



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328684**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 31/445 (2006.01)*

*A61K 9/08 (2006.01)*

*A61K 47/02 (2006.01)*

*A61K 47/26 (2006.01)*

*A61P 23/02 (2006.01)*

## Patentstyret

|      |            |                                                                                                                                                                                                                   |      |                           |                                                    |
|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|
| (21) | Søknadsnr  | 20002545                                                                                                                                                                                                          | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 1998.11.19<br>PCT/GB98/03479                       |
| (22) | Inng.dag   | 2000.05.18                                                                                                                                                                                                        | (85) | Videreføringsdag          | 2000.05.18                                         |
| (24) | Løpedag    | 1998.11.19                                                                                                                                                                                                        | (30) | Prioritet                 | 1997.11.19, GB, 9724506<br>1998.08.19, GB, 9818109 |
| (41) | Alm.tilgj  | 2000.05.18                                                                                                                                                                                                        |      |                           |                                                    |
| (45) | Meddelt    | 2010.04.26                                                                                                                                                                                                        |      |                           |                                                    |
| (73) | Innehaver  | Darwin Discovery Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB44WE CAMBRIDGE, Storbritannia<br>Stephen Brown, Cambridge, England, GB-, Storbritannia<br>Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge |      |                           |                                                    |
| (72) | Oppfinner  |                                                                                                                                                                                                                   |      |                           |                                                    |
| (74) | Fullmektig |                                                                                                                                                                                                                   |      |                           |                                                    |

|      |                       |                               |
|------|-----------------------|-------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Anestetisk formulering</b> |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                         |
| (57) | Sammendrag            |                               |

En farmasøytisk godtagbar vandig løsning som er isobarisk eller hyperbarisk og isotonisk, med hensyn til cerebrospinal væske(CSF), omfatter et l-alkyl-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-piperidinekarboksamid anestesimiddel så som bupivacain eller levobupivacain og et sakkarid. Hvis mengden av det anestetiske middel ikke er mer enn 0,75% vekt/volum, er et salt eller et annet ytterligere ikke-sakkarid tilstede. Følgelig, kan mengden av sakkaridet holdes under den som ville tilveiebringe isotonisitet i fravær av det ytterligere ikke-sakkaridet.

Foreliggende oppfinnelse angår et nytt preparat av langtidsvirkende lokal-anestetika samt en beholder.

### **Bakgrunn for oppfinnelsen**

En kjent klasse av langtidsvirkende lokal-anestetika omfatter 1-alkyl-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-piperidinekarboksamider. Denne klassen omfatter racemisk bupivacain, levobupivacain, mepivacain og ropivacain. Racemisk bupivacain er mye anvendt og er tilgjengelig for både epidural og spinal administrering.

Den Effekte utnyttelsen av levobupivacain i menneske, *in vivo*, er fastslått for første gang i WO-A-9510276, WO-A-9510277 og Gristwood *et al*, Exp. Opin. Invest. Drugs 3(11):1209-12 (1994). De sistnevnte dokumentene indikerer den potensielle utnyttelsen av levobupivacain i obstetikk, i det minste delvis på grunn av reduserte CNS bivirkninger.

WO 90/00390 beskriver vandige løsninger for spinal analgesi, omfattende dezocin, bupivacain og også 5-10% vekt/volum glukose hvis det er ønsket at løsningen skal være hyperbarisk. Løsningene i eksemplene som er hyperbariske er også hypertoniske.

Chung *et al*, Br. J. Anaesth. (1996) 77(2):145-9, beskriver anvendelse av hyperbariske løsninger inneholdende 0,25% vekt/volum bupivacain og 5% vekt/volum glukose, for spinal anestesi. Dette ble utført som del av en undersøkelse for å bestemme effekten av volum av administrert løsning.

Hyttä *et al*, Regionale-Anaesthesie (1982) 5:85-8, beskriver anvendelse av 0,5% bupivacain, enten "isobaric" (Marcain®) eller hyperbarisk (8% glukose). Førstnevnte er antagelig vanlig Marcain® som faktisk er hypobarisk.

I USA, er et hyperbarisk preparat av bupivacain tilgjengelig, omfattende 2 ml ampuller av 0,75% bupivacain (racemat) og 8,25% glukose. Anvendelse av 0,75% løsninger av racemisk bupivacain er kontra-angitt, i obstetrisk anestesi. The Physician's Desk Reference® har en "sort boks" advarsel.

I Europa, er 4 ml ampuller som inneholder 0,5% bupivacain og ca. 8% glukose tilgjengelige. Disse preparatene er hypertoniske, og har en osmolalitet på omtrent 500 mOsm/kg.

Det er gode grunner for å inkludere glukose. Som rapportert av Logan *et al*, Brit. J. Anaesthesia (1986) 58:292-296, har vanlig 0,5% bupivacain en bred variabilitet med hensyn til sin intratekale spredning, når administrert for spinal anestesi. En hyperbarisk løsning inneholdende 8% glukose sprer seg raskt men forutsigbart; se Chambers *et al*, Brit. J. Anaesthesia (1981) 53:279-282.

Bannister *et al*, Brit. J. Anaesthesia (1990) 64:232-234, rapporterer virkningene av intratekal injeksjon av 0,5% bupivacain i løsninger inneholdende 0,33%, 0,83% eller 8% glukose. Det er foreslått at, mens anvendelse av 0,33% glukose resulterte i variable blokker, som sett ved anvendelse av den vanlige løsning, er 0,83% glukose foretrukne. Det er rapportert at "Making bupivacain slightly hyperbaric seemed to produce a predictable spinal anaesthetic"; imidlertid, er preparater omfattende 0,5% bupivacain og 0,83% glukose faktisk hypobariske.

Det er åpenbart blitt akseptert av anestetikere at en høy konsentrasjon av glukose er nødvendig. Dette er til tross for det faktum at slike preparater er forbundet med neurotoksisitet.

### **Oppsummering av oppfinnelsen**

Foreliggende oppfinnelse er basert iallefall delvis på forståelsen av at, for at et preparat av bupivacain skal være mest nyttig for spinal administrering, dvs. i det minste isobarisk og også isotonisk med hensyn til cerebrospinal fluid (CSF), må nivået av sakkarid velges med hensyn til mengden av bupivacain og må være i et område mellom de tidligere forslåtte. Evnen til å produsere et isotonisk preparat betyr at potensiell utbytting av oppløste forbindelser med cellulært materiale i CSF unngås.

Undersøkelse av forskjellige løsninger av levobupivacain, har vist at, at relativt høye konsentrasjoner og ved tilsetningen av glukose, den totale mengden av de to forbindelser alene kan være tilstrekkelig for å gi isotonisitet. Mer spesielt, at over 0,75%, kan nivået av glukose være under 5% vekt/volum, mens det fremdeles tilveiebringes isobarisitet eller hyperbarisitet. Når konsentrasjonen av anestesimiddelet er lavere, tillater inklusjonen av en ytterligere ikke-sakkarid forbindelse samme kombinasjon av parametere i å oppnås.

Ifølge foreliggende oppfinnelse, kan de fordelaktige effekter av 1-alkyl-N-(2,6-dimetylphenyl)-2-piperidinkarboksamid så som bupivacain oppnås i kombinasjon med relativt små mengder av glukose og, hvis nødvendig, et salt så som NaCl.

Glukosen tilveiebringer adekvat barisitet, mens saltet gjør preparatet isotonisk. Anvendelsen av store mengder glukose er således unngått og risikoen forbundet med kontakt mellom preparatet og plasma eller cerebrospinal væske blir redusert.

### **Beskrivelse ifølge foreliggende oppfinnelse**

En løsning ifølge foreliggende oppfinnelse vil vanligvis være sterile og typisk omfatte opptil 1% vekt/volum av anestesimiddelet, f.eks. minst 0,25% og ofte 0,5 til 0,75% vekt/volum. En fordel med anvendelse av levobupivacain over bupivacain kan være evnen til å anvende høyere konsentrasjoner.

Fortrinnsvis, er et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse laget i enhetsdoser, f.eks. på 2 eller 3 ml, hensiktsmessig i en forseglet beholder, f.eks. av glass eller et transparent plastikkmateriale. Ett foretrukket preparat omfatter 2 ml ampuller eller medisinglass med 0,75% levobupivacain (denne forbindelsen er beskrevet her som illustrasjon bare).

Spinal administrering kan være ved en hvilken som helst konvensjonell metode. Preparatet vil generelt bli gitt for å gi anestesi og analgesi i løpet av kirurgiske prosedyrer og også ved keisersnitt og for å behandle kronisk smerte.

Levobupivacain anvendt i foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis hovedsakelig fri for dextrobupivacain og er mer foretrukket i minst 90% og mest foretrukket minst 99%, enantiomert overskudd med hensyn til dextrobupivacain. Gjennom hele denne beskrivelsen, omfatter referanse til bupivacain og dens enantiomerer farmasøytisk godtagbare salter derav. En slik forbindelse er typisk fremskaffet som et HCl salt. Hvilke som helst andre salt som er til stede må selvfølgelig være fysiologisk godtagbare og vil vanligvis omfatte et uorganisk kation. For eksempel kan det være et alkalimetallsalt så som NaCl.

Administreringen av levobupivacain over et område av konsentrasjoner, omfattende de nåværende anvendte av det racemiske medikamentet og høyere konsentrasjoner, kan utføres for betydelig lengre perioder enn hittil, igjen som et resultat av de reduserte bivirkninger erfart med levobupivacain. For eksempel, kan levobupivacain trygt administreres til en pasient i minst 24 timer, ofte opptil 72 timer og til og med i perioder på opptil en uke eller 14 dager eller lengre. Det kan, selvfølgelig, administreres i lignende perioder allerede anvendt for det racemiske medikament, f.eks. mellom 3 og 6 timer.

De følgende Eksempler illustrerer oppfinnelsen. Disse Eksempler benytter levobupivacain; anvendelse av bupivacain isteden skulle ikke ha noen effekt på osmolalitet eller barisitet, ved ekvimolare konsentrasjoner.

### Eksempel 1

Forskjellige vandige preparater av levobupivacain ("levo") og dekstrose ble laget. De og deres barisitet og tonisitet (og også de tilsvarende verdier for CSF) er gitt i den følgende Tabell.

| Produkt                         | Spesifikk Gravitet | Osmolalitet (mOsm/kg) |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------|
| CSF                             | 1,0062-1,0082      | 306                   |
| 0,75% Levo<br>+ 0 dekstrose     | 1,001              | 46                    |
| 0,75% Levo<br>+ 2,2% dekstrose  | 1,0082             | 170                   |
| 0,75% Levo<br>+ 8,25% dekstrose | 1,029              | 510                   |
| 0,5% Levo<br>+ 0 dekstrose      | 1,000              | 32                    |
| 0,5% Levo<br>+ 2,5% dekstrose   | 1,0082             | 168                   |
| 0,5% Levo<br>+ 8,25% dekstrose  | 1,028              | 488                   |

Preparater inneholdende mer enn 2,2% dekstrose med 0,75% (7,5 mg/ml) levobupivacain eller mer enn 2,5% dekstrose med 0,5% (5,0 mg/ml) levobupivacain, vil være teknisk hyperbarisk i alle pasienter. Slike preparater, inneholdende mindre enn 5% dekstrose, er hypo-osmolar; et egnet salt (NaCl) blir tilsatt for å gjøre preparatene isotoniske.

### Eksempel 2

Et vandig preparat ble fremstilt omfattende 0,5% eller 0,75% vekt/volum levobupivacain, 4% vekt/volum dekstrose og 0,15% NaCl. Dette ble et isotonisk, hyperbarisk preparat egnet for spinal administrering, for å gi trygg, effektiv anestesi.

I sammendrag, er det vist at det er mulig å redusere nivået av glukose i preparatet mens det opprettholdes en passende grad av barisitet. Også ved tilsetning av fysiologisk godtagbare uorganiske salter så som natriumklorid, oppnås det et osmotisk balansert preparat som er isotonisk med CSF og kroppsvæsker (omtrent 300 mOSm/kg).

**Patentkrav**

1. Farmasøytisk godtagbar vandig løsning karakterisert ved at den er isobarisk eller hyperbarisk og isotonisk, med hensyn til cerebrospinal væske (CSF) og som omfatter et 1-alkyl-N-(2,6-dimetylfenyl)-2-piperidinekarboksamid anestesimiddel og et sakkarid, forutsatt at, hvis mengden av anestesimiddelet ikke er mer enn 0,75% vekt/volum, er et ytterligere ikke-sakkarid tilstede og mengden av sakkaridet er under den som ville tilveiebringe isotonisitet i fravær av det ytterligere ikke-sakkaridet.
2. Løsning ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter opptil 1% vekt/volum av anestesimiddelet.
3. Preparat ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at det omfatter mer enn 0,75% vekt/volum av anestesimiddel og ikke-sakkaridet er fraværende.
4. Preparat ifølge krav 1, karakterisert ved at det omfatter opptil 0,75% vekt/volum av anestesimiddelet.
5. Løsning ifølge krav 4, karakterisert ved at den omfatter 0,5 til 0,75% vekt/volum av anestesimiddelet.
6. Løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at sakkaridet er glukose.
7. Løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den omfatter mer enn 1% vekt/vekt av sakkaridet.
8. Løsning ifølge krav 7, karakterisert ved at den omfatter mer enn 2% vekt/vekt av sakkaridet.
9. Løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav,

karakterisert ved at ikke-sakkaridet er tilstede og er et salt omfattende et uorganisk kation.

10. Løsning ifølge krav 9, karakterisert ved at saltet er NaCl.

11. Løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den er hyperbarisk med hensyn til CSF.

12. Løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at alkylgruppen har 1 til 4 C atomer.

13. Løsning ifølge krav 12, karakterisert ved at anestesimiddelet er bupivacain.

14. Preparat ifølge krav 12, karakterisert ved at anestesimiddelet er levobupivacain.

15. Beholder, karakterisert ved at den inneholder en steril løsning i henhold til hvilket som helst av de foregående krav.