



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 770 T2** 2004.09.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 032 390 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 770.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/03479**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 954 639.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/025349**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.05.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/445**
A61K 9/08, A61P 23/00

(30) Unionspriorität:

9724506	19.11.1997	GB
9818109	19.08.1998	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, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

BROWN, Stephen, Cambridge CB4 4WE, GB

(54) Bezeichnung: **ANÄSTHETIKUM**

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 Zubereitung von Lokalanästhetika mit Langzeitwirkung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Eine bekannte Klasse von Lokalanästhetika mit Langzeitwirkung umfasst 1-Alkyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamide. Diese Klasse umfasst razemisches Bupivacain, Levobupivacain, Mepivacain und Ropivacain. Razemisches Bupivacain wird in breitem Umfang verwendet und ist sowohl für die epidurale als auch für die spinale Verabreichung verfügbar.

[0003] Die wirksame in vivo-Anwendung von Levobupivacain beim Menschen wurde erstmals in WO-A-95/10276, WO-A-95/10277 und Gristwood et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, Bd. 3 (11) (1994), S. 1209–1212, beschrieben. Diese Druckschriften weisen auf die mögliche Anwendung von Levobupivacain in der Geburtshilfe hin, zumindest teilweise aufgrund der verminderten ZNS-Nebenwirkungen.

[0004] WO-90/00390 beschreibt wässrige Lösungen für die spinale Analgesie, die Dezocin, Bupivacain sowie gegebenenfalls 5–10% (Gew./Vol.) Glucose, sofern die Lösung hyperbarisch sein soll, enthalten. Die Lösungen der Beispiele, die hyperbarisch sind, sind auch hypertonisch.

[0005] Chung et al., Br. J. Anaesth., Bd. 77 (2) (1996), S. 145–149, beschreiben die Verwendung von hyperbarischen Lösungen mit einem Gehalt an 0,25% (Gew./Vol.) Bupivacain und 5% (Gew./Vol.) Glucose für die spinale Anästhesie. Diese Anwendung erfolgte im Rahmen einer Untersuchung zur Ermittlung des Einflusses des Volumens der verabreichten Lösung.

[0006] Hytta et al., Regionale Anästhesie, Bd. 5 (1982), S. 85–88, beschreiben die Verwendung von 0,5% Bupivacain, entweder "isobarisch" (Marcain®) oder hyperbarisch (8% Glucose). Beim erstgenannten Produkt handelte es sich vermutlich um reines Marcain®, das tatsächlich hypobarisch ist.

[0007] In den USA ist eine hyperbarische Zubereitung von Bupivacain erhältlich, die 2 ml-Ampullen mit 0,75% Bupivacain (Razemat) und 8,25% Glucose umfasst. Die Verwendung von 0,75%-igen Lösungen von razemischem Bupivacain ist bei der Geburtshilfe-Anästhesie kontraindiziert. Physician's Desk Reference® enthält eine Warnung in Form eines schwarzen Kästchens.

[0008] In Europa sind 4 ml-Ampullen erhältlich, die 0,5% Bupivacain und etwa 8% Glucose enthalten. Diese Zubereitungen sind hypertonisch und besitzen eine Osmolalität von etwa 500 mOsm/kg.

[0009] Es gibt sicher gute Gründe für den Zusatz von Glucose. Gemäß den Angaben von Logan et al., Brit. J. Anaesthesia, Bd. 58 (1986), S. 292–296, weist reines 0,5%-iges Bupivacain eine breite Variabilität in bezug auf seine intrathekale Verteilung auf, wenn es bei der spinalen Anästhesie verabreicht wird. Eine hyperbarische Lösung mit einem Gehalt an 8% Glucose verteilt sich rasch, jedoch in vorhersagbarer Weise; vergl. Chambers et al., Brit. J. Anaesthesia, Bd. 53 (1981), S. 279–282.

[0010] Bannister et al., Brit. J. Anaesthesia, Bd. 64 (1990), S. 232–234, berichten über die Wirkung einer intrathekalen Injektion von 0,5% Bupivacain in Lösungen mit einem Gehalt an 0,33, 0,83 oder 8% Glucose. Aus dieser Druckschrift geht hervor, dass bei Verwendung von 0,33% Glucose variable Blöcke wie bei Verwendung der reinen Lösung entstanden und dass daher 0,83% Glucose bevorzugt ist. Es wird berichtet, dass "eine geringfügig hyperbarische Ausgestaltung des Bupivacains eine vorhersagbare spinale Anästhesie erzeugte", dass jedoch Zubereitungen mit einem Gehalt an 0,5% Bupivacain und 0,83% Glucose tatsächlich hypobarisch sind.

