

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 007**

51 Int. Cl.:

A61K 31/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2009 PCT/US2009/031707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2009 WO09094460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009 E 09704014 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2244783**

54 Título: **Composiciones anestésicas volátiles y métodos de uso**

30 Prioridad:
22.01.2008 US 11898

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2020

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

72 Inventor/es:
**BURTON, ALLEN;
PHAN, PHILLIP, C.;
OZSOY, HATICE y
CAPELLI, CHRISTOPHER C.**

74 Agente/Representante:
MILTENYI , Peter

Observaciones:

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

ES 2 765 007 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 y métodos de uso

5 **Antecedentes de la invención**

Millones de personas sufren dolor. El dolor puede ser menor, como cefalea, dolor lumbar agudo y dolor muscular agudo, o severo, como dolor crónico. El dolor crónico puede estar asociado con el tratamiento de cáncer, VIH, diabetes u otras afecciones. El dolor crónico puede ser difícil de tratar, siendo muchos los pacientes con un dolor crónico que perciben que su dolor no está bien controlado con las medicaciones contra el dolor actuales o que sus medicaciones tienen significativos efectos adversos asociados (por ejemplo, náuseas y vómitos, dependencia, tolerancia, etc.).

En un intento por abordar el problema del tratamiento del dolor crónico, se han desarrollado bombas de infusión intratecal y neuroestimuladores. Las bombas de infusión intratecal tienen por objeto suministrar de forma continua o casi continua agentes analgésicos líquidos. Muchas de estas bombas de infusión son totalmente implantables, lo cual 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 médicos ajusten las cantidades de dosis o la pauta de suministro diario, lo cual ayuda 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 presentan inconvenientes, incluyendo el inicio de tolerancia pasando a ser menos eficaces los tratamientos con el tiempo.

Se conocen varios enfoques para inducir anestesia o analgesia. El suministro sistémico de un anestésico general hace que un paciente quede inconsciente y no se entere de la cirugía. En contraposición, los anestésicos se pueden aplicar regionalmente, por ejemplo, en la columna vertebral, en la médula espinal (por vía intratecal o epidural) o cerca de un nervio en un bloqueo nervioso para anestesiarse solo una parte del cuerpo del paciente. Para la anestesia general, el suministro de un anestésico general a un paciente antes de la cirugía se realiza normalmente usando una inyección iv inicial de un agente de inducción seguido de intubación y administración de un gas anestésico inhalado. Cabe señalar que el mecanismo de acción para la anestesia general aún no se comprende completamente.

Es posible que se produzcan considerables efectos secundarios negativos a partir de la administración de anestesia general. Se debe colocar un tubo en la tráquea, necesario para proteger contra el vómito, lo cual puede producir un traumatismo en las vías respiratorias superiores. Muchos pacientes informan de una ronquera postoperatoria y sensibilidad en la boca y la garganta. Por otra parte, la dosis de gases requerida para alcanzar los órganos neurológicos diana puede tener un efecto adverso en los órganos que no son diana, especialmente el corazón, con un mayor riesgo de morbilidad cardiopulmonar durante la anestesia general. Especialmente en los ancianos, hay sustanciales evidencias de disfunción cognitiva prolongada después de la anestesia general (Moller et al., 1988, Lancet., 351: 857-861). Además, las técnicas anestésicas regionales parecen conllevar una menor morbilidad y mortalidad general por causas cardiopulmonares en comparación con la anestesia general (Rasmussen et al., 2003, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 47: 260-266; Rogers et al., 2000, BMJ, 321: 1-12).

Ciertos riesgos también están asociados con la administración por inhalación de un anestésico volátil, por ejemplo, durante la anestesia general. Las composiciones anestésicas volátiles formuladas para inhalación generalmente tienen puntos de ebullición relativamente bajos y altas presiones de vapor. Las composiciones anestésicas volátiles más antiguas (incluyendo éter y ciclopropano) suelen ser inflamables o explosivas, tanto en estado líquido como en estado de vapor, siéndolo menos los agentes más nuevos (véase Williams y Lemke, 2002, Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins, NY). Asimismo, la inhalación de vapores por parte del personal sanitario en cantidades traza tiene consecuencias para la salud desconocidas y ha sido objeto de mucho debate. En las grandes cantidades utilizadas en quirófanos pediátricos, pueden escapar grandes cantidades de gas durante la inducción de inhalación y pueden causar verdaderas somnolencia o cefaleas, lo cual no es deseable en un entorno de quirófano. Por lo tanto, es preciso tener mucho cuidado a la hora de manejar de manera segura los anestésicos volátiles (incluyendo la ventilación de los quirófanos) para minimizar tanto el riesgo de inhalación por parte del personal médico como el riesgo de incendio, y se debe tener cuidado para tratar de asegurar que la liberación del anestésico volátil a la atmósfera sea mínima o nula en todas las etapas de su gestión.

Claramente, existe la necesidad de métodos mejorados para el tratamiento del dolor y la anestesia local y regional. Asimismo, existe la necesidad de composiciones anestésicas volátiles que presenten menos riesgos asociados a su uso, tal como se ha descrito. Existe la necesidad también de métodos para suministrar dichas composiciones anestésicas volátiles mejoradas para tratar el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora. La presente invención satisface estas necesidades.

65 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un anestésico volátil para su uso en la reducción del dolor en paciente que lo necesita,

5 donde la composición se administra al paciente a través de al menos una ruta seleccionada del grupo que consiste en intratecal, epidural, transdérmica, tópica, mucosa, bucal, rectal, vaginal, intramuscular, subcutánea, por infiltración en la piel local y en un procedimiento de bloqueo nervioso,

donde el anestésico volátil se disuelve en una solución en una cantidad eficaz para reducir el dolor,

10 donde la solución comprende además un disolvente extractor seleccionado del grupo que consiste en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad del anestésico volátil, y

15 donde el anestésico volátil se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, eflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano y mezclas de los mismos.

Las realizaciones preferentes de la presente invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

20 La presencia de un disolvente extractor en la composición que comprende el anestésico volátil puede proporcionar ventajas sustanciales, incluyendo mejorar las características físicas, las propiedades farmacológicas y/o la facilidad de uso del anestésico volátil. El solvente extractor puede interactuar con el anestésico volátil de manera no azeotrópica para reducir eficazmente la vaporización o evaporación del anestésico volátil. De esta forma, se puede mejorar la vida útil, durabilidad y/o facilidad de uso de una composición anestésica volátil. La presencia de un disolvente extractor en la composición anestésica volátil también puede mejorar la facilidad de mezclar la
25 composición antes de la administración. Además, la farmacocinética del anestésico volátil puede verse alterada por la presencia de un disolvente extractor para proporcionar un mejor alivio del dolor. Por ejemplo, sin pretender vincularse a teoría alguna, los autores de la invención anticipan que el solvente extractor puede funcionar en ciertas realizaciones como un depósito para el anestésico volátil para mantener el anestésico volátil en una región en particular más eficazmente y/o ayudar a entregar el anestésico volátil en el sitio(s) de acción. La menor volatilidad
30 del anestésico volátil también puede mejorar la facilidad el manejo de las composiciones anestésicas volátiles. Asimismo, la vaporización reducida de un anestésico volátil en la composición, debido a la presencia de un disolvente extractor, también puede reducir la preocupación en relación con un posible riesgo de incendio y/o inhalación por parte del personal médico.

35 Debe entenderse que, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "reducción del dolor" tiene por objeto cubrir la reducción del dolor como resultado de anestesia, analgesia y/o la inhibición de impulsos neurológicos implicados en la percepción del dolor, p.ej., a través del bloqueo de la conducción nerviosa parcial. En ciertas realizaciones, las composiciones anestésicas volátiles de la invención pueden suministrarse a una parte del paciente en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor. En otras realizaciones, pueden suministrarse las
40 composiciones de la invención a una parte del paciente, en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del paciente.

La presente invención tiene varias ventajas sustanciales con respecto a los métodos utilizados anteriormente para la anestesia regional. Estas ventajas incluyen: (1) los anestésicos volátiles para su uso de acuerdo con la presente
45 invención son titulables rápidamente, por lo tanto, la administración de un anestésico volátil de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado un inicio muy rápido de analgesia o anestesia regional. (2) La presente invención permite la rápida disipación de los anestésicos volátiles tras la administración; por lo tanto, puede terminar rápidamente la anestesia o analgesia. Estas propiedades son de particular valor para un facultativo, ya que puede ser deseable para un facultativo alterar rápidamente la dosificación de una anestesia o analgesia regional según lo desee. (3) Es posible que ciertos fármacos que se utilizan actualmente para la anestesia regional no se
50 puedan utilizar eficazmente en distintos individuos por diversas razones, incluyendo tolerancia, interacciones entre fármacos, respuestas paradójicas, etc. Adicionalmente, (4) los anestésicos volátiles para su uso de acuerdo con la presente invención son generalmente compuestos no opioides, lo cual proporciona diversos beneficios al facultativo, ya que los opioides poseen ciertos inconvenientes, entre los que se incluyen tolerancia, interacciones entre fármacos
55 y dependencia, etc.

Los disolventes extractores utilizados en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona (NMP).

60 El disolvente extractor puede comprender de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 75 % de la composición, de 25 % a aproximadamente 75 % de la composición, de 10 % a aproximadamente 50 % de la composición, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 % de la composición, o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % de la composición.

65 Si la administración de la composición farmacéuticamente aceptable es intratecal o epidural, entonces la composición puede estar desprovista o esencialmente desprovista de una emulsión de lípidos. La composición

anestésica volátil puede administrarse preferentemente por vía intratecal, epidural o en un procedimiento de bloqueo nervioso, para aliviar, por ejemplo, dolor crónico o dolor agudo. En ciertas realizaciones, la composición anestésica volátil puede administrarse al paciente para anestesiarse al paciente antes de una cirugía.

- 5 El anestésico volátil puede ser 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 composición anestésica volátil se puede preparar con un anestésico volátil en una concentración de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. El anestésico volátil puede comprender de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % v/v, de 1 % a aproximadamente 75 % v/v, de 1 % a aproximadamente 50 % v/v, de 5 % a aproximadamente 50 % v/v, de 5 % a aproximadamente 75 % v/v, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % v/v, o aproximadamente 10 % v/v de anestésico volátil en la composición. Cuando se administra por vía epidural o intratecal, es deseable conseguir una concentración de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 50.000 ng/ml del anestésico volátil en el líquido cefalorraquídeo. El suministro de la composición anestésica volátil puede ser continua, periódica, un evento de una vez, o se puede administrar la composición volátil periódicamente y administrar continuamente al paciente en ocasiones por separado.

20 La reducción del dolor puede comprender la eliminación de la percepción del dolor de una parte del cuerpo del paciente. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden administrarse a una parte del paciente en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del paciente, por ejemplo, variando la dosis, la cantidad, la concentración, la frecuencia de administración y/o el momento de administración.

25 Preferentemente, la composición que comprende el anestésico volátil es estéril. Esto se puede conseguir asegurando que todos los materiales de partida son estériles y manteniéndolos en condiciones estériles antes de la administración.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 representa un diagrama de flujo que representa métodos generales para preparar composiciones para la administración de un anestésico volátil a un paciente.

35 La Figura 2 representa los resultados de un experimento de ejemplo que examina la inhibición del dolor por administración intratecal de solución de isoflurano, según se mide con el uso de la prueba de placa caliente.

La Figura 3 representa los resultados de un experimento de ejemplo que examina la inhibición del dolor utilizando isoflurano intratecal en líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA) y/o DMSO. Se muestra el curso de tiempo para Isoflurano-LCRA e Isoflurano-DMSO/LCRA, a una dosis de 1,46 mg de isoflurano.

40 La Figura 4 representa los resultados de un experimento de ejemplo que evalúa la respuesta al estímulo (Stimulus Response, SR) del máximo efecto posible (Maximal Possible Effect, MPE) por dosis durante un período de tiempo de 10 minutos después de la inyección intratecal de isoflurano-LCRA.

45 La Figura 5 representa los resultados de un experimento ilustrativo que examina la inhibición del dolor por administración subcutánea de isoflurano.

Descripción detallada de la invención

50 Si bien los compuestos utilizados como anestésico general reducen el dolor, al menos en parte, al producir una pérdida de conciencia, los anestésicos locales reducen el dolor al producir una pérdida de sensación o un bloqueo sensorial en un área o región localizada de un paciente. Generalmente, se cree que el mecanismo por el cual los anestésicos locales reducen el dolor, si bien no se ha determinado definitivamente, implica la capacidad de interferir con el inicio y/o la transmisión de los impulsos nerviosos principalmente a través del bloqueo del canal de sodio. En ciertas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para reducir o eliminar el dolor en un paciente sin causar también una pérdida de la conciencia del paciente. En otras realizaciones, la presente invención puede utilizarse para reducir o eliminar el dolor en un paciente sin interferir también sustancialmente con la función motora del paciente.

60 La presente invención proporciona composiciones anestésicas volátiles mejoradas para su uso para reducir el dolor en un paciente, como un paciente humano o animal o animal de laboratorio, como un ratón o una rata, que necesitan dicha reducción del dolor.

65 La presencia de un disolvente extractor en la composición que comprende el anestésico volátil puede proporcionar ventajas sustanciales, incluyendo mejorar las características físicas, las propiedades farmacológicas y/o la facilidad de uso de la composición anestésica volátil. El solvente extractor puede interactuar con el anestésico volátil (por ejemplo, isoflurano) de una manera no azeotrópica para reducir eficazmente la vaporización o evaporación del

anestésico volátil. De esta forma, se puede mejorar la vida útil, la durabilidad y/o la facilidad de uso de una composición anestésica volátil. La presencia de un disolvente extractor en la composición anestésica volátil también puede mejorar la facilidad de mezclar la composición antes de la administración. Adicionalmente, La farmacocinética del anestésico volátil puede verse alterada por la presencia de un disolvente extractor para proporcionar un mejor alivio del dolor. Por ejemplo, sin pretender vincularse a teoría alguna, los autores de la invención anticipan que el solvente extractor puede funcionar en ciertas realizaciones como un depósito para el anestésico volátil para mantener el anestésico volátil en una región particular de manera más eficaz y/o ayudar a entregar el anestésico volátil en el (los) sitio(s) de acción. De manera similar, en ciertas realizaciones donde la solución anestésica volátil es un componente de una emulsión o de un liposoma, la emulsión o el liposoma pueden funcionar como un depósito para el anestésico volátil para retener el anestésico volátil en una región particular de manera más eficaz y/o ayudar a entregar el anestésico volátil a el (los) sitio(s) de acción. La menor volatilidad del anestésico volátil en solución también puede mejorar la facilidad de gestión de las composiciones anestésicas volátiles. Además, la menor vaporización de un anestésico volátil en solución debido a la presencia de un disolvente extractor también puede reducir la preocupación, tal como se ha descrito, con respecto a un posible riesgo de incendio y/o inhalación por parte del personal médico.

Los anestésicos volátiles preferentes son los anestésicos de éter halogenados disueltos en una solución farmacéuticamente aceptable acuosa. En ciertas realizaciones, el anestésico volátil puede ser un componente de una emulsión o de un liposoma.

En ciertas realizaciones, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse tópicamente en una cantidad suficiente para reducir el dolor. En ciertas realizaciones, se puede suministrar el anestésico volátil al sujeto para anestesiarse al sujeto antes de una cirugía u otro procedimiento médico. En ciertas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden suministrarse a una parte del sujeto en una cantidad y de un modo eficaz para reducir el dolor. La presente invención presenta varias ventajas sustanciales con respecto a los métodos utilizados anteriormente para anestesia regional. Dichas ventajas incluyen: (1) los anestésicos volátiles para su uso de acuerdo con la presente invención son rápidamente titulables, por tanto, la administración de un anestésico volátil de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado un inicio muy rápido de analgesia o anestesia regional. (2) La presente invención permite la rápida disipación de los anestésicos volátiles tras la administración; por lo tanto, puede terminar rápidamente la anestesia o analgesia. Estas propiedades son de particular valor para un facultativo, ya que puede ser deseable para un facultativo alterar rápidamente la dosificación de una anestesia regional o analgesia según lo desee. (3) Es posible que ciertos fármacos que se utilizan actualmente para la anestesia regional no se puedan utilizar eficazmente en distintos individuos por diversas razones, incluyendo tolerancia, interacciones entre fármacos y respuestas paradójicas. Adicionalmente, (4) los anestésicos volátiles para su uso de acuerdo con la presente invención son generalmente compuestos no opioides, lo cual proporciona diversos beneficios al facultativo, ya que los opioides poseen ciertos inconvenientes, entre los que se incluyen depresión respiratoria, prurito, adicción, tolerancia, interacciones entre fármacos y dependencia.

En ciertas realizaciones, se suministra un anestésico volátil en solución para anestesiarse una parte del paciente antes de una cirugía u otro procedimiento médico. 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. Muchos de estos agentes son mezclas racémicas. En algunas realizaciones, se pueden utilizar mezclas racémicas. En otras realizaciones, únicamente se puede utilizar el isómero d- o el isómero l- de un agente (por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses No. 5.114.715, 5.114.714 y 5.283.372). En ciertas realizaciones, se utiliza isoflurano. La solución, como pueda ser 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 1 % a aproximadamente 99 % v/v, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % v/v o aproximadamente 10 % v/v de anestésico volátil en solución. El anestésico volátil puede ser isoflurano y/o la solución puede ser agua, solución salina o líquido cefalorraquídeo artificial. En ciertas realizaciones, la solución puede ser un componente de una emulsión, que además puede comprender un disolvente extractor. En otras realizaciones, la solución puede ser un componente de un liposoma, que además puede comprender un disolvente extractor. Cuando se administra por vía epidural o intratecal, es deseable conseguir una concentración de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 50,000 ng/ml de agente activo en el líquido cefalorraquídeo. El suministro de la composición anestésica volátil puede ser continuo, periódico, en un evento único, o la composición anestésica volátil puede administrarse tanto periódicamente como continuamente al paciente en ocasiones separadas. La reducción del dolor puede comprender la reducción o eliminación de la percepción del dolor de una parte del cuerpo del paciente. La reducción del dolor puede comprender la reducción o eliminación de la sensación de dolor de una parte del cuerpo del paciente. La reducción o eliminación del dolor se puede conseguir sin interferir sustancialmente con la función motora.

En algunas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden suministrarse a una parte del paciente en una cantidad y de una manera eficaz para reducir el dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del paciente, por ejemplo, variando la dosis, la cantidad, la concentración, la frecuencia de administración y/o el momento de la administración. Las pruebas útiles para la evaluación de la función motora incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, la prueba de Minnesota de Índice de Manipulación (Minnesota Rate of

Manipulation, MRM) (Fleishman, 1964, Abilities and motor skill. In: The structure and measurement of physical fitness Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ, 1964, pp. 23-24), la Prueba de función de la extremidad superior (UEFT) (Carroll, 1965, J Chron Dis 18: 479-491), la prueba de tablero de clavijas Purdue (Tiffin et al, 1948, J Appl Psychol 32: 234-247), la prueba de Jebsen de la función manual (Jebsen et al., 1969, Arch Phys Med Rehab 50: 311-319), la prueba de clavijas con nueve agujeros (Kellor et al., 1971, Am J. Occup Ther. 27; 244-251), la evaluación de la función manual de Smith (Smith, 1973, Am. J. Occup. Ther. 27: 244-251), la prueba de la caja y bloques (BBT) (Holser et al., 1960, Box and Block test. In: Cromwell FS (ed) Occupational therapists manual for basis skills assesment: primary prevocational evaluation Fair Oaks Printing Company: Pasadena, California, pp. 29-31), la Evaluación de las capacidades físicas de la destreza manual (PCE) (Bell et al., 1976, Am. J. Occup. Ther. 30: 80-86), prueba de investigación de brazo con acción (ARAT) (Lyle, 1981, Int J Rehabil Res 4: 483-492), la prueba de la función manual de Sollerman (Sollerman et al., 1995, Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 29: 167-176), Prueba de Coordinación motora de extremidad inferior (LEMOCTO) (Desrosiers et al., 2005, Arch Phys Med Rehabil 86, 993-98), la valoración de Fugl-Meyer (Fugl-Meyer et al., 1975, Scand J. Rehabil Med 7: 13-31), Escala de equilibrio de Berg (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 77: 656-62), prueba de caminata de 5 metros (5MWT) (Salbach et al., 2001, Arch Phys Med Rehabil 82: 1204-12), prueba de caminata de 2 minutos (Wade, 1992, Medición en rehabilitación neurológica. Nueva York: Oxford Univ Pr; Guyatt et al., 1984, Thorax 39: 818-22), y el Sistema de Medición de Autonomía Funcional (Hebert, 1988, Age Aging 17: 293-302). No se interfiere en la función motora de un paciente sustancialmente cuando, después de medir la entrega de las composiciones para su uso de acuerdo con la invención, la función motora del paciente es al menos aproximadamente el 40 % de la de un valor comparativo, preferentemente al menos aproximadamente el 60 % de un valor comparativo, más preferentemente al menos aproximadamente el 75 % de un valor comparativo e, incluso más preferentemente, aproximadamente el 90 % de un valor comparativo. Los valores comparativos útiles incluyen, pero sin limitación, un valor obtenido midiendo la función motora del paciente antes de la administración de las composiciones para su uso de acuerdo con la invención, un valor obtenido midiendo la función motora de un paciente no tratado pero situado similarmente de otro modo, un valor obtenido midiendo la función motora de un paciente de control no tratado, o un valor conocido o deducido de normas o promedios históricos.

Preferentemente, la solución acuosa que comprende el anestésico volátil es estéril. Se puede conseguir asegurando que todos los materiales de partida son estériles y que se mantienen en condiciones estériles antes de la administración. Esto puede conseguirse por incorporación de un filtro antimicrobiano, tal como se ha realizado con otros tipos de infusiones (véase por ejemplo, la patente estadounidense No. 5.695.490). En cuanto a la solución acuosa que subyace, no se cree que la naturaleza de la solución sea crítica y se contemplan soluciones como solución salina normal o incluso soluciones formuladas para imitar los fluidos corporales naturales, como el líquido cefalorraquídeo.

La presente invención supera las limitaciones en la técnica al proporcionar composiciones anestésicas volátiles mejoradas que comprenden un anestésico volátil disuelto en una solución de base acuosa, donde la solución comprende además un disolvente extractor farmacéuticamente aceptable. La presencia del disolvente extractor puede proporcionar ciertas ventajas para la composición anestésica volátil, incluyendo una reducción de los vapores anestésicos volátiles 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 durabilidad de la composición, y/o una mejor farmacocinética de la composición anestésica volátil. Por ejemplo, el solvente extractor 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 puede mejorar la vida útil y/o la durabilidad de un anestésico volátil en solución. Además, la farmacocinética del anestésico volátil puede alterarse para proporcionar un mejor alivio del dolor. Por ejemplo, sin pretender vincularse a teoría alguna, los autores de la invención anticipan que el solvente extractor puede funcionar en ciertas realizaciones como un depósito para el anestésico volátil para mantener el anestésico volátil en una región en particular de manera más eficaz y/o ayudar a entregar el anestésico volátil al(los) sitio(s) de acción.

Aunque los anestésicos volátiles se administraron por inhalación para producir anestesia general, los autores de la invención han descubierto que los anestésicos volátiles utilizados en la invención pueden disolverse en una solución y administrarse regional o localmente (por ejemplo, por vía transdérmica, tópica, mucosa, bucal, rectal, vaginal, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o bloqueo nervioso, etc.) para reducir o inhibir el dolor o bloquear o inhibir la percepción del dolor. Asimismo, variando la dosis, la cantidad, la concentración, la frecuencia de administración y/o el momento de administración, por ejemplo, de un anestésico volátil en solución, o una emulsión anestésica volátil, se puede conseguir una reducción del dolor sin interferir sustancialmente al mismo tiempo con la función motora del paciente. La presente invención puede utilizarse para tratar el dolor en casos de dolor crónico o agudo. En otras realizaciones, el anestésico volátil puede suministrarse al paciente para anestesiarse al menos una parte del paciente antes de una cirugía u otro procedimiento médico.

Disolventes extractores

La expresión "disolvente extractor", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un disolvente que puede interactuar con un anestésico volátil en las composiciones para su uso de acuerdo con la invención para

reducir la volatilidad del anestésico volátil sin reaccionar químicamente con el anestésico. Ciertos solventes extractores interactúan de manera no azeotrópica con un anestésico volátil; no obstante, el término "solvente extractor", tal como se utiliza 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 más adelante, se conciben diversos disolventes extractores para su uso con la presente invención, p.ej., DMSO, NMP. La concentración exacta de un disolvente extractor puede determinarse empíricamente y puede variar de acuerdo con el anestésico volátil específico utilizado. En ciertas realizaciones, el disolvente extractor estará presente en la composición en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad del anestésico volátil en la composición. Es preciso dedicar un especial cuidado también a la selección de una concentración de un disolvente extractor para que produzca la menor toxicidad o ninguna en absoluto cuando se administra. Debe entenderse que, si bien es posible que ciertos disolventes extractores puedan presentar propiedades que podrían utilizarse en diversos procedimientos de separación (p.ej., destilación por extracción), los disolventes extractores 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 más que para "extraer" el anestésico volátil.

La inclusión de un disolvente extractor en una composición anestésica puede aumentar la facilidad con la que se puede mezclar la solución antes de su administración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, no se requiere sonicación de la solución anestésica antes de su administración cuando se incluye un disolvente extractor en la composición anestésica volátil. Esta ventaja puede ser particularmente útil en los casos (p. ej., administración crónica) en los que la presencia de un sonicador puede ser ruidosa o molesta, como una sala de operaciones y la eliminación del ruido de un sonicador también puede crear un mejor entorno para un paciente consciente que recibe una composición anestésica volátil, p.ej., de forma crónica o intermitente para aliviar el dolor. Eliminando la necesidad de un sonicador u otro dispositivo similar, también puede ser particularmente útil para reducir los costes asociados con la administración de una composición anestésica volátil de acuerdo con la presente invención. La reducción en el volumen asociado con la presencia de un sonicador puede mejorar beneficiosamente la movilidad del paciente. Por ejemplo, en los casos en los que un paciente puede recibir administraciones repetidas de una composición anestésica a través de una bomba para analgesia, la menor cantidad de equipo puede mejorar la movilidad, ya que no se requiere que el paciente mueva un sonicador adicionalmente.

Los solventes extractores son conocidos en la técnica y se usan normalmente en la destilación por extracción para separar compuestos con puntos de ebullición similares retardando la presión de vapor del componente principal, haciendo posible una separación eficiente que no tendría lugar en absoluto en ausencia de dicho solvente. Por ejemplo, la patente estadounidense 5.230.778 describe la purificación de isoflurano por destilación por extracción mediante el uso de disolventes extractores como dimetilformamida. La patente estadounidense 5.336.429 describe solventes 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 virtualmente constantes. En cambio, la presente invención proporciona preparaciones farmacéuticas, p.ej., para inducir analgesia y/o anestesia regional. Ciertos disolventes extractores conocidos en la técnica, como acetona, tal como se describe en la patente estadounidense 5.230.778, pueden ser suficientemente tóxicos para limitar su inclusión en preparaciones farmacéuticas a concentraciones más altas.

En ciertas realizaciones, un disolvente extractor puede interactuar como una mezcla azeotrópica con un anestésico y reducir la volatilidad del anestésico. Por ejemplo, el etanol puede interactuar de manera azeotrópica con un anestésico volátil, tal como se describe en la patente estadounidense 5.230.778.

Se pueden emplear diversas concentraciones de un disolvente extractor con la presente invención. Por ejemplo, una composición de la presente invención que comprende un anestésico volátil puede comprender aproximadamente 0,1 %-99 %, 0,1 %-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 %, 0,1 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % o cualquier intervalo que se pueda derivar de ellos, de un disolvente extractor.

En ciertas realizaciones, el disolvente extractor es sulfóxido de dimetilo (DMSO) o N-metil-2-pirrolidona (NMP). En otras realizaciones, se utiliza un disolvente extractor, como dimetilformamida o dimetilacetamida.

Puede estar presente un único disolvente extractor o múltiples disolventes extractores en una composición anestésica volátil para su uso de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, solo está presente un único disolvente extractor (p.ej., DMS o NMP) en una composición que comprende un anestésico volátil. En otras realizaciones, pueden estar presentes 2, 3, 4 o más disolventes extractores en una composición que comprende un anestésico volátil. En ciertas realizaciones, está presente un solo anestésico volátil (p.ej., isoflurano) en una composición anestésica volátil para su uso de acuerdo con la presente invención; en otras realizaciones, 2, 3, 4 o más anestésicos volátiles pueden estar presentes en una composición anestésica volátil para su uso de acuerdo con la presente invención.

N-metil pirrolidona

La N-metil-2-pirrolidona (NMP) es un disolvente que puede incluirse en las composiciones anestésicas volátiles de acuerdo con la presente invención. NMP es un compuesto químico con estructura de lactama de 5 miembros. Es un líquido transparente a ligeramente amarillo miscible con agua y solventes que incluyen acetato de etilo, cloroformo, benceno y alcoholes inferiores o cetonas. NMP también se conoce por los nombres químicos l-metil-2- pirrolidona o N-metil-2-pirrolidinona y m-pirrol. NMP pertenece a la clase de solventes apróticos dipolares que también incluye dimetilformamida, dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo. 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 solvente para el tratamiento superficial de textiles, resinas y plásticos revestidos de metal o como decapante pintura.

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

Las propiedades relativamente no tóxicas de NMP lo hacen particularmente adecuado para su uso como disolvente con la presente invención. NMP tiene un perfil de toxicidad favorable que lo convierte en un candidato adecuado para su uso en diversas formas farmacéuticas tóxicas, transdérmicas y parenterales. NMP está disponible con calidad BPF bajo la marca registrada Pharmasolve N-metil-2-pirrolidona vendida por International Specialty Products (ISP; Nueva Jersey, Estados Unidos).

DMSO

El sulfóxido de dimetilo (DMSO) se utiliza en ciertas realizaciones de la presente invención como disolvente. DMSO tiene la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. DMSO es un solvente aprótico polar que disuelve compuestos tanto polares como no polares y es miscible en una amplia gama de solventes orgánicos y agua.

El DMSO es un compuesto relativamente no tóxico, lo cual lo hace particularmente adecuado para su uso como disolvente con la presente invención. La relativa falta de toxicidad de DMSO está perfectamente establecida y el posible uso de DMSO para fines médicos fue establecido por Stanley Jacob en el equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oregón, que descubrió que DMSO podía penetrar la piel y otras membranas sin dañarlas y transportar otros compuestos en un sistema biológico. DMSO también se ha utilizado como crioprotector y como agente antiinflamatorio. El sulfóxido de dimetilo disuelve diversas sustancias orgánicas, incluidos carbohidratos, polímeros, péptidos, así como muchas sales inorgánicas y gases.

En diversas realizaciones, se prevé que concentraciones menores, por ejemplo, de hasta aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de DMSO en una composición que comprende un anestésico volátil pueden ser suficientes para eliminar la necesidad de sonicación de la composición antes de la administración. Concentraciones más altas, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 75 % o más, de DMSO en una composición que comprende un anestésico volátil pueden ser suficientes para alterar la farmacocinética del anestésico volátil de tal manera que permita una mayor duración del analgésico o los efectos anestésicos.

Anestésicos volátiles

Los anestésicos volátiles útiles en las composiciones para su uso de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo que consiste en isoflurano, sevoflurano, halotano, eflurano, desflurano, metoxiflurano y mezclas de los mismos.

Se puede administrar más de un anestésico volátil a la vez, y se pueden administrar diferentes anestésicos volátiles en varios momentos a lo largo de un solo ciclo de tratamiento. Por ejemplo, pueden administrarse 2, 3, 4 o más anestésicos volátiles simultánea o repetidamente a un paciente. Cuando los compuestos se administran repetidamente a un paciente, el intervalo de tiempo entre la administración de los 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 que se pueda derivar de ellos. En algunos casos, puede ser deseable escalar el suministro de diferentes anestésicos volátiles dependiendo de sus propiedades físicas y fisiológicas. En ciertos escenarios clínicos, puede ser deseable un agente de acción más corta para tratar el dolor agudo, mientras que un agente de mayor duración puede ser más adecuado para aplicaciones de dolor crónico.

En ciertas realizaciones, un anestésico volátil utilizado en la presente invención es un componente de una emulsión, como una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, incluyendo, pero sin limitación, una emulsión de lípidos, como una emulsión de aceite de soja. Por ejemplo, una composición que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución que comprende un disolvente extractor también puede comprender una emulsión lipídica o una emulsión de aceite en agua. En diversas realizaciones, la emulsión de la invención puede contener una solución

acuosa que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución que, además, puede comprender un disolvente extractor. Puede utilizarse la inclusión de una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, como, por ejemplo, una emulsión de lípidos, en una composición anestésica volátil, por ejemplo, para afectar favorablemente la estabilidad de la composición anestésica volátil y/o alterar la farmacocinética del anestésico volátil. Anteriormente, se han preparado ciertas emulsiones de isoflurano para administración intravenosa (da Sila Telles Mathias L, et al., 2004, *Rev. Bras. Anaesthesiol Campianas* 54(5), 2004) o epidural (Chai et al., 2008, *British J Anesthesia* 100: 109-115; Chai et al. *Anesthesiology* 105: A743, 2006), ambos para inducir anestesia.

En ciertas realizaciones, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención comprende un anestésico volátil y agua y puede comprender además un emulsionante. Las emulsiones de la invención también incluyen, pero sin limitación, nanoemulsiones, que son emulsiones con un tamaño medio de gota inferior al de las emulsiones. Las nanoemulsiones a veces se denominan microemulsiones y submicroemulsiones. A menudo, el aspecto físico de una nanoemulsión es transparente, en lugar de tener el aspecto lechoso de una emulsión, debido al reducido tamaño medio de la gota.

Emulsiones

Tal como entenderán los expertos en la materia, una emulsión consiste en una mezcla de dos o más líquidos inmiscibles (es decir, contiene múltiples fases) y las emulsiones son distintas de las soluciones, que contienen una o esencialmente una sola fase. Uno de los líquidos (la fase dispersa) se dispersa en el otro (la fase continua). En un tipo de emulsión, una fase líquida continua rodea las gotas de agua (por ejemplo, una emulsión de agua en aceite). En otro tipo de emulsión, el aceite se dispersa dentro de una fase acuosa continua (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua). Del mismo modo, la emulsificación es el proceso por el cual se preparan las emulsiones.

En ciertas realizaciones, un anestésico volátil utilizado en la presente invención es un componente de una emulsión, como pueda ser una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, que incluye, pero sin limitación, una emulsión de lípidos, como una emulsión de aceite de soja. Por ejemplo, una composición que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución que comprende un disolvente extractor también puede comprender una emulsión de lípido o una emulsión de aceite en agua. En diversas realizaciones, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención puede contener una solución acuosa que comprende un anestésico volátil disuelto en una solución que, además, puede comprender un disolvente extractor. La inclusión de una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, como, por ejemplo, una emulsión de lípidos, en una composición anestésica volátil puede usarse, por ejemplo, para afectar favorablemente a la estabilidad de la composición anestésica volátil y/o alterar la farmacocinética del anestésico volátil. Anteriormente, se han preparado ciertas emulsiones de isoflurano para administración intravenosa (da Sila Telles Mathias L, et al., 2004, *Rev. Bras. Anaesthesiol Campianas* 54 (5), 2004) o epidural (Chai et al. 2008, *British J Anesthesia* 100: 109-115; Chai et al. *Anesthesiology* 105: A743, 2006), ambos para inducir anestesia.

En ciertas realizaciones, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención comprende un anestésico volátil y agua y puede comprender además un emulsionante. Las emulsiones para su uso de acuerdo con la invención también incluyen, pero sin limitación, nanoemulsiones, que son emulsiones con un tamaño de gota medio inferior al de las emulsiones. Las nanoemulsiones a veces se denominan microemulsiones y submicroemulsiones. A menudo, la apariencia física de una nanoemulsión es transparente, en lugar de tener el aspecto a menudo lechoso de una emulsión, debido al reducido tamaño medio de la gota.

En ciertas realizaciones, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención puede tener un componente lipídico. En diversas realizaciones, el componente lipídico puede comprender una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, v/v de la emulsión. En diversas realizaciones, el componente lipídico de la emulsión puede ser aceite de soja, triglicéridos de cadena larga, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de soja hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, triglicéridos de cadena media, aceite de coco, aceite de palma y derivados, mono y diglicéridos de cadena media (C8/C10), d-alfa-tocoferol, ácidos grasos de soja o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el componente lipídico de la emulsión es aceite de soja. Entre las composiciones lipídicas disponibles en el mercado que pueden ser útiles para la producción de las composiciones anestésicas volátiles de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, Intralipid®, Liposyn® y Nutrilipid®.

En otras realizaciones, la emulsión comprende además un emulsionante. Un emulsionante es una sustancia que estabiliza una emulsión. Un emulsionante también puede conocerse como un emulgente. Un emulsionante también puede ser un tensioactivo. En diversas realizaciones, el emulsionante puede ser fosfolípido de huevo, fosfolípidos de huevo purificados, aceite de ricino Polyoxyl 35 (Cremophor EL), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (Cremophor RH 40), aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 60 (Cremophor RH 60), polisorbato 20, polisorbato 80, succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000, Solutol HS-15, propileno glicol o combinaciones de los mismos. Se pueden utilizar diversas concentraciones de un emulsionante con la presente invención. Por ejemplo, una composición de la presente invención que comprende un anestésico volátil puede comprender aproximadamente

0,1 %-99 %, 0,1 %-60 %, 5 %-50 %, 10 %-40 %, 5 %-25 %, 10 %-30 %, 10 %-25 %, 25 %-50 %, 10 %-75 %, 25 %-75 %, 25 %-65 %, 10 %-60 %, 25 %-60 %, 0,1 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % o cualquier intervalo que se derive de ellos, de un emulsionante.

