

(19)



(10) **LT 3449 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3449**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/44,
C07D 211/60**

(21) Paraiškos numeris: **IP1958**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **9302218, 1993 06 28, SE**

(72) Išradėjas:
Arne Eek, SE

(73) Patento savininkas:
Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:
Naujas ropivakaino panaudojimas

(57) Referatas:

Farmaciškai priimtinos ropivakaino druskos panaudojimas farmacinio preparato su sensoriniu blokavimu ir su minimaliu motorikos blokavimu gamyboje.

Šis išradimas susijęs su farmaciškai priimtinos ropivakaino druskos mažų koncentracijų panaudojimu farmacinių preparatų, skirtų numalšinti skausmą po operacijų ir gimdymo sąrašėms metu, gamyboje.

5

Pooperacinio skausmo malšinimas vis dar problematiškas šiuolaikinei chirurgijai. Pagal naujausius publikuotus darbus apie 70% visų pacientų, gydytų chirurgiškai, jaučia nuo vidutinio iki stipraus skausmo po chirurginio išsikišimo.

10

Kokybiškai malšinti skausmą labiausiai reikia per pirmąsias 24 valandas po operacijos. Tradiciškai pacientams įveda narkotikus į raumenis arba veną. Šito dažnai nepakanka, nes narkotiniai analgetikai turi daug neigiamų poveikių. Vienas iš trūkumų tai kvėpavimo depresija, kuri gali atsirasti net po poveikio. Tai reiškia, kad pacientas po to turi būti dėmesiai stebimas specialistų.

15

20

Pacientas, kuriam duotas morfinas, yra pavargęs, apatiškas ir dažnai jaučia šleikštulį. Todėl toks pacientas nesidomi, kas vyksta aplink. Dėl šito sunku jį rūpintis ir paskatinti jį dalyvauti kvėpavimo pratimuose ir trombozių profilaktikoje.

25

Vienas iš vartojimo būdų tai vietinių anestetikų įvedimas į epiduralinį tarpą panaudojant infuziją arba protarpines injekcijas. Tokį gydymą gali atlikti specialiai apmokyti asmenys intensyvios priežiūros arba postchirurginiame skyriuje, tik kai pacientas turi epiduralinį kateterį.

30

Priežiūros palatoje metu ilgą laiką buvo didelis poreikis sugebėti kokybiškai numalšinti skausmą didesnei grupei ligonių, infuzuojant į epiduralinį tarpą, pvz., vietinius anestetikus vietoj opiatų.

35

Paprastai vietiniai anestetikai puikiai blokuoja skausmą. Jų trūkumu yra kojų motorikos blokavimas, kas jaudina pacientus, kurie norėtų išankstinio skausmo malšinimo. Be kitų efektų motorikos blokavimas reiškia, kad pacientas negali palikti savo lovos be pagalbos, nes jo nepaneštų kojos.

Nors ir keista, šiame išradime buvo pastebėta, kad vietinis anestetikas, ropivakainas, aprašytas, pvz., WO/85/00599, hidrochlorido formoje gali būti duodamas pacientams tokiomis dozėmis, kurios leidžia malšinti skausmą minimaliai paveikiant motorines funkcijas. Tai dozės mažesnės už 0,5% pagal svorį, ypač nuo 0,01% iki 0,45% pagal svorį. Paprastai buvo laikoma, kad tokios mažos dozės yra neveiklios. Normali dozė yra nuo 0,5-2% pagal svorį.

Vietinis anestetikas pagal šį išradimą yra farmaciškai priimtinių druskų pavidale. Ypač priimtinas yra ropivakaino hidrochloridas.

Vietinį anestetiką patalpina į tirpalą.

Vietinė anestezija pasižyminti kompozicija turi mažiau už 0,5% pagal svorį vietinio anestetiko, geriau nuo 0,01 iki 0,45% pagal svorį, ypač priimtina 0,1-0,3% pagal svorį.

Farmaciniai preparatai

1-3 PAVYZDŽIAI

Tirpalas	5 mg/ml,	3 mg/ml,	2 mg/ml
----------	----------	----------	---------

		Pavyzdžiai		
		1	2	3
Ropivakaino	hidrochlorido	0,53 kg	0,32 kg	0,21 kg
monohidratas				
Natrio šarmas 2M iki				
pH 5,0-6,0				
Išvalytas vanduo iki		100 kg	100 kg	100 kg

Ropivakainas ištirpinamas vandenyje. Pridedamas natrio šarmas iki pH 5,0-6,0. Gautas tirpalas autoklavuojamas.

5

Geriausias šiuo metu žinomas išradimo įvykdymo būdas tai panaudoti preparatus pagal 3 pavyzdį.

Biologinis išbandymas

10

Dvigubai slaptas sensorinio ir motorinio blokavimo tyrimas, nuolat infuzuojant į epiduralinį tarpą sveikoms savanorėms moterims 0,1%, 0,2%, 0,3% ropivakaino ir 0,25% bupivakaino.

15

Pagrindimas

Šio tyrimo tikslas buvo surasti mažą ropivakaino koncentraciją, kuri duoda pakankamą sensorinį blokavimą, bet mažai arba iš viso neblokuoja motorikos, nuolat infuzuojant į epiduralinį tarpą. Šis tyrimas tai pirmas žingsnis ieškant mažos ropivakaino koncentracijos, kuri vėliau bus panaudota numalšinti ligoniams skausmą po operacijų. Tyrime dalyvavo 37 savanoriai. Jie buvo padalinti į 5 poveikių grupes, gaunančias arba 0,1%, 0,2%, 0,3% ropivakaino arba 0,25% bupivakaino. Taip pat buvo kontrolinė grupė, gaunanti 0,9% fiziologinį tirpalą. Pirma buvo įvedamos visų tirpalų didelės dozės, 10 ml, o po to nuolat infuzuojama į epiduralinį tarpą 21 valandą, išlaikant 10 ml per valandą greitį. Per

30

infuziją buvo tikrinamas tiek motorinis tiek ir sensorinis blokavimas įvairiais būdais. taip pat buvo įvertinamas savanorių kūno laikysenos stabilumas.

5 Pradiniai rezultatai

1 grupė. Savanoriai, kurie gavo tik fiziologinį tirpalą, negavo jokio motorinio ir sensorinio blokavimo.

10 2 grupė. 0,25% bupivakainas infuzijos metu davė gerą sensorinio blokavimo segmentinį plitimą (nuo apatinės pilvo dalies iki apatinių galūnių dalių). Visuose savanoriuose aptiktas didelis motorinis blokavimas ir infuzijos metu 75% (6/8) jokių būdu negalėjo stovėti.

15 3 grupė. 0,3% ropivakainas davė tos pačios trukmės sensorinį blokavimą kaip ir 0,25% bupivakainas. Viršutinė sensorinio blokavimo segmentinio plitimo riba buvo šiek tiek didesnė už bupivakaino. Po 10 valandų nuolatinės infuzijos apatinė sensorinio blokavimo segmentinio plitimo riba buvo pastumta į viršų, lyginant su bupivakainu, tuoju pat žemiau kelių, o infuzijos gale buvo virš kelių. Motorinis blokavimas pasireiškė šiek tiek mažiau lyginant su bupivakainu. 5 iš 7 savanorių jokių būdu negalėjo atsistoti infuzijos metu, kad išbandytų kūno laikysenos stabilumą.

20

25

4 grupė. Žemesniojoje pilvo dalyje 0,2% ropivakainas davė tą patį sensorinį blokavimą kaip ir 0,25% bupivakainas, bet parodė mažesnę sensorinį blokavimą aplink kulkšnis. po 10 valandų nuolatinės infuzijos, sensorinis blokavimas buvo mažesnis negu 0,3% ropivakaino ir 0,25% bupivakaino atveju. Motorinis blokavimas buvo mažiau išreikštas lyginant su 0,3% ropivakaino, o taip pat 0,25% bupivakaino tirpalais. 25% (2/8) savanorių jokių būdu negalėjo atsistoti, tuo tarpu likę sava-

30

35

noriai (6/8), infuzijos eigoje, galėjo tam tikru momentu atlikti kai kuriuos kūno laikysenos testus.

5 grupė. Per pirmąsias 5 infuzijos valandas, 0,1% ropivakainas davė siauresnį sensorinio blokavimo paplitimą lyginant su 0,2% ropivakaino tirpalu. Normalus jutimas grįžo po 8 valandų infuzijos į epiduralinį tarpą.

Nei vienoje tikrintoje grupėje jokių rimtų ar netikėtų žalingų pokyčių nebuvo pastebėta.

Pastebėta, kad bupivakainas davė 75% didesnę motorinę blokavimą už ropivakainą, kuris davė tik 25% prie panašių dozių kiekių.

0,3% ir 0,2% dozių ropivakainas davė apytiksliai panašų motorinę blokavimą. 0,1% dozės jis mažesnis.

Išvada

Iš vienaarūšio ropivakaino poveikio galima padaryti išvadą, kad minėtasis junginys ypač naudingas, kai jis įvedamas pacientams mažomis dozėmis, malšinant skausmą po chirurginių operacijų ir gimdymo sąrėmių metu, bei turi gerą pusiausvyrą tarp pakankamo sensorinio blokavimo ir norimo minimalaus laipsnio motorinio blokavimo.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmaciškai priimtinos ropivakaino druskos mažų koncentracijų panaudojimas farmacinių preparatų su
5 sensoriniu blokavimu ir su minimaliu motorikos blokavimu gamyboje, kurioje ropivakaino koncentracija yra mažesnė už 0,5% pagal svorį.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
10 t i s tuo, kad ropivakainas yra ropivakaino hidrochlorido formoje.
3. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
15 t i s tuo, kad ropivakaino koncentracija yra nuo 0,01% iki 0,45% pagal svorį.
4. Panaudojimas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
20 t i s tuo, kad ropivakaino koncentracija yra 0,2% pagal svorį.
5. Farmacinis preparatas, naudojamas valdyti skausmą su minimaliu motorikos blokavimu, b e s i s k i r i a n -
25 t i s tuo, kad jo aktyviuoju ingredientu yra farmaciškai priimtina ropivakaino druska, kurios koncentracija mažesnė už 0,5% pagal svorį.