



HU000228143B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **228 143**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 04665**(51) Int. Cl.: **A61K 314/45** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **1998. 11. 19.****A61K 9/08** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2001. 04. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2012. 12. 28.****PCT/GB 98/03479**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 9925349**

(30) Elsőbbségi adatok:

<b>9724506.2</b>	<b>1997. 11. 19.</b>	<b>GB</b>
<b>9818109.2</b>	<b>1998. 08. 19.</b>	<b>GB</b>

(73) Jogosult(ak):

**Darwin Discovery Ltd., Cambridge,  
Cambridgeshire (GB)**

(72) Feltaláló(k):

**Brown, Stephen, Cambridge, Cambridgeshire (GB)**

(74) Képvisező:

**Derzi Katalin, S.B.G. & K. Budapesti  
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

**Érzéstelenítő készítmény**

(57) Kivonat

A találmány olyan, gyógyászatilag elfogadható vizes oldatra vonatkozik, amely a cerebrospinalis folyadékkal isobaricus vagy hyperbaricus, valamint isotonicus, és amely egy 1-alkil-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-piperidinkarboxamid érzéstelenítőszer és egy szacharidot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha az érzéstelenítőszer mennyisége legfeljebb 0,75 tömeg/térfogat%, egy további nem-szacharid is van a készítményben, és a szacharid mennyisége kisebb, mint amekkora szacharidmennyiség a további nem-szacharid nélkül isotonicitást biztosítana.

P 0004665

## Érzéstelenítő készítmény

A találmány késleltetett hatású helyi érzéstelenítők új készítményére vonatkozik.

A késleltetett hatású helyi érzéstelenítők egyik osztályát az 1-alkil-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-piperidinkarboxamidok alkotják. Ebbe az osztályba tartozik — egyebek mellett — például a bupivakain, a levobupivakain, a mepivakain és a ropivakain. Az epidurális és spinális úton egyaránt beadható racém bupivakaint széles körben alkalmazzák.

A levobupivakain emberben *in vivo* történő, meglepő és hatásos alkalmazhatóságát először a következő dokumentumokban igazolták: WO 95/10276. és WO 95/10277. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, valamint Gristwood et al., EXP. OPIN. INVEST. DRUGS, 3 (11), 1209-1212 (1994). Az utóbbi dokumentumokban szóba kerül a levobupivakain szülészeti felhasználásának a lehetősége, részben azért, mert a hatóanyag csak mérsékelt központi idegrendszeri mellékhatásokat okoz.

A WO 90/00390. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben olyan, spinális érzéstelenítésre szolgáló vizes oldatokat ismertetnek, amelyek dezocint, bupivakaint, valamint kívánt esetben, ha az oldatnak hyperbaricusnak kell lenni, 5-10 tömeg/térfogat% glükózt is tartalmaznak. A példákban szereplő hyperbaricus oldatok egyben hypertonicusak is.

Chung és munkatársai [Chung et al., BR. J. ANAESTH., 77 (2), 145-149 (1996)] spinális érzéstelenítésre szolgáló, 0,15 tömeg/térfogat% bupivakaint és 5 tömeg/térfogat% glükózt tar-

talmazó hyperbaricus oldatok alkalmazását ismertetik. A közlemény egy nagyobb, a beadott oldatok mennyiségének hatásait elemző vizsgálat részeredményeit foglalja össze.

Hytta és munkatársai [Hytta et al., REGIONALE-ANAESTHESIE, 5, 85-88 (1982)] "isobaricus" (Marcaïn®) vagy hyperbaricus (8 % glükóz) 0,5 %-os bupivakain alkalmazását írják le. Az előbbi feltételezhetően tiszta Marcaïn®, ami ténylegesen hypobaricus jellegű.

Az Amerikai Egyesült Államokban egy olyan hyperbaricus bupivakain készítmény kapható, amely 2 ml-es ampullákban 0,75 % (racemát) bupivakaint és 8,25 % glükózt tartalmaz. A racém bupivakain 0,75 %-os oldatainak az alkalmazása azonban szülészeti érzéstelenítésben ellenjavallott. A *Physician's Desk Reference*® "fekete doboz" figyelmeztetést tartalmaz.

Európában 0,5 % bupivakaint és körülbelül 8 % glükózt tartalmazó 4 ml-es ampullák kaphatók. Ezek a készítmények hozzávetőleg 500 mOsm/kg ozmolalitású, hypertonicus kompozíciók.

A glükóz alkalmazásának alapos okai vannak. Amint arról a korábbiakban már beszámoltak [Logan et al., BRIT. J. ANAESTHESIA, 58, 292-296 (1986)], a spinalis érzéstelenítés céljából beadott tiszta 0,5 %-os bupivakain az intrathecalis kiterjedést tekintve rendkívül változékony eredményhez vezet. Egy 8 % glükózt tartalmazó hyperbaricus oldat gyorsan, ugyanakkor előre valószínűsíthetően terjed szét [Chambers et al., BRIT. J. ANAESTHESIA, 53, 279-282 (1981)].

Bannister és munkatársai 0,33 %, 0,83 % vagy 8 % glükózt tartalmazó 0,5 %-os bupivakain oldatok intrathecalis injekciói-

nak a hatásairól számolnak be [Bannister et al., BRIT. J. ANAESTHESIA, 64, 232-234 (1990)]. A szerzők arra utalnak, hogy amíg a 0,33 % glükóz a tiszta oldatához hasonló változékony blokádot eredményez, addig a 0,83 % glükóz előnyösen alkalmazható. Leírásuk szerint a bupivakaint némileg hyperbaricussá téve, előre valószínűsíthető spinális érzéstelenítés érhető el, azonban a 0,5 % bupivakaint és 0,83 % glükózt tartalmazó készítmények ténylegesen hypobaricusak.

Mára az aneszteziológusok által egyértelműen elfogadottá vált, hogy nagy glükózkoncentrációra van szükség. Ez azonban ellentétben áll azzal a ténnyel, hogy az ilyen készítmények neurotoxikus hatásúak.

A jelen találmány részben azon a felismerésen alapul, hogy a spinális beadás szempontjából legjobban alkalmazható, azaz a cerebrospinalis folyadékkal (CSF) legalább isobaricus és isotonicus bupivakain készítményeknek az előállításához a cukorkoncentrációnak a bupivakain mennyiségével arányosnak, valamint a korábbiakban javasolt tartományba esőnek kell lennie. Egy isotonicus készítmény előállításának a lehetősége azt jelenti, hogy a cerebrospinalis folyadékban elkerülhető az oldott anyagok sejttanyagokkal történő kicserélődése.

A levobupivakain különféle oldatainak a vizsgálata azt mutatta, hogy viszonylag nagy koncentrációnál és glükóz hozzáadása esetén a két vegyület össz mennyisége önmagában is elegendő lehet az isotonicitás biztosításához. Például 0,75 % feletti hatóanyag-koncentrációnál 5 tömeg/térfogat%-nál kisebb glükózkoncentráció is elegendő lehet az isobaricitás vagy a hyperba-

ricitás biztosításához. Amennyiben az érzéstelenítő koncentrációja kisebb, ugyanilyen paraméterkombináció egy további nem-szacharid vegyület beépítésével is megvalósítható.

A találmány szerinti megoldás értelmében egy 1-alkil-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-piperidinkarboxamid, például a bupivakain előnyös hatásait viszonylag kis mennyiségű glükózzal és kívánt esetben egy sóval, például nátrium-kloriddal kombinálva biztosíthatjuk. A glükóz nyújtja a megfelelő baricitást, míg a só biztosítja a kompozíció isotonicitását. Ily módon elkerülhető a glükóz nagy mennyiségekben történő alkalmazása, amelynek eredményeként csökken a kompozíció és a plazma vagy a cerebrospinalis folyadék közötti érintkezéssel kapcsolatos veszélyek kockázata.

