

## ÖZET

### **LOKAL ANALJEZİ, LOKAL ANESTEZİ VEYA SİNİR BLOKAJİ SAĞLAMAK İÇİN BİR İLAÇ İLETİM CİHAZI**

5

Buluş, ihtiyaç duyan bir insanda veya hayvandaki bir sahada lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için bir ilaç iletim cihazını içermekte olup cihaz bir fibriler kolajen karışımını, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilene n az bir ilaç maddesini içermektedir ve en az bir ilaç maddesi kolajen matrisinde hemen hemen homojen olarak dağılımı ve en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık bir gün boyunca devam eden bir lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı süresi sağlamak için yeterli olan bir miktarda mevcuttur.

10

## İSTEMLER

1. İhtiyacı olan bir insan veya hayvanda bulunan bir bölgeye lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajının sağlanması için uygun bir ilaç iletim cihazı olup, cihaz bir fibril kolajen matriksini, ve en az bir ilaç maddesini içermektedir, söz konusu en az bir ilaç maddesi büyük ölçüde homojen olarak kolajen matriksinin içerisine dağıtılmıştır, burada ilaç iletim cihazı toplam 250 mg veya 200 mg oranında anhidroz bupivakain hidroklorür içeren bir veya birden çok liyofilize kolajen süngerleri içermektedir.
2. Gastrointestinal (GI) ameliyatın müteakip lokal analjezi, lokal anestezi, veya sinir blokajına insan veya hayvan ihtiyacı olduğunda, ilaç iletim sisteminin, toplam 200mg bupivakain hidroklorür içeren birden çok süngeri içerdiği, burada süngerlerin yüzey alanının 100 cm<sup>2</sup> olduğu ve kalınlığı veya derinliğinin 0.5 cm olduğu İstem 1'e göre ilaç iletim cihazı.
3. Analjezinin ilaç iletim cihazından toksisite ile ilişkilendirilen advers etkiler olmaksızın sağlandığı İstemler 1 ila 2'ye göre cihaz.
4. Cihazın sistemik analjeziye olan hastanın ihtiyacını azalttığı İstemler 1 ila 3'e göre cihaz.
5. En az bir fibril kolajen matriksini ve en az bir ilaç maddesini içeren, söz konusu en az bir ilaç maddesinin ihtiyacı olan bir insan veya hayvana lokal analjezi, lokal anestezi, sinir blokajını sağlamak amacıyla bir ilacın üretimi için, büyük ölçüde homojen olarak kolajen matriksinin içerisine dağıtılmış olduğu, burada ilaç iletim cihazının toplam 250 mg veya 200 mg oranında anhidroz bupivakain hidroklorür içeren bir veya birden çok liyofilize kolajen süngerleri içerdiği, analjezi, anestezi, veya sinir blokajının ise ihtiyacı olan bir hayvan veya insandaki bir bölgeye ilacın uygulanmasını içerdiği, bir ilaç iletim cihazının kullanılması.
6. En az bir süngerin ameliyat bölgesine bitişik olarak yerleştirildiği, en az bir süngerin vücut boşluğunun duvarının içindeki kesinin bir ucundan diğer ucuna yerleştirildiği, ve en az bir süngerin kesinin etrafındaki kılve derinin arasında yerleştirildiği İstem 5'e göre kullanılması.
7. Kullanılması laparotomiye müteakip bir insana lokal analjesinin, lokal anestezinin veya sinir blokajının sağlanması için yönelik olduğu İstem 6'ya göre kullanılması.

8. Kullanılan ortopedik, abdominal, jinekolojik veya torasik cerrahi işlemleri müteakip bir insana lokal analjesinin, lokal anestezinin veya sinir blokajının sağlanması yönelik olduğu İstemler 6 ila 7'ye göre kullanılır.

5 9. Kullanılan, iyi huylu abdominal veya torasik cerrahi işlemleri müteakip bir insana lokal analjesinin, lokal anestezinin veya sinir blokajının sağlanması yönelik olduğu İstem 8'e göre kullanılır.

10 10. Kullanılan, abdominal hysterektomi, miyomektomi ve adneksal ameliyatı müteakip bir insana lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajının sağlanması yönelik olduğu İstem 9'a göre kullanılır.

15 11. Süngerlerin 0.5cm yoğunluğa sahip olduğu İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre cihaz veya İstemler 5 ila 10'dan herhangi birine göre kullanılır.

12. Her bir süngerin 5 cm uzunluğa ve 5 cm ene sahip olduğu İstemler 1 ila 4'e göre cihaz veya İstemler 5 ila 10'a göre kullanılır.

20 13. Analjezinin, ilaç iletim cihazından toksisite ile ilişkili advers etkiler olmaksızın sağlandığı İstemler 5 ila 10'dan herhangi birine göre kullanılır.

25 14. Cihazın, hastanın sistemik analjeziye olan ihtiyacını azalttığı İstemler 5 ila 10'dan herhangi birine göre kullanılır.

30

35

35

## TARİFNAME

### LOKAL ANALJEZİ, LOKAL ANESTEZİ VEYA SİNİR BLOKAJINI SAĞLAMAK İÇİN BİR İLAÇ İLETİM CİHAZI

5

#### Teknik Alan

Mevcut buluş, lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajını sağlamak için bir ilaç iletim cihazı ile ilişkilidir.

10

#### Önceki Teknik

Cerrahi sonrası ağrı merkezli sinir sisteminin hiper hassasiyetini uyaran cerrahi müdahale sırasında doku travmasıyla verilen karmaşık bir cevaptır. Post operatif ağrı cerrahi müdahale sonrası komplikasyon olasılığını artırır, medikal bakım maliyetini yükseltir ve en önemlisi iyileşme ve günlük normal faaliyetlere dönme sürecine müdahalede bulunur. Cerrahi müdahale sonrası ağrının yönetimi bir temel hasta hakkıdır. Ağrı kontrol edildiğinde ve giderildiğinde, hasta yürüme veya yemek yeme gibi faaliyetlere daha iyi katılabilecektir ve bu da iyileşmesine yardımcı olacaktır. Hastalar aynı zamanda daha iyi uyuyacaktır ve bu iyileşme sürecine yardımcı olacaktır.

20

Kolajen süngerler küresel olarak hemostatik ajan olarak kullanılmaktadır. Mevcut buluş sahipleri, süngerler olmaksızın ortalama / majör ortopedik, kardiyak, jinekolojik veya boğaz cerrahisi dahil olmak üzere cerrahi müteakip post operatif ağrının yönetiminde kullanılmaması amaçlanan bupivakain hidroklorür gibi en az bir anestetik ile emprenye edilmiş bir kolajen süngeri opsiyonel formunda bir ilaç iletim cihazı geliştirmiştir. En az bir anestetik bir yapılmada bovin Aşil tendonundan saflaştırılmış olan Tip I kolajen gibi fibriler kolajen içeren bir kolajen matrisi içinde yer almaktadır.

25

1963'te kullanılmaya başlanan bupivakain uzun süreli etki ile yaygın olarak kullanılan bir amit lokal anestetiktir. Bu motor sinirlere göre sensör sinirleri daha fazla etkilemektedir ve ayrıca motor blokajı olmadan birkaç gün etkili analjezi sağlamak için kullanılabilir.

30

Bupivakain diğer lokal anestetikler ile karşılaştırıldığında zaman daha uzun süre ve daha yavaş başlangıcı ile karakterize olmaktadır. Bupivakain belirgin bir kardiyotoksiktir. Aşırı miktarlarda

35

bupivakaine sistemik olarak maruz kalmak merkezi sinir sistemi (CNS) veya kardiyovasküler etkiler ile sonuçlanabilir -CNS etkileri genellikle daha düşük kan plazma konsantrasyonunda oluşmaktadır ve ilave kardiyovasküler etkiler daha yüksek konsantrasyonlarda olur, ancak düşük konsantrasyonlarda kardiyovasküler çökme de yaşanabilir. CNS etkileri arasında CNS tahriki (sinirlilik, ağrı etrafında karıncalanma, kulak çınlaması, tremor, uyuşukluk, bulanık görme, nöbetler) ve arkasında depresyonu yer alır (sersemlik, bilinç kaybı, respiratör depresyon ve apne). Kardiyovasküler etkiler arasında hipotansiyon, bradikardi, aritmiler, ve/veya kardiyak arrest yer alır – bunlardan bazıları respiratör depresyona sekonder olan hipoksemiye bağlı olabilir.

10

### İnsizyonel lokal anestezi

Lokal anestezi ile yara infiltrasyonu yaygın olarak ameliyat sonrası ağrı için kullanılmaktadır bu basit, güvenli ve düşük maliyetlidir. Ancak, cerrahi prosedürdeki farklı dokular veya viskeral bileşenlerin etkililiği etkileyip etkilemediği net değildir. İnsizyonel anestezi aşağıdaki sahalarda lokal anestetiğin infiltrasyonu, topik uygulaması ve instilasyonunu içermektedir. Deri, subkütan doku, bağ dokusu, kas ve/veya perietal peritoneum. Ancak, yaygın kullanıma rağmen, yara infiltrasyonu halen birçok cerrah ve anestetik tarafından tutarsız ve rastgele şekilde kullanılmaktadır

20

Her ne kadar bu konuda çok sayıda makale ve değerlendirme olsa da, insizyonel lokal anestezinin klinik olarak ilgili post operatif ağrı hafifletmesini ne zaman ve hangi cerrahi prosedürden sonra sağlayacağı konusunda çok az uzlaşım bulunmaktadır. Özellikle önemli olan, cerrahi prosedürlerdeki farklı dokular ve viseral bileşenlerin dahil edilmesinin etkililiği ne ölçüde etkileyeceğidir. İnsizyonel lokal anestezi birçok farklı cerrahi modelde çalışmıştır ve buna abdominal histerektomi, inguinal herniotomi, açık kolesistektomi, apendektomi, Sezeryan ve diğer laparotomi prosedürleri dahildir. Bir laparotomi karın boşluğuna ulaşmak için abdominal duvar içinden bir insizyonun açılması bir cerrahi müdahaledir.