[0011] Offensichtlich gilt es für Anästhesisten als erwiesen, dass eine hohe Konzentration von Glucose erforderlich ist. Dies trotz der Tatsache, dass derartige Zubereitungen neurotoxische Nebenwirkungen aufweisen.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0012] Die Erfindung beruht zumindest teilweise auf der Überlegung, dass bei einer Zubereitung von Bupivacain, die sich besonders gut für die spinale Verabreichung eignet, d. h. die zumindest isobarisch und auch isotonisch in bezug auf die zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) ist, die Saccharidkonzentration in bezug auf die Menge an Bupivacain gewählt werden soll und in einem Bereich liegen soll, der zwischen den früher empfohlenen Bereichen liegt. Die Möglichkeit zur Herstellung einer isotonischen Zubereitung bedeutet, dass ein potentieller Austausch von gelösten Bestandteilen mit dem zellulären Material in der ZSF vermieden wird.

[0013] Untersuchungen über verschiedene Lösungen von Levobupivacain haben gezeigt, dass bei relativ hohen Konzentrationen und bei Zugabe von Glucose die Gesamtmenge der beiden Verbindungen allein zur Erzielung einer isotonen Beschaffenheit ausreichend sein kann. Insbesondere oberhalb von 0,75% kann die Konzentration an Glucose unter 5% (Gew./Vol.) liegen, wobei immer noch eine isobare oder hyperbare Be-

schaffenheit erreicht wird. Wenn die Konzentration des Anästhetikums niedriger ist, ermöglicht die Zugabe einer zusätzlichen Nichtsaccharid-Verbindung die Erzielung der gleichen Parameterkombination.

[0014] Erfindungsgemäß lassen sich die günstigen Wirkungen von 1-Alkyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamid, wie Bupivacain, in Kombination mit einer relativ geringen Menge an Glucose und gegebenenfalls einem Salz, wie NaCl, erreichen. Die Glucose sorgt für eine angemessene barische Beschaffenheit, während das Salz die Zusammensetzung isotonisch macht. Die Verwendung von großen Mengen an Glucose wird damit vermieden und die Gefahr, die mit einem Kontakt zwischen der Zusammensetzung und Plasma oder zerebrospinaler Flüssigkeit verbunden ist, wird vermindert.

Beschreibung der Erfindung

[0015] Eine erfindungsgemäße Lösung ist üblicherweise steril und enthält typischerweise bis zu 1% (Gew./Vol.) des Anästhetikums, z. B. mindestens 0,25 und häufig 0,5 bis 0,75% (Gew./Vol.). Ein Vorteil der Verwendung von Levobupivacain gegenüber Bupivacain kann in der Möglichkeit der Verwendung von höheren Konzentrationen liegen.

[0016] Vorzugsweise wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung in Dosiseinheiten, z. B. von 2 oder 3 ml, geeigneterweise in einem geschlossenen Behälter, z. B. aus Glas oder durchsichtigem Kunststoffmaterial, zubereitet. Eine bevorzugte Zubereitung umfasst 2 ml-Ampullen oder -Fläschchen mit 0,75%-igem Levobupivacain (diese Verbindung wird hier nur zu Erläuterungszwecken angegeben).

[0017] Eine spinale Verabreichung kann durch beliebige herkömmliche Maßnahmen erfolgen. Die Zubereitung wird im allgemeinen verabreicht, um eine Anästhesie und Analgesie während chirurgischer Vorgänge und auch bei einem Kaiserschnitt zu gewährleisten und um chronische Schmerzen zu behandeln.

[0018] Erfindungsgemäß verwendetes Levobupivacain ist vorzugsweise im wesentlichen frei von Dextrobupivacain und weist insbesondere in Bezug zu Dextrobupivacain einen enantiomeren Überschuss von mindestens 90% und ganz besonders von mindestens 99% auf. In der gesamten Beschreibung umfasst der Hinweis auf Bupivacain und seine Enantiomeren auch die pharmazeutisch verträglichen Salze davon. Eine derartige Verbindung wird typischerweise als das HCl-Salz bereitgestellt. Beliebige andere Salze, die vorhanden sind, müssen selbstverständlich physiologisch verträglich sein. Sie umfassen üblicherweise ein anorganisches Kation. Beispielsweise kann es sich um ein Alkalimetallsalz, wie NaCl, handeln.

[0019] Die Verabreichung von Levobupivacain über einen Konzentrationsbereich, einschließlich des derzeit für den racemischen Arzneistoff verwendeten Bereiches und höherer Konzentrationen, kann im Vergleich zur derzeitigen Situation über erheblich längere Zeiträume hinweg vorgenommen werden, was ebenfalls eine Folge der verringerten Nebenwirkungen ist, die bei Levobupivacain auftreten. Beispielsweise kann Levobupivacain einem Patienten in sicherer Weise für mindestens 24 Stunden, häufig bis zu 72 Stunden und sogar für Zeiträume bis zu einer Woche, 2 Wochen oder länger verabreicht werden. Diese Verbindung kann selbstverständlich für ähnliche Zeiträume, die bereits jetzt für den racemischen Arzneistoff angewendet werden, z. B. zwischen 3 und 6 Stunden, verabreicht werden.

