

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 300

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3364-95**

(22) Přihlášeno: **26. 05. 94**

(30) Právo přednosti:
28. 06. 93 SE 93/9302218

(40) Zveřejněno: **12. 06. 96**
(Věstník č. 6/96)

(47) Uděleno: **12. 12. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE94/00496**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/00148**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

ASTRA AKTIEBOLAG, Sodertalje, SE;

(72) Původce vynálezu:

Eek Arne Torsten, Trosa, SE;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jíří 9,
Praha 6, 16000;

(54) Název vynálezu:

**Použití ropivakainu pro výrobu
farmaceutického prostředku s
analgetickou účinností s minimální
motorickou bloádou**

(57) Anotace:

Použití ropivakainu pro přípravu farmaceutického
prostředku, obsahujícího hmotnostně méně než 0,5 %
ropivakainu, majícího analgetické působení a vyka-
zujícího minimální motorickou bloádou.

CZ 283 300 B6

Použití ropivakainu pro výrobu farmaceutického prostředku s analgetickou účinností s minimální motorickou bloádou

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká použití z farmaceutického hlediska přijatelných solí ropivakainu při výrobě farmaceutických prostředků pro snížení pooperačních bolestí a porodních bolestí.

10

Dosavadní stav techniky

Pooperační bolesti jsou stále problémem v moderní medicíně. Podle nových publikovaných studií okolo 70 % všech léčených pacientů cítí mírnou až palčivou bolest po chirurgickém ošetření.

15

Největší potřeba snížení bolesti je během prvních 24 hodin po chirurgickém ošetření.

Klasickou metodou tišení bolesti u léčených pacientů je podávání narkotik intramuskulárně nebo intravenózně. Takovéto léčení je často nedostačující, a narkotická analgetika mají mnoho negativních účinků. Jednou z nevýhod je právě snížení dýchání, které se může vyskytovat právě po léčení. To znamená, že pacienti musejí být pod odborným dohledem ošetřovatelů po chirurgickém zákroku.

20

Pacient, který byl ošetřen morfinem, je unavený, apatický, a často se cítí špatně. Takto ošetřený pacient nejeví zájem o okolní události. Z tohoto hlediska je péče o pacienty náročná, zvláště když jsou zapotřebí respirační a profylaktická cvičení.

25

Jednou z metod je podávání epidurálně infuzí, nebo občasnou injekcí lokálními anestetiky. Takové léčení může být uskutečněno pouze u pacientů s epidurální katetří během péče na intenzivní jednotce, nebo pooperační jednotce speciálně vyškoleným personálem.

30

Již dlouho se uvažovalo o možnosti podávání větší skupině pacientů pro snížení bolesti epidurální infuze, to je lokálního anestetika namísto opiátů.

35

Obecně se lokálními anestetiky docílí dobrá blokáda bolesti. Zpětným tahem je způsobena motorická blokáda v nohou, která je rušivá pro pacienty, kteří trpí nedostatkem podpůrné léčby pro snížení bolesti.

Mezi další důsledky motorické blokády patří neschopnost pacientů opustit lůžko bez pomoci, protože mají narušený motorický systém a nohy je prostě neunesou.

40

Podstata vynálezu

45

Podle tohoto vynálezu byly zjištěny neočekávané vlastnosti ropivakainu, který se jeví jako dobré lokální anestetikum.

Tento ropivakain, popsáný v dokumentu WO / 85 / 00599, je ve formě hydrochloridu a může být podáván pacientům v dávce, která vede ke snížení bolesti, s minimálním účinkem na motorické funkce.

50

Jedná se o dávku nižší než 0,5 % hmotnostních, výhodně od 0,01 % do 0,45 % hmotnostních. Takové nízké dávky jsou normálně považovány za neefektivní. Normální dávka je od 0,5 až do 2 % hmotnostních.

- 5 Lokální anestetické sloučeniny, užívané podle tohoto vynálezu, jsou ve formě farmaceuticky přijatelných solí.
Zvláště výhodné je použití hydrochloridu ropivakainu.
Lokální anestetikum je tvořeno roztokem.
Lokální anestetické kompozice obsahují méně než 0,5 % hmotnostních lokální anestetické
10 sloučeniny, výhodně od 0,01 do 0,45 % hmotnostních, zvláště pak výhodně 0,1 - 0,3 % hmotnostní.

Příprava farmaceutického prostředku

15

Příklad 1- 3

Roztok 5 mg / ml, 3 mg / ml, 2 mg / ml

20

Příklady

	1	2	3
25 Ropivakain hydrochlorid monohydrát	0,53 kg	0,32 kg	0,21 kg
Hydroxid sodný 2M do pH 5,0 - 6,0			
30 Demineralizovaná voda	100 kg	100 kg	100 kg

Ropivakain je rozpuštěn ve vodě. Potom je přidán hydroxid sodný o pH 5,0 - 6,0. Výsledný roztok je umístěn do autoklávu.

- 35 Nejlepší způsob provedení přípravy tohoto vynálezu je podle příkladu 3.

Biologické testy

- 40 Biologické testy byly prováděny na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví. Byla testována senzorická a motorická blokáda s 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, ropivakainu a 0,25 % bupivakainu po dobu nepřetržité epidurální infuze.

- Cílem této studie bylo nalezení nízkých koncentrací ropivakainu, umožňujících dostatečnou senzorickou blokádu, ale malý nebo žádný motorický blok během nepřetržité epidurální infuze.
45 Tato studie je prvním krokem, směřujícím k nalezení nízkých koncentrací ropivakainu, které bude později užíváno pro léčení pooperativních bolestí u pacientů.

Této studii se účastnilo 37 dobrovolníků.

Byli rozděleni do 5 léčebných skupin. Jeden z nich přijímal 0,1 %, 0,2 %, nebo 0,3 % ropivakainu, nebo 0,25 % bupivakainu.

- 50 Léčené skupiny přijímaly také 0,9% solný roztok.

Všechny roztoky byly nejdříve podávány ve formě dávky o 10 ml, následovala nepřetržitá epidurální infuze v poměru 10 ml / hodinu po dobu 21 hodin.

Během infuze byly testovány oba motorické a senzorické bloky různými metodami. Byla také hodnocena posturální stabilita dobrovolníků.

Předběžné výsledky testů účinnosti

Skupina 1.

5

U první skupiny dobrovolníků, kteří dostávali solný roztok, nebyl dosažen motorický ani senzorický blok.

Skupina 2.

10

0,25 % bupivakainu dávalo dobré výsledky úsekového rozšíření senzorického bloku během infuze (z nižších částí břicha až dolů). Všichni dobrovolníci měli vysoký stupeň motorického bloku a 75 % (6 / 8) nemohlo vstát během infuze.

Skupina 3.

15

0,3 % ropivakainu dala vyrovnaný průběh senzorického bloku ve srovnání s 0,25 % bupivakainu. Horní úsek rozšíření senzorického bloku byl poněkud výše, než pro bupivakain. Nižší úsekové rozšíření senzorického bloku bylo po 10 hodinách nepřetržité infuze posunuto téměř pod kolena ve srovnání s bupivakainem, a na konec infuze byl nalezen tento senzorický blok kolem kolen.

20

Motorický blok byl poněkud menší ve srovnání s bupivakainem. 5 ze 7 dobrovolníků nemohlo vydržet stát během infuze a nemohlo ani udržet stabilitu.

Skupina 4.

25

0,2 % ropivakainu dala rovnoměrný senzorický blok ve srovnání s 0,25 % bupivakainu v nižších částech břicha, ale ukázalo se, že dochází k nižšímu senzorickému bloku v okolí kotníků.

30

Po 10 hodinách nepřetržité infuze byl senzorický blok menší než pro oba 0,3 % ropivakain a bupivakain.

Motorický blok byl menší ve srovnání s 0,3 % ropivakainem, tak jako u 0,25 % roztokem bupivakainu.

25 % (2/8) dobrovolníků nemohlo stát, kdežto zbytek dobrovolníků (6/8) během infuze neudrželi rovnováhu.

35

Skupina 5.

0,1 % ropivakainu dalo během 5 hodin infuze užší rozptyl senzorického bloku ve srovnání s 0,2 % roztoku ropivakainu.

40

Normální pocit se objevil po 8 hodinách po epidurální infuzi.

Vážné nebo neočekávané nepříznivé výsledky nebyly zaznamenány v žádné z testovaných skupin.

45

Bylo nalezeno, že bupivakain dává o 75 % vyšší motorickou blokádu než ropivakain, který dává pouze 25 % ve srovnání s velikostí dávky.

Dávka 0,3 % a 0,2 % ropivakainu dává skoro stejnou motorickou blokádu. Dávka 0,1 % dává ještě menší.

50

Z uvedeného vyplývá, že zvláštní účinky ropivakainu a jeho uvedených sloučenin jsou zvláště použitelné pro podávání pacientům v nízkých dávkách, kteří je potřebují zvláště při pooperačních a porodních bolestech a ošetřeních, s dobrou rovnováhou mezi dostatečným senzorickým blokem a žádoucím minimálním stupněm motorického bloku.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Použití z farmaceutického hlediska přijatelných solí ropivakainu pro přípravu farmaceutické kompozice se senzorickým blokem a minimální motorickou bloádou, kde koncentrace ropivakainu je nižší než 0,5 % hmotnostních.

10

2. Použití podle nároku 1, kde ropivakain je ve formě hydrochloridu.

3. Použití podle nároku 1, kde koncentrace ropivakainu je od 0,01 do 0,45 % hmotnostních.

4. Použití podle nároku 3, kde koncentrace ropivakainu je 0,2 % hmotnostních.

15

5. Farmaceutický prostředek pro použití při akutních bolestech, s minimální motorickou bloádou, kde účinnou látkou je z farmaceutického hlediska přijatelná sůl ropivakainu v koncentraci nižší než 0,5 % hmotnostních.

20

Konec dokumentu

25