25

Post operatif ağrı giderimi için değerlendirilen anestetikler arasında lidokain, bupivakain, ropivakain ve mepi vakain yer almakta olup bunların tamamı amino amit anestetik grubuna aittir. Historektomi cerrahisinde insizyonel anestezinin kullanılması ilişkin verilerin değerlendirilmesiyle farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1996 yılında Sinclair ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bir aerosol olarak uygulanan 500 mg lidokain subkütan olarak ağrı skorlarında ve çalışmanın ilk 24 saatinde – daha sonra değil – suplementar

35

analjezik tüketiminde yaklaşık %50'lik bir önemli azalmaya neden olmuştur. Hannibal ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, subfasyal ve subkütan olarak infiltre edilmiş %0.25'lik bupivakain solüsyonu 45 ml, tüm ağrı skorlarında değil analjezik tüketimde ve birinci analjezik talebine kadar olan zamanda %50'lik bir azalmaya neden olmuştur. Bunun aksine, herhangi bir tedavinin olmadığı durum ile karşılaştırıldığında bupivakain solüsyonunun subkütan infiltrasyonunu değerlendiren iki çalışma analjezide herhangi bir iyileşme göstermemiştir (Cobby ve ark, 1997, Victory ve ark, 1995).

Diğer modellerdeki çalışmalar kısa süreli analjezik etkilerde 4 ila 7 saat üzerinde etki göstermiştir. Sezeryana ilişkin üç çalışmada, %0.25 veya %0.5 bupivakain 20ml analjezik tüketimde %20 ila 50 arasında bir azalmaya neden olmuştur, ancak bu etki sadece 4 saat devam etmiştir. Üst karın cerrahisinde yapılan diğer bir çalışmada, günlük morfin uygulamasında sadece hafif bir azalma (supplemental intramusküler morfin) (10mg) kaydedilmiştir ve mobilizasyon sırasında görsel analog skorlamada (VAS) bir azalma kaydedilmiştir (50 mm) (Bartholdy ve ark. 1994). Ameliyat sonrası ağrı kontrolü için insizyonel anestezinin bir değerlendirmesinde, Moiniche ve arkadaşları (1998) abdominal insizyon kullanılan cerrahilerde 1200'den fazla hastayı içeren 26 çalışmayı değerlendirdi. Sonuçlar, herniotomi cerrahisinde insizyonel anestezinin tutarlı istatistiksel ve klinik etkisini göstermiştir, ancak analjezi kısa ömürlü olmuştur (2 ila 7 saat arası). Ancak, histerektomi dahil olmak üzere değerlendirilen diğer cerrahi müdahale modellerinde, sonuçlar çalışmalar arasında değişkendir.

Değerlendirilen 26 çalışmadan (Moiniche ve ark, 1998), sekiz tanesi eşit şekilde negatif bulunmuştur. Her ne kadar çalışmaların büyük çoğunluğu en az bir ağrı ölçüsünde önemli farklılıklar göstermiş olsa da, birçoğu şüpheli klinik öneme sahiptir ve yazarlar lokal anestezinin daha tutarlı pozitif sonuçlarla ilişkilendirilmediğine şaşırılmıştır. Yazarlar aynı zamanda anestetikleri uygulamak için kullanılan saha ve tekniğin önemini de kaydetmiştir.

1998 değerlendirmesinden bu yana, cerrahi yara infiltrasyon denemeleri devam etmiştir ve yayınlanmıştır. Güçlü kanıt olmamasına rağmen uygulama göreceli olarak yaygın durumdadır. Örneğin İngiltere Leicester'daki bir grup, post operatif olarak sadece 4 saate kadar bir etki süresi sağlamış olan iki histerektomi denemesi yayınlamıştır (Klein ve ark, 2000 ve Ng ve ark, 2002).

Bunun aksine, bupivakainin post operatif olarak sürekli veya kesik kesik bir dahili kateter

yoluyla verildiği denemelerin daha başarılı ve etkili olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Gupta ve ark (2004) 24 saat boyunca normal tuzlu sulu bir infüzyonu %0.25 levobupivakain (12.5mg/saat) infüzyonu ile karşılaştırmış ve histerektomi cerrahiden 1 ila 2 saat sonra insizyonel ağrıların ağrı ve öksürmede ağrı bakımından önemli bir azalma göstermiştir.

5 Total ketobemidon (PCA narkotik) 4 ila 24 saatlik süre boyunca önemli düzeyde azalmış ve yazarlar şu sonuca varmaktadır ki levobupivakainin intraperitoneal infüzyonu seçici abdominal histerektomiden sonra önemli opioid sparin etkilere sahiptir.

Anestetik infüzyonların açık etkililiği I-Flow's ON-Q® Painbuster gibi ambulator ağrı pompalarının yaygın kullanımına başlamaktadır. Ancak, bu sürekli infüzyon cihazları çok daha yüksek total dozda bupivakain kullanmaktadır (2.5mg/saat ve 50mg/saat arası maksimum dozlama süresi sırasıyla 5 ve 2 gün) ve tabii ki biyolojik olarak bozunabilir bir implanta göre çok daha az kullanıldığı Ağrı pompa sisteminde kullanılan yerleşik kateter enfeksiyona neden olabilir ve bir doktor veya hemşire tarafından değiştirilmelidir. Bunun aksine, burada daha sonra gösterileceği gibi, bupivakain kolajen süngeri gibi bir ilaç iletim cihazı etkili, uzun süren bir analjezi sağlamaktadır ancak bunu yaranan tek seferlik blöf infiltrasyonuna denk bir dozda gerçekleştirmektedir.

10  
15

Mevcut buluşta, bu uzun süreli analjezi, ihtiyaç duyan bir insanda veya hayvandaki bir sahada lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için bir ilaç iletim cihazının kullanımı yoluyla elde edilmektedir ve cihaz bir fibriler kolajen karışımı, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilene n az bir ilaç maddesini içermektedir ve en az bir ilaç maddesi kolajen matrisinde hemen hemen homojen olarak dağıtılmış ve en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık bir gün boyunca devam eden bir lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı süresi sağlamak için yeterli olan bir miktarda mevcuttur. Buna göre buluş, bir birinci yönde, ihtiyaç duyan bir insanda veya hayvandaki bir sahada lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için bir ilaç iletim cihazı sağlanmaktadır ve cihaz bir fibriler kolajen karışımı, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilene n az bir ilaç maddesini içermektedir ve en az bir ilaç maddesi kolajen matrisinde hemen hemen homojen olarak dağıtılmış ve en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık bir gün boyunca devam eden bir lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı süresi sağlamak için yeterli olan bir miktarda mevcuttur.

20  
25  
30

35 Hipoteze göre bupivakain kolajen süngeri gibi ilaç iletim cihazları kolajen süngerinden

kaynaklanan toksiklik veya yükseltilmiş sistemik anestetik düzeyleri (örneğin bupivakain) ile ilişkili ters etkiler olmadan hastalara post operatif ağrı yönetimi sağlayabilmektedir. Hipoteze göre bupivakain kolajen süngeri gibi bu ilaç iletim cihazları cerrahi müdahale alanında 48 veya 72 saate kadar hastalar için lokal ağrı rahatlama sağlayacak ve hastanın sistemin analjezi ve ilişkili ters etkilere yönelik talebini azaltacaktır

1 Mart 2007 tarihli ve "Innocoll announces Filing of Investigational New Drug Application for its CollaRx® BUPIVAKAIN IMPLANT for the Management of Post-Operative Pain" başlıklı bir internet yayını bupivakain içeren bir sünger içeren bir deneyin ön sonuçları açıklamaktadır

### **BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI**

Mevcut buluş bir ilaç iletim cihazı ve 1- ila 14 arası sistemlerde belirtildiği şekilde ilaç iletim cihazını kullanma yöneldir.

### **ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI**

Şekil 1, şematik olarak kolajen üretimi için bir akış diyagramını göstermektedir.

Şekil 2, bir bupivakain kolajen süngerinin opsiyonel formunda bir ilaç iletim cihazının üretimi için bir akış diyagramını şematik olarak göstermektedir.

### **BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

Burada, ihtiyaç duyan bir insanda veya hayvandaki bir sahada lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için bir ilaç iletim cihazı açılmakta olup cihaz bir fibriler kolajen karışımını, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilene n az bir ilaç maddesini içermektedir ve en az bir ilaç maddesi kolajen matrisinde hemen hemen homojen olarak dağılır ve en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık bir gün boyunca devam eden bir lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı süresi sağlamak için yeterli olan bir miktarda mevcuttur.

Burada, ihtiyaç duyan bir insanda veya hayvandaki bir sahada lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için bir yöntem açılmakta olup söz konusu yöntem, bir insan veya hayvandaki bir sahada bir fibriler kolajen karışımını içeren bir ilaç iletim cihazını uygulanması içerir ve en az bir ilaç, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve

bunların karışımlarından çeren gruptan seçilir ve en az bir ilaç maddesi kolajen matrisinde hemen hemen homojen olarak dağıtılır ve en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık bir gün boyunca devam eden bir lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj süresi sağlamak için yeterli olan bir miktarda mevcuttur.

5

Mevcut buluşun ilaç iletim cihazını sağlamak için fibriler kolajen matrise amino asit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarından çeren gruptan seçilen en az bir ilaç maddesinin verilmesi, fibriler kolajen matristen en az bir ilaç maddesinin serbest bırakılmasını geciktirmekte, böylelikle lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj süresini, ilaç iletim cihazının verilmesinden sonra en az yaklaşık bir gün geciktirmektedir.

10

“Alan” veya “cerrahi müdahale alanı” ile kastedilen, örneğin cerrahi prosedür olarak histerektomi için çabartılan rahim etrafında cerrahi prosedür amaçlı yönelik olan doku(lar) veya organ(lar)dır

15

Teori ile bağlantı kalmaksızın şurası değerlendirilmektedir ki lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajın süresi, mevcut buluşun ilaç iletim cihazına dahil edilmeden elde edilen lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj süresinin en az üç katı kadar uzamaktadır (opsiyonel olarak en az dört katı, yine opsiyonel olarak en az beş katı)

20

Opsiyonel olarak, buluşun cihazında, en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık iki gün boyu devam eden lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj süresi sağlayacak kadar yeterli miktarda mevcuttur.

25

Opsiyonel olarak, buluşun cihazında, en az bir ilaç maddesi, uygulamadan sonra en az yaklaşık üç gün boyu, yine opsiyonel olarak en az dört gün boyu devam eden lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj süresi sağlayacak kadar yeterli miktarda mevcuttur.

30

Burada, amino amit anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen bir ilaç maddesi açıklanmaktadır. Amino amit anestetiklerinin karışımları, amino ester anestetiklerinin karışımları ve amino amit anestetiklerinin ve amino ester anestetiklerinin karışımları mevcut aşılanma cihazları ve yöntemlerinin parçasını oluşturduğu şekilde değerlendirilmektedir. Buluşa göre olan ilaç maddesi anhidroz bupivakain hidroklorürdür. Buna ek olarak, mevcut buluşun opsiyonel cihazları, ilave olarak, bir veya daha fazla ilaç maddesi içerebilir ve söz konusu bir veya daha fazla ilaç maddesi amino amit

35

anestetikleri, amino ester anestetikleri ve bunların karışımı değildir. Bu ilave ilaç maddeleri, lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj sağlama konusunda etkili ilaçlardan oluşabilir.

5 Opsiyonel olarak, buluşun cihazında veya yönteminde, en az bir ilaç maddesi Bupivakain, Levobupivakain, Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Ropivakain, Artikain, Trimekain ve bunların tuzları ve pro-ilaçlarından oluşan gruptan seçilen bir amino amit anestetiktir. Yine opsiyonel olarak, açıklamanın cihazında veya yönteminde, en az bir ilaç maddesi bupivakain ve bunun tuzları ve pro-ilaçlarından seçilen bir amino amit anestetiktir. Yine opsiyonel olarak, açıklamanın cihazında ve yönteminde, en az bir ilaç maddesi, Levobupivakain, Lidokain, Mepivakain, 10 Prilokain, Ropivakain, Artikain, Trimekain ve bunların tuzları ve pro-ilaçları içeren gruptan seçilen bir amino amit anestetiktir. Buluşa göre olan ilaç maddesi anhidroz bupivakain hidroklorürdür.

Opsiyonel olarak buluşun cihazında, fibrillar kolajen matrisi bir Tip I kolajen matrisidir.

15

Opsiyonel olarak, buluşun cihazında, fibrillar kolajen matrisi bir Tip I kolajen matrisidir ve en az bir ilaç maddesi anhidroz bupivakain hidroklorürdür. Opsiyonel olarak ayrıca ilaç iletim cihazı birden fazla kolajen süngerini içermektedir ve her bir kolajen süngeri yaklaşık 3.6 ila yaklaşık 8.0mg/cm<sup>3</sup> tip I kolajen ve yaklaşık 2.0 ila yaklaşık 6.0mg/cm<sup>3</sup> bupivakain hidroklorür 20 içermektedir. Yine opsiyonel olarak ilaç iletim cihazı birden fazla kolajen süngerini içermektedir ve her bir kolajen süngeri yaklaşık 5.6mg/cm<sup>3</sup> tip I kolajen ve yaklaşık 4.0mg/cm<sup>3</sup> bupivakain hidroklorür içermektedir.

Opsiyonel olarak, açıklamanın yönteminde, yöntem laparotomiden sonra bir insanda lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj sağlamaktır 25

Opsiyonel olarak, açıklamanın yönteminde, yöntem benign abdominal ve boğaz cerrahi prosedürleri gibi ortopedik, abdominal, jinekolojik ve boğaz cerrahi prosedürlerini takiben bir insanda lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokaj sağlamaktadır Opsiyonel olarak, 30 benign abdominal veya boğaz cerrahisi prosedürleri, abdominal histerektomiler, miyemektomi ve adneksal cerrahi gibi benign jinekolojik prosedürleri içermektedir.

Opsiyonel olarak, açıklamanın yönteminde, ihtiyaç duyan insan veya hayvandaki saha bir cerrahi müdahale alanı, örneğin bir abdominal veya boğaz kavitesi gibi bir vücut kavitesi 35 içindeki bir cerrahi müdahale alanını içermektedir. Yine opsiyonel olarak, mevcut buluşun

yönteminde, mevcut buluşun bazı ilaç iletim cihazları cerrahi müdahale alanına bitişik bir veya daha fazla doku parçalanmasına yerleştirilir ve bu sayı ihtiyaç duyan insan veya hayvanda etkili lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlayacak şekilde olur.

5 Opsiyonel olarak, açılmamanın yönteminde, ilaç iletim cihazı birden fazla kolajen süngeri içermektedir ve burada bir sünger cerrahi müdahale alanına bitişik alanlar arasında bölünmüştür ve bir sünger vücut boşluğunun duvarındaki insizyon içine bölünerek yerleştirilmiştir – örneğin peritoneum – ve bir sünger bölünmüş ve insizyon etrafındaki deri ve kılıf arasında yerleştirilmiştir.

10

Ayrıca opsiyonel olarak, açılmamanın yönteminde, ilaç iletim cihazı birden fazla kolajen süngeri içermektedir ve en az bir sünger cerrahi alana bitişik olarak, opsiyonel olarak doku tahribat sahası veya sahaları bitişik olarak yerleştirilmiştir; en az bir sünger gövde boşluğunun duvarında, örneğin peritoneumda (karın boşluğu duvarı) insizyon içinden yerleştirilir; ve en az bir sünger kılıf ve insizyon etrafındaki deri arasında yerleştirilir.

15

Yine opsiyonel olarak, açılmamanın yönteminde, ilaç iletim cihazı birden fazla kolajen süngeri içermektedir ve burada en az bir sünger bir veya daha fazla cerrahi müdahale alanı, deri, subkütan doku, bağ dokusu, kas ve/veya parietal peritoneum gibi doku tahrip sahası veya sahaları bitişikliğine yerleştirilir.

20

Opsiyonel olarak, toplam implante edilen doz, uygulanan süngerlerin sayısına ve büyüklüğüne ve implante edilen süngerlerin lokasyonuna göre kontrol edilir. Dozlama, bir cerrahi doku tahribinin farklı alanları üzerine ve etrafında bir veya daha fazla sünger implante ettiği ilkesine dayanmaktadır. Örneğin, abdominal veya gastroentestinal (GI) cerrahi durumunda, süngerler deri insizyonunun altına ve peritoneal insizyon içinden yerleştirilecektir. Gerekli olan süngerlerin sayısı ve büyüklüğü (ve buna bağlı olarak ilacın toplam dozu) cerrahi prosedürlerin türüne ve insizyon büyüklüğü gibi değişkenlere bağlı olacaktır. Rutin cerrahi prosedürlerin büyük çoğunluğunda, toplam 500 cm<sup>2</sup>'ye kadar toplam yüzey alanına sahip olan süngerler (ve 0.5 cm'lik bir derinlik veya kalınlığa sahip olan), örneğin 125 cm<sup>2</sup>'ye kadar toplam yüzey alanına sahip olan süngerler) ve 0.5 cm'lik bir derinlik veya kalınlığa sahip olan tahrip olan doku alanlarına etkili lokal analjezi, lokal anestezi veya sinir blokajı sağlamak için yeterli olacaktır.

30

35 Opsiyonel olarak, mevcut buluşun yönteminde kullanılan doz, implante edilen süngerlerin

sayısı ve büyüklüğünü değiştirmek suretiyle doku tahribi boyutuna göre bir özel cerrahi prosedüre göre özel olarak ayarlanabilir.

5 Opsiyonel olarak, mevcut buluşun yönteminde kullanılan doz, implante edilen süngerlerin lokasyonunu değiştirmek suretiyle doku tahribi boyutuna göre bir özel cerrahi prosedüre göre özel olarak ayarlanabilir. Ayrıca opsiyonel olarak, mevcut buluşun yönteminde kullanılan doz, örneğin süngerleri doku tahribini kapatacak şekilde, örneğin cerrahi alanla bitişik doku tahrip sahalarıyla bitişik, gövde boşluğunun duvarında, örneğin peritoneumda ve/veya insizyon etrafındaki deri ve kılıf arasında duvardaki insizyona bitişik olarak yerleştirmek 10 suretiyle doku tahrip sahalarıyla göre bir özel cerrahi prosedüre göre uygun olarak düzenlenebilir.

Farklı abdominal cerrahi için önerilen bupivakain dozlama rejimleri şu şekildedir:

- 15 - Herniografi: 50 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanla ve 0.5 cm'lik bir derinlik veya kalınlığa sahip süngerler (100 mg bupivakain hidroklorür).
- Histerektomi: 75 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanla ve 0.5 cm'lik bir derinlik veya kalınlığa sahip süngerler (150 mg bupivakain hidroklorür).
- GI cerrahisi: 75 cm<sup>2</sup> veya 100 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanla ve 0.5 cm'lik bir derinlik veya 20 kalınlığa sahip süngerler (150 mg veya 200 mg bupivakain hidroklorür).

Önerilen maksimum 4 süngerlik doz (0.5 cm kalınlıkla her biri 5 x 5 cm) 200 mg'lık bir toplam bupivakain hidroklorür dozuna karşılık gelmektedir. USP Bupivakain Enjeksiyonu için paket ekine göre, bu marjinal olarak 175 mg'lık standart bolus dozunu aşmaktadır ancak önerilen 25 günlük 400 mg'lık doz limiti dahilindedir. Tabii ki şurası takdir edilecektir ki implante edilen süngerlerin sayısı ve büyüklüğü (ve buna bağlı olarak ilaç dozu) söz konusu ilaç veya ilaçlar için önerilen günlük doz limitine göre değişebilir.

## İlaç Maddesi

30 Uygun ilaç maddeleri amino amit anestetiklerini ve amino ester anestetiklerini ve bunların tuzları, hidratları ve pro ilaçları içermektedir. Bu ilaç maddeleri Bupivakain, Levobupivakain, Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Ropivakain, Artikain, Trimekain ve bunların tuzları ve pro ilaçların amino esterleri örneğin Benzokain, Kloroprokain, Kokain, Prokain, 35 Tetrakain ve bunların tuzları ve pro ilaçları içermektedir. Bupivakain ve bunların tuzları ve

pro ilaçlar bir opsiyonel ilaç maddesidir. Amino asitlerin karışım ve amino esterlerin karışım değerlendirilmektedir. Amino amitler ve amino esterlerin karışım da değerlendirilmektedir. Buluşa göre olan ilaç maddesi anhidroz bupivakain hidroklorürdür.

- 5 Bupivakain Hidroklorür (HCl) güçlü bir anestetiktir ve orta ila uzun arası anestezi üretebilir. Diğer kullanılabilir amino amit anestetikleri ile karşılaştırıldığında zaman, göreceli olarak daha uzun etki süresi ve motor blok değil sensör blok üzerindeki etkisi, post operatif ağrı için daha uzun anesteziye izin vermektedir. Bupivakain HCl bir kaç gün boyunca etkili sensor blok ve analjezi sağlayabilir. Bupivakain HCl orta ila uzun arası lokal anestezi için ve buna bağlı olarak
- 10 orta ila akut arası ağrı tedavisi için endikedir.

