



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 14 851 T2 2004.01.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 981 347 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 14 851.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/00657**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 908 223.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/038996**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **11.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.03.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **21.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.01.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/445**  
**A61P 23/00**

(30) Unionspriorität:  
**9704352 03.03.1997 GB**

(73) Patentinhaber:  
**Darwin Discovery Ltd., Slough, Berkshire, GB**

(74) Vertreter:  
**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**GENNERY, Albert, Brian, Cambridge CB4 4WE, GB**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON LEVOBUPIVACAINE IN GESICHTSCHIRURGIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine neue therapeutische Verwendung von Levobupivacain oder (S)-1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamid.

### Hintergrund der Erfindung

[0002] Razemisches Bupivacain stellt ein wirksames, lokales Langzeit-Anästhetikum dar, das als epidurales Mittel verabreicht werden kann. Jedoch wirkt razemisches Bupivacain kardiotoxisch und weist dämpfende elektrophysiologische und mechanische Wirkungen auf das Herz auf. Es ist daher bei herzgeschädigten Patienten mit Vorsicht einzusetzen. Die Anwendung hoher Dosen und hoher Konzentrationen ist kontraindiziert.

[0003] Insbesondere hat Bupivacain den Tod einer Anzahl von Patienten hervorgerufen, einschließlich bei gebärenden Frauen und bei Verwendung bei der Bier-Blocktechnik. Obgleich nur relativ wenige Todesfälle auftraten, haben die Bedenken ausgereicht, um die Verwendung von 0,75 % Bupivacain bei der Geburtshilfe zu stoppen und die Verwendung von Bupivacain beim Bier-Block zu unterbinden.

[0004] Ferner ist bekannt, dass Bupivacain aufgrund seiner direkten Einwirkung auf das Nervensystem in höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) ausübt, die prima facie mit seiner anästhetischen Wirkung in Verbindung stehen. Tatsächlich stellt das Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen einen der Hauptfaktoren dar, die die Verwendung dieses Arzneistoffes in der normalen klinischen Praxis unter Anwendung von Techniken, wie lokale Infiltration, Leitungsanästhesie, Umspritzungsanästhesie, epidurale und spinale Anästhesie, begrenzen.

[0005] Es finden sich Hinweise darauf, dass Levobupivacain weniger kardiotoxisch wirkt als Dextrobupivacain und razemisches Bupivacain; vergl. beispielsweise Vanhoutte et al., Br. J. Pharmacol., Bd. 103 (1991), S. 1275–1281; und Denson et al., Regional Anaesthesia, Bd. 17 (1992), S. 311–316. Jedoch beruhen diese Berichte auf in vitro-Arbeiten und lassen sich nicht notwendigerweise auf Säugetiere und sicher nicht auf den Menschen extrapolieren.

[0006] Die überraschenden und wirksamen Anwendungsmöglichkeiten von Levobupivacain beim Menschen (in vivo) werden erstmals in folgenden Druckschriften dargelegt: WO-A-9510276, WO-A-9510277 und Gristwood et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, Bd. 3 (11) (1994), S. 1209-1212.

[0007] Ein wirksames, sicheres Anästhetikum mit langer Wirkungsdauer wäre für die Gesichtschirurgie von besonderem Wert. Jedoch bringt die Verabreichung einer derartigen Verbindung für lokalanästhetische Zwecke und die postoperative Analgesie besondere Probleme mit sich. Es sollen nämlich wegen des massiven Auftretens von Nerven und/oder Blutgefäßen, z. B. um die Augen herum und im Zahnfleisch, geringe Volumina verabreicht werden. Damit verbunden ist ein geringer Wirkungsgrad. Daher sind hohe Arzneistoffkonzentrationen erforderlich.

[0008] Lignocain wird bei zahnmedizinischen Behandlungen in breitem Umfang verwendet. Diese Verbindung ist jedoch mit einer neurotoxischen Wirkung behaftet. Um eine angemessene Tiefe des Blockes (Anästhesie) und eine angemessene Wirkungsdauer zu erreichen, wird Lignocain üblicherweise zusammen mit Epinephrin verabreicht. Dies führt zu weiteren unerwünschten Auswirkungen, wie Herzklopfen und Ohnmacht. Ein Arzneistoff mit höherer Sicherheit ist daher erwünscht.

### Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0009] Während früher gezeigt wurde, dass die Verwendung von Levobupivacain in bestimmten Bereichen Vorteile gegenüber Bupivacain aufweisen kann, gab es keine Hinweise darauf, dass Levobupivacain auf dem Gebiet der Gesichtschirurgie im allgemeinen und insbesondere auf dem Gebiet der Augenheil- und Zahnheilkunde wertvoll ist. Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Befund, dass Levobupivacain für diesen Zweck ein wirksames und insbesondere sicheres Anästhetikum darstellt. Insbesondere ist es im Vergleich zu Bupivacain weniger neurotoxisch und diesbezüglich sicherer als Lignocain (bei alleiniger Verabreichung oder in Kombination mit Dextrose oder Epinephrin). Es kann eine vasokonstriktive Wirkung ausüben. Dies ist dann von Wert, wenn an der Verabreichungsstelle Nerven und/oder Blutgefäße massiert auftreten, da dann kein oder weniger Epinephrin erforderlich ist. Ferner ergibt sich in klinischen Dosierungsbereichen ein verringertes Potenzial an Nebenwirkungen.

### Beschreibung der Erfindung

[0010] Im erfindungsgemäßen Arzneimittel kann Levobupivacain in Lösung, für Infusions- oder Injektionszwecke in den epiduralen oder spinalen Raum oder zur Verabreichung nach beliebigen herkömmlichen Maßnah-

men zur Erzielung eines Nerven- oder Feldblockes bereitgestellt werden. Zusätzlich zu anästhetischen Blöcken, die sich herkömmlicherweise durch das Razemat ergeben, kann sich Levobupivacain auch zur Bereitstellung von Blöcken in Bereichen des Körpers, wo die Gefahr einer systemischen Belastung mit dem Arzneistoff und daher die Gefahr von ZNS-Nebenwirkungen besonders hoch ist, eignen. Zu Beispielen hierfür gehören offene Wunden und Gefäßbereiche, im letztgenannten Fall beispielsweise unter Einsatz von interkostalen Blöcken. Es kann insbesondere für ophthalmische Anwendungen topisch angewandt werden.

[0011] Die Verabreichung von Levobupivacain kann kontinuierlich oder durch Gabe eines Bolus erfolgen. Dies kann unter Einsatz einer herkömmlichen Vorrichtung erfolgen, wozu je nach Wunsch Maßnahmen am Patienten zur Einleitung der Infusion gehören. Die dem Patienten verabreichte tägliche Dosis kann innerhalb des relativ niedrigen Bereiches liegen, der für die Verabreichung von razemischem Bupivacain bekannt ist; sie kann aber aufgrund der verminderten ZNS-Nebenwirkungen von Levobupivacain höher sein als die herkömmliche Dosis für den razemischen Arzneistoff. Die Gesamtdosis von Levobupivacain kann bei etwa 2 mg/kg Körpergewicht des Patienten oder darüber liegen.

[0012] Die zu verabreichende Konzentration an Levobupivacain kann der herkömmlichen Konzentration für den razemischen Arzneistoff entsprechen, z. B. 0,25% (Gew./Vol.). Jedoch kann insbesondere für ophthalmische Zwecke die Konzentration darüber liegen und beispielsweise mindestens 0,75% (Gew./Vol.) und bis zu 1,5% (Gew./Vol.) betragen. Vorzugsweise liegt jedoch die Konzentration an Levobupivacain im Bereich von 0,5 bis 1% (Gew./Vol.). Bei der Lösung handelt es sich vorzugsweise um eine wässrige Lösung.

[0013] Die Lösung kann typischerweise in Dosiseinheiten von 1 bis 15 ml und vorzugsweise von etwa 10 ml bereitgestellt werden. Jedoch können die Dosiseinheiten auch größer sein, beispielsweise bis zu 40 ml oder darüber. Die Dosiseinheiten können in Form von Ampullen vorliegen, die aus einem beliebigen geeigneten Material gefertigt sein können, z. B. aus Glas oder einem in entsprechender Weise undurchlässigen Kunststoffmaterial. Dosiseinheiten mit etwa 25 mg, jedoch vorzugsweise weniger als 200 mg an Levobupivacain können verabreicht werden. Vorzugsweise liegt die Dosiseinheit im Bereich von 25 bis 100 mg.

