Octrooiraad

(12)A **Terinzagelegging** (11) **9000634**

**Nederland** (19) **NL**

(54) **Suspensie-injectiepreparaat op waterbasis, werkwijze voor de bereiding daarvan en toepassing van dit preparaat voor pijnbestrijding.**

(51) Int.Cl.[5]: A61K47/12, A61K31/245, A61K9/10.

(71) Aanvrager: Stichting Catharina Ziekenhuis te Eindhoven.

(74) Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

(21) Aanvrage Nr. 9000634.

(22) Ingediend 20 maart 1990.

(32) - -

(33) - -

(31) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 16 oktober 1991.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Suspensie-injectiepreparaat op waterbasis, werkwijze voor de bereiding daarvan en toepassing van dit preparaat voor pijnbestrijding.

De uitvinding heeft betrekking op een suspensie-injectiepreparaat op waterbasis en op een werkwijze voor het bereiden ervan, alsmede op de toepassing van dit preparaat voor pijnbestrijding. De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op een dergelijk preparaat bevattende een in water onoplosbaar locaalanesteticum gesuspendeerd in een waterig medium, dat met succes toegepast kan worden voor epidurale en intrathecale pijnbestrijding, alsmede voor geleidings- en infiltratie-anestesie.

Onder "in water onoplosbaar" wordt in het onderhavige geval verstaan, dat minder dan 0,01 g van de genoemde stof in 1 ml water oplosbaar is, gewoonlijk minder dan 0,001 g. Volgens de Nederlandse Farmacopee (Ed. VIII) worden dergelijke stoffen aangeduid als moeilijk oplosbaar (0,001-0,01 g/ml), zeer moeilijk oplosbaar (0,0001-0,001 g/ml) dan wel nagenoeg onoplosbaar ( minder dan 0,0001 g/ml).

Een dergelijk preparaat is in de literatuur beschreven. Zo wordt in het Amerikaanse octrooischrift 4599354 een preparaat voor epidurale pijnbestrijding beschreven op basis van een waterig medium, waarin een in water onoplosbaar locaalanesteticum, met name de n-butylester van p-aminobenzoëzuur (hierna aangeduid met de afkorting BAB), is gesuspendeerd. Het water bevat als suspendeermiddel polyethyleenglycol (PEG) in een hoeveelheid, die tot 10 gew.% kan bedragen. In het gegeven voorbeeld wordt 2,3 gew.% PEG gebruikt. Voorts bevat het preparaat nog NaCl om het waterig medium isotonisch te maken en wordt nog enig zoutzuur toegevoegd om de pH op 4 in te stellen. Over de deeltjesgrootte van BAB wordt in dit octrooischrift niets vermeld.

In de praktijk blijkt de stabiliteit van dit suspensiepreparaat te wensen over te laten. Het preparaat dient binnen relatief korte tijd gebruikt te worden, daar anders uitzakking en samenklontering van de deeltjes van het actieve middel begint op te treden, hetgeen dan bij gebruik er toe kan leiden dat injectienaalden of injectiekatheters verstopt raken. Bij de bereiding van dit preparaat treedt nog een probleem

op in verband met de sterilisatie. Sterilisatie vindt gewoonlijk plaats bij ongeveer 120 °C, een temperatuur die ver boven het smeltpunt van BAB (57 °C) ligt. Deze stof zal dus smelten, zodat bij het weer vast worden na afkoeling flink geroerd moet worden om een suspensie te krijgen. In de praktijk blijkt door een wijziging in de spreiding van de deeltjesdiameter en/of de gemiddelde deeltjesdiameter de stabiliteit slechter te zijn dan voor de sterilisatie, vermoedelijk doordat er relatief meer grotere deeltjes aanwezig zijn.