Bupivakain ile ilişkili toksiklik yüksek sistemik düzeylere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve dil uyuşukluğu, baş dönmeğe, uyuşukluk ve karıncalanmalara ve arkasından konvülsiyonlar ve kardiyovasküler bozukluklar ile karakterize olmaktadır

15

Bupivakainin farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri iyi anlaşılmıştır. Bupivakain plazma proteinine yaklaşık %95 bağlanır. Rapor edilen yarı ömürler yetişkinlerde yaklaşık 1.5 ila 5.5 saat arası ve yeni doğanlarda yaklaşık 8 saattir. Bu karaciğerde metabolize edilmekte ve temel olarak sadece %5 ila 6 arası değişmemiş ilaçla metabolit olarak idrarda salgılanmıştır.

20 Bupivakain küçük miktarlarda anne sütüne dağılmış durumdadır. Bu plasentayı geçmektedir ancak fetal konsantrasyonları maternal konsantrasyonlara oran göreceli olarak düşüktür. Bupivakain serebrospinal sıvıya (CSF) dağılmaktadır

25

Bupivakain plazma konsantrasyonları için toksik eşitini 2 ila 4 mikro gram/mL aralığında olacağı değerlendirilmektedir ve ABD’de anhidroz bupivakain hidroklorür için maksimum tek önerilen doz 175 mg’dır. Klinik ortamlardaki bupivakain düzeylerinin ölçümünün bu güvenlik parametreleri dahilinde dozlama ve sistemik düzeyleri göstermesi gerekmektedir. Böylelikle, bupivakainin uygulanması önerildiği zaman, ister tek ister birden fazla kolajen süngerinde olsun, anhidroz bupivakain hidroklorür için toplam dozun yaklaşık 250 mg’dan daha fazla,

30 opsiyonel olarak yaklaşık 200 mg’dan daha fazla olmaması önerilmektedir.

## Kolajen

35

Farklı kaynaklardan gelen fibriler kolajen, ticari olarak bulunabilen fibriler kolajen, örneğin Avustralya Devro Biomedical Collagen’den alınan biyomedikal kolajen dahil olacak şekilde

kullanılabilir. Halihazırda beş bilinen türde fibriler kolajen bulunur: Tip I, II, III, V ve XI. Alternatif olarak, kolajen atlar, inekler, koyunlar ve domuzlar dahil olmak üzere farklı hayvanların tendonları veya derilerinden özütlenir. Buraya atılarak bulunarak içeriğin tümünün dahil edildiği farklı türdeki kolajenlere ilişkin ilave ayrıntılar için teknikte uzman olan okuyucu Geise ve ark (Advanced Drug Delivery Reviews 55 (2003),1531-1546) yayınlarına bakabilir. Mevcut buluş sahipleri, bupivakain kolajen süngerlerinin imalatı için bir bovin türevli kolajen Tip I kullanılmaktadır. Ekinden türetilen kolajen Tip I mevcut buluşta kullanılmak için uygundur ve domuzlar ve koyunlardan alınan tip I kolajen gibi fibriler kolajen de bu şekildedir. Tip I kolajeni hayvan tendonları ve diğer kaynaklardan alınan bir bağ dokusudur; bu durumda kolajen bovin tendonlarından türetilir. Tip I kolajen üç yaklaşık 1,050 amino asit uzunluğunda polipeptit zinciri, iki alfa 1 zinciri ve bir alfa-2 zincirinden oluşmaktadır. Bunlar, bir ortak eksen etrafında bir sağ helezon (üçlü helezon olarak bilinir) oluşturacak şekilde sarımsak Çubuk biçimli molekül 2900 Angstrom'luk bir uzunluğa, 14 Angstrom'luk bir çapa ve yaklaşık 300,000 Dalton'luk bir moleküler ağırlığa sahiptir.

15

## **İmalat Yöntemi**

Aşağıdaki genel imalat yöntemi, bovin tendonlarından üretilen tip I kolajeni ifade etmektedir. Ancak, bu buluşun öğretisinin kapsamından ayrılmadan, bu metodoloji yerine tip I veya III kolajen alternatif kaynakları gibi alternatif fibriler kolajen kaynağı kullanılabilir.

20

Aşağıdaki genel imalat yöntemi ilaç maddesi olarak bupivakaini ifade etmektedir. Şurası takdir edilecektir ki alternatif ilaç maddeleri, veya ilave ilaç maddeleri (yani bupivakaine ilave olarak) bu buluşun öğretilerinin kapsamından ayrılmadan tek başına bupivakain yerine kullanılabilir.

25

## **Kolajen**

Bovine Tendonlardan Tip I Kolajen Üretimi: Kolajen bovine tendonundan alınır. İmalat prosesi sırasında bovine tendonların sodyum hidroksit (NaOH) ile işleme sokularak malzeme temizlenir ve yağ içeriği giderilir ve arkasından HCl ile nötrleştirme gerçekleştirilir. Bu adımın arkasından %0.9 sodyum klorit (NaCl) solüsyonu ile işlem gerçekleştirilerek kolajenin düşük moleküler ağırlıktaki çözülebilir bileşenler temizlenir. Hidrojen peroksit solüsyonu ile bir işlem tendonların beyazlatılmasını sağlamaktadır.

35

Kolajen malzemenin partikül büyüklüğün azaltılmasından sonra pepsin kullanılarak fermentatif parçalanma gerçekleştirilir. Pepsin ile işlem kullanılarak kirletici serum proteini bileşenleri, temel olarak bovin serum albüminin derecesi düşürülerek kolajen molekülünün helezonik olmayan kısımlarının ayrılmasını sağlar (telopeptitler). Filtrasyon işleminden sonra, kolajenin çökmesi, pH'nin manipülasyonu aracılığıyla gerçekleştirilir (asidik pH'tan nötr pH'a). Fibriler Tip I kolajen malzemesi son olarak solüsyondan çökeltilir, damlatılması su ile yeniden yıkanarak kalıntı pepsin temizlenir ve daha sonra santrifügasyon ile konsantre edilir. Üretim prosesi Şekil 1'de özetlenmektedir.

## 10 Bupivakain Kolajen Süngeri – İmalat Yöntemi

Şekil 2 bupivakain kolajen süngerinin üretimini temsil eden bir akış şemasıdır. Teknik uzmanlığa sahip olan okuyucu diğer ilaç maddelerinin bupivakain yerine veya buna ilave olarak kullanılabileceğini takdir edecektir.

15

## Bileşik Hazırlama Prosesi ve Ekipman

Şekil 1'de belirtildiği şekilde hazırlanan fibriler Tip I kolajen malzemesi paslanmaz çelik (SS) kaptan önce 42°C'nin altında suda (42°C'nin altında) ilave edilir. Yüksek parçalamalı homojenizör kullanmak suretiyle kolajen kabarması ve daha sonra dağılım formasyonu sağlanır. Kullanılan homojenizör döner homojenizör başlığından kolajen malzemeyi çekerek ve bunu yakındaki sabit statör başlığına doğru zorlayarak yüksek parçalama güçleri üretecek şekilde tasarlanmış bir rotor – stator başlığına sahiptir. Dispersiyonun hazırlanmasını başlangıcında lifli kolajen kütlesini ayırmak için gerekli yüksek parçalama güçlerini kolaylaştıran bu tasarımdır.

25

Kolajen dispersiyon oluşumunun tamamlanmasından sonra, dispersiyon nihai bileşik hazırlama için bir kapalı ceketli kaba transfer edilir. Ceket sıcaklığı 36 ila 38°C'de tutulur.

30

Her bir maddenin (örneğin bupivakain HCl) ham maddesi oda sıcaklığında bir kısımda öncelikle çözündürülür ve daha sonra düşük parçalamalı karışım altında ceketli SS kabına dahil edilerek ilaç yüklü kolajen dispersiyonunda homojenlik elde edilir. Kolajen / bupivakain dispersiyonu serbest şekilde akan opak beyaz ile grimsi beyaz renktedir.

35

Dispersiyon daha sonra dondurularak kurutulur ve bir yapılandırılmada nihai liyofilize 5cm x

5cm üründe 5.6 mg/cm<sup>2</sup> kolajen ve 4.0 mg/cm<sup>3</sup> bupivakain içeren bir sünger elde edilir. Bir yapılandırılmada 5.6mg/cm<sup>3</sup> of kolajen ve 4.0mg/cm<sup>3</sup> bupivakain HCl içeren 10cm x 10cm sünger içerecek şekilde diğer ürün boyutlarında imal edilebilir.

## 5 Doldurma /Parçalama Prosesi ve Ekipmanlar

Kolajen/ilaç dispersiyonu dondurma ile kurutma için uygun boyuta sahip liyofilizasyon kalıplarına veya blister tepsilerine doldurulur ve doldurma işlemi bir pozitif yer değiştirme pompası kullanılarak gerçekleştirilir. Pompada valf bulunmamaktadır seramik pistonlara sahiptir ve pozitif yer değiştirme ilkesi üzerinde çalışmaktadır

Tepsi dolununun tamamlanmasında üzerinde doldurulan kalıplar veya blister tepsileri liyofilizöre yerleştirilir. Termokupleler ürüne ve rafların üzerine yerleştirilir ve proses sıcaklıklarında ve iletkenlik üzerinde proses için geri bildirim sağlamak üzere bir iletkenlik probu da kullanılır

15 Bupivakain kolajen süngeri için kullanılan liyoofilizasyon prosesi, 3.5 saat boyunca – 38°C'lik bir sıcaklıkta dondurma ve arkasından 14.5 saat boyunca 30°C'lik bir sıcaklıkta kurutmayı içermektedir.

## Etilen Oksit (EtO) Sterilizasyon Prosesi

20 Liyofilize sünger uygun paketleme malzemesine paketlenir ki bu, polietilen/LDPE laminat veya alüminyum folyodan oluşan bir dizi cep içinde düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) saşesi veya bir yalıtımlı polietilen blisterden oluşabilir. Ürün daha sonra terminal sterilizasyona tabi tutulur ki bu, gaz aracılığıyla etilen oksit sterilizasyonu veya radyasyon (gama veya elektron demeti) olabilir. Tercih edilen yapılandırılmada, etilen oksit gazıyla sterilizasyon seçilmiştir.