[0014] Die Verabreichung von Levobupivacain über einen Konzentrationsbereich (der die derzeit für den razemischen Arzneistoff angewandten Konzentrationen und die vorstehend beschriebenen höheren Konzentrationen einschließt) kann im Vergleich zur derzeitigen Situation über erheblich längere Zeiträume durchgeführt werden, was wiederum eine Folge der bei Levobupivacain festgestellten verminderten ZNS-Nebenwirkungen ist. Beispielsweise kann Levobupivacain einem Patienten in sicherer Weise für mindestens 24 Stunden und häufig bis zu 72 Stunden oder darüber verabreicht werden. Der Arzneistoff kann selbstverständlich über ähnliche Zeiträume, die bereits bei dem razemischen Arzneistoff angewandt werden, z. B. von 3 bis 10 Stunden, verabreicht werden. Levobupivacain ist von besonderem Wert für die Aufrechterhaltung einer postoperativen Analgesie.

[0015] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere bei chirurgischen Maßnahmen, die bei Patienten vorgenommen werden, bei denen lediglich ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, die aber ansonsten gesund sind. Beim Patienten kann auch eine Herz- oder ZNS-Schädigung vorliegen oder er kann eine Prädisposition für Herz- oder ZNS-bedingte Zustände aufweisen, beispielsweise kann bei ihm eine niedere ZNS-Schwelle vorliegen.

[0016] Levobupivacain eignet sich zur erfindungsgemäßen Anwendung in Verbindung mit zahnchirurgischen Eingriffen, z. B. bei der Entfernung von Weisheitszähnen. Es kann auch bei chirurgischen Augenkorrekturen, z. B. bei der Entfernung von Katarakten unter peri- oder retrobulbaren Blöcken, eingesetzt werden.

[0017] Levobupivacain und das Razemat können eine gleiche Wirkungsstärke aufweisen, jedoch kann Levobupivacain bevorzugte Eigenschaften besitzen, z. B. einen minimalen Einfluss auf das neurovaskuläre System und ein gutes hämodynamisches Profil.

[0018] Im Rahmen dieser Beschreibung handelt es sich bei Levobupivacain um ein Produkt, das im wesentlichen frei von Dextrobupivacain ist, d. h. es handelt sich um einen mindestens 90%igen und vorzugsweise mindestens 99%igen enantiomeren Überschuss. In der gesamten Beschreibung umfasst der Hinweis auf Bupivacain und seine Enantiomeren auch die pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

[0019] Es wurde eine Untersuchung durchgeführt, um die Wirksamkeit von 0,75% Levobupivacain mit 2% Lignocain (mit Adrenalin) und Placebo (0,9% NaCl) als postoperatives Schmerzmittel bei Patienten, bei denen unilaterale oder bilaterale Extraktionen von impaktierten 3. Molaren vorgenommen wurden, zu vergleichen, wobei auch die Sicherheit in den Arzneistoffvergleich einbezogen wurde. Es handelte sich um eine randomisierte Doppelblindstudie in einem einzigen Zentrum. 30 Patienten wurden willkürlich jeder Gruppe zugeteilt. Die Randomisierung wurde in unilaterale und bilaterale Extraktionen gegliedert. Es wurde eine Bewertung nach einer visuell-analogen Schmerzskala durchgeführt. Der Zeitpunkt sämtlicher Hilfsmedikationen und der Zeitpunkt des Blockendes wurden aufgezeichnet.

[0020] Für jeden impaktierten mandibularen Zahn wurden 2 ml als ein unterer alveolarer Nervenblock und 1 ml als bukkale Infiltration verabreicht. Für jeden maxillaren Zahn wurden 1 ml als bukkale Infiltration und 0,5 ml als palatale Infiltration verabreicht.