[0020] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. In diesen Beispielen wird Levobupivacain verwendet. Die ersatzweise Verwendung von Bupivacain sollte bei äquimolaren Konzentrationen keinen Einfluß auf die Osmolalität oder Barizität ausüben.

Beispiel 1

[0021] Verschiedene wässrige Zubereitungen von Levobupivacain ("Levo") und Dextrose wurden hergestellt. Die Zubereitungen und ihre Barizität und Tonizität (sowie die entsprechenden Werte für ZSF) sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Produkt	relative Dichte	Osmolalität (mOsm/kg)
ZSF	1,0062-1,0082	306
0,75 % Levo + 0 % Dextrose	1,001	46
0,75 % Levo + 2,2 % Dextrose	1,0082	170
0,75 % Levo + 8,25 % Dextrose	1,029	510
0,5 % Levo + 0 % Dextrose	1,000	32
0,5 % Levo + 2,5 % Dextrose	1,0082	168
0,5 % Levo + 8,25 % Dextrose	1,028	488

[0022] Zubereitungen mit einem Gehalt an mehr als 2,2% Dextrose mit 0,75% (7,5 mg/ml) Levobupivacain oder mit einem Gehalt an mehr als 2,5% Dextrose mit 0,5 (5,0 mg/ml) Levobupivacain erweisen sich bei sämtlichen Patienten technisch als hyperbarisch. Derartige Zubereitungen, die weniger als 5% Dextrose enthalten, sind hypoosmolar und werden zur Erzielung von isotonischen Zubereitungen mit einem geeigneten Salz (NaCl) versetzt.

Beispiel 2

[0023] Eine wässrige Zubereitung wurde hergestellt, die 0,5% oder 0,75% (Gew./Vol.) Levobupivacain, 4% (Gew./Vol.) Dextrose und 0,15% NaCl enthielt. Es handelte sich um eine isotonische, hyperbarische Zubereitung, die für die spinale Verabreichung unter Erzielung einer sicheren, wirksamen Anästhesie geeignet war.

[0024] Kurz zusammengefasst, es wurde gezeigt, dass es möglich ist, die Konzentration an Glucose in der Zubereitung zu verringern, wobei ein geeigneter Grad an Barizität aufrechterhalten wird. Ferner wurde durch Zugabe von physiologisch verträglichen anorganischen Salzen, wie Natriumchlorid, eine osmotisch ausgewogene Zubereitung, die mit ZSF und Körperflüssigkeiten (etwa 300 mOsm/kg) isotonisch ist, erhalten.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisch verträgliche wässrige Lösung, die isobarisch oder hyperbarisch und isotonisch in bezug auf zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) ist und die 1-Alkyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamid als Anästhetikum und ein Saccharid enthält, mit der Maßgabe, dass dann, wenn die Menge des Anästhetikums nicht mehr als 0,75% (Gew./Vol.) beträgt, ein zusätzliches Nichtsaccharid vorhanden ist und die Menge des Saccharids unter der Menge liegt, die in Abwesenheit des zusätzlichen Nichtsaccharids eine isotonische Beschaffenheit ergeben würde.

2. Lösung nach Anspruch 1, enthaltend bis zu 1% (Gew./Vol.) des Anästhetikums.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend mehr als 0,75% (Gew./Vol.) des Anästhetikums, wobei das Nichtsaccharid abwesend ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend bis zu 0,75% (Gew./Vol.) des Anästhetikums.

5. Lösung nach Anspruch 4, enthaltend 0,5 bis 0,75% (Gew./Vol.) des Anästhetikums.

6. Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei es sich beim Saccharid um Glucose handelt.

7. Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend mehr als 1% (Gew./Vol.) des Saccharids.

8. Lösung nach Anspruch 7, enthaltend mehr als 2% (Gew./Vol.) des Saccharids.
9. Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Nichtsaccharid vorhanden ist und es sich dabei um ein Salz handelt, das ein anorganisches Kation enthält.
10. Lösung nach Anspruch 9, wobei es sich bei dem Salz um NaCl handelt.
11. Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche, die in bezug zu ZSF hyperbarisch ist.
12. Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.
13. Lösung nach Anspruch 12, wobei es sich beim Anästhetikum um Bupivacain handelt.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei es sich beim Anästhetikum um Levobupivacain handelt.
15. Behälter, enthaltend eine sterile Lösung nach einem der vorstehenden Ansprüche.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen