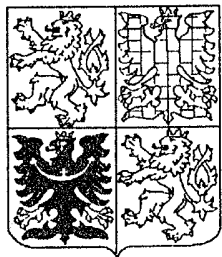


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 24.07.91

(40) 17.02.93

(21) 2323-91.J

(13) A3

(51) A 61 M 11/02

A 61 K 45/08

(71) Aktiebolaget ASTRA, Södertälje, SE;

(72) Broberg Frederik, Trosa, SE;
Evers Hans, Södertälje, SE;

(54) Použití látek s lokálně anestetickým účinkem pro
výrobu farmaceutických prostředků k
iontoforéze

(57) Je popsáno použití farmaceuticky přijatelné soli ropivaka-
inu pro výrobu farmaceutického prostředku k iontoforéze.

2323-91
2.4.91
21.35068

Použití látek s lokálně anestetickým účinkem pro výrobu farmaceutických prostředků k iontoforéze

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití farmaceutických přijatelných solí ropivakainu pro výrobu farmaceutických prostředků k iontoforéze.

Dosavadní stav techniky

Obecné použití látek s lokálně anestetickým účinkem spočívá v jejich aplikaci na povrch tkáně, zavedení v injekci do tkáně nebo vaskulárního lůžka, k dosažení inhibice vzniku a vedení impulzů v periferních nervech. Lokální anestetika se obvykle používají ke snížení bolestivých vjemů blokáží nervů. Zbavení bolesti se dosáhne použitím lokální anesthésie, při chirurgických operacích nebo ke snížení bolesti u různých druhů nemocí. Účinek se dosahuje jedinou aplikací lokálně anestetického prostředku nebo dokud se má bolesti ulevit během delšího časového období je zapotřebí několika aplikací.

Nedávno byla vyvinuta nová možnost použití lokálních anestetik, která se označuje jako iontoforéza. Ionizované látky se přitom zavádějí do neporušené tkáně, jako je kůže člověka elektrickým proudem. Vybavení sestává ze zásobníku obsahujícího léčivo v iontové formě a dvou elektrod, jedné nad zásobníkem a jedné umístěné distálně na kůži.

Iontoforézu popsal Louis P. Gangarosa v Meth and Find Expt. Clin. Pharmacol. 3(2), 89 až 34 (1981) a P. Tyle v Pharmaceutical Research, sv. 3, čís. 6, 1986.

Lokálně anestetický ropivakain je popsán například ve WO 85/00599.

Podstata vynálezu

Podle tohoto vynálezu s překvapením bylo nalezeno, že lokálně anestetická látka ropivakain ve formě svého hydrochloridu je zvláště vhodná pro iontoforézu. Dřívější jiná lokální anestetika, jako je lidokain a bupivakain, se používala dohromady s efinephrinem. Efinephrin je nutný k dosažení možnosti, aby použité lokální anestetikum dříve proniklo do kůže, aniž by došlo k jejímu významnému poškození. Látka s lokálně anestetickým účinkem používaná podle tohoto vynálezu nevyžaduje, aby byla kombinována s efinephrinem a sama má vasokonstrikční účinek. To je velmi důležité, ježto přídavek efinephrinu k hydrochloridovým roztokům lokálních anestetik způsobuje nedostatečnou stabilitu při skladování.

Lokálně anestetická sloučenina používaná podle tohoto vynálezu je ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí. Zvláště výhodně se používá hydrochloridu ropivakainu.

Lokální anestetikum se vpravuje do vazeliny nebo roztoku.

Lokálně anestetická směs obsahuje od 0,25 do 10 % hmotnostních lokálně anestetické sloučeniny. Účelně tuto sloučeninu obsahuje v množství od 0,5 do 2 % hmotnostních.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Vazelína 0,5 %

Monohydrát hydrochloridu ropivakainu 5,3 kg

Hydroxypropylmethylcelulóza, 4 Pas	24,5 kg
Voda pro injekce	podle potřeby do 1000 litrů

Monohydrát hydrochloridu ropivakainu a hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí ve vodě pro injekce. Objem se upraví vodou na 1000 litrů. Výsledný roztok se zpracuje v autoklávu.

Příklad 2

Vazelina 2 %

Monohydrát hydrochloridu ropivakainu	8,5 kg
Hydroxypropylmethylcelulóza, 4 Pas	9,8 kg
Voda pro injekce	podle potřeby do 400 litrů

Monohydrát hydrochloridu ropivakainu a hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí ve vodě pro injekce. Objem se upraví vodou na 400 litrů. Výsledný roztok se zpracuje v autoklávu.

Příklady 3 až 5

Roztoky o koncentraci 5, 10 a 20 mg/ml

	Příklad		
	3	4	5
Monohydrát hydrochloridu ropivakainu			
kg	0,53	1,06	2,12
2-molární roztok hydroxidu sodného			
k úpravě hodnoty pH na 5,0 až 6,0			
vyčištěná voda	100	100	100
podle potřeby do kg			

Monohydrát hydrochloridu ropivakainu se rozpustí ve vodě a hodnota pH roztoku se upraví na 5,0 až 6,0 hydroxidem sodným. Výsledný roztok se zpracuje v autoklávu.

Nejlepší nyní známé provedení vynálezu spočívá v použití prostředku podle příkladu 4.

Biologický test

Na zkušební studii bylo pozorováno, že vnesení intradermální jehly způsobilo zřetelné zvýšení průtoku krve, které se dalo změřit lasserovým Dopplerovým průtokoměrem. Intradermální injekce může být vhodnou testovací metodou, kterou se hodnotí účinnost léčiva na průtok krve kůží, to znamená, že nejen ukazuje vzrůst průtoku, ale také pokles průtoku, jestliže se zvažuje účinek zavedení jehly jako takové při hodnocení účinku, jak zavedení jehly, tak injekce léčiva, na oběhový systém.

Dále popsany test se použije k hodnocení změny průtoku krve v kůži vyvolanou intradermální injekcí klinicky použité látky s lokálně anestetickým účinkem. Testovanými léčivy jsou lidokain, bupivakain a nová dlouhodobě působící lokálně anestetická látka ropivakain.

Materiál a způsoby

Studie se provádí na zdravých mladých mužích-dobrovolnících. V testované skupině (počet jedinců 12, průměrný věk 31,7 roků, rozmezí 25 až 45 let) se studují účinky zavedení jehly, injekce fyziologického roztoku chloridu sodného, injekce lidokainu, bupivakainu a nové lokálně anestetické látky ropivakainu na průtok krve kůží. Neošetřená plocha kůže slouží ke kontrolnímu účelu.

Testu se účastní skupina šesti dobrovolníků. Podle nahodilého uspořádání se provádí dále popsany způsob v různých testovacích místech.

Při tomto testu se měření provádí na neošetřené kontrolní ploše, po zavedení jehly a po injekci látek s lokálně anestetickým účinkem (0,1 ml na jehlu) v tomto rozsahu: 1 mg lidokainu, 0,25 mg a 0,75 mg bupivakainu, 0,25 mg a 0,75 mg ropivakainu.

Roztoky se označí kódem, aby se umožnilo dvojí slepé provedení studie s ohledem na injekce rozdílných roztoků. Hodnota pH fyziologického roztoku chloridu sodného je 6,0, lidokainu 6,7 a všech roztoků bupivakainu a ropivakainu 5,5. Všechny intradermální injekce zavádí jedna a tatáž osoba. Přesně 2 minuty po stanovení původního průtoku krve se zavede intradermální jehla nebo injekce.

Měření po zavedení jehly nebo injekce kapaliny začne v jednom místě během 30 sekund a hodnotí se účinek na oběhový systém.

20 minut po první injekci na prvním místě se začne se záznamem. Po 2 minutách se záznamový snímač přemístí na druhé místo atd. Tímto způsobem se záznam provádí na každém místě za 20, 40 a 60 minut v prvních dvou řadách. V třetí řadě se záznam provede 90 minut po zavedení jehly nebo injekce. Neošetřená plocha slouží ke kontrolnímu účelu.

Když se intradermální testovací způsob popsany výše aplikuje na bupivakain a ropivakain, injekce 0,75 mg bupivakainu způsobí zřetelný vzrůst průtoku krve, podobný vzrůst se ukazuje po podání 1 mg lidokainu, ale po delší dobu. Injekce 0,25 mg bupivakainu ukazuje malý vzrůst průtoku krve kůží, který je podobný jako po injekci fyziologického roztoku chloridu sodného. Toto zjištění je v souladu s dřívějšími studiemi, které ukázaly zvýšení průtoku, jež je zřetelnější při vyšších koncentracích lokálních anestetik, v porovnání s nižšími koncentracemi. Injekce ropivakainu však způsobuje průtok krve, který je nižší v porovnání s fyziologickým roztokem chloridu sodného a je zřetelnější, když se injekčně zavede 0,25 mg, co ukazuje ojedinělý účinek tohoto nového lokálně anestetického léčiva.

Závěry

Z jedinečného účinku ropivakainem se může vyvodit, že sloučenina používaná podle vynálezu je zvláště

vhodná pro iontoforézu. V důsledku zvýšení průtoku krve se může používat bez přídavku efinepherinu, který snižuje stabilitu při skladování lokálně anestetických prostředků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití farmaceuticky přijatelné soli ropivakainu pro výrobu farmaceutického prostředku k iontoforéze.

2. Použití podle nároku 1, v y z n a č u j í c í se t í m, že ropivakain je ve formě svého hydrochloridu.

Způsob ošetřování iontoforézou, v y z n a č u j í c í se t í m, že se k iontoforéze použije účinného množství farmaceuticky přijatelné soli ropivakainu.

4. Farmaceutický prostředek k použití při iontoforéze, v y z n a č u j í c í se t í m, že účinnou látkou je farmaceuticky přijatelná sůl ropivakainu.

PŘIL.
PRO VYKALÉZY
ÚŘAD
22. VII 91
posl.
035068
č.j.