5 En otras realizaciones, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención tiene un componente de perfluorocarbono. En diversas realizaciones, el componente de perfluorocarbono puede comprender una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 % y 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, v/v de la emulsión. En diversas realizaciones, el perfluorocarbono
10 puede proporcionar ventajas adicionales debido a su toxicidad limitada y su capacidad para eliminar una gran cantidad de gas. En una realización, la emulsión para su uso de acuerdo con la invención comprende un anestésico volátil, un perfluorocarbono, agua y un emulsionante. Se ha utilizado clínicamente un perfluorocarbono, específicamente perfluoro-n-octano, en casos de desprendimiento de retina, por su instilación en el ojo en lugar del humor acuoso (véase Chang, 1992, S. Intl Ophthalmol Clinic 32: 153-163).

15

Liposomas y microgotas

En diversas realizaciones, los anestésicos volátiles utilizados en la presente invención pueden ser un componente de una suspensión de liposomas. Un liposoma (por ejemplo, liposomas multilamelares, unilamelares y/o multivesiculares) es una estructura microscópica, esférica, llena de líquido, con paredes que comprenden una o más capas de fosfolípidos y moléculas similares en cuando a las propiedades físicas y/o químicas a las que componen las membranas celulares de mamíferos. A modo de ejemplos no exhaustivos, los liposomas se pueden formar a partir de diversos componentes de membrana natural, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina (véase por ejemplo, las patentes estadounidenses No. 5.120.561 y 6.007.838), o de componentes tensioactivos puros como DOPE (dioleoilfosfatidiletanolamina). Los liposomas pueden formularse para incorporar una amplia gama de materiales como carga útil en los compartimentos acuosos o lipídicos o en ambos. Generalmente, se disuelven en la bicapa las sustancias activas lipófilas, las sustancias anfifílicas se asocian con la membrana de fosfolípidos y las sustancias hidrófilas se encuentran en solución en el volumen acuoso incluido (Artmann et al., 1990, Drug Res. 40 (II) Nr. 12 pp. 1363 -1365).

20

Los liposomas útiles como vehículos de fármacos o para uso tópico que no son tóxicos están disponibles en la industria (Gehring et al., 1990, Drug Res. 40 (II) Nr. 12, pp. 1368-1371). Los liposomas se han utilizado como vehículos para fármacos lipófilos, como antitumorales y derivados antivirales de azidotimidina (AZT) (Kamps, et al., 1996, Biochim. Biophys. Acta. 1278: 183-190). La insulina también se ha administrado a través de liposomas (Muramatsu et al., 1999, Drug Dev. Ind. Pharm. 25: 1099-1105). Para usos médicos como vehículos de fármaco, los liposomas también se pueden inyectar y, cuando se modifican con lípidos, sus superficies se vuelven más hidrófilas y, por lo tanto, se puede aumentar su capacidad de persistencia. Los liposomas modificados con polietileno glicol se han utilizado como vehículos de fármacos hidrófilos contra el cáncer (solubles en agua) como la doxorubicina. Los derivados liposomales de mitoxantrona y otros son especialmente eficaces en el tratamiento de enfermedades que afectan a los fagocitos del sistema inmune ya que tienden a acumularse en los fagocitos, que los reconocen como invasores extraños (Rentsch et al., 1997, Br. J. Cancer 75: 986-992). Los liposomas también se han utilizado para transportar genes normales a una célula para tratar enfermedades causadas por genes defectuosos (Guo et al., 2000, Biosci. Rep. 20: 419-432). La versatilidad de los liposomas, debido a la composición variable, permite que los liposomas se utilicen para entregar vacunas, proteínas, nucleótidos, plásmidos, fármacos, cosméticos o anestésicos volátiles de la invención en el cuerpo.

25

Las composiciones de liposoma para su uso de acuerdo con la invención pueden comprender cualquier gama de componentes anestésicos volátiles y de liposomas, de acuerdo con la descripción detallada establecida en el presente documento. A modo de ejemplo no exhaustivo, un componente de liposoma de una composición de la invención puede incluir de 0,1 % a 99,9 % de componente de liposoma o, más preferentemente, de 0,1 % a 50 % de componente de liposoma e, incluso más preferentemente, de 0,1 % -30 % de componente liposómico. En diversas realizaciones, el liposoma para su uso de acuerdo con la invención comprende colesterol, estearilamina, fosfatidilcolina, dioleoilfosfatidiletanolamina o combinaciones de los mismos.

30

Dosificación

La cantidad de anestésico volátil a administrar, por ejemplo, por vía intratecal o epidural, depende de la indicación deseada en particular. 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 volátil tiene por objeto reducir el dolor crónico en oposición al dolor agudo. De manera similar, la dosis puede ser diferente si la composición anestésica volátil se usa para anestesiarse a un paciente (por vía intratecal, epidural, transdérmica, tópica, mucosa, bucal, rectal, vaginal, intramuscular, subcutánea, por infiltración local de la piel, o en un procedimiento de bloqueo nervioso). Las características físicas del paciente también pueden ser importantes para determinar la dosis adecuada. Características como el peso, la edad pueden ser factores importantes. Por ejemplo, es posible que se aumente la potencia del anestésico volátil con la edad, como se ha demostrado en el caso del anestésico volátil isoflurano.

35

40

45

La temperatura del anestésico volátil también puede considerarse como un factor para seleccionar una dosis apropiada, ya que la solubilidad de muchos anestésicos volátiles puede verse afectada por la temperatura del anestésico volátil y/o la solución acuosa. Por ejemplo, los aumentos de temperatura pueden aumentar la solubilidad, y por lo tanto la potencia, de la composición anestésica volátil; esta propiedad ha sido demostrada con ciertos anestésicos volátiles. La posología en particular también puede depender del régimen de dosificación seleccionado. Por ejemplo, la composición anestésica volátil puede administrarse de forma continua o periódica. Por el contrario, la composición anestésica volátil puede administrarse como una administración única como un evento único.

Los anestésicos volátiles se pueden administrar por infusión en cantidades que conducen a niveles de líquido cefalorraquídeo en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 50.000 nanogramos/ml, dependiendo del anestésico volátil seleccionado y el efecto deseado. En ciertas realizaciones, se puede administrar un anestésico volátil para conseguir una concentración de líquido cefalorraquídeo (LCR) de aproximadamente 5 a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml. Si bien el intervalo de dosis variará dependiendo del compuesto seleccionado y la variabilidad del paciente, generalmente es cierto que dosis más bajas, como de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 nanogramos/ml, son más adecuadas para tratar el dolor leve a moderado, mientras que dosis más altas, como aproximadamente 10.000 nanogramos/ml a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml o más son adecuadas para tratar el dolor severo e inducir anestesia. Naturalmente, las dosis pueden administrarse una vez (por ejemplo, para una ocurrencia menor de dolor), repetidamente (por ejemplo, para dolor moderado o crónico) o de forma continua (por ejemplo, para fines de anestesia o dolor severo). También se pueden usar combinaciones de estos regímenes de dosificación. Por ejemplo, un paciente que sufre de dolor severo puede requerir una dosificación continua con dosificación adicional periódica necesaria para el dolor irruptivo.

En realizaciones en las que se mezcla un anestésico volátil (por ejemplo, un anestésico volátil, como isoflurano) en una solución, como agua, solución salina o una solución de LCR artificial, la concentración del anestésico volátil puede variar. Por ejemplo, una solución puede contener anestésico volátil en una relación v/v de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 %, de 30 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 que se derive del mismo. En estas realizaciones, los anestésicos volátiles pueden ser por ejemplo isoflurano y la solución puede ser agua, una solución salina o una solución de líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA).

La dosificación y la forma de administración de las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden ajustarse para conseguir la reducción del dolor sin interferir sustancialmente con la función motora del paciente, por ejemplo, variando la cantidad, concentración, frecuencia de administración y tiempo de administración.

La solución anestésica volátil también puede contener uno o más aditivos, tales como un tensioactivo, PVP, un polímero, un agente antimicrobiano o un conservante. En ciertas realizaciones, una composición anestésica volátil para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender aproximadamente: 0,1-90 % de un anestésico volátil como isoflurano, metoxiflurano o sevoflurano, 0,1 -99 % de un solvente extractor como NMP o DMSO, 0,1 -99 % de solución salina y 0-50 % de otro(s) aditivo(s) (por ejemplo, glicerol, un tensioactivo o PVP). En algunas realizaciones, puede ser deseable producir una formulación concentrada que puede someterse a una dilución final antes de la administración.

En diversas realizaciones y tal como se muestra en los ejemplos a continuación, se puede utilizar una solución de aproximadamente 10 % de anestésico volátil, tal como isoflurano; esta solución puede administrarse como una inyección en bolo, de forma continua y/o repetida para conseguir analgesia y/o anestesia. Por lo tanto, tal como se demuestra en los ejemplos a continuación, se puede utilizar una solución al 10 % v/v de un anestésico volátil para inducir la analgesia. Se pueden utilizar concentraciones más altas de anestésico volátil, en diversas realizaciones, para inducir una anestesia regional.

Métodos de entrega de agente activo

Los anestésicos volátiles utilizados en la presente invención se suministran de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta. Anestesia "regional" o "local", tal como se emplea en el presente documento, es distinta a la anestesia general y se refiere a procedimientos anestésicos que permiten la entrega preferencial de un anestésico volátil a una región específica del cuerpo, como pueda ser cerca de un nervio o un haz de nervios. En cambio, la anestesia general permite la administración sistémica de un anestésico volátil, por ejemplo, por administración intravenosa. La anestesia regional o local permite normalmente administrar a un paciente una concentración total en el cuerpo más baja (aunque en concentraciones locales elevadas) de un anestésico volátil para analgesia o disminución de la

percepción del dolor de al menos una parte del cuerpo del paciente. Por ejemplo, anestesia intratecal, anestesia epidural, bloqueos nerviosos y la infiltración local de la piel son ejemplos de anestesia regional o local. En algunas realizaciones, las concentraciones específicas de anestésico volátil que pueden utilizarse para anestesia regional o local incluyen de aproximadamente 100 a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 25.000 nanogramos/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 nanogramos/ml. La concentración específica de anestésico volátil utilizado puede variar dependiendo del efecto deseado y, en diversas realizaciones, la composición anestésica volátil se titula para su efecto: por lo tanto, la concentración de anestésico volátil utilizada o conseguida en los tejidos puede variar dependiendo del resultado específico deseado (p.ej., la anestesia regional en comparación con la analgesia) y/o las características en particular del paciente, como la sensibilidad a la anestesia.

La presente invención puede utilizarse con diversos procedimientos de bloqueo nervioso. Los procedimientos de bloqueo nervioso de acuerdo con la presente invención pueden realizarse con o sin visualización por ultrasonidos; por ejemplo, se puede emplear una máquina de ultrasonido para visualizar la región del cuerpo implicada en el procedimiento de bloqueo nervioso, como, por ejemplo, varios haces de nervios en el hombro, el cuello o la zona lumbar. Los autores de la invención conciben que la presente invención se pueda utilizar junto con diversos procedimientos quirúrgicos, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación reemplazo de rodilla, reemplazo de cadera, reemplazo de hombro y/o procedimientos relacionados con el parto.

En ciertas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento del dolor. El tratamiento del dolor se diferencia de la anestesia general en que se puede administrar a un paciente una concentración de un anestésico volátil en el cuerpo más baja para aumentar la analgesia o disminuir la percepción del dolor, preferentemente sin dejar al paciente inconsciente o interferir sustancialmente con la función motora. En algunas realizaciones, las concentraciones específicas de anestésicos volátiles que pueden utilizarse para el tratamiento del dolor incluyen de aproximadamente 100 a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 25.000 nanogramos/ml o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10,000 nanogramos/ml.

En algunas realizaciones, las concentraciones específicas de anestésicos volátiles que pueden utilizarse para anestesia regional o local incluyen de aproximadamente 100 a aproximadamente 500.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 nanogramos/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 25.000 nanogramos/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 nanogramos/ml.

La administración epidural o intratecal de un anestésico volátil se puede llevar a cabo a través de técnicas conocidas en la técnica, como el uso de un catéter intratecal o epidural. El catéter debe colocarse más próximo a los nervios críticos para la propagación de cualquier información sensorial del dolor que desee inhibir el facultativo, sin dañar los nervios.

La administración tópica local para conseguir la analgesia antes o durante un procedimiento médico se puede conseguir utilizando las técnicas conocidas en la técnica.

Los anestésicos volátiles de la presente invención no se administran por vía intravenosa. La administración intravenosa a menudo se usa para la anestesia general (Mathias et al., 2004, Revista Brasileira de Anestesiología, ISSN 0034-7094) y, normalmente, tiene como resultado en la distribución rápida del anestésico volátil en todo el cuerpo de un paciente.

Soluciones

Después de seleccionar un anestésico volátil, se puede disolver en una solución. La solución puede ser una solución acuosa, como agua, solución salina, líquido cefalorraquídeo artificial o el propio líquido cefalorraquídeo del paciente. En algunas variaciones, pueden ser apropiadas otras soluciones.

Se conocen diversas formulaciones de solución salina en la técnica y se pueden usar con la presente invención. Por ejemplo, la solución salina puede ser solución de Ringer lactatada, solución de Ringer acetada, solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS), solución salina tamponada con Tris (TBS), solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o citrato salino normal (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 paciente, como por ejemplo un paciente humano. La solución salina normal (NS) se suele utilizar con frecuencia en gotas intravenosas (IV) para pacientes que no pueden tomar líquidos por vía oral y han desarrollado deshidratación severa. En ciertas realizaciones, se puede utilizar una "solución salina mitad de normal" (es decir, aproximadamente 0,45 % de NaCl) o "solución salina cuarto de normal" (es decir, aproximadamente 0,22 % de NaCl) con la presente invención. Opcionalmente, se puede incluir aproximadamente 5 % de dextrosa o aproximadamente 4,5 g/dl de glucosa en la solución salina. En diversas realizaciones, se pueden incluir una o más sales, tampones, aminoácidos y/o agentes antimicrobianos en la solución salina.

Se pueden utilizar diversas soluciones de líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA) con la presente invención. En ciertas realizaciones, el LCRA 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. LCRA también puede obtenerse de varias fuentes comerciales, tales como Harvard Apparatus (Holliston, Massachusetts).

En diversas realizaciones, se puede incluir un conservante o estabilizador en la composición o solución. Por ejemplo, la prevención de la acción de los microorganismos puede llevarse a cabo mediante conservantes como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo, pero sin limitación, parabenos (por ejemplo, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, EDTA, metabisulfito, alcohol bencílico, timerosal o combinaciones de los mismos. Entre los agentes que pueden incluirse adecuados para uso inyectable se incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (Patente estadounidense 5.466.468). En todos los casos, la composición es preferentemente estéril y debe ser fluida para facilitar la fácil inyección. Las soluciones son preferentemente estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y deben preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. Entre los ejemplos de estabilizadores que pueden incluirse, se incluyen tampones, aminoácidos como glicina y lisina, carbohidratos como dextrosa, manosa, galactosa, fructosa, lactosa, sacarosa, maltosa, sorbitol y manitol. Se pueden seleccionar estabilizadores o conservantes apropiados de acuerdo con la ruta de administración deseada. Se puede utilizar un filtro de partículas o un filtro de microbios, y puede ser necesario de acuerdo con la ruta de administración deseada.

Los intervalos de peso de los compuestos en la solución pueden variar. Por ejemplo, en varias realizaciones, la composición puede comprender aproximadamente 1-5 % en peso de anestésico volátil, aproximadamente 1-5 % en peso de conservante/estabilizador, aproximadamente 1-5 % en peso de NaCl, y aproximadamente 85 %-97 % de agua. La relación entre el anestésico volátil y el agua puede variar según sea necesario para conseguir el efecto deseado (p.ej. reducción del dolor o analgesia, anestesia regional).

La solución y/o composición también pueden esterilizarse antes de la administración. Los métodos para la esterilización son muy conocidos en la técnica e incluyen calentamiento, ebullición, presurización, filtración, exposición a un producto químico desinfectante (por ejemplo, cloración seguida de dechloración o eliminación de cloro de la solución), aireación y autoclave.

El gas agente activo puede disolverse en la solución de varias formas. Por ejemplo, puede burbujearse a través de la solución, por ejemplo, utilizando un vaporizador, o puede solubilizarse por agitación o por sonicación. En ciertas realizaciones, un anestésico volátil puede medirse en forma líquida y mezclarse directamente en una solución. Naturalmente, también se pueden emplear otros métodos adecuados para disolver el anestésico volátil en solución. Una vez solubilizado el anestésico volátil, se puede administrar a un paciente que necesita reducción del dolor (incluyendo reducción del dolor en forma de anestesia) por vía epidural o intratecal aplicando técnicas muy conocidas en la especialidad. En ciertas realizaciones, se mezcla un anestésico volátil con una solución en un recipiente de vacío cerrado, y a continuación, se agitan mecánicamente las soluciones combinadas durante 3-5 minutos y se mantienen en un sonicador termo-neutro hasta su uso.

En ciertas realizaciones, las soluciones de la presente invención pueden ser un componente de una emulsión, como pueda ser una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua, incluyendo una emulsión de lípidos, como una emulsión de aceite de soja. En ciertas realizaciones, se puede utilizar solución salina, LCR artificial, o el LCR del propio paciente, solo o como constituyente de una emulsión, para la administración intratecal o epidural de un anestésico volátil de acuerdo con la presente invención. Anteriormente, se han preparado ciertas emulsiones de isoflurano para administración intravenosa (da Sila Telles Mathias L, et al, 2004, *Rev. Bras. Anaesthesiol Campianas* 54 (5), 2004) o epidural (Chai et al. 2008, *British J Anesthesia* 100: 109-115).

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más anestésicos volátiles o gas biológicamente activo o agente adicional disuelto o dispersado en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptables" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administra a un animal, como, por ejemplo, un ser humano, según sea apropiado. La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos un anestésico volátil o gas biológicamente activo en solución o principio activo adicional será conocida por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, tal como se ilustra en Remington: The Science and Practice of Farmacy, 20ª edición (2000). Además, para la administración de animales (por ejemplo, seres humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con

las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por la Oficina de Normas Biológicas de la FDA.

5 En diversas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención comprenden además ciclodextrina. Las ciclodextrinas son una clase general de moléculas compuestas de unidades de glucosa conectadas para formar una serie de anillos de oligosacáridos. (Véase Challa et al., 2005, AAPS PharmSciTech 6: E329-E357). En la naturaleza, la digestión enzimática del almidón por la ciclodextrina glicosiltransferasa (CGTasa) produce una mezcla de ciclodextrinas que comprende 6, 7 y 8 unidades de anhidroglucosa en la estructura del anillo (α-, β- y γ-ciclodextrina, respectivamente). Comercialmente, las ciclodextrinas también se producen a partir de
10 almidón, pero se utilizan enzimas diferentes y más específicas. Las ciclodextrinas se han empleado en formulaciones para facilitar el suministro de cisaprida, cloranfenicol, dexametasona, dextrometorofano, difenhidramina, hidrocortisona, itraconazol y nitroglicerina. (Véase Welliver y McDonough, 2007, Sci World J, 7: 364-371). En diversas realizaciones, la ciclodextrina de la invención es hidroxipropil-Beta-ciclodextrina, sulfobutileter-beta-ciclodextrina, alfa-dextrina o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina se puede
15 utilizar como agente solubilizante.

En otras realizaciones diversas, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención pueden comprender albúmina de suero humano purificada a partir de plasma, o albúmina de suero humano recombinante. En ciertas realizaciones, la albúmina de suero humano puede utilizarse como agente solubilizante. En
20 otras realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden comprender propilenglicol. En otras realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden comprender bromuro de perfluorooctilo. En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender perfluorocarbono. En ciertas realizaciones, el perfluorocarbono se puede utilizar como agente solubilizante.

25 **Definiciones**

Los artículos "un/a" se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

30 Los términos "inhibición", "reducción" o "prevención" y las variaciones de estos términos, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen cualquier disminución medible, incluyendo la inhibición completa o sustancialmente completa.

35 El término "eficaz", tal como se utiliza este término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, significa adecuado para satisfacer un resultado deseado, esperado o pretendido.

El término "disolvente extractor", tal como se utiliza 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 volátil.

40 A lo largo de la presente solicitud, se emplea el término "aproximadamente" para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método empleado para determinar el valor o la variación que existe entre los pacientes del estudio.

45 El término "o", tal como se utiliza en el presente documento, significa "y/o" a no ser que se indique explícitamente que se refiera solo a alternativas o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación respalda una definición que se refiere solo a alternativas y "y/o".

50 Tal como se emplea en el presente documento, las palabras "que comprende" (y cualquier forma derivada de comprender, como "comprenden" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma derivada de tener, como "tienen" y "tiene"), "incluyendo" (y cualquier forma derivada de incluyendo, como "incluyen" e "incluye") o "que contiene" (y cualquier derivada de contener, como "contienen" y "contiene") son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o etapas del método no citados adicionales.

55 A lo largo de la presente divulgación, se pueden presentar varios aspectos de la presente invención en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por comodidad y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible en el ámbito de la invención. En consecuencia, debe considerarse que la descripción de un intervalo divulga específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un
60 intervalo como del 1 al 6 divulga específicamente subintervalos 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.

65 **Ejemplos experimentales**

La invención se describe además en detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no tienen por objeto limitar, a no ser que se especifique lo contrario. Por lo tanto, la invención no debe interpretarse en absoluto como limitada a los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1 (Referencia): Administración intratecal de isoflurano y sevoflurano

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

Se afeitó el pescuezo de las ratas y se limpió con soluciones desinfectantes para evitar la contaminación bacteriana durante la cirugía. Se realizó una disección quirúrgica en la línea central de los músculos posteriores del pescuezo para obtener acceso a la membrana occipito-atlantoidea. Se identificó esta membrana y a continuación se diseccionó. 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). Se cerró la herida quirúrgica, primero suturando los músculos del cuello con suturas de seda 3-0 y cerrando después la incisión de la piel con grapas.

Después de la cirugía, las ratas fueron trasladadas a sus jaulas y se colocó una lámpara radiante sobre las jaulas para que las ratas no sufrieran hipotermia inducida por anestesia. Se supervisó continuamente a ratas desde que hubo acabado la cirugía hasta que estuvieron completamente despiertas. Se sacrificó a las ratas que presentaron algún deterioro motor después de la cirugía.

El quinto día después de la cirugía, se transportó a las ratas sin infección de la herida ni disfunción motora al laboratorio de comportamiento ante el dolor para utilizarlas en el estudio intratecal con anestésicos volátiles. Para el estudio se seleccionaron doce ratas. Todas estas ratas tenían catéteres intratecales. Se utilizaron isoflurano (1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil éter) y sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil éter) como los compuestos de éter halogenados. Ambos son anestésicos volátiles halogenados, isoflurano fabricado por Baxter y sevoflurano fabricado por Abbott Laboratories. Se dividieron en 3 grupos las 12 ratas 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 del catéter intratecal en cada rata. A continuación, se lavó por descarga este catéter con solución salina normal sin conservantes. A continuación, se realizó una prueba de comportamiento ante el dolor en este grupo.

En el segundo grupo, se inyectaron 2 microlitros de isoflurano a través de un catéter intratecal en cada rata. Se lavó también por descarga este catéter con solución salina normal sin conservantes. A continuación, se sometió a este grupo a las pruebas de comportamiento ante el dolor.

En el tercer grupo, se inyectaron 2 microlitros de sevoflurano a través de un catéter intratecal en cada rata. Se lavó también por descarga este catéter con solución salina normal sin conservantes. A continuación, se sometió a este grupo a las pruebas de comportamiento ante el 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 ante el dolor utilizado en estos estudios ha sido perfectamente establecido por Tony Yaksh. (Véase, por ejemplo, Chaplan et al., 1994, J. Neurosci. Methods, 53: 55-63; Yaksh et al., 2001, J. Appl. Physiol., 90: 2386-2402; Kim y Chung, 1992, Pain, 50: 355-363; Sorkin et al., 2001, Anesthesiology, 95: 965-973). Esta prueba implica determinar la rapidez de una rata para retirar su pata trasera en respuesta a un estímulo nocivo como pueda ser una fuente de calor radiante colocada directamente debajo de su pata. Este período de tiempo de retirada se conoce como "latencia de retirada térmica".

Se transfirió a las ratas para analizarlas a un aparato Hargreaves modificado con una placa de vidrio calentada mantenida a 25 ° C (véase Hargreaves et al., 1998, Pain, 32: 77-88). Se dirigió una bombilla de proyección enfocada debajo de la placa a la superficie plantar media de la pata. Se midió la latencia de retirada con un temporizador activado por fotodiodos y se usó un tiempo límite de 25 segundos para evitar el daño del tejido. Se midió la latencia de retirada térmica al calor radiante a los 5 minutos y 30 minutos después de cada inyección intratecal. Se hicieron tres pruebas con cada pata y se promediaron los resultados. Se recogieron los siguientes datos para las patas traseras derecha e izquierda:

Grupo 1: Grupo de control (solución salina normal) Analizado a los 5 minutos

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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 Analizado a los 5 minutos

5

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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	18,1	117,90	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 Analizado a los 5 minutos

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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

A continuación, se dejó un tiempo a estas ratas para que se recuperaran de la inyección intratecal. No hubo efectos adversos aparentes, como depresión respiratoria, compromiso cardíaco o neurológico. A los 30 minutos tras la inyección, se analizaron nuevamente las ratas de acuerdo con los siguientes grupos:

15

Grupo 1: Grupo de control (solución salina normal) Analizado a los 30 minutos

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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 Analizado a los 30 minutos

20

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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

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

	<u>Prueba 1</u>		<u>Prueba 2</u>		<u>Prueba 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 anestésicos volátiles para reducir el dolor. A la dosis más reducida administrada por vía intratecal de 2 microlitros, se demostró un efecto analgésico de isoflurano y sevoflurano. El tiempo de latencia térmica se incrementó significativamente, demostrando así que la ruta térmica del dolor de la fibra C se amortiguó eficazmente. Este estudio también arrojó algo de luz sobre la seguridad de la entrega intratecal de gases de agente activo. Ninguna de las ratas en el estudio experimentó efectos adversos, y todas ellas se recuperaron completamente de la inyección intratecal al cabo de 30 minutos, tal como lo indica el retorno al valor basal de latencia térmica para todos los grupos.

10 Ejemplo 2 (Referencia): Administración intratecal 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). Se llenó parcialmente el matraz con solución salina normal al 0,9 % y se insertó una pipeta de vidrio con tapón en el fondo de la fase líquida para inyección de isoflurano. Una segunda pipeta de salida permitió la salida de gas del recipiente cerrado. Se inyectó una solución de isoflurano al 2 % en oxígeno a 2 l/min a través de la pipeta, saturando la solución salina al 0,9 % al cabo de aproximadamente 10 minutos de burbujeo. Se extrajeron 5 ml de la solución salina saturada y se administraron a 10 animales utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 anterior.

Se preparó a todos los animales para el estudio C como en los experimentos A y B. Se inyectó a 4 de los animales 5 microlitros de isoflurano disuelto (tal como se preparó en 0030) a través de un catéter intratecal. Debe advertirse que la latencia de control (valor basal) para la retirada de la pata es diferente en el Estudio C debido a una intensidad diferente de la lámpara de calor utilizada. Cada animal sirve como su propio control en el estudio C.

A continuación, se presentan los datos del estudio C: en segundos para retirar la pata a la fuente de calor. Tabla y formato gráfico. Los resultados se muestran en la FIG. 2.

	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
RATA 2		20	6,8	7	5,2	4,9
	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
RATA 3		17,3	9	13,4	6,4	4,1
	3,6	14,2	12,2	6,1	5,2	4,2
	3,8	20	12	7,1	6,1	3,5
RATA 5	4,7	20	9,1	4,8	5,8	3,3
		16	8,9	5,2	6,5	3,8
	3,9	9,8	8,8	7,9	4,9	4,2
	2,6	11,8	7,8	6,4	4,3	3,5
media	2,6	9,1	10,2	6,9	4,7	3,8
		11,8	8,1	4,3	3,8	3,5
	3,875	14,81875	9,18125	7,375	5,9375	4,45625
SD	0,767671	3,809235	1,77067	2,231171	1,266331	1,073293

30 Ejemplo 3 (Referencia): Inhibición intratecal del dolor usando isoflurano disuelto en líquido cefalorraquídeo artificial

Se midió la sensibilidad al dolor después de la administración intratecal de isoflurano en líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA). Además, como se detalla a continuación, el isoflurano se disolvió primero en LCRA y luego se sonicó antes de la administración. A continuación, se evaluó la relación la respuesta a la dosis generando un gráfico de estímulo-respuesta (SR) para determinar las concentraciones relevantes de isoflurano que pueden administrarse por vía intratecal para conseguir analgesia o anestesia. Se realizó la caracterización del perfil farmacológico de la administración intratecal de isoflurano en LCRA en este ejemplo utilizando ratas; además, como podrán apreciar los expertos en la materia, se pueden utilizar enfoques análogos para determinar el perfil farmacológico preciso en seres humanos.

Se preparó isoflurano disuelto en LCRA a través del siguiente método. Se mezcló isoflurano en un recipiente de vacío cerrado 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. Se agitaron mecánicamente soluciones combinadas durante 3-5 minutos y después se mantuvieron en un sonicador termo-neutral hasta su uso.

A continuación, se administró isoflurano en LCRA a ratas por vía intratecal a través del siguiente método. Se suministra la solución de tratamiento a través de un catéter intratecal situado en el segmento lumbar LI-2 en un volumen de 10 µl seguido de una descarga de LCRA de 10 µl.

5 Se analizó la percepción del dolor después de la administración intratecal de isoflurano disuelto en LCR artificial utilizando la prueba de comportamiento "placa caliente", tal como se ha descrito, con la modificación de que se aplicó un tiempo límite de 20 segundos. Tal como se ha indicado, la prueba de comportamiento de "placa caliente" implica analizar la latencia de retirada de la pata trasera al calor radiante (es decir, la duración del tiempo que transcurre hasta que la rata levanta una pata de una fuente de calor).

10 La administración intratecal de isoflurano en LCRA resultó en analgesia. Tal como se muestra en la FIG. 3, la administración intratecal de isoflurano en LCRA (es decir, a una dosis de 1,46 mg de isoflurano) dio como resultado una analgesia medida mediante la prueba del umbral de retirada de la pata trasera al calor radiante. Se utilizó una solución de 10 µl de isoflurano en LCRA (10 % v/v). Tal como se describe a continuación, esta dosis de isoflurano representa una dosis moderada de isoflurano intratecal. Además, tal como se muestra en la FIG. 3, DMSO puede incluirse en la composición farmacéutica para inyección intratecal. Se utilizó una concentración de 1 % de DMSO.

15 A continuación, se evaluó la relación dosis-respuesta generando un gráfico de estímulo-respuesta (SR) para normalizar transversalmente las respuestas de los animales y determinar las correspondientes concentraciones de isoflurano que pueden administrarse por vía intratecal para conseguir analgesia o anestesia. La FIG. 4 muestra un gráfico de estímulo-respuesta (SR) del efecto máximo posible (MPE) por dosis durante el período de tiempo de 10 minutos después de la inyección de isoflurano en LCRA. Se muestran varias dosis de isoflurano en el eje x; por ejemplo, la solución al 10 % v/v de isoflurano utilizada, tal como se muestra en la FIG. 3, corresponde a aproximadamente un 34 % de MPE como se muestra en la FIG. 4. En la FIG. 3 se muestran las composiciones farmacéuticas que incluyen LCRA y/o DMSO al 1 %. MPE se utiliza en este punto para normalizar transversalmente las respuestas de los animales. El MPE se calcula como ((tiempo de respuesta al fármaco - tiempo de respuesta basal) / (tiempo límite - tiempo de respuesta basal)) * 100. El tiempo límite utilizado en este punto fue de 20 segundos. Tal como se muestra en la FIG. 4, se observó un efecto analgésico sustancial. Se utilizó una concentración de 1 % de DMSO.

30 **Ejemplo 4 (Referencia): Administración Intraplanar de Isoflurano**

Se evalúan las ratas en cuanto a la respuesta a la estimulación térmica utilizando la Prueba de estimulación del calor plantar (es decir, calor radiante) (Instrumento de analgesia plantar, Ugo Basile, Italia) midiendo la latencia de retirada de la pata. Se inyectaron 100 µl de isoflurano de forma pura o 100 µl de 2 % de lidocaína por vía subcutánea en la superficie plantar de una pata trasera de cada rata. Para cada rata, la pata trasera contralateral no tratada sirvió como su propio control.

40 Una vez que las ratas se aclimataron durante 15 minutos debajo de cajas de acrílico que permiten un movimiento mínimo, se colocó una fuente de calor debajo de la superficie plantar central de la pata trasera. La latencia de retirada se definió como el período de tiempo desde el comienzo de la estimulación térmica hasta la rápida retirada de la pata trasera. Para evitar daños en el tejido, se estableció un tiempo límite de 22 segundos. Se aplicó tres veces la estimulación térmica a cada pata trasera en un intervalo entre estímulos de 3-5 minutos. Se evaluó la latencia de retirada térmica antes y después del tratamiento. Se evaluó un aumento en la latencia de retirada en la pata tratada en comparación con la pata de control como la actividad analgésica de la formulación analizada.

50 En la Fig. 5, se muestran los resultados de este experimento. Para la comparación estadística, se utilizó el análisis de la prueba t pareada de Student. Las diferencias se consideraron significativas a $P < 0,05$ ($P < 0,05$ isoflurano frente al control $n = 4$; * $P < 0,05$ lidocaína frente al control $n = 3$).

55 La administración de isoflurano en la pata trasera produjo un efecto antinociceptivo (iso) significativo en comparación con la pata no tratada (con.iso). El efecto antinociceptivo comenzó a los 25 minutos después de la administración y continuó a lo largo de todo el experimento. La administración de lidocaína (lid frente a con.lid) produjo un efecto antinociceptivo significativo, que comenzó a los 5 minutos después de la administración, alcanzó su punto máximo a los 15 minutos y volvió a los niveles basales a los 45 minutos.

Ejemplo 5 (Referencia): Estabilidad de isoflurano

60 En los ejemplos que siguen, se determinó la estabilidad del isoflurano en las composiciones descritas de dos maneras. Primero, se examinaron las composiciones en cuanto a la presencia de separación de fases a nivel macroscópico. En segundo lugar, se determinó el contenido de isoflurano de las composiciones pesando el isoflurano que quedaba en la composición cuando se dejaron sin tapar a lo largo del tiempo. Brevemente, se llenaron viales de vidrio con 5-10 ml del vehículo de composición y después se pesaron; uno de ellos recibió solo vehículo (es decir, sin isoflurano) y sirvió como control. Los otros viales recibieron distintas cantidades de isoflurano. Se dejaron sin tapar en la campana. A lo largo del tiempo, se pesaron los viales para ver si permanecía el isoflurano en la composición o si se había evaporado. La cantidad evaporada con el tiempo en el control del vehículo

se restó de la de la composición con contenido en isoflurano.

La forma pura de isoflurano es un anestésico volátil. Para evaluar la volatilidad del isoflurano, dos viales recibieron las cantidades indicadas de isoflurano en forma pura. Se colocaron los viales en la campana de extracción de humos química y se dejaron sin tapar. Se pesaron los viales a los momentos indicados para determinar la cantidad de isoflurano evaporado. Tal como se muestra en la tabla a continuación, se evaporaron 0,7893 g de isoflurano en 3 horas, mientras que 3,4825 g de isoflurano tardaron aproximadamente 8 horas en evaporarse por completo. Estas cantidades de isoflurano son similares a las cantidades de isoflurano que se usaron para preparar las composiciones de isoflurano en los siguientes ejemplos.

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

Ejemplo 6: Preparación de la solución de isoflurano (v/v) con NMP

Se mezcló el líquido puro de isoflurano USP (Forane) con NMP (Sigma-Aldrich) en las concentraciones indicadas; se agitó con vórtice la mezcla 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.

	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

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

Tal como se muestra en estas tablas, se mezcló 10 % y 40 % de isoflurano con NMP y la solución resultante tuvo aspecto transparente. Además, la adición de NMP redujo la volatilidad del isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

Ejemplo 7 (Referencia): Preparación de isoflurano emulsionado (v/v) en Intralípido

Se mezcla líquido puro de isoflurano USP (Forane) con Intralípido al 20 % o 30 % (Baxter) a las concentraciones indicadas; se agitó con vórtice la mezcla y se sonicó durante 30 minutos para preparar una emulsión homogénea de isoflurano-intralípido.

	Emulsión de lípidos	Concentración de isoflurano	Aspecto de emulsiones
1	20 % Intralípido	1-6 %	Homogénea
2	30 % Intralípido	6-10 %	Homogénea

Concentración de isoflurano en intralípido 20 %	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
2	100	95	95	92	91,7
3	100	93	92	70	69,8
4	100	94	92	55	55,3
5	100	96	95	60	58,9

Las emulsiones de intralípidos con la cantidad indicada de isoflurano tuvieron un aspecto homogéneo y uniforme. Además, el intralípido redujo la volatilidad del isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

Los expertos en la materia podrán apreciar que se pueden preparar las emulsiones de isoflurano utilizando otros lípidos, incluyendo otras preparaciones de emulsión, como Intralípido al 10 % (p/v), utilizando variaciones de los métodos descritos en el presente documento. Otras composiciones lipídicas disponibles en el mercado que pueden ser útiles para la producción de las composiciones anestésicas volátiles para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, Liposyn® (B. Braun) y Nutrilipid® (B. Braun). Los expertos en la materia podrán apreciar también que se pueden producir emulsiones de desflurano, sevoflurano, isoflurano, enflurano,

metoxiflurano y halotano utilizando variaciones de los métodos descritos en este documento.

Ejemplo 8: Preparación de isoflurano emulsionado (v/v) en Intralípido y NMP

- 5 Se mezcla el líquido puro de isoflurano USP (Forane) con NMP (Sigma-Aldrich) en las concentraciones indicadas; se añadió la solución de NMP-isoflurano a intralípido 20 % o 30 % (Baxter). Se agitó con vórtice la mezcla y se sonicó durante 30 minutos para preparar una emulsión homogénea de isoflurano-NMP-intralípido.

	20 % de intralípidos (%)	NMP (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las emulsiones
1	75	15	10	Homogéneo
2	80	10	10	Homogéneo

Vehículo	Isoflurano (%)	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
20 % de intralípidos + 5 % NMP	5	100	98	94	88	85
20 % de intralípidos + 5 % NMP	10	100	98	97	93	89

- 10 Las emulsiones de intralípidos con la cantidad indicada de isoflurano en presencia de NMP tuvieron un aspecto homogéneo y uniforme. En presencia de NMP, el intralípido pudo retener más isoflurano que en ausencia de NMP, en comparación con el Ejemplo 7. Además, la combinación de intralípido y NMP redujo la volatilidad de isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

- 15 Los expertos en la materia podrán apreciar que se pueden preparar las emulsiones de isoflurano utilizando otros lípidos, incluyendo otras preparaciones de emulsión, como Intralípido al 10 % (p/v), utilizando variaciones de los métodos descritos en el presente documento. Otras composiciones lipídicas disponibles en el mercado que pueden ser útiles para la producción de las composiciones anestésicas volátiles para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, Liposyn® (B. Braun) y Nutrilipid® (B. Braun). Los expertos en la materia podrán apreciar también que se pueden producir emulsiones de desflurano, sevoflurano, isoflurano, enflurano, metoxiflurano y halotano utilizando variaciones de los métodos descritos en este documento.

Ejemplo 9 (Referencia): Preparación de isoflurano emulsionado a base de polisorbato 80 (Tween 80)

- 25 Se añadió isoflurano a Tween 80 (3 % v/v) para un volumen total de 10 ml. Se agitó con vórtice la mezcla y se sonicó durante 30 minutos para preparar una emulsión de isoflurano homogénea. En algunos casos, se incluyó 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina (DMPC) en la formulación. En primer lugar, se disolvió DMPC (0,3 % o 0,6 %) en Tween 80 (3 % v/v), a continuación, se agregó isoflurano a la mezcla Tween-DMPC, lo cual fue seguido de 30 minutos de sonicación.

	3 % Tween 80 (%)	DMPC (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las emulsiones
1	95	---	5	Homogéneo
2	93	0,3	7	Homogéneo
3	93	0,6	7	Homogéneo

Vehículo	Isoflurano (%)	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
3 % Tween	7	100	97	95	91	85
3 % Tween + 0,3 % DMPC	7	100	98	96	94	89
3 % Tween + 0,6 % DMPC	7	100	100	100	99	94

- 35 Las emulsiones a base de Tween 80 tuvieron un aspecto homogéneo. Cuando se añadió DMPC, la misma cantidad de Tween 80 fue capaz de retener más isoflurano que sin DMPC. Además, la combinación de isoflurano con Tween 80 o Tween 80 DMPC redujo la volatilidad del isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

Ejemplo 10 (Referencia): Preparación de la solución de isoflurano (v/v) con propilen glicol

- 40 Se mezcló el líquido puro de isoflurano USP (Forane) con propilen glicol (Sigma-Aldrich) a las concentraciones indicadas; se agitó con vórtice la mezcla para preparar una solución homogénea de isoflurano-propilen glicol.

	Propilen glicol (%)	Solución salina (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las soluciones
1	90	---	10	Transparente
2	70	---	30	Transparente

3	72	20	8	Transparente
---	----	----	---	--------------

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

5 Se mezcló un 8 %, un 10 % y un 30 % de isoflurano con propilen glicol y las soluciones resultantes tuvieron un aspecto transparente. Además, el propilen glicol redujo la volatilidad del isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

Ejemplo 11 (Referencia): Preparación de isoflurano emulsionado a base de Cremophor EL

10 Se añadió isoflurano a una solución acuosa de Cremophor EL (10 % v/v) para un volumen total de 10 ml. Se agitó con vórtice la mezcla y se sonicó durante 30 minutos para preparar una emulsión de isoflurano homogénea.

	10 % de Cremophor EL (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de la emulsión
1	95	5	Lechoso
2	90	10	Lechoso

Vehículo	Concentración de Isoflurano	0 h (% iso restante)	0,25 h (% iso restante)	1 h (% iso restante)	16 h (% iso restante)	24 h (% iso restante)
10 % Cremophor	5	100	90	85	68	54
10 % Cremophor	10	100	91	87	73	60

15 Las emulsiones a base de Cremophor EL con la cantidad indicada de isoflurano tuvieron un aspecto lechoso. Además, las emulsiones a base de Cremophor EL redujeron la volatilidad del isoflurano, en comparación con el Ejemplo 5.

Ejemplo 12: Preparación de la solución de isoflurano (v/v) con sulfóxido de dimetilo (DMSO)

20 Se mezcló el líquido puro de isoflurano USP (Forane) con DMSO (BDH) a las concentraciones indicadas. Se agitó con vórtice la mezcla para preparar una solución homogénea de isoflurano-DMSO. Las soluciones de isoflurano que contenían DMSO tuvieron un aspecto transparente.

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

25 Ejemplo 13 (Referencia): Preparación de la solución de isoflurano (v/v) en bromuro de perfluorooctilo

30 Se mezcló el líquido puro de isoflurano USP (Forane) con bromuro de perfluorooctilo (Acros Organics) en las concentraciones indicadas. Se agitó con vórtice la mezcla para preparar una solución homogénea de isoflurano-bromuro de perfluorooctilo. Las soluciones de isoflurano que contenían bromuro de perfluorooctilo tuvieron un aspecto transparente.

	Bromuro de perfluorooctilo (%)	Isoflurano (%)	Aspecto de las soluciones
1	90	10	Transparente
2	80	20	Transparente

Ejemplo 14: Aplicación tópica de isoflurano para analgesia

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

40 Para cuantificar aún más esta respuesta anestésica local en pacientes humanos, se pueden realizar estudios clínicos que evalúen cualquiera de las composiciones anestésicas volátiles descritas en el presente documento tal como se describe a continuación. El isoflurano (ISO) es un agente anestésico volátil cuyo uso está muy extendido, con un perfil de seguridad perfectamente establecido. El sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un disolvente orgánico que

se ha utilizado como un sistema de suministro de fármacos para facilitar el movimiento del fármaco a través del estrato córneo (la capa de piel impermeable al agua). El trabajo previo había demostrado anestesia local con microgotas de metoxiflurano revestidas de lecitina (Haynes y Kirkpatrick, 1991, Reg Anesth 16: 173-80).

5 Se puede utilizar el siguiente enfoque para analizar la analgesia de cualquiera de las composiciones anestésicas volátiles descritas en el presente documento. Se pueden realizar estudios similares a los que implican estudios tópicos de amitriptilina (véase [clinicaltrials.gov/show/ NCT00471445](https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471445)). Asimismo, se puede analizar la evaluación cutánea en voluntarios humanos en cuanto a la eficacia y/o irritación local de la piel también. En el ejemplo de la amitriptilina, se obtuvieron avances importantes a través de ensayos piloto en seres humanos con voluntarios que compararon diferentes dosis y vehículo en solitario para la irritación de la piel y las propiedades de bloqueo del dolor (Gerner et al, 2003, Reg Anesth Pain Med. 28: 289-93). Para diferenciar entre el vehículo y el fármaco activo, se analizarán varios sitios, tal como se describe a continuación, para incluir un sitio de vehículo único frente a fármaco + vehículo (en diferentes dosis).

15 Elegibilidad del paciente: Los pacientes de ensayo deben ser adultos voluntarios sin problemas de salud, incluyendo la falta de sensibilidad de la piel u otros problemas médicos. Deben estar alfabetizados y estar de acuerdo con la aplicación de medicamentos de ensayo en su antebrazo con un protocolo de ensayo posterior durante 4 horas.

20 Plan de tratamiento: se puede dibujar 3 círculos de aproximadamente 10 cm de diámetro en el antebrazo no dominante de los voluntarios sanos con un rotulador marcador. Se pueden tomar signos vitales basales.

25 La medicación se puede aplicar de la siguiente manera: composición anestésica volátil en dosis baja, composición anestésica volátil en dosis alta y vehículo en solitario, uno para cada uno de los tres puntos, respectivamente, y cubrirse con un tegadermo (6x7 cm, 3M Healthcare, St Paul MN). Esto se puede retirar una vez transcurridos 15 minutos.

30 La prueba se puede realizar en el centro de los tres círculos en el momento basal (previo a la aplicación), 15 minutos (después de retirar el apósito), 60 minutos, 3 horas y 24 horas. Las pruebas pueden incluir sensibilidad al tacto ligero con:

35 Umbrales de detección táctil. (Un toque delta-pequeño de fibras mielinizadas- "dolor rápido"): Los umbrales de detección táctil se pueden determinar aplicando el método arriba/abajo de Dixon 1 con 6 monofilamentos 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 von Frey puede aplicarse durante aproximadamente 1 segundo. Si el paciente no puede detectar el estímulo, se aplica el siguiente monofilamento von Frey de mayor fuerza. Cuando el paciente detecta la presencia del estímulo, se administra el siguiente von Frey inferior. La secuencia de prueba arriba/abajo continúa durante cuatro aplicaciones adicionales de von Frey después de la detección inicial. Se calcula el umbral de detección mecánica del 50 % utilizando el procedimiento descrito en Dixon 1. Si no se detecta el monofilamento von Frey de mayor fuerza, entonces se asigna el umbral de detección de 50 % al valor 19 mN.

40 Detección del dolor ("dolor lento" no mielinizado grande de fibra C), umbral de nitidez y dolor en las sondas de aguja: la detección de la nitidez se puede determinar utilizando un dispositivo de aguja ponderado 2. Se presenta la punta de la aguja de calibre 30 (200 im de diámetro) para producir un extremo plano, cilíndrico. Se inserta un aplicador de punta de algodón en la conexión Luer de la aguja y se colocan arandelas en el eje del aplicador de punta de algodón para conseguir el nivel de fuerza deseado para el estímulo. A continuación se coloca el conjunto completo dentro de una jeringa de 30 cc para que la aguja salga de la punta de la jeringa y el conjunto se mueva libremente dentro de la jeringa. Cuando se aplica la aguja a la superficie de la piel, se aplica una fuerza fiable 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 pacientes para que indiquen si el estímulo es agudo. Si un estímulo es agudo, el paciente indica si el estímulo es doloroso.

55 Para evaluar la irritación de la piel, se les puede pedir a los pacientes que califiquen la "irritación local de la piel" en cada emplazamiento en cada punto temporal en una escala de 0-10 (0 = no irritada y 10 = extremadamente irritada). Finalmente, se puede examinar la piel en cuanto al enrojecimiento y la irritación evidente en el sitio en cada punto temporal como "presente o ausente".

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un anestésico volátil para su uso en la reducción de dolor en un paciente que lo necesita,
- 5 donde la composición se suministra al paciente a través de al menos una ruta seleccionada del grupo que consiste en intratecal, epidural, transdérmica, tópica, mucosa, bucal, rectal, vaginal, intramuscular, subcutánea, por infiltración local de la piel y en un procedimiento de bloqueo nervioso.
- 10 donde el anestésico volátil se disuelve en una solución en una cantidad eficaz para reducir el dolor, donde la solución comprende además un disolvente extractor seleccionado del grupo que consiste en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona, en una cantidad eficaz para reducir la volatilidad de un anestésico volátil, y
- 15 donde, el anestésico volátil se selecciona del grupo que consiste en isoflurano, halotano, eflurano, sevoflurano, desflurano, metoxiflurano y mezclas de los mismos.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la solución es un componente de una emulsión.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición comprende además un agente solubilizante.
- 20
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1,
- 25 donde se disuelve una cantidad medida de un anestésico volátil en una solución acuosa, donde la solución es un componente de una emulsión, y donde la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1,
- 30 donde se proporciona una cantidad medida del anestésico volátil, donde la composición comprende además un agente solubilizante, y donde la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35
6. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el paciente es un paciente humano o un paciente animal.

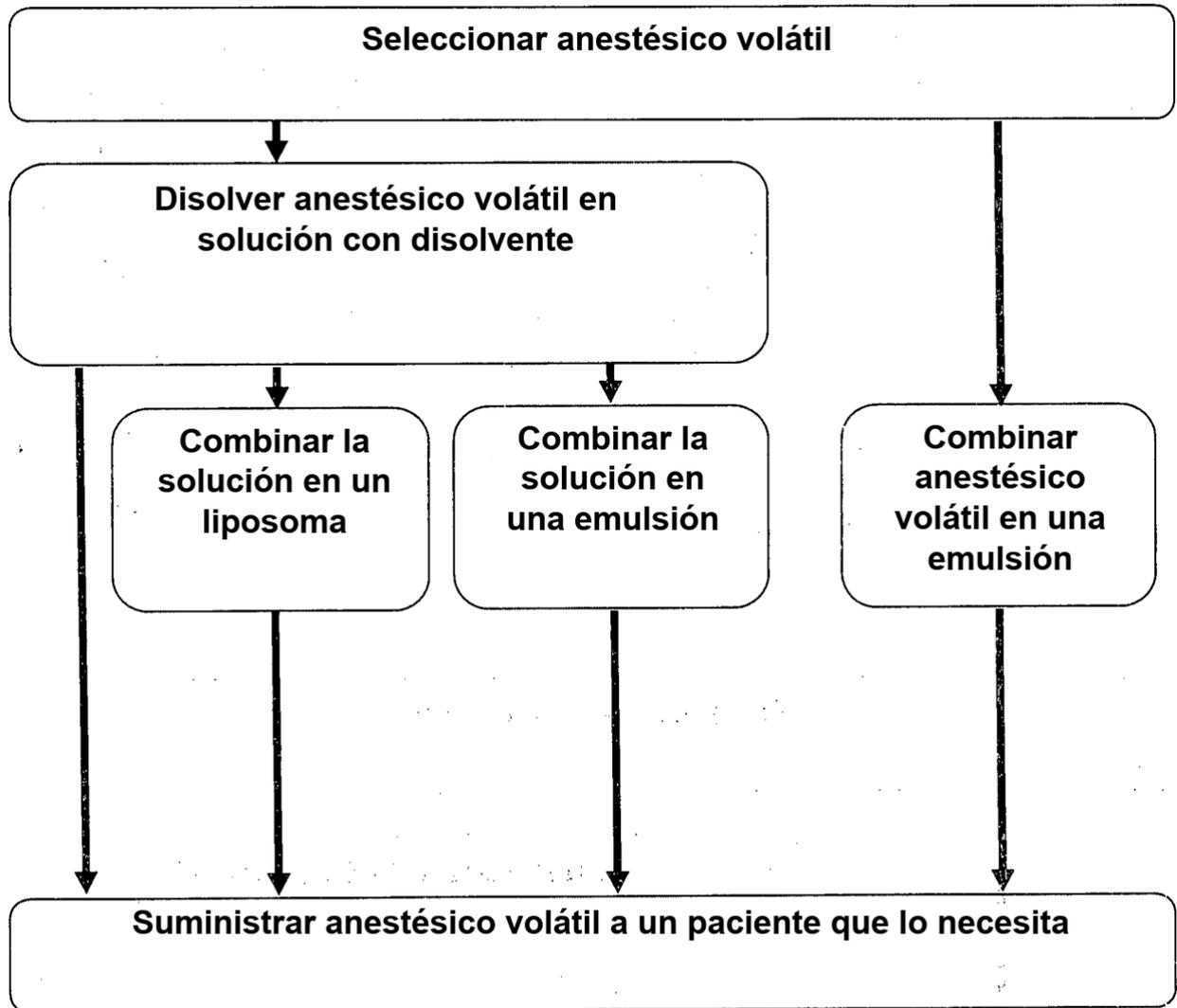


FIG. 1

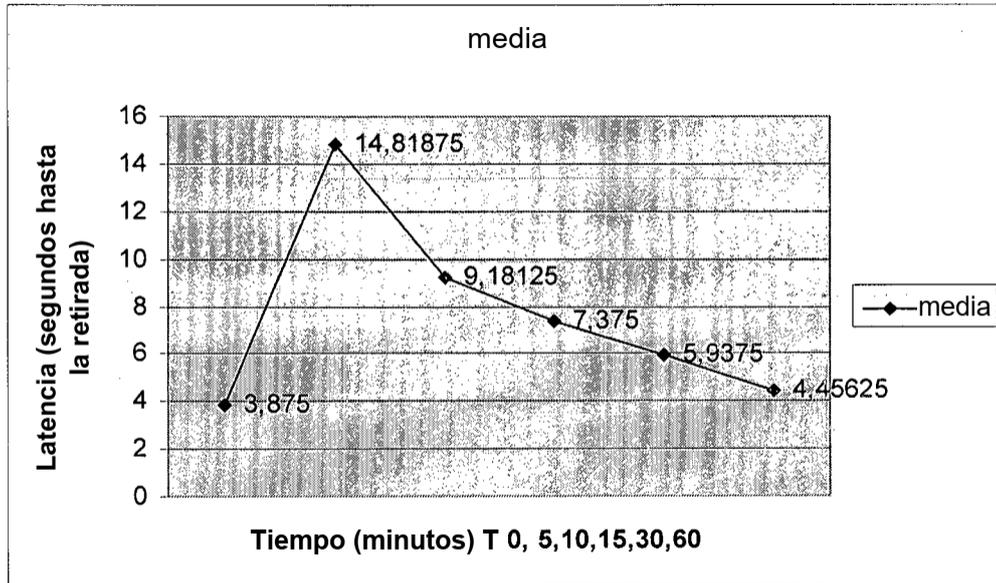


FIG. 2

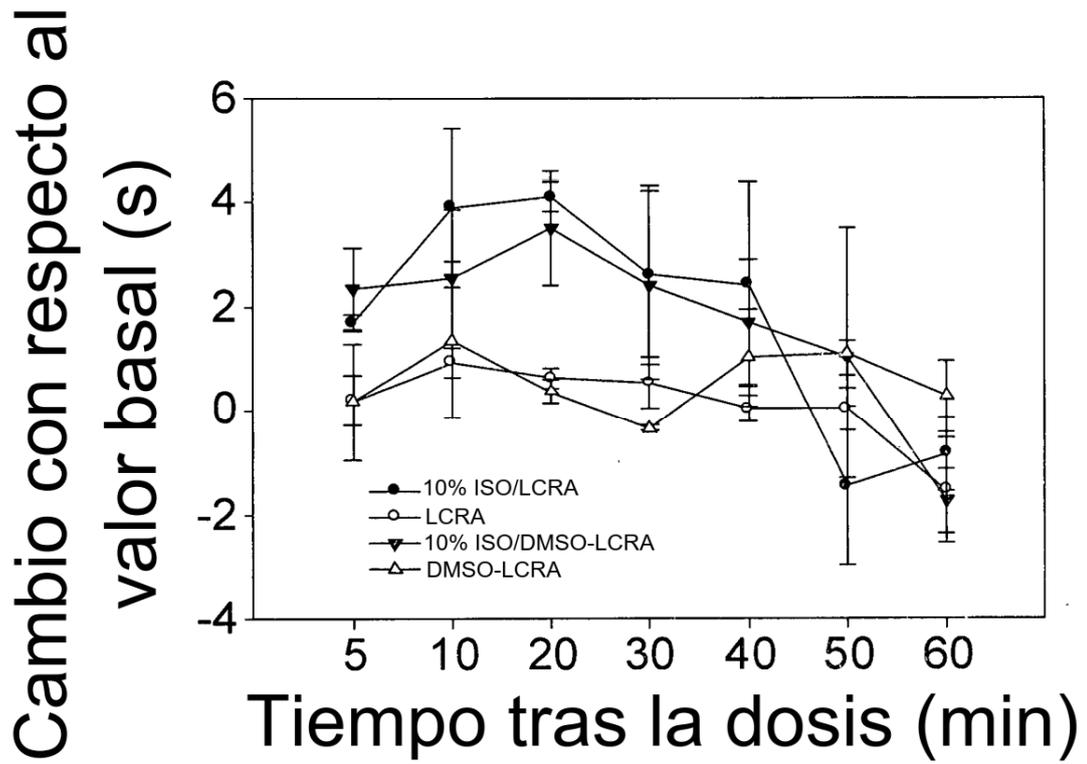


FIG. 3

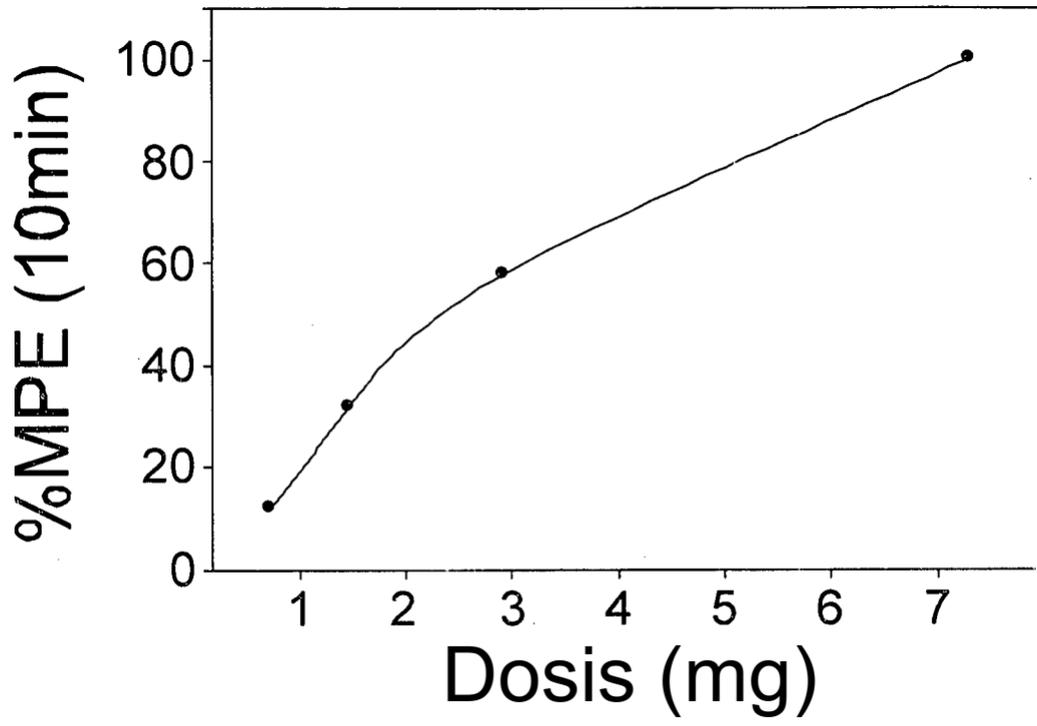
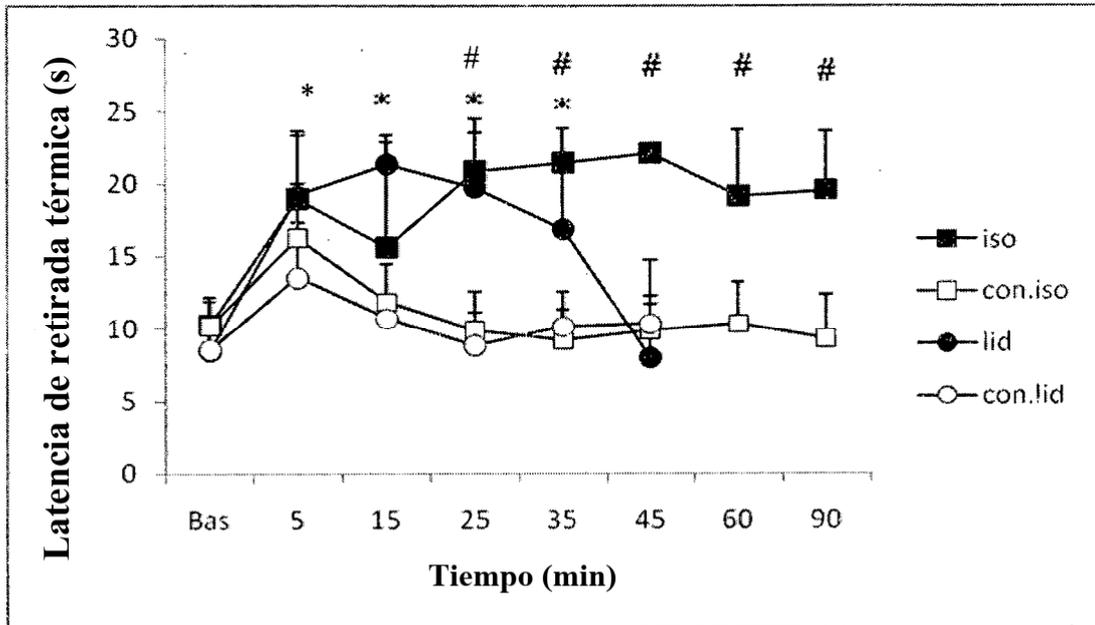


FIG. 4



no. $P < 0,05$ isoblorano frente a control $n = 4$

* $P < 0,05$ lidocaína frente a control $n = 3$

FIG. 5