Etilen oksit (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) işletme sıcaklığında bir gazdır ve bir güçlü alkilatlı ajan gibi etkisi aracılığıyla sterilize etmektedir. Doğru koşullar altında, nükleik asit kompleksleri, işlevsel proteinler ve enzimler gibi organizmaların hücresel bileşenleri etilen oksit ile reaksiyona girerek alkil grupların ilavesine neden olacaktır Alkilasyonun bir sonucu olarak hücre çoğaltımları önlenir ve hücre ölümü devam eder. Hedef ürün içinde bu etkiye ulaşmak için spesifik işleme koşulları ve parametreler karşılanmalıdır ki buna, sterilizasyonun odada etilen oksidin kabul edilebilir konsantrasyonu ve organizma içinde asgari bir su faaliyet düzeyi dahildir. Proses esas olarak bir kimyasal reaksiyondur ve bu nedenle sıcaklıktan bağımsızdır

35 reaksiyon oranı sıcaklıkla artmaktadır Optimum sıcaklık 30 ve 40°C aralığı dahilindedir. Bu

özellikle etilen oksit sterilizasyon prosesinin kilit özelliklerini tanımlamaktadır

5 Proses süngerlerde mevcut olan su içeriğine bağlıdır ve sterilizasyondan önce atmosferik nemlilikle ürünün dengelenmesi ile tutarlı bir nem içeriği erimi elde edilir. Bir optimum su içeriği %9'dan düşük değildir. Ürün paslanmaz çelik tel ağ sepetlere yüklenir ve tanımlı bir yükleme yapılı kullanılarak paslanmaz çelik sterilizör odasına yerleştirilir. Sterilizasyon odası daha sonra tahliye edilerek hava temizlenir ve etilen oksit, gerekli konsantrasyon elde edilene kadar eklenir.

10 Ürün belli bir süre için bu koşullar altında tutulur ve önceden belirlenen bekleme süresinin tamamlanmasından önce, odadan gelen etilen oksit, katalitik konvertörler ile atmosfere verilir. Bu birimler, etilenin karbon dioksit ve suya yüksek verimlilikle katalitik dönüştürülmesini sağlamaktadır. Sterilizasyon odası ve içeriği daha sonra tekrarlı bir şekilde hava ile temizlenerek odadan kalan etilen oksit temizlenir. Sterilizasyon sonrası temizlemenin  
15 tamamlanmasından sonra, ürün daha uzun süreli bir havalandırma için bir tutma alanına transfer edilir. Prosesin bu evresi, düşük düzeyli kalıntı etilen oksidin ürün ve paketlenmeden ilave olarak temizlenmesine hizmet etmektedir. Etilen oksit türevi kalıntılar için limitlere ulaşılana kadar ürün oda sıcaklığında tutulur.

## 20 **Alternatif Sterilizasyon Prosesi ve Ekipmanları**

Gama ve elektron ışını içeren radyasyon sterilizasyonu yukarıda belirtilmiş olan EtO sterilizasyon prosesi yerine kullanılabilir.

25 Bu genel imalat yöntemi altında imal edilen bupivakain kolajen süngeri, amit lokal anestetik bupivakain HCl içeren bir Tip I kolajen matrisinden oluşan bir ilaç aktarım sistemidir. Bupivakainin salınım esas olarak, bir asal aktarım sistemi olarak hareket eden kolajen süngeri ile gözenekli matrisden çözündürme ve difüzyon ile gerçekleştirilir.

## 30 **Histerektomiler**

Histerektomi Birleşik Devletlerde (ABD) kadınlar arasındaki ikinci en yaygın cerrahidir. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezine göre, 2004 yılında ABD'de 617,000 histerektomi gerçekleştirilmiştir. Histerektomi endikasyonları arasında iyi huylu tümörler, örneğin fibroidler, ağrı, ağrı, ağrı ve kronik pelvik ağrı yer almaktadır. Histerektomi gerçekleştirmek

için en yaygın yöntem, abdominal duvar içinden bir insizyon yoluyla ancak yaklaşık %20'si vajinal olarak gerçekleştirilmektedir. Laparoskopik destekli vajinal historektomi güvenceli olduğu zaman gerçekleştirilir.

## 5 Histerektomiler gibi Cerrahiden Sonra Ağrı Kontrolü

Etkili ameliyat sonrası ağrı yönetimi, cerrahi deneklerin operasyondan sonra sorunsuz ve başarılı bir şekilde iyileşmelerini sağlama bakımından önemlidir. Abdominal histerektomiden sonra ağrı çok işlevli olabilir. İnsizyon ağrıları (visera) yapılarından gelen ağrı özellikle dinamik ağrı örneğin gerilme, öksürme veya hareket sırasında ağrı çok ciddi olabilir. Bir çalışmada, yazarlar visceral ağrı histerektomiden sonraki ilk 48 saat boyunca geçerli olduğunu bulmuştur (Leung, 2000).

Morfin genellikle post operatif ağrı kontrol etmek için hasta kontrollü anajezik (PCA) pompalarıyla kullanılır ancak gerekli olan fazla miktarlar yorgunluğa, bulantıya ve kusmaya ve uyuşukluk nedeniyle hareketsizliğe neden olabilir. Denekler genellikle en az 24 saat boyunca PCA'ya gereksinim duyar ve bundan sonra oral analjezik ilaç alırlar. İlk 24 saat boyunca ortalama post operatif narkotik tüketim 35 ila 62 mg (Gupta, 2004) arasında değişmektedir ve abdominal histerektomide sonra yarı yarıya yüzeysel katmanlarda bupivakain infiltrasyonu kullanılarak ortalama post operatif morfin tüketimi 54mg (Klein ve ark, 2000) ve 44mg (Ng ve ark, 2002)'dir.

## Kolajen Ürünleri

Çözülmeyen ve çözülebilir kolajenin özellikleri, kalp kapakçıklarından dermal implantlara kadar bir çok farklı tıbbi uygulamada kullanılmaya neden olmuştur. Çözülebilir kolajen, mekanik özellikler ve biyo uyumluluk sağlayan biyolojik olarak bozulabilir veya biyolojik olarak bozulmayan malzemeler üretmek için kullanılabilir.

Çözülebilir kolajen yüz estetiğinde kullanılmaları gibi intradermal enjeksiyonu ile aktarılacak yarık kalıplaşmayan implantlar üretmek için çapraz bağlanabilir. Bunlar ilk olarak ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1980'de onaylanmıştır.

Mevcut kolajen karışımı opsiyonel olarak bovin aşil tendonundan türetilen bir fibriler (Tip I veya Tip HI) kolajen matrisine dayalı bir lokalize ilaç aktarım sistemi olabilir. Ürünler bir

liyofilize sünger olarak imal edilir.

5 Buluşun yapılandırılmaları şimdi yukarıda belirtilmiş olan Genel İmalat Yöntemine referansla gösterilecek olup bu daha sonra burada açıklanan Klinik Çalışmaya referansla örneklendirilecektir.

10 Buluşun spesifik yapılandırılmaları şimdi aşağıdaki genel imalat yöntemleri ve örneklerle referansla gösterilecektir. Şurası anlaşılmalıdır ki bu örnekler sadece buluşun örneği olarak açıklanmıştır ve mevcut buluşun kapsamındaki herhangi bir şekilde sınırlanacak şekilde alınmamalıdır.

## REFERANS ÖRNEĞİ 1:

### Klinik Çalışma

15 Ağrının etkili bir şekilde giderilmesi, cerrahi gören hastaların tedavi edilmesinde son derece önemlidir. Bu insani nedenlere bağlı olarak sağlanmalıdır ancak ağrı gideriminin önemli fizyolojik faydası olduğu yönünde de artırımlar bulunmaktadır. Etkili ağrı giderimi sadece hastaneden erken taburcu olma ile daha sorunsuz post operatif süreç anlamına gelmemekte, aynı zamanda kronik ağrı sendromlarının başlangıcını da azaltılmasını ifade etmektedir. Anestetiklerin doğrudan cerrahi müdahale alanına topikal veya lokal olarak uygulanması yüksek lokal anestetik konsantrasyonları üretme avantajına sahip olup aynı zamanda potansiyel olarak toksik sistemik konsantrasyonları en aza indirmektedir.

25 Bupivakain kolajen süngeri yüksek düzeyde yumuşayabilirdir ve doğrudan, uygulanabilir, sürülebilir veya katlanabilir ve cerraha kapatması amaçlanan yaralarda uygulama bakımından daha fazla esneklik sağlar.

30 Hastalar 5cm x 5cm (x 0.5cm kalınlığında) üç sünger almaktadır bir sünger cerrahi müdahale alanına bitişik alanlar arasında bölünmüştür (bu durumda artırımları olan rahimin lokasyonuna bitişik olarak) bir sünger bölünerek vücut boşluğunun duvarındaki insizyon içine yerleştirilmiştir (bu durumda peritoneum) ve son sünger bölünmüş ve kılıf ve insizyon etrafındaki deri arasında yerleştirilmiştir. Her bir sünger 50 mg bupivakain hidroklorür içermiştir ve bu hasta başına 150 mg'lık bir toplam doz vermektedir.

35

Bu histerektomide ağrı kontrolü için histerektomiye takiben hastalarda bir bupivakain kolajen sünger formunda ilaç iletim cihazları araştırılmak için bir tek dozlu, açık etiketli prospektif klinik çalışmadır. Hastalar, rahim adenokarsinomu, servikal kanser, leiomyosarkoma mevcudiyetinde veya bu kanserlerin olduğundan şüphelenilen durumlarda bir histerektomi alacak şekilde düzenlenmiştir. Kaydolan hastalar, yara kapanmasından önce yarada spesifik katmanlarda implante edilen üç 5cm x 5cm x 0.5cm bupivakain kolajeni almıştır. Her bir bupivakain kolajen sünger 4 mg/cm<sup>3</sup> bupivakain ile emprenye edilmiştir.

## HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

10

### Dahil Etme

18 ila 60 yaş arası

60 ila 95 Kg ağırlığında

15 Protokolde belirtilmiş olan ağrı kesme rejimine uyabilen ve uymak isteyenler

### Hariç Tutma

Amit lokal anestetikler, NSAID'ler, opioidler ve bovin kolajene bilinen hipersensitivite

20 Kardiyak aritmiler veya AV kondüksiyon bozuklukları

Diğer amit lokal anestetiklerin eş zamanlı kullanımı

Anti aritmiklerin, örneğin amiodaronun eş zamanlı kullanımı

Propanalolun Eş Zamanlı kullanımı

Spinal blokaj

25 Güçlü / orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri ve endüsrlerinin, örneğin makrolit antibiyotikleri, grefurt suyunun vs. eş zamanlı kullanımı

Geçmiş son 6 ayda önemli cerrahi

Hepatik bozulma

Klinik olarak önemli stabil olmayan kardiyak, nörolojik, immünolojik, renal veya hematolojik

30 hastalığı veya Araştırmacının görüşüne göre çalışmanın gidişatına müdahale edecek diğer bir durum

Geçmiş 6 ayda bir Araştırma Ürünü kullanarak bir klinik çalışmaya katılmı, Geçmiş 4 hafta içinde herhangi bir noktada hemodinamik olarak stabil olmama durumu

Geçmiş 3 ay içinde kan nakli zorunluluğu

35 10 g/dL altında hemoglobin

## HEDEFLER

### Hedefler

5

- Histerektomi yaralarında bupivakain kolajen süngerinin potansiyel analjezik etkisini araştırmak için
- Post operatif analjezi rejiminin bir parçası olarak bupivakain kolajen süngeri kullanılarak morfin yedekleme etkisini araştırmak.

10

- Ağrı yoğunluğunun sayısal derecelendirme ölçeklerindeki eğilimleri değerlendirmek.

Çalışma şunları içermektedir:

15

- Görsel analog ağrı derecelendirme ölçeği (VAS)
- Morfin yedekleme etkisi

## ÇALIŞMA SÜRESİ

20

Tarama değerlendirmeleri (bilgilendirilmiş onam, medikal geçmiş, yaşam şartları, 12 uçlu elektrokardiyogram, klinik biyokimya ve hematoloji, ürin analiz ve demografik) bupivakain kolajen süngerinin verilmesinden 1 ve 14 gün arasında gerçekleşmiştir. Referans hattı (0 saat) prosedürleri çalışma sayısını, referans hattı ağrı puanlaması ve süngerin implantasyonunun tahsisini içermiştir. Takip prosedürleri implantasyondan 96 saatten fazla bir sürede gerçekleşmiştir. İmplantasyondan 8 gün sonra bir takip çağrısı gerçekleştirilmiştir.

25

## METODOLOJİ

### Güvenlik Analizi

30

30 dakika, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 & 96 saatte sistemik bupivakain toksikliği işaretleri için yaşamsal işaretler ve klinik değerlendirmeler tekrarlanmıştır. Hastanın herhangi bir olumsuz etki veya yara ile ilişkili herhangi bir sorun yaşamayı yaşamadığını kontrol etmek için cerrahiden 8 gün sonra bir takip gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme 18'e kadar taramadan Eş Zamanlı medikasyon (morfin ve diğer ağrı medikasyonları dahil) alınmıştır.

35

**TABLO 1: Güvenlik Kan ve Ürinaliz Testleri**

Hematoloji	Kan Kimyası	Ürinaliz
Haematokrit	Sodyum	Total bilirubin
Hemoglobin	Klorür	Doğrudan bilirubin
RBC	Magnezyum	ALT (SGPT)
Platelet	Potasyum	AST (SGOT)
Diferansiyalli WBC	Kalsiyum	Ferritin
PT	Bikarbonat	Transferritin
PTT	Glikoz	GGT
	Fosfor	Demir
	Ürik Asit	C-rekreatif protein
	Kreatinin	Toplam Kolesterol
	Kan Üre Nitrojeni (BUN)	Trigliseritler

### Etkililik Değerlendirmeleri

- 5 Bir görsel analog skor (VAS) kullanılarak ağrı puanlaması kullanılarak hastanın ağrı deneyimi 1, 1.5, 2, 3, 6, 9, 12, 18\*, 24, 36, 48, 72 & 96 saat zaman noktalarında değerlendirilmiştir. Cerrahiden sonra, hastalara PCA pompası aracılığıyla PRN (gerektiğinde per re nata) sağlanmıştır. Morfin için hasta talebi kaydedilmiştir. \*18 saatte ağrı değerlendirmesi opsiyoneldir ve uyku bozulmamıştır.

10

### Kısaltma Listesi

AE Ters Etkiler

$AUC_{last}$  Sifondan t zamanına kadar plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi altındaki alan (son kantifiye edilebilir plazma konsantrasyonu zamanı)

15

$AUC_{inf}$  sifondan zamandan sonsuzluğa plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi altındaki alan.

$C_{max}$  Maksimum plazma konsantrasyonu

LOQ Kantifikasyon limiti

PCA Hasta Kontrollü Analjezi

20

PRN *per re nata* (gerektiğinde)

$t_{lag}$  Gecikme zamanı

$t_{max}$  Maksimum plazma konsantrasyonu zamanı

$t_{1/2}$  Terminal yarı-ömrü

$\lambda_2$  Terminal faz oran sabiti

25

VAS Görsel Analog Ölçeği

## Ağrı Kontrol Medikasyonu (Bupivakain – Kolajen Süngerine Tamamlayıcı)

Başlangıçta hastalara 50 ila 75µg fentanil verilmiştir. Kateterizasyondan sonra ve cerrahinin başlamasından önce, rektal olarak 100 mg diklofenak verilmiştir. İntra operatif olarak morfin intravenöz şekilde yeterli düzeyde analjezi sağlayacak şekilde verilmiştir. Post operatif olarak, hastalar altısaate bir 1 g parasetamol, her 8 saatte bir 50 mg diklofenak herhangi bir 24 saatte maksimum 3 doz olacak şekilde ve bir hasta kontrollü analjezi pompası kullanılarak bir morfin PRN (gerektiği kadar per re nata) almıştır.

### 10 Eş Zamanlı Terapi

#### İzin verilen Eş Zamanlı Terapiler

Post operatif olarak alınan analjezi miktarındaki uyumluluğu sağlamak için, tüm hastalar 6 saatlik aralıklarla 1000 mg parasetamol ve 8 saatlik aralıklarda 50 mg diklofenak ve bir PCA pompası kullanılarak morfin PRN almıştır.

#### Yasaklanan Eş Zamanlı Terapiler

20 Tüm analjezikler çalışmanın başlamasından 24 saat önce durdurulmuştur. Buna ek olarak, bupivakain kolajen süngerinin implantasyonu ile eş zamanlı olarak aşağıdaki terapiler (Tablo 2) verilmiştir.

**TABLO 2:** Yasaklanan Eş Zamanlı Terapiler

CYP3A4 Yolunun Güçlü ve Orta İnhibitörler	CYP3A4 Yolunun Başlatıcılar
Greyfurt suyu	troglitazon
Metadon	fenitoin
Itrakonazol	rifampisin
Ketokonazol	karbamazepin
Flukonazol	fenobarbal
Klaritromisin	St. John's Wort (hiperisin)
Eritromisin	
Nefazodon	
Fluoksetin	

Ritonavir	
Indinavir	
Nelfinavir	
Amprenavir	
Sakuinavir	

## SONUÇLAR

### Güvenlik Analizi

5

Klinik Çalışmalardan Elde Edilen Mevcut Güvenlik Verileri

Pt No	AE Açıklaması	Nedensellik	Ciddiyet	Tedavi	Sonuç
001	İdrar enfeksiyonu	Olası Değil	Orta	Antibiyotik yok	8 günde iyileşti
001	Bulantı 27-01	Olası Değil	Orta	Odensatron & siklizin	8 günde iyileşti
001	Görsel Bozukluklar	Muhtemel	Orta	Yok	8 günde iyileşti
001	Yükselmiş beyaz hücre sayımı	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
001	Yükselmiş nötrofil sayımı	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
002	27 -01'de bulantı	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
002	2 doz öncesi olay: İdrarda kan, yüksek ALT	-	-	-	-
002	Anemi	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
002	Yüksek ALT	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti
003	1. birkaç saatte Artan BP Hasta için normal olarak değerlendirilir ve önemli değil	Beklenmiyor	Orta	Yok	2 günde iyileşti
003	Yükseltilmiş C-reaktif protein	Beklenmiyor	Orta	Yok	İyileşti
004	11 ila 8 arasında anemi HB	Beklenmiyor	Orta	2 ünite kan nakli	Hb 10
004	İdrar enfeksiyonu	Beklenmiyor	Orta	Augmentin 625 TDS 5Gün	İyileşti
004	İdrarda kan	Beklenmiyor	Orta	yok	İyileşmedi
004	Yükseltilmiş C-reaktif protein	Beklenmiyor	Orta	Yok	İyileşti
005	Karın etrafında morarma	Muhtemel	Orta	Yok	İyileşmedi
005	HİT	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
005	Yükseltilmiş C-reaktif protein	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşmedi
006	Kızamıkçık ve göğüs kaşıntısı - ürtiker	Bilinmiyor	Orta	Eş Zamanlı medikasyon gerekli	İyileşti
006	Anemi	Bilinmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
007	Yükselmiş Fosfat	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti
007	Yüzde, boyunda, sağ kolda, ayakta kaşıntılı deri - prurit	Beklenmiyor	Orta	Eş Zamanlı medikasyon gerekli	İyileşti
007	Yara enfeksiyonu	Beklenmiyor	Orta	Eş Zamanlı medikasyon gerekli	İyileşti

007	Yara açılması	Beklenmiyor	Hafif	yok	İyileşti
007	İdrar enfeksiyonu	Beklenmiyor	Orta	Yok	İyileşti
007	Yükselmiş Fosfat	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti
007	İshal	Beklenmiyor	Orta	Yok	İyileşti
007	Yara açılması	Beklenmiyor	Orta	Lokal anestezi altında yeniden dikiş	İyileşti
008	Bel ağrısı	İlişkili değil	Orta	Eş Zamanlı medikasyon gerekli	İyileşti
008	Sıcak döküntüsü	İlişkili değil	Hafif	Yok	İyileşti
008	C rekreatif proteini yükselmesi	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşiyor
008	Beyaz hücre sayımı yükselmesi	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
009	Düşük platelet sayımı	Beklenmiyor	Orta	Yok	İyileşti
009	Fosfat Yükselmesi	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
009	ALT yükselmesi	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti
009	AST yükselmesi	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti
010	Bel ağrısı	Beklenmiyor	Hafif	Eş Zamanlı medikasyon gerekli	İyileşti
011	Bulantı/kusma	Beklenmiyor	+++	Verilen Eş Zamanlı Medikasyonlar: Siklizin	İyileşti
011	PT erim dâsinde	Beklenmiyor	UN	Yok	İyileşti
012	Bulantı	Beklenmiyor	Orta	Verilen Eş Zamanlı Medikasyonlar: Siklizin	İyileşti
012	Karın "gaz" ağrısı	Beklenmiyor	Hafif	Yok	İyileşti
012	Düşük serum fosfat	Muhtemel	Hafif	Yok	İyileşti

## Etkililik Analizi

5 Bupivakain kolajen süngerinin etkililiği, görsel analog ölçekler ve morfin yedekleme etkisi kullanılarak tespit edilmiştir.

### Ağrı Puanlaması (Görsel Analog Ağrı Derecelendirme Ölçeği)

10 0 (acısız) 100 (hayal edilebilir en kötü ağrı) arasında değişen bir görsel analog ölçek kullanılarak ağrı puanlaması. Bunlar, değerlendirme programına göre 1 saat sonra değerlendirilmiştir. Her bir değerlendirme zamanı için bireysel ağrı puanları listelenmiştir.

### Morfin Yedeklemesi

15 Hastalara 6 saate bir 1000 mg parasetamol, 8 saatte bir 50 mg diklofenak ve morfin PRN hasta kontrollü analjezi (PCA) pompası verilmiştir. Tedavi süresinin ilk 24 saati boyunca her bir hasta tarafından talep edilen morfin dozları kaydedilmiş ve literatürdeki tarihsel veriler ile karşılaştırılmıştır. Tedavi süresi boyunca gerekli olan morfinin toplam dozları her bir hasta için listelenmiştir.

20

Bugüne kadar 12 suje dozlanmıŖ ve bu alıŖmada tamamlanmıŖtır. Bu 12 suje tarafından rapor edilen toplam morfin kullanımı ve ağr puanları (0 ila 100 mm arası Görsel Analog Öleđi, burada 0 ağr olmaması ve 100 hayal edilebilen en kötü ağr) Tablo 3 ve 4'te sunulmaktadır.

5

AŖađdaki Tablo 3, kaydolan ilk 4 hasta için ortalama ameliyat sonrası morfin tüketiminin post op ilk 24 saat boyunca 9 mg olduğunu göstermektedir. İlk 24 saat boyunca ortalama post operatif narkotik tüketim 35 ila 62 mg (Gupta, 2004) arasında deđiŖmektedir ve abdominal histerektomide sonra yaranlı yüzeysel katmanlara bupivakain infiltrasyonu kullanılarak ortalama post operatif morfin tüketimi 54mg (Klein ve ark, 2000) ve 44mg'dir (Ng ve ark, 2002).

10

#### Morfin Yedeklemesi (PCA)

24 saat boyunca PCA morfin kullanımı düzenlenmiŖtir ve ortalama tüketim 16.8 mg'dir (tüm 12 hastada) (aŖađdaki Tablo 3'e bakınız). Bu ortalama değer iki uç değer içermektedir. Bir hasta arka plandaki sđi koŖuluna bağlı olarak 58 mg morfin tüketmiŖtir ve bir ikinci hasta 74 mg tüketmiŖtir ve bunlar cerrahi sđasında standart olmayan anestezi /analjezi almıŖtır. Bu iki uçdeğer olmadan, ortalama morfin tüketimi 7.1 mg'dir. Literatür verileri ilk 24 saat boyunca 32 ila 65 mg arasında deđiŖen morfin kullanımı belirtmektedir ve alıŖma 24 saat boyunca 31 ila 99 mg morfin tüketimi göstermektedir. Tablo 3, her bir hasta için PCA morfin tüketimine iliŖin verileri sağlamaktadır.

15

20

#### Görsel Analog Puanları (Ađr)

Ađr indirilmesinin baŖlangı saat civarında gerekleŖmiŖtir (ortalama VAS 10.3 mm) ve VAS verilerine göre taburcu gününe kadar korunmuŖtur (4 ila 6 gün). Post op 24 saatte, ortalama puan 6.8 mm'dir (hastaların %25'i 0 puan almıŖtır); 48 saatte 2.8 mm'dir (12 hastadan 7 tanesi 0 puan almıŖtır) ve 72 saatte ortalama VAS 2.7 mm'dir ve bu zaman noktasında hastaların %50'si 0 puan almıŖtır. Birok hasta yaraya bası uygulanması üzerine herhangi bir ağr rapor etmemiŖtir. Tablo 4, VAS ağr skorlarının bir özerini sağlamaktadır ve Tablo 3, tüm anahtar noktalarda tüm hastalar için morfin tüketimini sunmaktadır.

25

30

35

**Tablo 4:** VAS Ağrı Puanları Özeti: Etkililik Popülasyonu

İmplantasyon Sonrası Zaman (saat)	VAS Ağrı Puanı (mm)		
	Ortalama	SD	Aralık
1	33.5	29.3	0-100
1.5	31.6	20.1	0-72
2	34.7	17.5	13-81
3	32.0	23.7	0-84
6	10.3	9.3	0-34
9	7.9	9.2	0-34
12	7.9	7.4	0-23
18	14.4	18.4	0-65
24	6.8	9.5	0-27
36	5.8	8.4	0-25
48	2.8	6.1	0-22
72	2.7	3.9	0-11
96	2.2	3.7	0-11

**Tablo 3** Devam Eden Klinik Çalışmaya Kaydolan İlk 12 Deneğin Ağrı Puanları ve PCA Morfin Kullanım Özeti

Hasta No	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012
Yaş	35	45	45	48	44	45	44	41	42.00	34	40	40
Kayıt tarihi (ameliyat tarihi)	26 Ocak 2007	02-Şubat 2007	08-Şubat 2007	08-Şubat 2007	16-Şubat 2007	23-Mart- 2007	23-Mart- 2007	13-Nisan- 2007	39206.00	11-Mayıs 2007	25-Mayıs 2007	13-Temmuz- 2007
Toplam tüketilen morfin miktarı (mgs)	28	7	0	1	10	6	2	57*	15.00	2	74**	0
1 saat	68	45	2	19	36	34	22	48	5.32	0.00	100.00	17.02
	49	34	7	19	31	32	24	55	0.00	47.87	72.54	18.09
2 saat	43	56	13	30	27	25	41	34	29.79	28.72	80.85	17.02
	43	65	13	24	0	14	41	21	50.00	29.79	84.04	9.57
	16	5	0	10	0	17	5	12	14.89	10.64	34.04	2.13
	4	2	0	12	4	9	3	2	10.64	12.77	34.04	1.06
9 saat	4	0	6	6	1	13	20	2	3.19	13.83	23.40	5.32
	ND	0	4	6	8	65	24	8	1.06	7.45	21.28	14.89
12 saat	14	3	2	4	0	25	1	0	0.00	3.19	26.60	3.19
	24	2	3	0	21	11	0	0	0.00	3.19	24.26	2.13
18 saat	2	0	0	0	7	3	0	0	0.00	0.00	22.34	1.06
	1	9	0	0	2	16	6	0	0.00	0.00	2.13	0.00
	0	6	0	0	1	7	14	0	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	4	5	5	6	UNK	4	6	6	5	5	4

Arka plandaki bel ağrısı sorunu olan hasta

\*\*Standart olmayan anestezi /analjezi alan hasta

Farmakokinetik:

Ortalama  $C_{max}$  0.22µg/ml olup en yüksek bireysel  $C_{max}$  0.44µg/ml'dir ve bu bupivakain için 2 ila 4µg/ml'lik bilinen sistemik toksiklik düzeyinin altındadır. PK profili tüm hastalar için benzerdir ve 24 saat sonra sistemik düzeylerde bir düşüş göstermiştir. Tablo 5, PK parametrelerinin bir özetini vermektedir.

**Tablo 5:** Bupivakain Hidroklorür Farmakokinetik Sonuçlar Özeti Etkililik Popülasyonu

Parametre	n	Ortalama	SD
$t_{lag}$ (s)*	12	0.000	0.0-0.00
$C_{max}$ (ng/mL)	12	224.911	83.100
$t_{max}$ (s)*	12	12.000	0.53-24.00
$\lambda_z$ (s <sup>-1</sup> )	11	0.07084	0.01307
$t_{1/2z}$ (s)	11	10.092	1.836
AUC <sub>last</sub> (ng·s/mL)	12	6531.2	2248.9
AUC <sub>inf</sub> (ng·s/mL)	11	6359.8	2230.1

#### 10 Güvenlik:

Tüm hastalar tarafından rapor edilen toplam 45 ters etki (AE) bulunmaktadır ve bunların 44 tanesi acil tedavi gerektirmiştir. Çalışmada rapor edilen AE'lerin çoğunluğu tedavi ile ilişkili olarak sınırlı ve hafiftir ve 44 tanesinden sadece sekizi ilgili olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan çoğunluğunun ciddiyeti hafiftir ve tamamıyla çözülmüştür. Çalışma sırasında rapor edilen bir ciddi ters etki bulunmaktadır ve bunun ciddiyeti ortalama düzeyde olup mevcut buluşun Bupivakain içeren ilaç iletim cihazının kullanımıyla ilişkili değildir.

#### Sonuç:

Bu deneyin sonuçları çok cesaret vericidir ve VAS verilerine göre ameliyat sonrası ilk 72 saat (ve fazlası) boyunca ağrı rahatlama ortaya koymaktadır. Gözlenen düşük morfin kullanımı hastanın iyileşmesini kolaylaştırmak ve güçsüzleştirici yan etkileri önleme konusunda mevcut buluşun ilaç iletim cihazının bir kilit özelliğidir.

#### **ÖRNEK 2: Klinik Çalışma - Abdominal histerektomiler ve miyomektomi ve adneksal cerrahi gibi laparoskopik hafif jinekolojik prosedürler için Doz Tespiti**

Mevcut buluşun ilaç iletim cihazı doku bozuma sahasında ilaç iletim cihazının doğrudan

uygulanması suretiyle uzatılmış lokal analjezi sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak şurası vurgulanmalıdır ki mevcut buluşun ilaç iletim cihazının tüm post operatif ağrıdan tamamen kurtulmayı sağlaması ve kurtarma analjezi medikasyonuna duyulan ihtiyacı ortadan kaldırması beklenmemektedir, ancak bunun yerine güvenli ve etkili ağrı yönetimi için çok modlu terapinin bir parçası olması amaçlanmaktadır.

Her bir bupivakain içeren ilaç aktarıcı süngeri 25 cm<sup>2</sup> (5 x 5 cm)'lik bir yüzey alana ve yaklaşık 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahiptir. Aktif muhteviyat (bupivakain hidroklorür) kolajen ilaç aktarıcı matrisi içinde homojen bir şekilde dağıtılmış ve yüzey alanı temelinde 2 mg / cm<sup>2</sup>'lik bir konsantrasyona sahiptir. Bu konsantrasyon maksimum elde edilebilir bupivakain ilaç yüklemesini hedeflemekte olup bu halen mevcut buluşun ilaç iletim cihazının optimum fizyolojik özellikleri ve performans niteliklerini korumaktadır. Bu 5 parça bupivakain hidroklorür ve 7 parça kolajen ağırlık oranına karşı gelmektedir.

Her ne kadar bupivakain dozu bir yüzey alanı üzerinde sabit olsa da, toplam implante edilen doz, verilen süngerlerin sayısına ve süngerlerin uygulanma lokasyonuna göre değişmektedir. Dozlama, bir cerrahin doku tahribinin farklı alanları üzerine ve etrafına sünger implante ettiği ilkesine dayanmaktadır. Örneğin, GI cerrahisi durumunda, süngerler deri insizyonunun altına ve pertoneal insizyon içinden yerleştirilecektir. Gerekli olan süngerlerin sayısı ve büyüklüğü ( ve buna bağlı olarak bupivakain hidroklorür toplam dozu) cerrahi prosedürlerin türüne ve insizyon büyüklüğü gibi değişkenlere bağlı olacaktır. Rutin cerrahi prosedürlerin çoğunluğu için, 100 veya 125 cm<sup>2</sup>'lik bir toplam yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerlerin bozulan dokunun alanlarını yeterli şekilde kaplamak için yeterli olacaktır değerlendirilmektedir.

Mevcut buluş sahipleri hem ortalama (herniorafi) hem de majör cerrahilerde (toplam abdominal histerektomi ve açık gastroentestinal ameliyat) etkililiği çalışmaktadır. Bu farklı cerrahiler için önerilen dozlama rejimleri şu şekildedir:

- Herniorafi: 50 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerler (100 mg bupivakain hidroklorür-referans örneği).
- Histerektomi: 75 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerler (150 mg bupivakain hidroklorür- referans örneği).
- GI cerrahisi: 75 cm<sup>2</sup> veya 100 cm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerler (150 referans örneği veya 200 mg bupivakain hidroklorür).

Önerilen maksimum 4 süngerlik doz (0.5 cm kalınlıkta 5 x 5 cm) 200 mg'lık bir toplam bupivakain hidroklorür dozuna karşılık gelmektedir. USP Bupivakain Enjeksiyonu için paket ekine göre, bu marjinal olarak 175 mg'lık standart bolus dozunu aşmaktadır ancak önerilen günlük 400 mg'lık doz limiti dahilindedir.

Özetle, 2 mg/cm<sup>2</sup> bupivakain hidroklorür (50 mg/sünger; 5x5 cm, 0.5 cm kalınlık) sabit dozu ile sağlanan değişen dozlama rejimlerinin, tesis edilmiş güvenlik, etkililik ve ürün teknolojisi faktörleri ve ilkeleri göz önüne alınırken aşağıdaki nedenlerle gerekçelendirilmiştir:

i) Üst doz limiti (mg/cm<sup>2</sup> temelinde) temel olarak mevcut buluşun ilaç aktarım teknolojisi ile kontrol edilmektedir. Bu teknoloji kullanılarak doku bozulma sahasındaki lokal analjezi için potansiyel mevcut buluşun ilaç aktarım süngerinde optimal olarak yüksek ilaç yüklemesi sağlamak suretiyle maksimize edilmektedir.

ii) İlaç maddesinin (örneğin bupivakain) dozu, implante edilen süngerlerin sayı ve büyüklüğünü değiştirmek suretiyle doku tahribi boyutuna göre bir özel cerrahi prosedüre göre özel olarak ayarlanabilir.

iii) İlaç maddesinin (örneğin bupivakain) dozu, implante edilen süngerlerin lokasyonunu değiştirmek suretiyle doku tahribi boyutuna göre bir özel cerrahi prosedüre göre özel olarak ayarlanabilir.

iv) 500 cm<sup>2</sup> 'ya kadar bir yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerlerdeki maksimum ilaç maddesi dozu, ortalama düzeydeki ve majör cerrahilerin çoğunluğu için yeterli kaplama sağlamaktadır. 125 cm<sup>2</sup>'ya kadar bir yüzey alanına ve 0.5 cm'lik bir kalınlığa sahip süngerlerdeki maksimum bupivakain dozu, ortalama düzeydeki ve majör cerrahilerin büyük çoğunluğu için yeterli kaplama sağlamaktadır. Bupivakain hidrokloridin karşılık gelen maksimum dozu 200 mg olup bu, her ne kadar marjinal olarak standart bolus dozunu aşsa da, USP Bupivakain Enjeksiyonu için önerilen günlük doz (400 mg) dahilindedir.

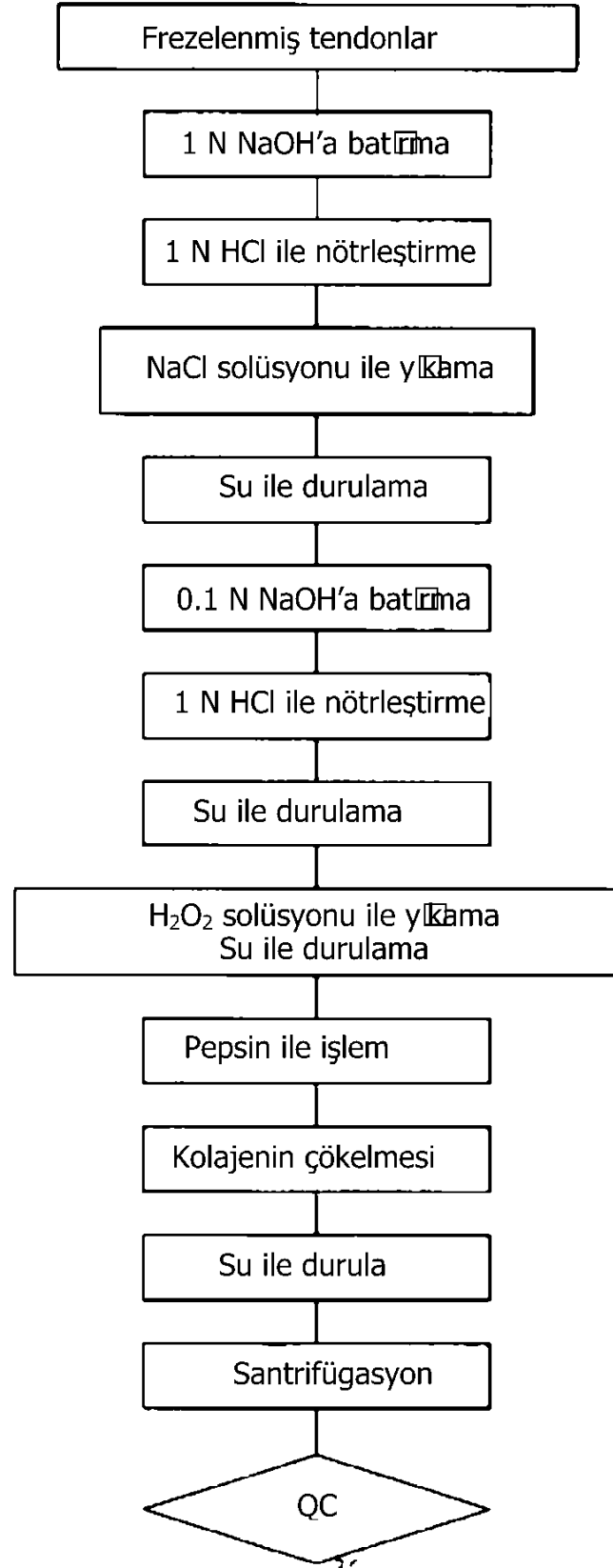
v) Mevcut buluşun bupivakain içeren ilaç aktarım süngeri, ameliyat sonrası ağrı yönetimi için çoklu modal terapinin bir parçası olarak amaçlanmaktadır ve post operatif ağrıdan tamamen kurtarması veya kurtarma medikasyonuna duyulan ihtiyaç tamamen ortadan kalması beklenmemektedir. Düşük ilaç yüklerini (yani 2 mg/cm<sup>2</sup>'den düşük) araştıran klinik deneyler bu nedenle sınırlı değerlerde olduğu değerlendirilmektedir, çünkü beklenen sonuç azaltılması hasta faydası ve kurtarma medikasyonuna daha fazla bağlıdır.

## REFERANSLAR:

- Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Crafoord K, and Rawal N (2004).  
5 Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 99:1173-1179.
- Leung CC, Chan YM, Ngai SW, ve ark (2000). Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain-a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:510-516.
- 10 Ng A, Swami A, Smith G, ve ark (2002). The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivakain with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2002;95:158-162.
- Sinclair ve ark, 1996 Postoperative pain relief by topical lidokain in the surgical wound of hysterectomized patients; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 40: 589-594
- 15 Hannibal ve ark, 1996 Preoperative wound infiltration with bupivakain reduces early and late opioid requirements after hysterectomy. *British Journal of Anaesthesiology* 83: 376-381
- Cobby ve ark, 1997 Wound infiltration with local anaesthetic after abdominal hysterectomy *British Journal of Anaesthesiology* :78: 431-432
- Victory ve ark, 1995 Effect of preincision versus postincision infiltration with bupivakain on  
20 postoperative pain *Journal of Clinical Anesthesia* 7:192-196
- Bartholdy ve ark, 1994 Preoperative infiltration of the surgical area enhances postoperative analgesia of a combined low-dose epidural bipivakain and morphine regimen after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38: 262-265
- Mainiche ve ark, 1998 A qualitative systemic review of incisional local anaesthesia for  
25 postoperative pain relief after abdominal operations; *British Journal of Anaesthesia*; 81: 377-383
- Klein ve ark, 2000 Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy with no opioid-sparing effect; *British Journal of Anaesthesia* 84 (2):  
248-9

30

35

**Şekil 1** Kolajenin Üretimi için Akış Diyagramı

**Şekil 2**

Bupivakain Kolajenin Süngerinin Üretimi için Akış Diyagramı