[0021] Levobupivacain, Lignocain und Placebo zeigten bei Patienten, die unilaterale oder bilaterale Extrak-

tionen von impaktierten 3. Molaren unterzogen wurden, ein ähnliches Sicherheitsprofil. Stellt man jedoch die Zeitspanne bis zu einer Hilfsmedikation der Zeitspanne von der Beendigung des chirurgischen Eingriffes bis zum Absetzen oder bis zu 48 Stunden bei Patienten, die keine Hilfsmedikation erhielten, gegenüber, so war bei Patienten in der Levobupivacain-Gruppe im Vergleich zu den beiden übrigen Behandlungsgruppen die durchschnittliche Zeitspanne bis zur ersten erforderlichen Hilfsanalgesie fast 3-mal länger. Der Median war für die Placebo-Gruppe (45 Minuten) am geringsten. Hierauf folgte die Lignocain-Gruppe (55 Minuten). Für die Levobupivacain-Gruppe war er aber wesentlich höher (87,5 Minuten). Die Standardabweichung war für die Levobupivacain-Gruppe etwa 5-mal größer als bei den übrigen Gruppen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die maximale Zeitspanne bis zur Hilfsmedikation in dieser Gruppe 48 Stunden betrug, während der Maximalwert bei den übrigen Behandlungsgruppen unter 8 Stunden lag.

[0022] In weiteren Untersuchungen wurde 0,75% Levobupivacain mit 0,75 Bupivacain verglichen, und zwar bei Patienten, die einem ophthalmischen chirurgischen Eingriff des Augenvorderabschnitts unter einem peribulbaren Block unterzogen wurden, um die relative Wirksamkeit der Arzneistoffe zu ermitteln. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Blockbeginns festgestellt. Der relative Wert für Levobupivacain ergibt sich aus einer weiteren Studie, bei der der Einfluss von 0,5% Levobupivacain mit der Wirkung von 0,5% racemischem Bupivacain auf die QT-Verteilung und das Einzeldurchschnitts-EKG bei gesunden männlichen freiwilligen Versuchspersonen verglichen wurde.

[0023] Die letztgenannte Studie beinhaltete eine intravenöse Infusion von 10 mg/min bis zu einem Maximum von 150 mg Arzneistoff jeweils einzeln bei zwei Gelegenheiten. Die Bewertung umfasste die Aufzeichnung des EKG. Insbesondere wurden autonome NS-Störungen (Hitzegefühl), zentrale Störungen (Kopfschmerzen, Brustschmerzen), zentrale/periphere NS-Störungen (Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie), Hörstörungen (Tinnitus) und weitere Störungen (Störungen der geschmacklichen Wahrnehmung) beobachtet.

[0024] Bei Levobupivacain wurden signifikant verringerte Störungen des peripheren/zentralen Nervensystems und signifikant verringerte Hörstörungen (Tinnitus) festgestellt. Diese Symptome sind beim klinischen Einsatz der derzeit verwendeten Mittel üblich (weswegen Beschränkungen in der Kopf- und Halschirurgie bestehen).

[0025] Die Gesamtfrequenz der Ereignisse ist nachstehend tabellarisch zusammengefasst.

	Bupivacain, 0,5 % (n = 22)		Bupivacain, 0,5 % (n = 11)		Levobupivacain, 0,5 % (n = 11)	
	n	%	n	%	n	%
Patienten ohne Ereignisse	-	-	1	9	4	36
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen	22	100	10	91	7	64

[0026] Bei Personen, die mehr als 75 mg erhalten hatten, ergaben sich folgende QT-Werte:

mehr als 75 mg Bupivacain	0,024
mehr als 75 mg Levobupivacain	0,003
P-Wert	0,022

[0027] Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt in der Tatsache, dass für gesichtschirurgische Eingriffe große Einzeldosen des Arzneistoffes gegeben werden können, z. B. 75 mg oder mehr. Für klinische Zwecke sind 10 ml einer 0,75%igen oder 1%igen Levobupivacain-Lösung erwünscht.

### Patentansprüche

1. Verwendung von Levobupivacain zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Erzielung von Anästhesie oder Analgesie bei einem menschlichen Patienten bei und nach einem chirurgischen Eingriff im Gesicht.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich beim chirurgischen Eingriff um einen zahnmedizinischen Eingriff handelt.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich beim chirurgischen Eingriff um einen augenheilkundlichen Eingriff handelt.

4. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Verabreichung einer einzelnen Dosis von Levobupivacain.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Dosis mindestens 75 mg Levobupivacain umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen