anestésicos y/o analgésicos líquidos. Muchas de estas bombas de infusión son totalmente implantables, lo que ayuda a reducir el riesgo de infección en comparación con el uso a largo plazo de sistemas externos. La bomba de infusión también puede ser programable para permitir que los pacientes o sus clínicos ajusten las cantidades de dosificación o el calendario de suministro diario, ayudando a satisfacer las necesidades cambiantes de un paciente.

Los neuroestimuladores están disponibles en varias formas y estimulan los nervios para aliviar el dolor. Tanto las bombas intratecales como los neuroestimuladores tienen inconvenientes, incluyendo el inicio de la tolerancia, con los tratamientos cada vez menos efectivos con el tiempo. Además, ni las bombas de infusión intratecal ni los neuroestimuladores son adecuados para anestesiarse a un paciente antes de una cirugía.

Se conocen varios enfoques para inducir anestesia o analgesia. La administración sistémica de un anestésico general deja al paciente inconsciente y sin consciencia de la cirugía. Por el contrario, los anestésicos pueden aplicarse regionalmente, por ejemplo, a la columna vertebral, epiduralmente, o cerca de un nervio en un bloqueo nervioso para anestesiarse solo una parte del cuerpo del paciente. Para anestesia general, el suministro de un anestésico general a un paciente antes de la cirugía se realiza típicamente mediante una inyección *iv* inicial de un anestésico seguida de intubación y administración de un gas anestésico inhalable. Vale la pena señalar que el mecanismo de acción para la anestesia general todavía no se comprende completamente.

45 Se pueden producir considerables efectos secundarios negativos por la administración de anestesia general. Se debe colocar un tubo grande en la tráquea, lo que puede resultar en un trauma en la vía aérea superior. Muchos pacientes informan ronquera y sensibilidad postoperatoria de la boca y la garganta. Además, la gran cantidad de gases necesarios para inundar el cuerpo para llegar a los órganos seleccionados puede tener un efecto adverso en los órganos no específicos, especialmente el corazón, con un mayor riesgo de morbilidad cardiopulmonar durante la anestesia general. Especialmente en los ancianos, existe evidencia sustancial de disfunción cognitiva prolongada después de la anestesia general (Moller *et al.*, 1998). Adicionalmente, las técnicas de anestesia regional parecen conducir a una menor morbilidad y mortalidad general por causas cardiopulmonares en comparación con la anestesia general (Rasmussen *et al.*, 2003; Rogers *et al.*, 2000).

55 Ciertos riesgos también están asociados con la administración por inhalación, de un anestésico volátil, por ejemplo, durante anestesia general. Las composiciones anestésicas volátiles formuladas para inhalación tienen generalmente puntos de ebullición relativamente bajos y altas presiones de vapor. Las composiciones anestésicas volátiles son a menudo inflamables o explosivos tanto en estado líquido como de vapor. Además, la inhalación de vapores por parte del personal sanitario puede causar somnolencia, lo que no es deseable en un entorno de quirófano. Por tanto, se debe tener un cuidado especial para manejar de manera segura los anestésicos volátiles con el fin de minimizar tanto el riesgo de inhalación por parte del personal médico como el riesgo de incendio o explosión, y se debe tener cuidado al tratar de asegurarse de que haya poca o ninguna liberación del anestésico volátil a la atmósfera en todas las etapas de manejo. La técnica anterior describe experimentos en el sistema nervioso central de sujetos o se refiere a anestesia general o composiciones anestésicas, pero no describe ni propone la solución para reducir el dolor por administración tópica como se caracteriza en las reivindicaciones (Itah *et al.*, Laboratory animals (2004) 38, 280-285, documento WO 2005/023175, documento US 2004/0127578, documento WO 2007/079593, patente de

Estados Unidos 3.097.133, Anderson *et al.*, Society for Neuroscience Abstracts (2000) 26(1-2), Resumen N.º 405.7, GB 445.289, Chai *et al.* (2007), British Journal of Anaesthesia 100(1), 109-15, patente de Estados Unidos 4.622.219, documento JPH01158353, documento WO 95/00838, patente de Estados Unidos 4.994.025, documento WO 2008/036858, patente de Estados Unidos 5.230.778, Bieniarz *et al.* (2000) Journal of Fluorine Chemistry 106, 99-102, Fassoulaki *et al.* (2005), Canadian Journal of Anesthesia (2005), 52(9), 951-957, Smith *et al.* (2000), Contemporary Topics 39(6), 39-42).

De manera clara, existe la necesidad de métodos mejorados para la gestión del dolor y la anestesia regional. Además, existe la necesidad de composiciones anestésicas volátiles que tengan riesgos reducidos, como se describió anteriormente, asociado a su uso. También existe la necesidad de métodos para suministrar tales composiciones anestésicas volátiles mejoradas, por ejemplo, para el tratamiento del dolor o para su uso en un procedimiento quirúrgico.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una solución farmacológicamente aceptable para su uso en un método para reducir el dolor en un sujeto que necesita tal reducción del dolor, teniendo la solución un anestésico volátil disuelto en la misma en una cantidad eficaz para reducir el dolor, en donde la solución es para administrarse tópicamente al sujeto, en donde el anestésico volátil se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos, y en donde la solución comprende además un disolvente extractivo en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad del anestésico volátil, en donde el disolvente extractivo es dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidona (NMP). La presente invención supera las limitaciones en la técnica anterior al proporcionar composiciones anestésicas volátiles mejoradas como se caracteriza en las reivindicaciones para su uso en la reducción del dolor en un sujeto, tal como un paciente humano o animal o un animal de laboratorio tal como un ratón o una rata, con necesidad de tal reducción del dolor. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición anestésica para su uso en la reducción del dolor como se caracteriza en las reivindicaciones que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución acuosa, en donde la solución comprende además un disolvente extractivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, DMSO).

La presencia de un disolvente extractivo en la solución que comprende el anestésico volátil puede proporcionar ventajas sustanciales, incluyendo mejora de las características físicas, propiedades farmacológicas, y/o facilidad de uso de la solución anestésica. El disolvente extractivo puede interactuar con el anestésico volátil (por ejemplo, isoflurano) en una forma no azeotrópica para reducir eficazmente la vaporización o evaporación del anestésico volátil. De esta manera, se pueden mejorar vida útil, durabilidad y/o facilidad de uso de un anestésico volátil en solución. La presencia de un disolvente extractivo en la solución anestésica también puede mejorar la facilidad de mezclar la solución antes de la administración; en ciertas realizaciones, no se requiere un sonicador para mezclar la solución anestésica antes de su uso. Adicionalmente, la farmacocinética del anestésico volátil puede alterarse por la presencia de un disolvente extractivo para proporcionar un mejor alivio del dolor. Por ejemplo, sin desear quedar ligados a teoría alguna, los inventores anticipan que el disolvente extractivo puede funcionar en ciertas realizaciones como un reservorio para que el anestésico volátil mantenga el anestésico volátil en una región particular de manera más eficaz y/o ayude a administrar el anestésico volátil a los sitios de acción. La volatilidad reducida del anestésico volátil en solución también puede mejorar la facilidad de manejo de las composiciones anestésicas. Además, la vaporización reducida de un anestésico volátil en solución debido a la presencia de un disolvente extractivo también puede reducir las preocupaciones, como se describió anteriormente, con respecto a un posible riesgo de incendio y/o inhalación por parte del personal médico.

Se entiende que la invención no incluye la administración de un anestésico volátil a un sujeto por inhalación del vapor del anestésico volátil solo. La administración comprende el suministro local o regional, a saber, el suministro tópico, de un anestésico volátil, por ejemplo, en una solución acuosa al sujeto en una cantidad eficaz para reducir el dolor crónico o agudo. La composición anestésica de la presente invención se administra tópicamente en una cantidad suficiente para reducir el dolor. De manera más específica, los inventores han descubierto que, en ciertas realizaciones, las composiciones anestésicas de la presente invención pueden administrarse tópicamente a un sujeto humano para lograr una reducción local del dolor. En ciertas realizaciones, el anestésico puede ser administrado al sujeto para anestesiar al sujeto antes de una cirugía. Debería entenderse, que como se usa en el presente documento, la frase "reducción del dolor" pretende cubrir la reducción del dolor como resultado de anestesia, analgesia y/o inhibición de impulsos neurales involucrados en la percepción del dolor, por ejemplo, a través del bloqueo parcial de la conducción nerviosa. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden administrarse a una parte del sujeto en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor. En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden administrarse a una parte del sujeto en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del sujeto.

La presente invención tiene varias ventajas sustanciales sobre los métodos utilizados anteriormente para anestesia regional. Estas ventajas incluyen: (1) los anestésicos volátiles de la presente invención son rápidamente valorables, por tanto, la administración de un anestésico volátil de acuerdo con la presente invención puede resultar en un inicio muy rápido de analgesia o anestesia regional. (2) La presente invención permite rápida disipación de anestésicos

después de administración; de esta forma, la anestesia o analgesia puede terminar rápidamente. Estas propiedades son de valor particular para un practicante, como puede ser deseable para un profesional alterar rápidamente la dosificación de una anestesia o analgesia regional según se desee. (3) Ciertos fármacos utilizados actualmente para la anestesia regional no se pueden usar de manera eficaz en varios individuos por una variedad de razones, incluyendo tolerancia, interacciones con el fármaco, respuestas paradójicas, etc. Además, (4) los anestésicos volátiles de la presente invención son generalmente compuestos no opioides, que proporcionan diversos beneficios para un practicante, Como los opioides tienen ciertas desventajas, incluyendo tolerancia, interacciones con el fármaco, y dependencia etc.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una solución como la caracterizada en las reivindicaciones para su uso en la reducción del dolor en un sujeto que necesita tal reducción del dolor, teniendo la solución un anestésico volátil disuelto en la misma, en donde la solución debe administrarse por suministro regional o local, a saber, por suministro tópico, al sujeto y en donde la solución, comprende además un disolvente extractivo en una cantidad eficaz para reducir el dolor. El anestésico se administra por vías distintas a intravenosa, ya que el suministro intravenoso podría dar lugar a anestesia general. Los anestésicos volátiles preferentes son anestésico de éter halogenado disuelto en una solución acuosa farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el anestésico puede administrarse localmente, a saber tópicamente, antes de un procedimiento tal como venopunción, una inyección (por ejemplo, Botox™), una canulación venosa periférica, incisión u otro procedimiento. El anestésico puede aplicarse tópicamente antes de un procedimiento cosmético como depilación, aplicación o retirada de tatuajes, y/o una mamografía.

Dimetilsulfóxido (DMSO) o N-Metil-2-pirrolidona (NMP), puede ser el disolvente extractivo. El disolvente de extracción puede comprender de aproximadamente 10 % a aproximadamente 75 % de la solución, 25 % a aproximadamente 75 % de la solución, 10 % a aproximadamente 50 % de la solución, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % de la solución, o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % de la solución.

En ciertas realizaciones, se administra un anestésico volátil en solución para anestesiar una parte del sujeto antes de una cirugía. El anestésico volátil es un anestésico volátil halogenado seleccionado del grupo que consiste en isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, se utiliza isoflurano. La solución, tal como una solución de isoflurano, puede prepararse en una concentración de aproximadamente 5 ng/ml de solución a aproximadamente 100 ng/ml de solución. La solución puede comprender de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % v/v, 1% a aproximadamente 75 % v/v, 1% a aproximadamente 50 % v/v, 5 % a aproximadamente 50 % v/v, 5 % a aproximadamente 75 % v/v, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % v/v, o aproximadamente 10 % v/v de anestésico en solución. El anestésico puede ser isoflurano y/o la solución puede ser líquido cefalorraquídeo artificial. El suministro del agente activo puede ser continuo, periódico, un evento de una sola vez, o el agente activo puede administrarse periódicamente y administrarse continuamente al sujeto en ocasiones separadas. La reducción puede comprender eliminación de la percepción del dolor de una parte del cuerpo del sujeto.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden administrarse a una parte del sujeto en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del sujeto, por ejemplo, variando la dosis, cantidad, concentración, frecuencia de administración, y/o tiempo de administración. Las pruebas útiles para la evaluación de la función motora incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, prueba de la tasa de manipulación de Minnesota (MRM) (Fleishman, 1964, Abilities and motor skill. en: The structure and measurement of physical fitness Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, N.J, 1964, pág. 23-24), la Prueba de función de extremidad superior (UEFT) (Carroll, 1965, J Chron Dis 18: 479-491), la prueba Purdue Pegboard (Tiffin *et al.*, 1948, J Appl Psychol 32: 234-247), la prueba de Jebsen de la función de la mano (Jebsen *et al.*, 1969, Arch Phys Med Rehab 50: 311-319), la prueba de Nine-Hole Peg (Kellor *et al.*, 1971, Am J Occup Ther 25: 77-83), la evaluación de la función de la mano de Smith (Smith, 1973, Am J Occup Ther 27: 244-251), la Prueba de caja y bloque (BBT) (Holser *et al.*, 1960, Box and Block test. en: Cromwell FS (ed) Occupational therapists manual for basic skills assessment: primary prevocational evaluation Fair Oaks Printing Company: Pasadena, California, 29-31), la Evaluación de las capacidades físicas de la habilidad de la mano (PCE) (Bell *et al.*, 1976, Am J Occup Ther 30: 80-86), la prueba de Investigación de acción del brazo (ARA) (Lyle, 1981, Int J Rehabil Res 4: 483-492), la prueba de función manual de Sollerman (Sollerman *et al.*, 1995, Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 29: 167-176), Prueba de coordinación motora de extremidades inferiores (LEMOCOT) (Desrosiers *et al.*, 2005, Arch Phys Med Rehabil 86, 993-998), la Evaluación Fugl-Meyer (Fugl-Meyer *et al.*, 1975, Scand J Rehabil Med 7:13-31), Berg Balance Scale (Berg *et al.*, 1995, Scand J Rehabil Med 27:27-36; Berg *et al.*, 1989, Physiother Can 41:304-11, Berg *et al.*, 1992, Arch Phys Med Rehabil 73:1073-80; Stevenson *et al.*, 1996, Arch Phys Med Rehabil 1996;77:656-62), prueba de marcha de 5 metros (5MWT) (Salbach *et al.*, 2001, Arch Phys Med Rehabil 82:1204-12), prueba de marcha de 2 minutos (Wade, 1992, Measurement in neurological rehabilitation. Nueva York: Oxford Univ Pr; Guyatt *et al.*, 1984, Thorax 39:818-22), y el Sistema de Medición de Autonomía Funcional (Hebert, 1988, Age Ageing 17:293-302).

Preferentemente, en que la solución está destinada para administración parenteral, es decir, tópica, la solución acuosa que comprende el anestésico volátil es estéril. Esto se puede lograr asegurando que todos los materiales de partida sean estériles y manteniéndolos en condiciones estériles antes de la administración. En cuanto a la solución acuosa subyacente, no se cree que la naturaleza de la solución sea crítica, y soluciones tales como solución salina

normal o incluso soluciones formuladas para imitar los fluidos corporales naturales, tales como fluidos cefalorraquídeos artificiales, se contemplan.

Otro aspecto más de la presente invención implica un recipiente sellado que comprende una solución anestésica de la presente invención. El interior del envase puede ser estéril. El recipiente puede comprender un tapón de goma que puede perforarse fácilmente con una aguja de inyección. El recipiente puede comprender la porción de cámara de una jeringa. El recipiente puede comprender una cámara de goteo. La cámara de goteo puede estar acoplada a un catéter. El catéter puede ser un catéter epidural o un catéter intratecal. El recipiente puede ser una bolsa de plástico, una botella de vidrio, o una botella de plástico. El recipiente puede estar acoplado a una bomba de infusión. La bomba de infusión puede ser una bomba intratecal, una bomba de infusión de administración epidural o una bomba de analgesia de control del paciente (PCA). La bomba de infusión puede ser programable.

Las expresiones "inhibir", "reducir", o "prevenir" o cualquier variación de estos términos, cuando se utiliza en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva incluye cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado.

El término "eficaz", como se usa este término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, implica adecuado para lograr un resultado deseado, esperado, o previsto.

El uso de la palabra "un" o "uno" cuando se usa junto con el término "comprender" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno", y "uno o más que, uno",

Se contempla que cualquier realización discutida en esta memoria descriptiva puede implementarse con respecto a cualquier método o composición de la invención, y viceversa. Además, las composiciones de la invención son para su uso en métodos de la invención.

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente para el dispositivo, el método que se está empleando para determinar el valor o la variación que existe entre los sujetos de estudio.

El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para indicar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere solo a alternativas o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoye una definición que se refiere solo a alternativas e "y/o".

Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicación(es), las palabras "que comprende" (y cualquier forma de comprender, como "comprender" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de tener, como "tener" y "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma de incluir, como "incluye" e "incluir") o "que contiene" (y cualquier forma de contener, como "contiene" y "contener") son inclusive o abiertas y no excluyen elementos o etapas de métodos adicionales no mencionados.

A lo largo de esta descripción, varios aspectos de esta invención se pueden presentar en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible. Por consiguiente, se debe considerar que la descripción de un intervalo ha desvelado específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 se debe considerar que ha desvelado específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales y parciales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5,5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Otros objetos, características y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Un diagrama de flujo que representa un método general para administrar un gas anestésico a un sujeto.

Figura 2: Inhibición del dolor a través de la administración intratecal de solución de isoflurano medida con la prueba de placa caliente (no según la reivindicación 1).

Figura 3: Inhibición del dolor usando isoflurano intratecal en líquido cefalorraquídeo (ACSF) y/o DMSO. El curso de tiempo para Isoflurano-ACSF e Isoflurano-DMSO/ACSF, a una dosis de 1,46 mg de isoflurano, se muestra (no según la reivindicación 1).

Figura 4: Se muestra un gráfico de respuesta de estímulo (SR) del máximo efecto posible (MPE) por dosis durante

el tiempo de 10 minutos después de inyección intratecal de isoflurano-ACSF (no según la reivindicación 1).

Figura 5: Inhibición del dolor mediante una prueba de estimulación de calor plantar mediante la administración local de isoflurano (no según la reivindicación 1).

La administración de isoflurano en la pata trasera produjo un efecto antinociceptivo significativo (iso) cuando se comparó con la pata no tratada (con.iso). El efecto antinociceptivo comenzó a los 25 minutos y continuó durante todo el experimento. La administración de lidocaína (lid frente a con.lid) produjo un efecto antinociceptivo significativo, que comenzó a los 5 min, alcanzó su punto máximo a los 15 minutos y regresó a los niveles de referencia a los 45 minutos, # $P < 0,05$ isoflurano frente a control ($n = 4$). * $P < 0,05$ lidocaína frente a control ($n = 3$).

Descripción detallada

La presente invención se refiere a una solución farmacológicamente aceptable para su uso en un método para reducir el dolor en un sujeto que necesita tal reducción del dolor, teniendo la solución un anestésico volátil disuelto en la misma en una cantidad eficaz para reducir el dolor, en donde la solución es para administrarse tópicamente al sujeto, en donde el anestésico volátil se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos, y en donde la solución, comprende además un disolvente extractivo en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad del anestésico volátil, en donde el disolvente extractivo es dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidona (NMP). La presente invención supera las limitaciones de la técnica anterior al proporcionar composiciones anestésicas volátiles mejoradas para su uso como se caracteriza en las reivindicaciones que comprenden un anestésico volátil disuelto en una solución acuosa, en donde la solución comprende además un disolvente extractivo farmacéuticamente aceptable. La presencia del disolvente extractivo puede proporcionar ciertas ventajas para la composición anestésica, incluyendo una reducción en los vapores anestésicos emitidos por la solución (por ejemplo, reduciendo los riesgos asociados con la inflamabilidad de los vapores y/o la inhalación por parte del personal médico), mejoras en la vida útil o la durabilidad de la composición, y/o farmacocinética mejorada de la composición anestésica. Por ejemplo, el disolvente extractivo puede interactuar con el anestésico volátil (por ejemplo, isoflurano) en una forma no azeotrópica para reducir eficazmente la vaporización o evaporación del anestésico volátil. De esta manera, la vida útil y/o la durabilidad de un anestésico volátil en solución puede mejorarse. Adicionalmente, la farmacocinética de la anestesia volátil puede alterarse para proporcionar un mejor alivio del dolor. Por ejemplo, sin desear quedar ligados a teoría alguna, los inventores anticipan que el disolvente extractivo puede funcionar en ciertas realizaciones como un reservorio para que el anestésico volátil mantenga el anestésico volátil en una región particular de manera más eficaz y/o ayude a administrar el anestésico volátil a los sitios de acción. En diversas realizaciones, la presencia de un disolvente extractivo en la solución anestésica también puede permitir mezclar la solución antes de administración sin el uso de un sonicador.

La presente invención proporciona composiciones anestésicas como se caracterizan en las reivindicaciones para su uso en reducción del dolor en un sujeto que necesita tal reducción del dolor. Específicamente, aunque los anestésicos volátiles se inhalan normalmente durante un procedimiento de anestesia general, los inventores han descubierto que los anestésicos volátiles pueden disolverse en una solución y administrarse a nivel regional o local, es decir tópicamente, para inhibir o bloquear la percepción del dolor. En ciertas realizaciones, el anestésico puede administrarse localmente, a saber tópicamente, antes de un procedimiento tal como venopunción, una inyección (por ejemplo, Botox™), una canulación venosa periférica, incisión, u otro procedimiento; en estas realizaciones, la administración del anestésico preferentemente reduce o evita que el paciente sienta el dolor antes y durante un procedimiento médico, incluyendo procedimientos quirúrgicos menores, procedimientos no quirúrgicos, y procedimientos cosméticos incluyendo, por ejemplo, depilación, aplicación de tatuajes, retirada de tatuajes, y mamografía.

En general, las composiciones anestésicas para su uso como se caracteriza en las reivindicaciones pueden ser para suministro de un anestésico de éter halogenado al sujeto en una cantidad eficaz para reducir el dolor. La presente invención puede usarse para la gestión del dolor de dolor crónico o agudo. En otras realizaciones, el anestésico puede administrarse a un sujeto para anestesiarse al menos una parte del sujeto antes de una cirugía. En ciertas realizaciones, la presente invención puede usarse para reducir o eliminar el dolor en un sujeto sin causar también una pérdida de conciencia del sujeto. En otras realizaciones, la presente invención puede usarse para reducir o eliminar el dolor en un sujeto sin interferir tampoco sustancialmente con la función motora del sujeto.

Disolventes extractivos

Las composiciones anestésicas de la presente invención para su uso como se caracteriza en las reivindicaciones contienen un disolvente extractivo, en combinación con un anestésico volátil. La frase "disolvente extractivo" como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que puede interactuar con un anestésico volátil en solución para reducir la volatilidad del anestésico volátil sin reaccionar químicamente con el anestésico. Ciertos disolventes extractivos interactúan de forma no azeotrópica con un anestésico volátil; no obstante, el término "disolvente extractivo", como se usa en el presente documento, puede incluir ciertos compuestos que interactúan con un anestésico volátil para formar una solución azeotrópica o pseudoazeotrópica siempre que se reduzca la

presión de vapor o la evaporación del anestésico volátil de la solución. Como se describe posteriormente, se prevén diversos disolventes extractivos para uso con la presente invención, a saber, DMSO, dimetilformamida, dimetilacetamida, o NMP. Los disolventes extractivos utilizados con la presente invención son preferentemente farmacológicamente aceptables. La concentración exacta de un disolvente extractivo puede determinarse empíricamente y puede variar según el anestésico volátil específico utilizado. También se debe tener especial cuidado en elegir una concentración de un disolvente extractivo que resulte en poca o ninguna toxicidad cuando se administra. Se entenderá que, aunque ciertos disolventes extractivos pueden exhibir propiedades que podrían usarse en varios procedimientos de separación (por ejemplo, destilación extractiva), los disolventes extractivos de acuerdo con las realizaciones de la presente invención se incluyen preferentemente en mezclas o soluciones farmacológicas que comprenden un anestésico volátil para reducir la volatilidad de, en lugar de "extraer", el anestésico volátil.

Incluir un disolvente extractivo en una composición anestésica puede aumentar la facilidad con que puede mezclarse la solución antes de la administración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, no se requiere sonicación de la solución anestésica antes de la administración cuando se incluye un disolvente extractivo en la solución anestésica. Esta ventaja puede ser particularmente útil en casos (por ejemplo, administración crónica) donde la presencia de un sonicador podría ser ruidosa o molesta, como un quirófano, y la eliminación del ruido de un sonicador también puede crear un entorno mejorado para un paciente consciente que recibe una solución anestésica, por ejemplo, crónica o intermitentemente para el alivio del dolor. Eliminar la necesidad de un sonicador, u otro dispositivo similar, también puede ser particularmente útil para reducir los costes asociados a la administración de una composición anestésica de acuerdo con la presente invención. La reducción de volumen asociada con la presencia de un sonicador puede mejorar beneficiosamente la movilidad del paciente. Por ejemplo, en los casos en que un paciente puede recibir administraciones repetidas de una composición anestésica a través de una bomba para analgesia, la cantidad reducida de equipo puede mejorar la movilidad, ya que no se requiere que el paciente mueva además un sonicador.

Los disolventes extractivos se conocen en la técnica y se usan típicamente en destilación extractiva para separar compuestos con puntos de ebullición similares al retardar la presión de vapor del componente principal, haciendo así posible una separación eficaz que no se produciría en absoluto en ausencia de dicho disolvente. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.230.778 describe la purificación de isoflurano por destilación extractiva usando disolventes extractivos tales como dimetilformamida. La Patente de Estados Unidos 5.336.429 describe disolventes para limpiar componentes electrónicos y para desengrasar metales que comprenden isoflurano y un alcohol inferior o un éster, aunque estas composiciones se describen como mezclas azeotrópicas con puntos de ebullición casi constantes. Por el contrario, la presente invención proporciona preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, para inducción de analgesia y/o anestesia regional. Ciertos disolventes extractivos conocidos en la técnica, tales como acetona como se describe en la patente de EE.UU. 5.230.778, pueden ser lo suficientemente tóxicos para limitar su inclusión en preparaciones farmacéuticas en concentraciones más altas.

En ciertas realizaciones, un disolvente extractivo puede interactuar como una mezcla azeotrópica con un anestésico y reducir la volatilidad del anestésico.

Pueden usarse diversas concentraciones de un disolvente extractivo con la presente invención. Por ejemplo, una solución de la presente invención que comprende un anestésico volátil puede comprender aproximadamente 1 % -99 %, 1 % -60 %, 5 % -50 %, 10 % -40 %, 5 % -25 %, 10 % -30 %, 10 % -25 %, 25 % -50 %, 10 % -75 %, 25 % -75 %, 10 % -65 %, 25 % -65 %, 10 % -60 %, 25 % -60 %, 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % o cualquier intervalo derivado del mismo, de un disolvente extractivo.

En ciertas realizaciones, el disolvente de extracción es dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metil-2-pirrolidona (NMP). En otras realizaciones, se puede usar un disolvente extractivo tal como dimetilformamida o dimetilacetamida.

Pueden estar presentes disolvente de extracción único o múltiples disolventes de extracción en una composición anestésica de la presente invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, solo está presente un único disolvente extractivo (por ejemplo, DMSO o NMP) en una solución que comprende un anestésico volátil. En otras realizaciones, pueden estar presentes 2, 3 o 4 disolventes extractivos en una solución que comprende un anestésico volátil. En ciertas realizaciones, solo está presente un único anestésico volátil (por ejemplo, isoflurano) en una solución anestésica de la presente invención; en otras realizaciones, pueden estar presentes 2, 3, 4 o más anestésicos volátiles en una composición anestésica de la presente invención.

N-metilpirrolidona

La N-metil-2-pirrolidona (NMP) es un disolvente extractivo que puede incluirse en las composiciones anestésicas según la presente invención. NMP es un compuesto químico con estructura de lactama de 5 miembros. Es un líquido transparente a ligeramente amarillo miscible en agua y disolventes, incluido acetato de etilo, cloroformo, benceno y alcoholes o cetonas inferiores. NMP también se conoce con los nombres químicos 1-metil-2-pirrolidona o N-metil-2-pirrolidinona y m-pirrol. NMP pertenece a la clase de disolventes apróticos dipolares que también incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. Debido a sus buenas propiedades de solvencia, NMP se ha utilizado para disolver una amplia gama de productos químicos, particularmente en el campo de los polímeros.

También se utiliza como disolvente para el tratamiento de superficies de textiles, resinas y plásticos recubiertos de metal o como decapante.

NMP se ha utilizado en la industria médica para mejorar la solubilidad de los medicamentos poco solubles en ciertas formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, NMP se ha utilizado con varios medicamentos en medicina veterinaria. Se han publicado varias patentes, alegando mejoras en la solubilidad del fármaco mediante el uso de NMP, así como su aplicabilidad en productos farmacéuticos tópicos y transdérmicos para humanos.

Las propiedades relativamente no tóxicas de NMP lo hacen particularmente adecuado para uso como disolvente extractivo con la presente invención. NMP tiene un perfil de toxicidad favorable que lo convierte en un candidato adecuado para uso en una variedad de formas de dosificación tópicas, transdérmicas y parenterales. NMP está disponible en calidad GMP con la marca registrada N-Metil-2-pirrolidona Pharmasolve vendida por International Specialty Products (ISP; New Jersey, USA).

DMSO

El dimetilsulfóxido (DMSO) se usa en ciertas realizaciones de la presente invención como un disolvente extractivo. DMSO tiene la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. El DMSO es un disolvente aprótico polar que disuelve los compuestos polares y no polares y es miscible en una amplia gama de disolventes orgánicos así como en agua.

DMSO es un compuesto relativamente no tóxico, que lo hace particularmente adecuado para su uso como disolvente extractivo con la presente invención. La falta relativa de toxicidad del DMSO está bien establecida, y el uso potencial del DMSO para fines médicos fue establecido por Stanley Jacob en el equipo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oregón, quien descubrió que el DMSO podía penetrar la piel y otras membranas sin dañarlas y podría transportar otros compuestos a un sistema biológico. El DMSO también se ha utilizado como crioprotector y como agente antiinflamatorio. El dimetilsulfóxido disuelve una variedad de sustancias orgánicas, incluyendo carbohidratos, polímeros, péptidos, así como muchas sales inorgánicas y gases.

En diversas realizaciones, se prevé que concentraciones inferiores, por ejemplo, tan bajas como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, de DMSO en una solución que comprende un anestésico volátil puedan ser suficientes para eliminar la necesidad de sonicación de la solución antes de la administración. Concentraciones superiores, por ejemplo, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % o más, de DMSO en una solución que comprende un anestésico volátil pueden ser suficientes para alterar la farmacocinética del anestésico volátil de tal manera que permita una mayor duración de los efectos analgésicos o anestésicos.

Agentes anestésicos

El anestésico volátil para uso según la invención se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos. En general, los anestésicos de éteres halogenados o los anestésicos volátiles adecuados para su uso con la invención incluyen agentes que, aunque a menudo son líquidos a temperatura ambiente, son capaces de volverse fácilmente gaseosos o ya son gaseosos a temperatura ambiente y pueden reducir el dolor sin efectos secundarios significativos. Puede ser deseable, por ejemplo, seleccionar un anestésico que el cuerpo metabolice mínimamente o que sea inerte. De esta manera, se puede minimizar la toxicidad hepática y renal. De forma análoga, puede ser deseable que el anestésico tenga una vida media corta o que actúe rápidamente para promover la valorabilidad (es decir, el sujeto puede ajustar fácilmente la cantidad suministrada para la cantidad de dolor que está experimentando). También puede ser deseable un gas agente activo que no produce tolerancia (a diferencia de los opioides o agentes anestésicos locales) o dependencia (como los opioides). La solución para uso en la presente invención se usa para administrar un agente volátil a un sujeto por vía tópica por ejemplo, a nivel local, o en un procedimiento de anestesia regional. El agente volátil es un anestésico como se caracteriza en las reivindicaciones.

Los anestésicos volátiles son una clase bien conocida de anestésicos que incluyen compuestos de éter halogenados, a saber, isoflurano, sevoflurano, enflurano, desflurano, y metoxiflurano. Un anestésico único o mezclas de los anestésicos anteriores pueden ser particularmente adecuados para uso con la invención descrita en este documento.

Se puede administrar más de un anestésico al mismo tiempo, y se pueden administrar diferentes anestésicos en varios momentos a lo largo de un solo ciclo de tratamiento. Por ejemplo, pueden administrarse 2, 3, 4 o más agentes anestésicos simultánea o repetidamente a un sujeto. Cuando los compuestos se administran repetidamente a un sujeto, la duración entre la administración de compuestos puede ser de aproximadamente 1-60 segundos, 1-60 minutos, 1-24 horas, 1-7 días, 1-6 semanas o más, o cualquier intervalo derivado del mismo. En algunos casos, puede ser deseable organizar el suministro de diferentes compuestos de éter halogenado en función de sus propiedades físicas y fisiológicas.

Dosificación

La cantidad de anestésico a administrar tópicamente depende de la indicación particular deseada. Por ejemplo, la dosis dependerá del tipo de dolor que se pretende tratar. La dosis puede ser diferente, por ejemplo, si la administración del anestésico está destinada a reducir el dolor crónico en lugar del dolor agudo. De forma análoga, la dosis puede ser diferente si el agente activo se utilizará para anestesiarse a un sujeto (local o generalmente). Las características físicas del sujeto también pueden ser importantes para determinar la dosis apropiada. Características tales como peso, edad, y similares pueden ser factores importantes. Por ejemplo, el anestésico puede tener mayor potencia con la edad, como se ha demostrado en el caso del anestésico volátil isoflurano.

La temperatura del anestésico volátil también puede considerarse como factor en la selección de una dosis apropiada, dado que la solubilidad de muchos anestésicos puede verse afectada por la temperatura de la solución anestésica, por ejemplo una solución acuosa. Por ejemplo, el aumento de temperatura puede aumentar la solubilidad, y por tanto la potencia, del agente activo; Esta propiedad se ha demostrado con ciertos agentes anestésicos. La dosificación particular también puede depender del régimen de dosificación elegido. Por ejemplo, el agente activo puede administrarse de forma continua o periódica. Por el contrario, el agente activo puede administrarse como una administración única como un evento único.

Los anestésicos volátiles (por ejemplo, compuestos anestésicos halogenados) pueden infundirse en cantidades que conducen a niveles de líquido cefalorraquídeo en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 50.000 nanogramos/ml, dependiendo de la anestesia seleccionada y del efecto deseado. En ciertas realizaciones, se puede administrar un anestésico halogenado o un anestésico volátil para lograr una concentración de líquido cefalorraquídeo (LCR) de aproximadamente 5 a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml. Aunque el intervalo de dosis variará dependiendo del compuesto seleccionado y la variabilidad del paciente, en general, es cierto que las dosis más bajas, como por ejemplo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 nanogramos/ml, son más adecuadas para tratar dolor menor a moderado, mientras que las dosis más altas, como de aproximadamente 10000 nanogramos/ml a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml o más, son adecuadas para tratar dolor intenso e inducir anestesia. Por supuesto, las dosis se pueden administrar una vez (por ejemplo, para una pequeña aparición de dolor), repetidamente (por ejemplo, para dolor moderado o crónico), o de manera continua (por ejemplo, para dolor severo o anestesia). También se pueden usar combinaciones de estos regímenes de dosificación. Por ejemplo, un sujeto que padece dolor severo puede requerir una dosificación continua con una dosis periódica adicional necesaria para el dolor irruptivo.

En realizaciones donde un anestésico volátil, a saber, isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos, se mezcla con una solución, tal como solución salina o una solución de CSF artificial, la concentración del anestésico volátil puede variar. Por ejemplo, una solución puede contener un anestésico en una relación v/v de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 75 %, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 45 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 %, o cualquier intervalo derivado en el mismo. En estas realizaciones, el anestésico es un anestésico volátil como se caracteriza en las reivindicaciones, tal como isoflurano, y la solución puede ser una solución de líquido cefalorraquídeo (ACSF) artificial.

La dosificación y forma de administración de las composiciones de la invención pueden ajustarse para lograr una reducción del dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del sujeto, por ejemplo, variando la cantidad, concentración, frecuencia de administración y tiempo de administración.

La solución anestésica también puede contener uno o más aditivos, tales como un surfactante, PVP, un polímero, un agente antimicrobiano, etc. En ciertas realizaciones, una composición anestésica de la presente invención puede comprender aproximadamente: 0,1-50 % de un anestésico volátil tal como isoflurano, metoxiflurano o sevoflurano, 1-99 % de un disolvente extractivo tal como NMP o DMSO, 0-90 % de solución salina y 0-10 % de otros aditivos (por ejemplo, un tensioactivo, PVP, etc.). En algunas realizaciones, puede ser deseable producir una formulación concentrada que pueda someterse a una dilución final antes de administración.

En diversas realizaciones y como se muestra en los ejemplos posteriores, una solución de aproximadamente un 10 % de anestésico volátil, tal como isoflurano, se puede usar; esta solución se puede administrar como una inyección en bolo, continuamente, y/o repetidamente para lograr analgesia y/o anestesia. Por tanto, como se demuestra en los ejemplos posteriores, se puede usar una solución al 10 % v/v de un anestésico volátil para inducir la analgesia. Se pueden usar concentraciones más altas de anestésico volátil, en diversas realizaciones, para inducir una anestesia regional.

Método de suministro de agente activo

Los anestésicos de la presente invención se administran regionalmente o localmente. Anestesia "regional" o "local", como se usa en el presente documento, es diferente de la anestesia general y se refiere a procedimientos anestésicos que permiten el suministro preferencial de un anestésico a una región específica del cuerpo, tal como cerca de un nervio o un haz de nervios. Por el contrario, la anestesia general permite la administración sistémica de un anestésico, por ejemplo, administración vía intravenosa. La anestesia regional o local permite generalmente que se administre a un sujeto una concentración corporal total más baja (aunque concentraciones locales elevadas) de un anestésico para analgesia o una percepción disminuida del dolor en al menos una parte del cuerpo del sujeto. La anestesia tópica es un ejemplo de anestesia regional o local. Las concentraciones específicas de anestésicos que se pueden usar para anestesia regional o local incluyen de aproximadamente 250 a aproximadamente 50000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 25000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 10000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 5000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 nanogramos/ml, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 nanogramos/ml. La concentración específica de anestésico utilizada puede variar dependiendo del efecto deseado, y en diversas realizaciones la composición anestésica se titula para el efecto; por tanto, la concentración de anestesia utilizada o lograda en los tejidos puede variar según el resultado específico deseado (por ejemplo, anestesia regional, en comparación con analgesia) y/o las características particulares del paciente, tales como sensibilidad a la anestesia.

Los inventores prevén que la presente invención puede usarse junto con una variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, reemplazo de rodilla, un reemplazo de cadera, reemplazo de hombro y/o procedimientos relacionados con el parto.

En ciertas realizaciones, las composiciones para uso en la presente invención como se caracteriza en las reivindicaciones pueden usarse para la gestión del dolor. La gestión del dolor es distinta de la anestesia general en que se puede administrar una concentración corporal total más baja de anestesia a un sujeto para aumentar la analgesia o disminuir la percepción del dolor, preferentemente sin dejar el sujeto inconsciente. Las concentraciones específicas de anestésicos que se pueden usar para la gestión del dolor incluyen de aproximadamente 250 a aproximadamente 50000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 25000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 10000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 5000 nanogramos/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 nanogramos/ml, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 nanogramos/ml.

La vía de administración es administración tópica (por ejemplo, en un vehículo portador, un parche de liberación controlada tópica, en un vendaje para heridas, un hidrocoloide, una espuma, o un hidrogel). En ciertas realizaciones, La vía de administración no es oral, intravenosa, o por inhalación. Se puede usar un vehículo biológico apropiado o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos administrados pueden, en diversas realizaciones, ser racémicos, isoméricamente purificados, o isoméricamente puros.

En ciertas realizaciones, los anestésicos de la presente invención no se administran por vía intravenosa. La administración intravenosa a menudo se usa para anestesia general (Mathias *et al.* 2004) y resulta generalmente en la rápida distribución del agente anestésico en todo el cuerpo de un sujeto. Por tanto, en ciertas realizaciones, la administración intravenosa es incompatible para el uso con anestesia regional o local.

La Figura 1 proporciona una representación del diagrama de flujo de un método general para administrar un anestésico de éter halogenado. Como se muestra en la Figura 1, el método (100) comienza con la selección de un compuesto de éter halogenado (102). El anestésico de éter halogenado puede ser un gas anestésico volátil estándar, o un agente activo que sea capaz de reducir el dolor y volverse fácilmente gaseoso, como se describió anteriormente.

Soluciones

Después de seleccionar un éter anestésico halogenado, se puede disolver en una solución (104). La solución puede ser una solución acuosa, tal como solución salina, líquido cefalorraquídeo artificial, el propio líquido cefalorraquídeo del sujeto, o similar. En algunas variaciones, otras soluciones pueden ser apropiadas.

Se conocen varias formulaciones de solución salina en la técnica y se pueden usar con la presente invención. Por ejemplo, la solución salina puede ser la solución de Ringer lactato, solución de Ringer acetatada, solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DMEM), solución salina tamponada con Tris (TBS), solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o citrato salino estándar (SSC).

Las soluciones salinas de la presente invención son, en ciertas realizaciones, "solución salina normal" (es decir, una solución de aproximadamente 0,9% p/v de NaCl). La solución salina normal tiene un grado ligeramente mayor de osmolalidad en comparación con la sangre; sin embargo, en diversas realizaciones, la solución salina puede ser isotónica en el cuerpo de un sujeto tal como un paciente humano. La solución salina normal (NS) a menudo se usa

en goteo intravenoso (IV) para pacientes que no pueden tomar líquidos por vía oral y han desarrollado deshidratación grave. En ciertas realizaciones, se puede usar "solución salina medio normal" (es decir, aproximadamente 0,45 % de NaCl) o "solución salina de cuarto normal" (es decir, aproximadamente 0,22% de NaCl) con la presente invención. Opcionalmente, pueden incluirse aproximadamente 5 % de dextrosa o aproximadamente 4,5 g/dl de glucosa en la solución salina. En diversas realizaciones, pueden incluirse una o más sales, un tampón, aminoácidos y/o agentes antimicrobianos en la solución salina.

Se pueden usar varias soluciones de líquido ceforraquídeo (ACSF) con la presente invención. En ciertas realizaciones, el ACSF es una solución salina tamponada (pH 7,4) con la siguiente composición (en mM): NaCl, 120; KCl, 3; NaHCO₃, 25; CaCl₂ 2,5; MgCl₂ 0,5; glucosa, 12. ACSF también puede obtenerse de diversas fuentes comerciales, tales como de Harvard Apparatus (Holliston, Massachusetts).

En diversas realizaciones, se puede incluir un conservante o estabilizante en la solución. Por ejemplo, puede lograrse la prevención de la acción de microorganismos mediante conservantes tales como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo pero sin limitación parabenos (por ejemplo, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o combinaciones de los mismos. Las soluciones son preferentemente estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y deben conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. Ejemplos de estabilizadores que pueden incluirse incluyen tampones, aminoácidos tales como glicina y lisina, carbohidratos tales como dextrosa, manosa, galactosa, fructosa, lactosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, etc. Se pueden seleccionar estabilizantes o conservantes apropiados de acuerdo con la vía de administración deseada.

Los intervalos de peso de los compuestos en la solución pueden variar. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la composición puede comprender aproximadamente 1-5 % en peso de agente anestésico, aproximadamente 1-5 % en peso de conservante/estabilizador, aproximadamente 1-5 % en peso de NaCl, y aproximadamente 85 % -97 % de agua. La proporción de anestésico y agua se puede variar según sea necesario para lograr el efecto deseado (reducción del dolor o analgesia, anestesia regional, etc.).

La solución también puede esterilizarse antes de la administración. Los métodos de esterilización se conocen bien en la técnica e incluyen calentamiento, ebullición, presurización, filtración, exposición a producto químico desinfectante (por ejemplo, cloración seguida de decloración o retirada del cloro de la solución), aireación, autoclave, y similares.

El gas agente activo puede disolverse en la solución de muchas maneras. Por ejemplo, se puede burbujear a través de la solución, por ejemplo, utilizando un vaporizador, o puede solubilizarse por agitación. En ciertas realizaciones, un anestésico tal como un éter halogenado o un anestésico volátil puede medirse en forma líquida y mezclarse directamente en una solución. Por supuesto, también se pueden usar otros métodos adecuados para disolver el anestésico volátil en solución. Después de solubilizar el éter anestésico halogenado, puede administrarse a un sujeto que necesite reducción del dolor (incluida reducción del dolor en forma de anestesia) (Figura 1, 106) utilizando técnicas bien conocidas en la técnica. En ciertas realizaciones, un anestésico volátil se mezcla con una solución en un contenedor de vacío cerrado, y las soluciones combinadas se agitan mecánicamente durante 3-5 minutos y se mantienen en un sonicador termoneutral hasta su uso.

Para aplicaciones intratecales o epidurales, las emulsiones de aceite en agua pueden no ser deseables, dado que un practicante puede no desear inyectar aceite en el canal espinal. Por el contrario, puede usarse solución salina, CSF artificial, o el propio CSF de los pacientes, para administración de un anestésico de acuerdo con la presente invención. Ciertas emulsiones de isoflurano se han preparado previamente para administración epidural (da Sila Telles *et al.*, 2004) o intravenosa (Chai *et al.*, 2006). Las emulsiones lipídicas también pueden presentar cierto riesgo de infección, como se ha observado en el pasado con emulsiones de propofol contaminadas con bacterias. Las soluciones anestésicas de la presente invención que están libres o esencialmente libres de una emulsión lipídica pueden tener así un riesgo reducido de contaminación.

En otras realizaciones, una emulsión lipídica o una emulsión de aceite en agua puede incluirse en una solución anestésica de la presente invención. Por ejemplo, una composición anestésica que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución que comprende un disolvente de extracción también puede comprender una emulsión lipídica o una emulsión de aceite en agua. En diversas realizaciones, liposomas (por ejemplo, liposomas multilaminares, unilaminares y/o multivesiculares) o una composición lipídica pueden contener una solución acuosa que comprende un anestésico volátil y un disolvente extractivo. Puede utilizarse la inclusión de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de lípidos en una composición anestésica, por ejemplo, para afectar favorablemente la estabilidad de la composición anestésica y/o alterar la farmacocinética de la anestesia. Composiciones lipídicas, emulsiones lipídicas, emulsiones de aceite en agua y/o liposomas pueden ser útiles para una anestesia regional.

Las soluciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más anestésicos volátiles, como se caracteriza en las reivindicaciones, y opcionalmente, un agente adicional disuelto o disperso en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen ninguna reacción adversa, alérgica o negativa distinta

cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según sea adecuado. La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos un anestésico volátil en solución y, opcionalmente, un ingrediente activo adicional se conocerá por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, como lo ejemplifica Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20ª Edición (2000). Además, para administración animal (por ejemplo, humana), se entenderá que los preparados deben cumplir con esterilidad, pirogenicidad, normas generales de seguridad y pureza según lo exige la Oficina de Normas Biológicas de la FDA.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para que funcionen bien en la práctica de la invención, y por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, entender que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado similar o similar.

Ejemplo de Referencia I

Administración intratecal de isoflurano y sevoflurano

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de inyección intratecal directa de gases del agente anestésico para reducir el dolor y proporcionar analgesia. El estudio se realizó durante un período de un (1) mes utilizando gases anestésicos isoflurano y sevoflurano inyectados directamente por vía intratecal o disueltos en solución salina, como se muestra en los estudios posteriores. El sujeto animal utilizado fue la rata, ya que la rata tiene un modelo bien establecido de pruebas de dolor/analgesia. En particular, se utilizaron ratas Sprague-Dawley que pesaban más de 350 g. Las ratas se anestesiaron con pentobarbital (50 mg/kg) y la profundidad anestésica de los animales se determinó por reflejo corneal y reflejo de retirada de la pata a un estímulo nocivo.

El cuello de las ratas se afeitó y se limpió con soluciones desinfectantes para evitar contaminación bacteriana durante la cirugía. Se realizó una disección quirúrgica de la línea media de los músculos del cuello posterior para obtener acceso a la membrana occipito-atlantoidea. Esta membrana fue identificada y luego diseccionada. Se introdujo un catéter de polietileno estéril en el espacio subaracnoideo hasta el agrandamiento lumbar de la médula espinal (aproximadamente 7-8 cm medidos en cada animal). La herida quirúrgica se cerró, suturando primero los músculos del cuello con suturas de seda 3-0 y luego cerrando la incisión de la piel con grapas.

Tras la cirugía, las ratas fueron trasladadas a sus jaulas y se colocó una lámpara radiante sobre las jaulas para que las ratas no se sometieran a hipotermia inducida por anestesia. Las ratas fueron monitorizadas continuamente desde el final de la cirugía hasta que estuvieron completamente despiertas. Las ratas que mostraron algún deterioro motor después de la cirugía fueron sometidas a eutanasia.

En el quinto día después de la cirugía, las ratas sin infección de la herida o disfunción motora fueron transportadas al laboratorio de comportamiento del dolor para ingresar al estudio intratecal con anestésicos volátiles. Se seleccionaron doce ratas para el estudio. Todas las ratas tenían catéteres intratecales. Se usaron isoflurano (1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil éter) y sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil éter) como compuestos de éter halogenado. Ambos son agentes anestésicos volátiles halogenados, con isoflurano fabricado por Baxter y sevoflurano fabricado por Abbott Laboratories. Las 12 ratas se dividieron en 3 grupos de cuatro ratas cada uno para el estudio A y B,

En el primer grupo, se inyectaron 2 microlitros de solución salina normal sin conservantes a través de un catéter intratecal en cada rata. Este catéter se lavó con solución salina normal sin conservantes. Luego se realizaron pruebas de comportamiento del dolor en este grupo.

En el segundo grupo, se inyectaron 2 microlitros de isoflurano a través de un catéter intratecal en cada rata. Este catéter también se enjuagó con solución salina normal sin conservantes. Este grupo se sometió a pruebas de comportamiento del dolor,

En el tercer grupo, se inyectaron 2 microlitros de sevoflurano a través de un catéter intratecal en cada rata. Este catéter también se enjuagó con solución salina normal sin conservantes. Este grupo se sometieron a pruebas de comportamiento del dolor.

Se utilizó una prueba de comportamiento de "placa caliente" para evaluar la percepción del dolor y la analgesia. El modelo de prueba de comportamiento del dolor utilizado en estos estudios se ha establecido bien por Tony Yaksh. (Véase, por ejemplo, Chaplan *et al.*, 1994; Yaksh *et al.*, 2001; Kim y Chung, 1992; Sorkin *et al.*, 2001). Esta prueba implica determinar la rapidez con que una rata retira su pata trasera en respuesta a un estímulo nocivo tal como una fuente de calor radiante colocada directamente debajo de su pata. Este tiempo de retirada se conoce como "latencia de retirada térmica".

- 5 Las ratas se transfirieron para su ensayo a un aparato Hargreaves modificado con una placa de vidrio calentada mantenida a 25 °C (ver Hargreaves *et al.*, 1988). Una bombilla de proyección enfocada debajo de la placa se dirigió hacia la superficie plantar media de la pata. Un temporizador activado por fotodiodo midió la latencia de retirada, y se utilizó un tiempo de corte de 25 segundos para evitar daños en los tejidos. Se midió la latencia de retirada térmica al calor radiante 5 minutos y 30 minutos después de cada inyección intratecal. Cada pata se probó tres veces y los resultados se promediaron. Los siguientes datos se recogieron para las patas traseras derecha e izquierda:

Tabla 1**Grupo 1:** Grupo de control (solución salina normal) probado a los 5 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 1:	9,00	9,26	10,45	6,74	8,42	9,95	8,97
Rata 2:	11,23	9,32	6,34	7,98	10,65	8,73	7,19
Rata 3:	7,83	8,21	9,67	11,90	8,55	6,38	8,76
Rata 4:	9,72	8,04	6,77	8,92	7,88	8,95	8,38

Grupo 1 Promedio: 8,33 segundos**Grupo 2 Estudio A:** Grupo de isoflurano probado a los 5 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 5:	19,81	17,23	20,38	18,91	20,34	18,82	19,25
Rata 6:	17,19	19,24	15,88	17,65	18,59	20,72	18,21
Rata 7:	19,20	18,11	17,90	19,80	16,71	20,07	18,63
Rata 8:	20,31	19,71	18,34	17,18	16,75	16,38	17,95

Grupo 2 Promedio: 18,51 segundos**Grupo 3 Estudio B:** Grupo de sevoflurano probado a los 5 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 9:	13,81	14,90	13,23	15,11	16,03	14,83	14,65
Rata 10:	17,19	13,38	14,29	12,31	13,75	12,01	13,82
Rata 11:	14,98	12,34	13,93	11,03	12,37	14,16	13,14
Rata 12:	10,31	11,83	13,20	12,66	17,59	12,31	12,98

Grupo 3 Promedio: 13,65 segundos

- 10 A estas ratas se les permitió tiempo para recuperarse de la inyección intratecal. No hubo efectos adversos aparentes tales como depresión respiratoria, compromiso cardíaco o neurológico. A los 30 minutos de la inyección, las ratas se ensayaron de nuevo, según la agrupación:

Tabla 2**Grupo 1:** Grupo de control (solución salina normal) probado a los 30 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 1:	7,32	8,02	9,17	8,64	5,89	7,71	7,79
Rata 2:	6,77	5,98	7,81	6,54	9,03	8,20	8,59
Rata 3:	7,08	8,39	7,26	8,49	9,23	9,84	8,38
Rata 4:	8,36	9,44	9,15	9,67	8,54	7,92	8,85

Grupo 1 Promedio: 8,40 segundos**Grupo 2, Estudio A:** Grupo de isoflurano probado a los 30 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 5:	9,87	9,12	10,59	9,02	8,54	9,77	9,48
Rata 6:	9,08	6,35	7,81	8,22	10,49	11,62	8,93
Rata 7:	6,32	8,37	9,48	8,45	11,03	10,48	10,52
Rata 8:	9,41	10,27	6,76	7,04	7,88	10,32	9,21

Grupo 2 Promedio: 9,53 segundos

(continuación)

Grupo 3, Estudio B: Grupo de sevoflurano probado a los 30 minutos

	<u>Ensayo 1</u>		<u>Ensayo 2</u>		<u>Ensayo 3</u>		<u>Promedio</u>
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
Rata 9:	9,23	8,54	7,30	8,29	9,43	8,87	8,61
Rata 10:	7,38	6,87	8,92	7,99	10,83	8,10	8,35
Rata 11:	10,05	8,44	9,32	11,74	7,66	6,13	8,89
Rata 12:	9,55	10,93	8,67	6,68	9,27	12,11	9,54

Grupo 3 Promedio: 8,84 segundos

Los resultados de este estudio demostraron la eficacia de la administración intratecal de agentes anestésicos volátiles para reducir el dolor. En la dosis más baja de 2 microlitros administrada por vía intratecal, se mostró efecto analgésico de isoflurano y sevoflurano. El tiempo de latencia térmica se incrementó significativamente, demostrando así que la vía térmica del dolor de la fibra C fue eficazmente atenuada. Este estudio también arroja algo de luz sobre la seguridad de la administración intratecal de gases de agente activo. Ninguna de las ratas del estudio experimentó efectos adversos, y todas se recuperaron completamente de la inyección intratecal después de 30 minutos, como indica el retorno a la línea de base de latencia térmica para todos los grupos.

Ejemplo de Referencia II

Preparación de una muestra de 5 µl de isoflurano disuelto en solución salina

Se disolvió isoflurano en solución salina utilizando el siguiente método (también denominado método de "burbujeo"). Estudio C: Se creó un dispositivo de vaporización simulado utilizando un matraz Erlenmeyer modificado de 500 ml (2 entradas y 1 catéter en la fase líquida). El matraz se llenó parcialmente con solución salina normal al 0,9 % y se insertó una pipeta de vidrio tapada en el fondo de la fase líquida para la inyección de isoflurano. Una segunda pipeta de salida permitió la salida de gas del recipiente cerrado. Se inyectó solución de isoflurano al 2 % en oxígeno a 2 l/min a través de la pipeta, saturando la solución salina al 0,9 % después de aproximadamente 10 minutos de inyección. Se extrajeron 5 ml de solución salina saturada y se administraron a 10 animales utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo I anterior.

Para el estudio C, todos los animales se prepararon como los experimentos A y B. Los inventores inyectaron a 4 animales 5 microlitros de solución de isoflurano disuelto (preparada en 0030) a través de un catéter intratecal. Nota, la latencia de control (línea base) a la retirada de la pata es diferente en el Estudio C debido a la intensidad de la lámpara de calor utilizada. Cada animal sirve como su propio control en el estudio C.

Los datos del estudio C se presentan aquí: en segundos de retirada de la pata de la fuente de calor. Tabla y formato gráfico. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Tabla 3

	CONTROL	5 MIN	10 MIN	15 MIN	30 MIN	60 MIN
RATA 1	4,8	11	5,4	7,6	6,8	6,1
	4,4	15	9	7,3	7,2	5,8
	4,8	19,5	9	8,8	4,9	5,1
		20	6,8	7	5,2	4,9
RATA 2	3,4	10,9	9,9	10,4	8,2	3,8
	4,3	12,6	8,7	9,4	6,9	4,7
	3,6	18,1	12	5,4	8,1	7
		17,3	9	13,4	6,4	4,1
RATA 3	3,6	14,2	12,2	6,1	5,2	4,2
	3,8	20	12	7,1	6,1	3,5
	4,7	20	9,1	4,8	5,8	3,3
		16	8,9	5,2	6,5	3,8
RATA 5	3,9	9,8	8,8	7,9	4,9	4,2
	2,6	11,8	7,8	6,4	4,3	3,5
	2,6	9,1	10,2	6,9	4,7	3,8
		11,8	8,1	4,3	3,8	3,5

(continuación)

	CONTROL	5 MIN	10 MIN	15 MIN	30 MIN	60 MIN
Media	3,875	14,81875	9,18125	7,375	5,9375	4,45625
DT	0,767671	3,809235	1,77067	2,231171	1,266331	1,073293

Ejemplo de Referencia III**5 Inhibición intratecal del dolor usando isoflurano disuelto en líquido cefalorraquídeo artificial**

La sensibilidad al dolor se midió después de administración intratecal de isoflurano en líquido cefalorraquídeo (ACSF). Además, como se detalla a continuación, el isoflurano se disolvió primero en ACSF y luego se sonicó antes de la administración. La relación dosis-respuesta se evaluó luego generando un gráfico de estímulo-respuesta (SR) para determinar las concentraciones pertinentes de isoflurano que pueden administrarse por vía intratecal para lograr analgesia o anestesia. La caracterización del perfil farmacológico de la administración intratecal de isoflurano en ACSF se realizó en este ejemplo utilizando ratas; además, como entendería el experto en la materia, se pueden usar enfoques análogos para determinar el perfil farmacológico preciso en humanos.

El isoflurano disuelto en ACSF se preparó mediante el siguiente método. Se mezcló isoflurano en un recipiente cerrado al vacío en una relación v/v de 10-50 % con solución salina tamponada que se aproxima al líquido cefalorraquídeo (pH 7,4) con la siguiente composición (en mM): NaCl, 120; KCl, 3; NaHCO₃, 25; CaCl₂ 2,5; MgCl₂ 0,5; glucosa, 12. Las soluciones combinadas se agitaron mecánicamente durante 3-5 minutos y luego se mantuvieron en un sonicador termo-neutral hasta su uso.

Las soluciones de isoflurano en ACSF se administraron a ratas por vía intratecal mediante el siguiente método. La solución de tratamiento se administra a través de un catéter intratecal que cubre el segmento lumbar L1-2 en un volumen de 10 µl seguido de una descarga de 10 µl de ACSF.

La percepción del dolor se ensayó después de la administración intratecal de isoflurano disuelto en LCR artificial utilizando la prueba de comportamiento de "placa caliente", como se describió anteriormente, con la modificación de que se utilizó un tiempo de corte de 20 segundos. Como se indicó anteriormente, la prueba de comportamiento de la "placa caliente" implica ensayar el umbral de retirada de la pata trasera al calor radiante (es decir, la duración del tiempo entre antes de que una rata levante una pata de una fuente de calor).

La administración intratecal de isoflurano en ACSF dio lugar a analgesia. Como se muestra en la Figura 3, la administración intratecal de isoflurano en ACSF (es decir, a una dosis de 1,46 mg de isoflurano) dio como resultado analgesia medida mediante el ensayo del umbral de retirada de la pata trasera al calor radiante. Se utilizó una solución 10 µl de isoflurano en ACSF (10 % v/v). Como se describe posteriormente, esta dosis de isoflurano representa una dosis moderada de isoflurano intratecal. Además, como se muestra en la Figura 3, se puede incluir DMSO en la composición farmacéutica para inyección intratecal. Se usó una concentración de DMSO de 1 %.

La relación dosis-respuesta se evaluó luego generando un gráfico de estímulo-respuesta (SR) para estandarizar las respuestas en los animales y determinar las concentraciones pertinentes de isoflurano que pueden administrarse por vía intratecal para lograr analgesia o anestesia. La Figura 4 muestra un gráfico de estímulo-respuesta (SR) del máximo efecto posible (MPE) por dosis para el punto de tiempo de 10 minutos después de inyección de isoflurano en ACSF. Se muestran varias dosis de isoflurano en el eje x; por ejemplo, la solución al 10 % v/v de isoflurano utilizada anteriormente, como se muestra en la Figura 3, corresponde a aproximadamente un 34% de MPE como se muestra en la Figura 4. Se muestran composiciones farmacéuticas que incluyen ACSF y/o DMSO en la Figura 3. MPE se usa aquí para estandarizar las respuestas entre los animales. MPE se calcula como ((tiempo de respuesta del fármaco - tiempo de respuesta de referencia)/(tiempo de corte - tiempo de respuesta de referencia))*100. El tiempo de corte utilizado aquí fue de 20 segundos. Como se muestra en la Figura 4, se observó un efecto analgésico sustancial. Se utilizó una solución de DMSO al 1 % para los datos mostrados en la Figura 4.

Ejemplo IV**Preparación de composiciones anestésicas que comprenden un disolvente extractivo**

Se prepararon las siguientes soluciones. Se obtuvo isoflurano. Se obtuvo NMP en la empresa Sigma-Aldrich Chemical. Se preparó una solución de isoflurano-NMP al 40 % (v/v) agregando 40 ml de isoflurano a 60 ml de NMP. Se preparó una solución de isoflurano-etanol al 40 % (v/v) (no según la reivindicación 1) agregando 40 ml de isoflurano a 60 ml de etanol.

Se prepararon composiciones salinas con concentraciones variables de isoflurano y NMP mezclando la solución de NMP-isoflurano anterior con solución salina de la siguiente manera:

Tabla 4

Muestra	Solución salina (ml)	Composiciones base de isoflurano (ml)	% isoflurano	% NMP
A	0	10	40 %	60 %
B	2	8	32	48
C	4	6	24	36
D	5	5	20	30
E	6	4	16	24
F	8	2	8	12
G	10	0	0	0

Se prepararon composiciones de control con concentraciones variables de isoflurano-etanol mezclando las composiciones de isoflurano-etanol anteriores con solución salina de la siguiente manera:

Tabla 5

Muestra	Solución salina (ml)	Composiciones de control de isoflurano (ml)	% isoflurano	% etanol
H	0	10	40 %	60 %
I	2	8	32	48
J	4	6	24	36
K	5	5	20	30
L	6	4	16	24
N	8	2	8	12
M	10	0	0	0

Para determinar la estabilidad de las composiciones, se puede realizar el siguiente experimento. Cada muestra se divide en dos recipientes que contienen 5 ml de muestra. Una de las muestras se tapa. La otra muestra se deja sin tapar. Con el tiempo (1 hora, 6 hora, 24 hora, etc.), las muestras se examinan para ver si el isoflurano se separó de la solución. Además, la concentración de isoflurano en cada solución se puede determinar en cada punto de tiempo. La muestra sin tapar puede compararse con la muestra tapada para determinar la estabilidad de la solución. Además, las composiciones de isoflurano-NMP pueden compararse luego con las composiciones de control. Se anticipa que las composiciones anestésicas seguirán siendo miscibles en todas las concentraciones.

Ejemplo V**Preparación de composiciones de isoflurano y pruebas de estabilidad**

La estabilidad del isoflurano en las composiciones se determinó de dos maneras. En primer lugar, las composiciones se examinaron para la presencia de separación de fases a nivel macroscópico. En segundo lugar, el contenido de isoflurano de las composiciones se determinó pesando el isoflurano restante en la composición cuando se dejaron sin tapar a lo largo del tiempo. Resumiendo, los viales de vidrio se llenaron con 5-10 ml de la composición del vehículo y luego se pesaron; uno de ellos no recibió isoflurano y sirvió como control. Los otros viales recibieron cantidades variables de isoflurano. Se dejaron destapados en la campana. Con el tiempo (0, 0,4, 1, 16, 24 h), los viales se pesaron para ver si el isoflurano permanecía en la composición o se evaporaba. La cantidad evaporada con el tiempo en el vehículo se restó de la de la composición de isoflurano y, por tanto, se determinó aproximadamente la cantidad de isoflurano en el vehículo en cada momento.

La forma pura de isoflurano es un agente volátil. Para determinar la volatilidad del isoflurano, dos viales recibieron las cantidades indicadas de la forma pura de isoflurano. Los viales se colocaron en la campana extractora y se dejaron destapados. Los viales se pesaron en los tiempos indicados para determinar la cantidad de isoflurano evaporado. Como se muestra en la tabla a continuación, se evaporaron 0,7893 g de isoflurano en una tarifa de 3, mientras que 3,4825 g de isoflurano tardaron aproximadamente 8 horas en evaporarse completamente. Estas cantidades de isoflurano son similares a las cantidades de isoflurano que se usaron para preparar composiciones de isoflurano (iso) como se muestra a continuación.

Tabla 6

Forma pura de isoflurano (g)	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	2 h (% iso restante)	3 h (% iso restante)	5 h (% iso restante)	7 h	8 h
0,7893	100	85	52	14	0			
3,4825	100	96	86	75	62	38	13	3

Preparación de la solución de isoflurano (v/v) en N-metil-2-pirrolidona (NMP): Se mezcla isoflurano líquido puro USP (Forane) con NMP (Sigma-Aldrich) en las concentraciones indicadas; la mezcla se agitó vigorosamente para preparar una solución homogénea de isoflurano-NMP. Para reducir la cantidad de NMP en la solución, se añadió solución salina (NaCl al 0,9%) a la mezcla.

Tabla 7

	NMP (%)	Solución salina (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las soluciones
1	90	---	10	Transparente
2	60	---	40	Transparente
3	63	27	10	Transparente
4	72	20	8	Transparente

Tabla 8

Concentración de isoflurano en NMP	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
10	100	99	99	94	91
30	100	99	98	90	86

Como se muestra en la Tabla 7, se mezclaron 10 % y 40 % de isoflurano con NMP, y la solución resultante se veía transparente. El isoflurano al 10 % en NMP podría mezclarse con solución salina hasta que la concentración de NMP fuera de un mínimo de 63 %, que significa que cuando la concentración de NMP era inferior al 63 % en la solución, precipitó isoflurano. Como se muestra en la tabla 3, NMP redujo la volatilidad del isoflurano (Tabla 8 frente a Tabla 6).

Preparación de solución de isoflurano (v/v) en propilenglicol (no según la reivindicación 1): Se mezcló isoflurano líquido puro USP (Forane) con propilenglicol (Sigma-Aldrich) en las concentraciones indicadas; la mezcla se agitó vigorosamente para preparar una solución homogénea de isoflurano-propilenglicol.

Tabla 9

	Propilenglicol (%)	Solución salina (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las soluciones
1	90	---	10	Transparente
2	70	---	30	Transparente
3	72	20	8	Transparente

Tabla 10:

Concentración de isoflurano en propilenglicol	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
10	100	89	86	44	23
30	100	94	90	53	35

Como se muestra en la Tabla 9, se mezcló 10 % y 30 % de isoflurano con propilenglicol, y la solución resultante se veía transparente. El isoflurano al 10 % en propilenglicol podría mezclarse con solución salina hasta que la concentración de propilenglicol fuera de 72 % como mínimo. Como se muestra en la tabla 10, el propilenglicol redujo la volatilidad del isoflurano (Tabla 10 frente a Tabla 6), sin embargo, no fue tan bueno como NMP (Tabla 10 frente a Tabla 8).

Preparación de solución de isoflurano (v/v) en dimetilsulfóxido (DMSO): Se mezcla isoflurano líquido puro USP (Forane) con DMSO (BDH) en las concentraciones indicadas; la mezcla se agitó vigorosamente para preparar una solución homogénea de isoflurano-DMSO. Para preparar soluciones de isoflurano con cantidades más pequeñas de DMSO en la solución, se añadió solución salina (NaCl al 0,9%) a la mezcla.

Tabla 11

	DMSO (%)	Solución salina (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las soluciones
1	90	---	10	Transparente
2	50	---	50	Transparente
3	72	20	8	Transparente

Como se muestra en la Tabla 11, se mezcló 10 % y 50 % de isoflurano con DMSO, y la solución resultante se veía transparente. Se preparó isoflurano al 8 % en la combinación de DMSO al 72 % y solución salina al 20 %, y la solución resultante se veía transparente.

Pruebas con animales (ejemplo de referencia)

Administración intraplantar de isoflurano: Se inyectaron por vía subcutánea 100 µl de isoflurano puro o 100 µl de lidocaína al 2 % en la superficie plana de la pata trasera. Cada rata, la pata trasera contralateral, sirvió como su propio control.

Medición de la latencia de retirada de la pata: Las ratas se ensayan para respuesta a estimulación térmica utilizando calor radiante (instrumento de analgesia planar, UgoBasile, Italia). Después de aclimatar las ratas durante 15 minutos bajo cajas acrílicas que permiten un movimiento mínimo, la fuente de calor se colocó debajo de la superficie plantar media de la pata trasera. La latencia de retirada se define como el período de tiempo desde el comienzo de la estimulación térmica hasta la retirada enérgica de la pata trasera. Para evitar daños en los tejidos, se fijó un tiempo de corte de 22 s. La estimulación térmica se aplicó tres veces a cada pata trasera en un intervalo entre estímulos de 3-5 minutos. El umbral nociceptivo térmico se evaluó antes y después del tratamiento. Un aumento en el umbral de retirada en la pata tratada comparado con la pata de control se evalúa como actividad analgésica de la formulación ensayada.

Análisis Estadístico: Para la comparación estadística, se utilizó el análisis t-test pareado de Student. Las diferencias se consideraron significativas a $p < 0,05$.

Los experimentos se realizaron como se describió anteriormente. Como se muestra en la Figura 5, la administración de isoflurano en la pata trasera produjo un efecto antinociceptivo significativo ($P < 0,05$) (iso) cuando se comparó con la pata no tratada (con.iso). El efecto antinociceptivo comenzó a los 25 minutos y continuó durante todo el experimento. La administración de lidocaína (lid frente a con.lid) produjo un efecto antinociceptivo significativo, que comenzó a los 5 min, alcanzó su punto máximo a los 15 minutos y volvió a niveles de referencia a los 45 minutos.

Ejemplo VI

Aplicación tópica de isoflurano para analgesia en humanos

Para evaluar la eficacia del isoflurano tópico, se aplicó una pequeña cantidad de (1 cc) de solución 50 % de ISO/DMSO a la piel de un sujeto humano. El sujeto observó propiedades anestésicas locales donde se aplicó la solución al 50 % de ISO/DMSO con una notable respuesta anestésica local al toque ligero durante aproximadamente una hora de duración. No se observó irritación cutánea.

Para cuantificar adicionalmente esta respuesta anestésica local en sujetos humanos, se pueden realizar estudios clínicos como se describe posteriormente. El isoflurano (ISO) es un agente anestésico volátil ampliamente utilizado con un perfil de seguridad bien establecido. El dimetilsulfóxido (DMSO) es un disolvente orgánico que se ha utilizado como sistema de administración de fármacos para facilitar el movimiento del fármaco a través del estrato córneo (la capa cutánea impermeable al agua). Trabajos previos habían demostrado anestesia local con microgotas de metoxiflurano recubiertas con lecitina (Haynes *et al.* 1991).

El siguiente enfoque puede usarse para probar la analgesia del isoflurano tópico. Se pueden realizar estudios similares a los que involucran estudios de amitriptilina tópica ([clinicaltrials.gov/show/ NCT00471445](https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471445)). También se puede evaluar la evaluación cutánea en voluntarios humanos para determinar su eficacia y/o irritación local de la piel. En el ejemplo de la amitriptilina, se obtuvieron avances importantes en ensayos piloto en humanos con voluntarios que compararon diferentes dosis y un solo vehículo para la irritación de la piel y las propiedades de bloqueo del dolor (Gerner *et al.* 2003). Para diferenciar entre vehículo y fármaco activo, se probarán varios sitios como se describe a continuación para incluir un solo sitio de vehículo frente a medicamento + vehículo (en diferentes dosis).

Elegibilidad de los sujetos: Los sujetos de ensayo deben ser adultos voluntarios sin problemas de salud, incluida la falta de sensibilidad de la piel u otros problemas médicos. Deben estar alfabetizados y aceptar aplicación de medicamentos de ensayo en su antebrazo con un protocolo de ensayo posterior durante 4 horas.

Plan de tratamiento: Los voluntarios sanos pueden tener 3 círculos de aproximadamente 10 cm de diámetro dibujados en su antebrazo no dominante con un rotulador. Se pueden tomar signos vitales de referencia.

La medicación se puede aplicar de la siguiente manera: Dosis baja ISO/Dosis alta ISO/Vehículo solo en los tres puntos respectivamente y cubierto con un tegadermo (6x7 cm, 3M Healthcare, St Paul MN). Esto puede retirarse después de 15 minutos.

Las pruebas pueden realizarse en el centro de los tres círculos en la línea base (solicitud previa), 15 minutos (después de retirar el apósito), 60 minutos, 3 horas, y 24 horas. Las pruebas pueden incluir sensibilidad al tacto ligero con:

Umbral de detección táctil. (Un toque de fibras mielinizadas de "dolor rápido" delta-pequeñas): Los umbrales de detección de contacto pueden determinarse utilizando el método de subida/bajada de Dixon 1 con 6 monofilamentos de von Frey que están calibrados para administrar una fuerza de 0,1, 0,5, 0,9, 3,2, 6,1 u 8,0 mN. Comenzando con 0,5 mN, el monofilamento de von Frey se puede aplicar durante aproximadamente 1 s. Si el sujeto no detecta el estímulo, luego se aplica el siguiente monofilamento de von Frey de fuerza superior. Cuando el sujeto detecta la presencia del estímulo, se administra el siguiente von Frey inferior. La secuencia de ensayo arriba/abajo continúa durante cuatro aplicaciones adicionales de von Frey después de la detección inicial. El umbral de detección mecánica del 50 % se calcula utilizando el procedimiento descrito en Dixon 1. Si no se detecta la mayor fuerza del monofilamento de von Frey, entonces, al umbral de detección del 50 % se le asigna el valor de 19 mN;

Detección del dolor ("dolor lento" no mielinizado de fibras C grandes), Umbral de nitidez y dolor a sondas de aguja: La detección de la nitidez se puede determinar utilizando un dispositivo de aguja ponderada 2. La punta de la aguja de calibre 30 (200 im de diámetro) se afila para producir un extremo plano cilíndrico. Se inserta un aplicador de punta de algodón en la conexión Luer de la aguja, y se colocaron arandelas en el eje del aplicador de punta de algodón para lograr el nivel de fuerza deseado para el estímulo. Luego se coloca todo el conjunto dentro de una jeringa de 30 cc, de modo que la aguja salga de la punta de la jeringa y el conjunto se mueva libremente dentro de la jeringa. Cuando la aguja se aplica a la superficie de la piel, se aplica una fuerza confiable y consistente. Se utilizarán tres fuerzas: 100, 200 y 400 mN. Cada estímulo se aplica durante aproximadamente 1 segundo. Cada fuerza se aplica 10 veces dentro de cada área de interés en un orden pseudoaleatorio. Se instruye a los sujetos para que indiquen si el estímulo es agudo. Si un estímulo es agudo, el sujeto indica entonces si el estímulo es doloroso.

Para evaluar la irritación de la piel, se puede pedir a los sujetos que califiquen la "irritación local de la piel" en cada ubicación en cada punto de tiempo en una escala de 0-10 (0 = no irritado en absoluto y 10 = extremadamente irritado). Por último, la piel puede examinarse para detectar enrojecimiento e irritación evidente en el sitio en cada momento como "presente o ausente".

Todas las composiciones descritas y reivindicadas en el presente documento pueden prepararse sin experimentación excesiva a la luz de la presente descripción.

Referencias

Las siguientes referencias proporcionan ejemplos de procedimiento u otros detalles complementarios a los que se detallan en el presente documento.

- Patente de EE. UU. 5.336.429. Chaplan *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, 53:55-63, 1994.
 Chai YF *et al.* *Anesthesiology* 105: A743, 2006.
 da Sila Telles Mathias L, *et al.*, *Rev. Bras. Anaesthesiol Campianas* 54(5), 2004.
 Digger T *et al.* *Hospital Pharmacists* 10: 432, 2003.
 Fassoulaki *et al.* *Can J Anaesth* 45(12): 1151-1155, 1998.
 Gerner P, *et al* *Reg Anesth Pain Med.* 28(4):289-93, 2003.
 Hargreaves *et al.*, *Pain*, 32:77-88, 1988.
 Haynes y Kirkpatrick *Reg Anesth*, 16(3): 173-80, 1991.
 Kim y Chung, *Pain*, 50:355-363, 1992.
 Mathias *et al.*, *Revista Brasileira de Anestesiologia*, ISSN 0034-7094, 2004.
 Moller *et al.*, *Lancet.*, 351:857-861, 1998.
 Rasmussen *et al.*, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(3):260-266, 2003.
 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed., Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
 Rogers *et al.*, *BMJ*, 321:1-12, 2000.
 Sorkin *et al.*, *Anesthesiology*, 95:965-973, 2001.
 Yaksh *et al.*, *J. Appl. Physiol*, 90:2386-2402, 2001.

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacológicamente aceptable para su uso en un método para reducir el dolor en un sujeto con necesidad de tal reducción de dolor, teniendo la solución un anestésico volátil disuelto en la misma en una cantidad eficaz para reducir el dolor,
5 en donde la solución es para administrarse tópicamente al sujeto,
en donde el anestésico volátil se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano, y mezclas de los mismos,
10 y en donde la solución comprende además un disolvente extractivo en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad del anestésico volátil, en donde el disolvente extractivo es dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidona (NMP).
2. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde el disolvente extractivo es dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metil-2-pirrolidona (NMP).
15
3. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde el disolvente extractivo comprende del 10 % al 75 % de la solución.
4. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 3, en donde el disolvente extractivo comprende del 10 % al 25 % de la solución.
20
5. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 3, en donde el disolvente extractivo comprende del 25 % al 75 % de la solución.
- 25 6. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde el anestésico es para suministrarse para anestesiarse una parte del sujeto antes de una cirugía, durante una cirugía, o después de una cirugía.
- 30 7. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde la solución comprende el anestésico en una cantidad que varía de 5 ng/ml a 100 ng/ml, del 1 % al 75 % v/v de anestésico en solución o del 5 % al 50 % v/v de anestésico en solución.
8. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde la solución comprende una solución salina o líquido cefalorraquídeo artificial.
35
9. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde la reducción del dolor se consigue con poca o ninguna inhibición de la función motora.
- 40 10. Un recipiente sellado que comprende la solución anestésica farmacológicamente aceptable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. La solución farmacológicamente aceptable para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha solución es para administrarse tópicamente en un vehículo portador, un parche de liberación controlada tópica, en un vendaje para heridas, un hidrocoloide, una espuma, o un hidrogel.
45

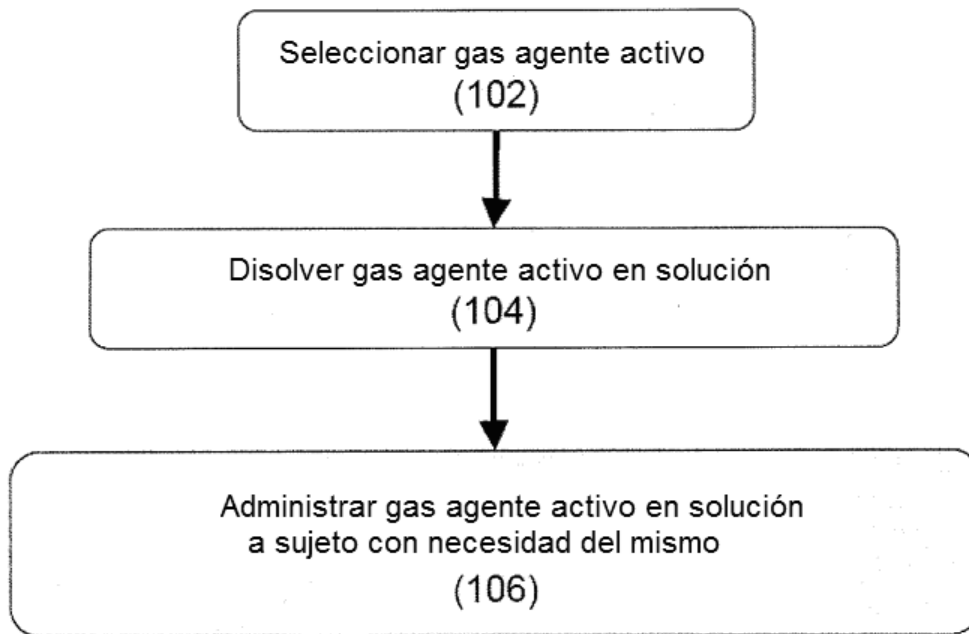


FIG. 1

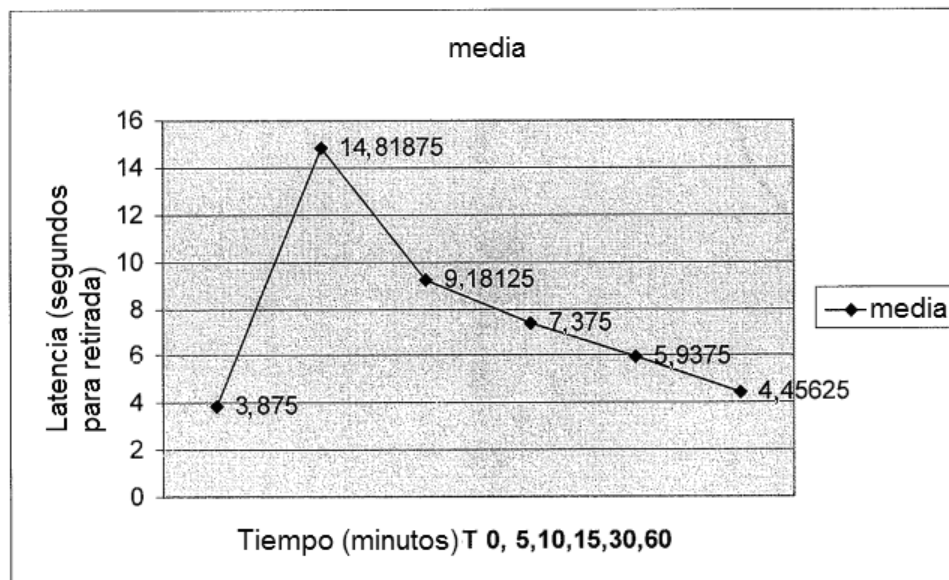


FIG. 2

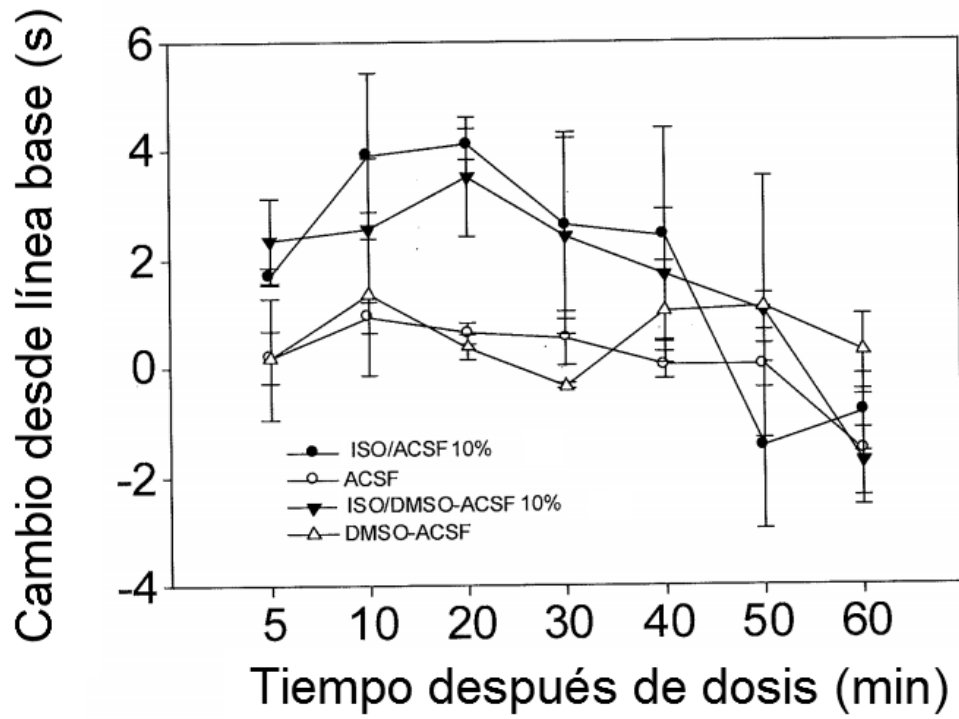


FIG. 3

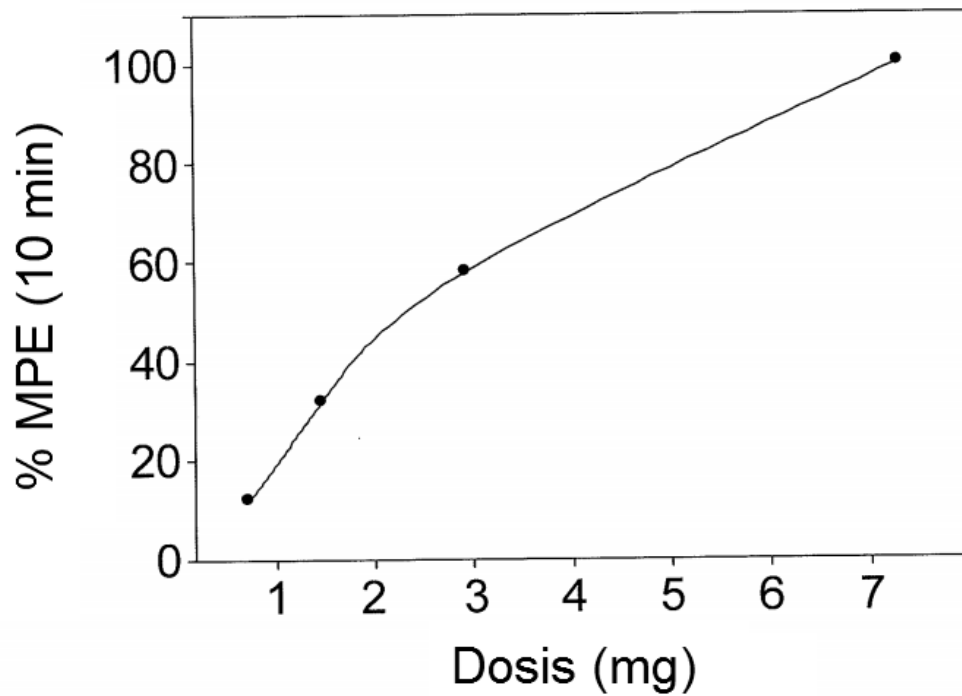


FIG. 4

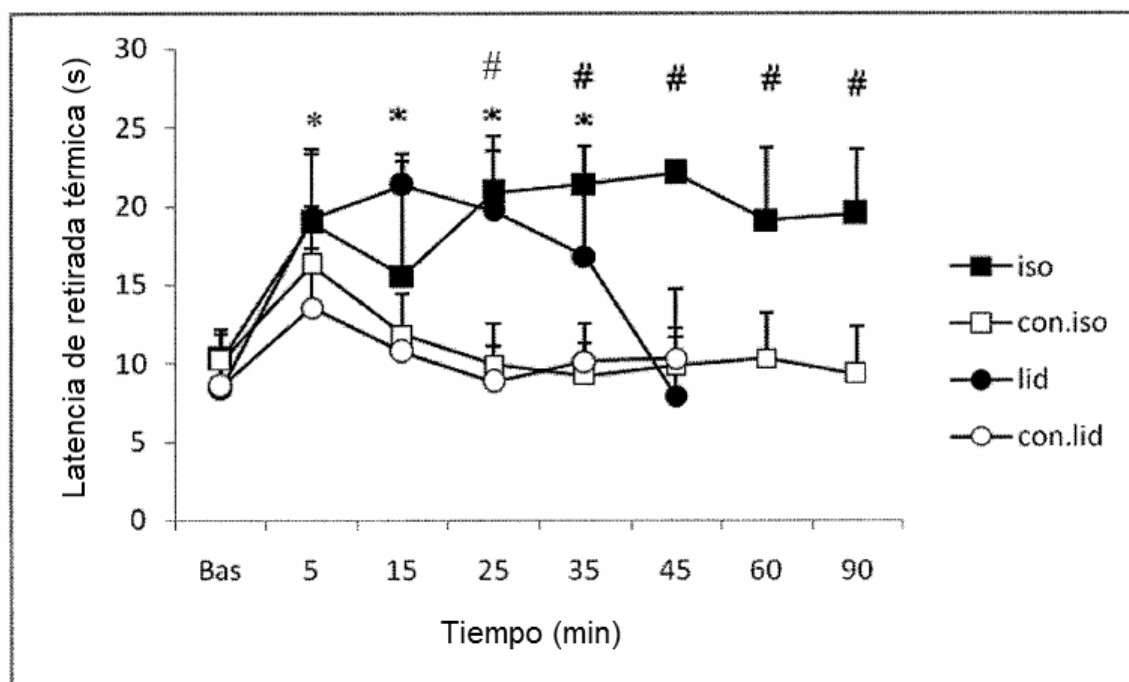


FIG. 5