In het Britse octrooischrift 784659 worden ook waterige suspensies van farmaca beschreven, waarbij polyalkyleenglycolen, bijvoorbeeld PEG, als suspendeermiddel worden toegepast. Deze suspensies kunnen parentaraal worden toegediend. Volgens blz. 3, regels 28-51, van dit octrooischrift verdient het soms aanbeveling om naast het genoemde suspendeermiddel te zorgen voor de aanwezigheid van een niet-ionisch oppervlakte-actief middel, bijvoorbeeld polyalkyleenethers van partieel hogere vetzuren veresterde polyhydroxyalcoholen, bijvoorbeeld de sorbitan-derivaten Tween 20 of Tween 80, terwijl daarnaast nog allerlei andere toevoegingen worden voorgesteld, zoals een smeermiddel, een conserveer-middel, een isotonisch makend middel en/of een buffer (blz. 3, regels 76 en volgende). Hoe groter het aantal toegevoegde hulpstoffen is, des groter is de kans dat bij toepassing in de mens bijwerkingen optreden.

Voorts zij nog vermeld dat in het Amerikaanse octrooischrift 3337400 een waterige suspensie van een in water onoplosbaar glucocorticoïd wordt beschreven, waarin tevens een in water oplosbaar, injecteerbaar locaalanesteticum en een antibioticum aanwezig zijn. Voor het toe te passen suspendeermiddel wordt primair aan PEG gedacht (zie de voor-beelden), terwijl voorts nog bij voorkeur een isotonisch makend middel (natriumchloride, dextrose en dergelijke) en een conserveermiddel aanwezig zijn. Het gaat in dit octrooischrift om een injecteerbare, waterige suspensie, waarin drie farmaca zijn gekombineerd, waarvan het corticoïd in gesuspendeerde vorm aanwezig is en eventueel ook het antibioticum. Aan in water onoplosbare anestetica wordt niet gerefereerd.

Wanneer men voor epidurale of intrathecale pijnbestrijding lokaal werkzame anestetica wil toepassen, dan is het injecteren of de toediening via een katheter van in water oplosbare anestestica het eenvoudigst. De stoffen kunnen dan in een waterig medium, bijvoorbeeld een

isotonische oplossing, toegediend worden. Een bezwaar is echter dat dergelijke oplossingen snel zijn uitgewerkt en de toediening of vele malen herhaald moet worden dan wel continu moet plaatsvinden. Hetzelfde bezwaar geldt voor in water onoplosbare anestetica, wanneer deze in een oplosmiddel, bijvoorbeeld glycerol of een olie, waarin deze stoffen wel oplossen, worden toegediend. Ook in dat geval zijn de stoffen betrekkelijk snel uitgewerkt, terwijl bovendien het gevaar bestaat dat het actieve middel een grotere verspreiding in het lichaam krijgt dan wenselijk is en/of het oplosmiddel ernstige bijwerkingen geeft.

Een geschikte injecteerbare suspensie van de actieve stof heeft het voordeel, dat deze een sterk verlengde werking heeft, omdat de actieve stof vanaf de injectieplaats heel langzaam aan het omringende weefsel wordt afgegeven en op deze wijze gedurende lange tijd werkzaam kan zijn. Bij het bereiden en toepassen van een suspensie van de actieve stof worden echter de in het voorgaande reeds gesignaleerde problemen met betrekking tot de stabiliteit en de mogelijke bijwerkingen van de hulpstoffen ontmoet. Zo blijkt PEG neurotoxisch te zijn. Volgens de onderhavige uitvinding kunnen genoemde problemen worden opgelost of althans sterk worden verminderd.

Verrassenderwijze werd namelijk gevonden dat zeer stabiele suspensies van in water onoplosbare, locaal werkzame anestetica kunnen worden bereid door deze stoffen met een geschikte deeltjesgrootte te suspenderen in een waterig medium, bijvoorbeeld water of een isotonische zoutoplossing, bij aanwezigheid van een relatief geringe hoeveelheid van één of meer niet-ionogene, oppervlakte-actieve middelen, met name sorbitanderivaten, zoals bijvoorbeeld de polyoxyethyleensorbitanderivaten van vetzuren die ook bekend zijn onder de generieke naam polysorbaat gevolgd door een getal waarmee de specifieke samenstelling wordt aangeduid.

De uitvinding betreft derhalve de aldus verkregen nieuwe suspensies.

Als in water onoplosbare, locaal werkzame anestetica komen in de eerste plaats in aanmerking die van het estertype, bijvoorbeeld de alkylesters van p-aminobenzoëzuur, zoals BAB, PAB (n-propylester van p-aminobezoëzuur) en EAB (ethylester van p-aminobenzoëzuur, benzocaïne). De voorkeur gaat uit naar BAB in verband met de toepassing voor epidurale pijnbestrijding. Ook andere in water onoplosbare, locaal werkzame

anestetica van het estertype en van het amidetype alsmede in water onoplosbare zouten daarvan kunnen volgens de uitvinding tot stabiele waterige suspensies worden verwerkt, zoals bijvoorbeeld lidocaïne-base, tetracaïne-base, bupivacaïne-base en in water onoplosbare zouten van deze basen, zoals bijvoorbeeld pikraten en jodiden.

De locaalanestetica, die volgens de onderhavige uitvinding tot stabiele waterige suspensie kunnen worden verwerkt, worden vanwege het gebruik ervan voor pijnbestrijding ook wel aangeduid als locaalanalgetica.

De in water onoplosbare, locaal werkzame anestetica dienen een geschikte deeltjesdiameter te hebben, dat wil zeggen de deeltjes dienen overwegend een diameter te hebben van minder dan 100 µm. Meer dan 90% van de deeltjes dient een diameter te hebben van minder dan 50 µm en de gemiddelde deeltjesdiameter dient beneden 20 µm te liggen.

De hoeveelheid van het in water onoplosbare, lokaal werkzame anesteticum in de suspensie kan variëren van 0,1 tot 15 gew.% en is bij voorkeur ongeveer 10 gew.%, dat wil zeggen ongeveer 0,1 g per ml.

Er blijkt verrassenderwijze slechts weinig van de genoemde niet-ionogene, oppervlakte-actieve middelen nodig te zijn om een stabiele waterige suspensie van genoemde, in water onoplosbare, locaal werkzame anestetica met de genoemde deeltjesgrootte te verkrijgen, minder dan 1 gew.%. In praktisch alle gevallen kan het percentage nog aanzienlijk lager liggen en kan volstaan worden met een hoeveelheid die minder is dan 0,4 gew.% en bij voorkeur tussen 0,01 gew.% en 0,2 gew.% ligt. De hoeveelheid kan uiteraard variëren met de hoeveelheid in suspensie te brengen anesteticum.

Ter illustratie mogen dienen dat een poeder van BAB met een gemiddelde deeltjesgrootte van ongeveer 15 µm in 10 ml fysiologische zoutoplossing (0,9 gew.% NaCl in water) met 2,5 mg polysorbaat 80 (ongeveer 0,025 gew.%) tot een stabiele suspensie kan worden verwerkt.

Als niet-ionogene, oppervlakte-actieve middelen worden bij voorkeur polyoxyethyleenethers van partieel met hogere vetzuren veresterde polyhydroxyalcoholen toegepast. Voorbeelden hiervan zijn de sorbitanderivaten polysorbaat 20, polysorbaat 40, polysorbaat 60, polysorbaat 80, polysorbaat 85. Vooral met polysorbaat 80 worden uitstekende resultaten verkregen.

Ook kunnen de (partieel) met hogere vetzuren veresterde

polyhydroxyalcoholen, bijvoorbeeld sorbitolderivaten, worden toegepast.

De pH van de volgens de uitvinding verkregen suspensies ligt gewoonlijk in het gebied van 3 tot 7 en behoeft meestal geen correctie om de suspensie te kunnen toepassen voor pijnbestrijding. In het hierboven gegeven voorbeeld van de BAB-suspensie met polysorbaat 80 in een fysiologische zoutoplossing heeft de pH de waarde 6,5 en correctie is niet nodig. Neemt men in plaats van de fysiologische zoutoplossing een verdunde glucose-oplossing als waterig medium, dan wordt voor zover nodig de pH bijgesteld tot ongeveer 5,5.

De suspensies volgens de onderhavige uitvinding kunnen op verschillende manieren worden bereid. Wanneer het poedervormige anesteticum waarvan men uitgaat, niet de gewenste deeltjesgrootte heeft, dan wordt het poeder volgens op zichzelf bekende wijze aan een maalbewerking onderworpen tot de in het voorgaande aangegeven deeltjesgrootteverdeling is bereikt. Het poedervormig anesteticum wordt vervolgens in de gewenste hoeveelheid met het waterige medium gemengd en enige tijd geroerd. Het waterige medium is bijvoorbeeld een fysiologische zoutoplossing (0,9 gew.% NaCl), waaraan de benodigde hoeveelheid niet-ionogeen oppervlakte-actief middel reeds is toegevoegd. Met de verkregen suspensie kunnen injectieflacons worden afgevuld.

Wanneer de gesloten injectieflacons nog moeten worden gesteriliseerd door verhitting (20 minuten bij 121 °C), dan doet zich het reeds gesignaleerde probleem voor dat de gesuspendeerde deeltjes anesteticum smelten en dan geheel of gedeeltelijk samenvloeien. Ondanks flink schudden bij afkoeling lukt het niet meer om een suspensie van voldoende stabiliteit terug te krijgen. Gevonden werd nu dat wanneer men de aldus verkregen suspensie verder afkoelt tot beneden het vriespunt van het waterige medium, bijvoorbeeld invriest in een diepvriesinrichting bij een temperatuur tussen 0 en -25 °C, bijvoorbeeld -18 °C, en het aldus ingevroren mengsel daarna weer ontdooit terwijl men de flacon mechanisch schudt of trilt, men de oorspronkelijke stabiele suspensie terug kan krijgen. Eventueel wordt de invries-ontdooi-behandeling nog een of twee keer herhaald. Met deze methode kan men een groot aantal flacons tegelijkertijd behandelen.

Het is ook mogelijk om bij de bereiding van de suspensies onder steriele omstandigheden te werken, zodat de sterilisatie van de

flacons bij hoge temperatuur niet nodig is. Een verkregen suspensie kan ook gesteriliseerd worden op een wijze waarbij het anesteticum niet smelt, bijvoorbeeld sterilisatie met behulp van gammastraling.

Bij de hierboven genoemde schud- of trilbewerking tijdens het ontdooien van de ingevroren suspensie kan gebruik gemaakt worden van elke geschikte schud- of tril-inrichting, bijvoorbeeld die van het merk Marius, type 82 SE5. Het aantal schudbewegingen kan variëren van bijvoorbeeld 300 tot 500 per minuut.

De volgens de uitvinding verkregen stabiele, waterige suspensies van in water onoplosbaar locaalanestetica blijken uitstekend geschikt te zijn voor epidurale of intrathecale pijnbestrijding. Proeven bij honden tonen aan dat epidurale toediening van een preparaat volgens de uitvinding leidde tot een langdurige blokkade van de sensorische zenuwen zonder de motorische zenuwen te blokkeren. Voorts werd aangetoond dat het gebruikte niet-ionogene, oppervlakte-actieve middel geen pathomorfologische veranderingen veroorzaakte. Ook werd het preparaat reeds toegepast bij enkele kankerpatiënten die ernstige pijn hadden, die door ingroei van de tumor in zenuwweefsel werd veroorzaakt. Oraal en epiduraal toegediende medicijnen, waaronder opiaten, verlichtten de pijn onvoldoende. Na de epidurale toediening van een BAB-suspensie volgens de uitvinding waren de patiënten gedurende lange tijd geheel of nagenoeg pijnvrij en er werden geen schadelijke gevolgen van de toepassing geconstateerd.

De uitvinding zal verder toegelicht worden aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

Onder aseptische omstandigheden werd in injectieflacons van 30 ml telkens 3 g steriele BAB met een geometrisch gemiddelde deeltjesdiameter van 11-13 µm (overeenkomend met een rekenkundig gemiddelde deeltjesdiameter van 16-17 µm) afgewogen, waarna de flacons met een rubberstop en een infusiekap werden gesloten.

In een kolf werd polysorbaat 80 gemengd met een fysiologische zoutoplossing (0,9 gew.% NaCl in water) in zodanige verhouding dat een oplossing wordt verkregen die 0,25 mg/ml polysorbaat 80 bevatte. De oplossing werd gefiltreerd door een 0,2 mm filter en gesteriliseerd (20

minuten, 120 °C). De aldus verkregen oplossing werd steriel afgevuld in 30 ml injectieflacons.

Door de inhoud van een injectieflacon met deze oplossing onder steriele omstandigheden met behulp van een injectiespuit te brengen in een injectieflacon met 3 g BAB en even te schudden werd in laatsgenoemde flacon een stabiele suspensie van BAB (10 gew.%) verkregen die wekenlang stabiel bleef en met behulp van een injectiespuit via een katheter epiduraal kon worden toegediend. De pH van de suspensie was 6,5.

Voorbeeld II

Een steriele waterige suspensie van BAB (10 gew.%) werd in een injectieflacon van 50 ml bereid door 3 g BAB te suspenderen in 30 ml water dat 0,9 gew.% NaCl en 0,025 gew.% polysorbaat 80 bevatte. De flacon met inhoud werd 20 minuten bij 121 °C gesteriliseerd, waarna de flacon met daarin een vloeibaar mengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur, terwijl heftig geschud werd in een mechanische schudinrichting (Marius Instruments). Het mengsel werd vervolgens ingevroren (-18 °C) en daarna ontdooid terwijl in genoemde schudinrichting heftig geschud werd. Het invriezen en ontdooien werd twee keer herhaald, terwijl tijdens het ontdooien steeds flink geschud werd. Het resultaat was 30 ml stabiele waterige suspensie van BAB met een gemiddelde deeltjesdiameter van ongeveer 15 µm, die zelfs na vier weken staan bij 4 °C door even te schudden zonder problemen met behulp van een injectiespuit via een katheter epiduraal kon worden toegediend. De pH van de suspensie was 6,5.

Vervangen van BAB door EAB, respectievelijk lidocaïne leidde tot een soortgeijk resultaat. Vervanging van 0,025 gew.% polysorbaat 80 door 0,04 gew.% polysorbaat 60 gaf een soortgelijk resultaat.

Voorbeeld III

Vijf patiënten met ernstige pijn als gevolg van kanker werden behandeld met het BAB-preparaat bereid in Voorbeeld II. Vóór de epidurale toediening van de BAB-suspensie hadden vier van de vijf patiënten een epiduraal-katheter, waardoor zeer frequent (6-10 x daags) 3 mg morfine in 10 ml fysiologische zoutoplossing (0,9 gew.% NaCl in water) werd toegediend, hetgeen echter onvoldoende pijnstillend effect gaf. De vijfde patiënte wenste, vanwege de bijwerkingen, geen morfine te

gebruiken. Zij werd palliatief bestraald, met het doel de tumormassa, die op de plexus lumbosacralis drukte te verkleinen en zodoende pijnstilling te bewerkstelligen. Omdanks radiotherapie bleef de tumor-massa - en daarmee de pijn - echter toenemen.

In onderstaande tabel zijn de gegevens en resultaten van de behandeling van deze 5 patiënten met de BAB-suspensie volgens de uitvinding weergegeven

| Patiënt | Diagnose | ml BAB-suspensie | Aantal doseringen | Resultaat |
|---|---|---|---|---|
| V1 | cervix-ca | 20 | 3 | Pijnvrij, geen medicatie. na 90 dagen analgesie $Th_4$-$L_3$ |
| V2 | cervix-ca | 15 | 3 | Na 5 dagen overleden; geen pijn. |
| M1* | blaas-ca | 62 | 5 | 95% beter, sporadisch 10 mg MS-Contin; 21 dagen later overleden; analgesie $Th_6$-$S_5$ . |
| M2 | rectum-ca | 26 | 4 | 40% beter; 30 dagen later overleden; analgesie $Th_{10}$-$Th_{12}$ . |
| M3 | rectum-ca | 48 | 6 | 90% beter; analgesie $Th_4$-$S_1$ . |

* Bij obductie werden macroscopisch geen afwijkingen epiduraal gevonden.

CONCLUSIES.

1. Injectie-suspensiepreparaat op waterbasis voor pijnbestrijding, bestaande uit een in water onoplosbaar locaalanesteticum gesuspendeerd in een waterig medium dat een niet-ionogeen, oppervlakte-actief middel bevat in een hoeveelheid van minder dan 1 gew.%.

2. Preparaat volgens conclusie 1, waarin het locaalanesteticum aanwezig is in een hoeveelheid van 0,1 tot 15 gew.%.

3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, waarin het locaalanesteticum van het ester- of amide- type is, eventueel in de vorm van het in water onoplosbare zout ervan.

4. Preparaat volgens conclusie 1-3, waarin het locaalanesteticum een lagere alkylester van p-aminobezoëzuur is.

5. Preparaat volgens conclusie 4, waarin het locaalanesteticum de n-butylester van p-aminobenzoëzuur is.

6. Preparaat volgens conclusie 1-5, waarin als niet-ionogeen, oppervlakte-actief middel polyoxyalkyleenethers van partieel met hogere vetzuren veresterde polyhydroxyalcoholen worden toegepast.

7. Preparaat volgens conclusie 6, waarin als niet-ionogeen, oppervlakte-actief middel een polysorbaat wordt toegepast.

8. Preparaat volgens conclusie 7, waarin als niet-ionogeen, oppervlakte-actief middel polysorbaat 80 wordt toegepast.

9. Preparaat volgens conclusie 1-8, waarin het niet-ionogene oppervlakte-actieve middel aanwezig is in een hoeveelheid van minder dan 0,4 gew.%, bij voorkeur in een hoeveelheid van 0,01-0,2 gew.%.

10. Preparaat volgens conclusie 1-9, waarin het waterige medium een fysiologische zoutoplossing is.

11. Preparaat volgens conclusie 1-10, waarin het in water onoplosbare locaalanesteticum bestaat uit deeltjes waarvan meer dan 99% een diameter heeft van minder dan 100 µm en meer dan 90% een diameter heeft van minder dan 50 µm.

12. Preparaat volgens conclusie 1-11, waarin het in water onoplosbaar locaalanesteticum bestaat uit deeltjes met een gemiddelde deeltjesdiameter van minder dan 20 µm.

13. Werkwijze voor het bereiden van het preparaat volgens conclusie 1-12, met het kenmerk, dat het in water onoplosbare locaal-

anesteticum in poedervorm gesuspendeerd wordt in het waterige medium dat het niet-ionogene, oppervlakte-actieve middel bevat, de verkregen suspensie wordt gesteriliseerd bij ongeveer 120 °C gedurende ongeveer 20 minuten, het volledig vloeibare mengsel onder flink roeren of schudden wordt afgekoeld tot kamertemperatuur en vervolgens wordt ingevroren bij een temperatuur tussen 0 °C en -25 °C, waarna het ingevroren mengsel al schuddend wordt ontdooid.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat de invries-ontdooihandeling één of enkele keren wordt herhaald, terwijl telkens flink geschud wordt tijdens het ontdooien.

15. Werkwijze voor epidurale pijnbestrijding, met het kenmerk, dat het perparaat volgens conclusie 1-12 of verkregen volgens conclusie 13 of 14 epiduraal wordt geïnjecteerd.