A találmány szerinti oldatok szokásosan sterilek, és jellemzően legfeljebb 1 tömeg/térfogat%, például legalább 0,25 tömeg/térfogat%, általában 0,5-0,75 tömeg/térfogat% érzéstelenítőt tartalmaznak. A bupivakainnál előnyösebben használható a levobupivakain, mivel az utóbbi hatóanyag nagyobb koncentrációkban is alkalmazható.

A találmány szerinti kompozíciókat előnyösen egységdózisformákban állítjuk elő, amilyenek például a 2 vagy 3 ml-es, üvegből vagy átlátszó műanyagból készült zárt tárolóedények. Az egyik előnyös készítmény 0,75 % levobupivakaint tartalmazó 2 ml-es ampullákból áll (a leírásban a levobupivakaint csak példaként említjük).

A spinalis beadást bármely szokásos módszerrel elvégezhetjük. A készítményt általában sebészeti beavatkozások, valamint

császármetszés ideje alatti érzéstelenítés és fájdalomcsillapítás, valamint krónikus fájdalom kezelése céljából alkalmazzuk.

A találmány szerinti megoldásban alkalmazott levobupivakain előnyösen dextrobupivakaintól lényegében mentes, azaz a hatóanyag enantiomer-feleslege (enantiomeris excess; e.e.) legalább 90 %-os, legelőnyösebben legalább 99 %-os értékű. Amennyiben a jelen leírásban a bupivakaint vagy enantiomereit említjük, a hivatkozás magában foglalja az előbbieket gyógyászatiilag elfogadható sóit is. A vegyületek általában hidrokloridsó formájában vannak. A jelen lévő egyéb sóknak természetesen gyógyászatiilag elfogadható sóknak kell lenniük; a sók általában szervesetlen kationt tartalmaznak. Például a só egy alkálifémsó, amilyen a nátrium-klorid.

A levobupivakain esetén tapasztalt kisebb mellékhatások eredményeként a levobupivakain széles koncentrációtartományban, ezen belül a racém hatóanyag esetén jelenleg alkalmazott vagy nagyobb koncentrációkban történő alkalmazását a mostaninál lényegesen hosszabb ideig végezhetjük. Például a levobupivakaint legalább 24 órán át, gyakran akár 72 órán keresztül vagy akár egy-két héten át, sőt még hosszabb ideig is biztonságosan beadhatjuk a betegeknek. Természetesen a levobupivakain a racém hatóanyagok esetén jelenleg alkalmazott időtartamhoz hasonló ideig, például 3-6 órán keresztül is beadható.

Az alábbi példák a találmány illusztrálására szolgálnak. A példákban levobupivakaint alkalmazunk; ha a levobupivakain helyett ekvimoláris koncentrációkban bupivakaint használunk, az ozmolalításban vagy a baricitásban nem történik változás.

1. példa

Levobupivakaint ("Levo") és dextrózt tartalmazó különféle vizes készítményeket állítottunk elő. Az alábbi táblázatban összefoglaljuk a készítmények összetételét, valamint baricitását és tonicitását [utóbbi esetben megadjuk a cerebrospinalis folyadék (CSF) megfelelő értékeit is].

Termék	Relatív sűrűség	Ozmolalitás (mOsm/kg)
CSF	1,0062-1,0082	306
0,75 t/100 ml Levo + 0 dextróz	1,001	46
0,75 t/100 ml Levo + 2,2 t/100 ml dextróz	1,0082	170
0,75 t/100 ml Levo + 8,25 t/100 ml dextróz	1,029	510
0,5 t/100 ml Levo + 0 dextróz	1,000	32
0,5 t/100 ml Levo + 2,2 t/100 ml dextróz	1,0082	168
0,5 t/100 ml Levo + 8,25 t/100 ml dextróz	1,028	488

A 0,75 tömeg/térfogat% (7,5 mg/ml) levobupivakain mellett 2,2 tömeg/térfogat%-nál több dextrózt, illetve a 0,5 tömeg/térfogat% (5,0 mg/ml) levobupivakain mellett 2,5 tömeg/térfogat%-nál több dextrózt tartalmazó készítmények valamennyi betegben hyperbaricusak voltak. Az 5 tömeg/térfogat%-nál kevesebb dext-

rózt tartalmazó ilyen készítmények hypo-osmolarisak; a készítmények isotonicussá tételéhez egy alkalmas só (nátrium-kloridot) adunk a készítményhez.

## 2. példa

Egy 0,5 tömeg/térfogat% vagy 0,75 tömeg/térfogat% levobupivakaint, 4 tömeg/térfogat% dextrózt és 0,15 tömeg/térfogat% nátrium-kloridot tartalmazó vizes készítményt állítottunk elő. Ez a kompozíció spinalis beadásra alkalmas, biztonságos, hatásos érzéstelenítést biztosító, isotonicus, hyperbaricus készítmény.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti megoldással lehetőség nyílik a megfelelő mértékű baricitás megtartása mellett is a készítményben lévő glükóz koncentrációjának a csökkentésére. Egy gyógyászatilag elfogadható szervesen só, például nátrium-klorid hozzáadásával olyan, ozmotikusan kiegyensúlyozott készítményt állítottunk elő, amely isotonicus a cerebrospinalis folyadékkal és más testfolyadékokkal (körülbelül 300 mOsm/kg).



### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászatiilag elfogadható vizes oldat, amely a cerebroszpinális folyadékkal isobaricus vagy hyperbaricus, valamint isotonicus, és amely egy 1-alkil-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-piperidinkarboxamid érzéstelenítőszer és egy szacharidot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha az érzéstelenítőszer mennyisége legfeljebb 0,75 tömeg/térfogat%, egy további nem-szacharid is van a készítményben, és a szacharid mennyisége kisebb, mint amekkora szacharidmennyiség a további nem-szacharid nélkül isotonicitást biztosítana.

2. Egy 1. igénypont szerinti oldat, amely legfeljebb 1 tömeg/térfogat% érzéstelenítőszer tartalmaz.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti kompozíció, amely 0,75 tömeg/térfogat%-nál több érzéstelenítőszer tartalmaz, és amely nem-szacharidot nem tartalmaz.

4. Egy 1. igénypont szerinti kompozíció, amely legfeljebb 0,75 tömeg/térfogat% érzéstelenítőszer tartalmaz.

5. Egy 1. igénypont szerinti oldat, amely 0,5-0,75 tömeg/térfogat% érzéstelenítőszer tartalmaz.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti oldat, amelyben a szacharid glükóz.

7. Egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti oldat, amely 1 tömeg%-nál több szacharidot tartalmaz.

8. Egy 7. igénypont szerinti oldat, amely 2 tömeg%-nál több szacharidot tartalmaz.

9. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti oldat, amely-

ben van nem-szacharid, ami egy szervesetlen kationt tartalmazó só.

10. Egy 9. igénypont szerinti oldat, amelyben a só nátrium-klorid.

11. Egy 1-10. igénypontok bármelyike szerinti oldat, amely a cerebrospinalis folyadékhoz képest hyperbaricus.

12. Egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti oldat, amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomos.

13. Egy 12. igénypont szerinti oldat, amelyben az érzéstelenítőszer bupivakain.

14. Egy 12. igénypont szerinti oldat, amelyben az érzéstelenítőszer levobupivakain.

15. Egy 1-14. igénypontok bármelyike szerinti steril oldatot tartalmazó tárolóedény.

A meghatalmazott:

Dognai Katalin  
Magyarországi Értékesítő  
Kft. & Kereskedelmi  
Szolgálatok Ltd.  
1103 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-959, Fax: 34-24-31.