

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390193** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.02.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.07.25**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/4168* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)  
*A61P 23/00* (2006.01)

---

(54) **КОМБИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

---

(86) **PCT/TR2020/050655**

(87) **WO 2022/025830 2022.02.03**

(71) Заявитель:

**ПХАРМАФЫНА ИЛАДЖ САТЫС ВЕ  
ПАЗАРЛАМА АНОНИМ СЫРКЕТЫ  
(TR)**

(72) Изобретатель:

**Туран Ибрахим (TR)**

(74) Представитель:

**Ловцов С.В., Гавриков К.В., Вилесов  
А.С., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,  
Стукалова В.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к новому комбинированному лечению для контроля и облегчения боли. Более конкретно, изобретение относится к новой фармацевтической комбинации длительного действия в парентеральной лекарственной форме, которую можно вводить до или после операции, не вызывая блокады двигательных нервов. Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению содержит ропивакаин, клонидин, бетаметазон или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты.

---

**A1**

**202390193**

**202390193**

**A1**

# **КОМБИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Настоящее изобретение относится к новому комбинированному лечению для контроля и облегчения боли. Более конкретно, изобретение относится к новой фармацевтической комбинации длительного действия в парентеральной лекарственной форме, которую можно вводить до или после операции. Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению содержит ропивакаин, клонидин, бетаметазон или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Местные анестетики представляют собой лекарственные средства, которые блокируют болевые ощущения в области, в которую их вводят, путем обратимой блокады натриевых каналов нервных волокон, угнетая тем самым проведение нервных импульсов. Местные анестетики представлены на рынке в различных фармацевтических лекарственных формах, включая составы в форме раствора, крема, геля, липосомальной капсулы, таблетки и спрея. Общая проблема, связанная с местными анестетиками, заключается в том, что их период полувыведения недостаточно велик, чтобы обеспечить более длительное действие и больший комфорт для пациента. Большинство местных анестетиков теряют свое воздействие на чувствительность в течение примерно двух-шести часов, чего обычно недостаточно, особенно в послеоперационных условиях. Еще одна проблема общепринятых местных анестетиков заключается в том, что их комбинации с другими лекарственными средствами плохо переносятся, вызывая неблагоприятные воздействия. Кроме того, их действие в основном дозозависимо, и для обезболивания в течение более длительных периодов требуются более высокие дозы.

В патенте США 2009/220611А описана система микрочастиц с модифицированным высвобождением, содержащая активное начало, выбранное из списка, содержащего несколько активных ингредиентов, таких как анестетики, анальгетики, противораковые средства и т.д. Указанные микрочастицы имеют преимущество в виде хорошей переносимости и их можно получать легко и экономично.

Аналогичным образом, в патенте США 2006/018933А предлагается лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая высокорастворимый активный ингредиент, а также частицы микроматрицы, гидрофобное средство, контролирующее

высвобождение, и покрытие. Опять же, существуют длинные списки альтернативных активных ингредиентов, включая анестетики, анальгетики и стероиды, которые можно формулировать с модифицированным высвобождением.

В WO 11139595 A2 определено конкретное устройство для введения терапевтического средства в позвоночник, где терапевтическое средство выбрано из определенного списка, включающего анальгетики и противовоспалительные средства.

В WO 9851290 A2 раскрыты составы местных анестетиков для вызывания блокады нервов, содержащие средство, выбранное из группы, состоящей из местных анестетиков, сосудосуживающих средств, адренергических лекарственных средств, ванилоидов, амфифильных растворителей, липофильных растворителей, глюкокортикоидов и составов с контролируемым или пролонгированным высвобождением.

Эти составы известного уровня техники, однако, недостаточны для того, чтобы обеспечить пациенту желаемый комфорт, особенно в послеоперационных условиях. Не существует специфической терапии в виде местного анестетика, который может иметь более продолжительное действие и быть более переносимым, даже если в составах используют более высокие дозы. Сложно формулировать местные анестетики, содержащие более двух активных ингредиентов, поскольку они могут быть несовместимы и непереносимы. Кроме того, комбинации местных анестетиков с анальгетиками могут вызывать блокировку двигательных нейронов, что может подавлять способности и движение пациента. Местные анестетики также непригодны для использования при анестезии для хирургических вмешательств с тяжелыми повреждениями тканей. Таким образом, при существующем уровне техники все еще есть неудовлетворенная потребность в создании улучшенных местных анестетиков для повышения комфорта пациентов. Эти проблемы в настоящем изобретении решают с помощью фармацевтической комбинации, содержащей ропивакаин, клонидин, бетаметазон или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

С фармацевтической комбинацией по настоящему изобретению становятся возможными хирургические операции в дневном стационаре, поскольку пациенты не нуждаются в пребывании в больнице в течение ночи. Также возможно уменьшить осложнения от общей анестезии, так как ее использование в настоящем изобретении исключено. Пациенты не нуждаются в приеме тяжелых анальгетиков и опиоидов, вызывающих привыкание. Кроме того, новые комбинации по настоящему изобретению стабильны и обладают низкой токсичностью благодаря химической природе и конкретным дозам активных ингредиентов, используемых в комбинации.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации в парентеральной лекарственной форме, содержащей следующие ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество</b>
Ропивакаин	От 10 мг до 200 мг
Клонидин	От 2,5 мкг до 100 мкг
Бетаметазон	От 1 мг до 10 мг

Как показано выше, местное анестезирующее средство по настоящему изобретению представляет собой ропивакаин или его фармацевтические соли и гидраты. Более предпочтительно, местное анестезирующее средство представляет собой гидрохлоридную соль ропивакаина, и более предпочтительно, представляет собой ропивакаина гидрохлорид моногидрат. S-энантиомер ропивакаина является предпочтительной формой активного ингредиента. Доза ропивакаина предпочтительно составляет приблизительно 25 мг.

Клонидин, как применяют в новых комбинациях по настоящему изобретению, предпочтительно представляет собой клонидина гидрохлорид. Доза клонидина предпочтительно составляет приблизительно 75 мкг.

Кортикостероидное средство по настоящему изобретению, а именно бетаметазон или его фармацевтически приемлемые соли, оказался более эффективным по сравнению с другими кортикостероидами, такими как дексаметазон и беклометазон. Доза бетаметазона предпочтительно составляет приблизительно 2 мг.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Концентрация</b>
Ропивакаин	От 1 до 20 мг/мл
Клонидин	От 5 до 100 мкг/мл
Бетаметазон	От 0,1 до 10 мг/мл

В более предпочтительном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество</b>
Ропивакаина гидрохлорид моногидрат	Эквивалент приблизительно до 25 мг ропивакаина в форме свободного основания
Клонидина гидрохлорид	Эквивалент

	приблизительно до 75 мкг клонидина в форме свободного основания
Бетаметазон	Приблизительно 2 мг
Физиологический раствор	Приблизительно 10 мл

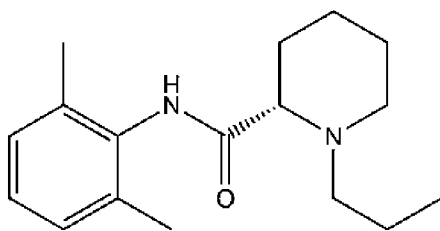
Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению предпочтительно находится в форме композиции в виде одного лекарственного средства, сформулированного в фармацевтически приемлемом носителе. Предпочтительно, указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит физиологический раствор, содержащий натрий и воду для инъекций. Фармацевтическая комбинация может быть предоставлена в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей носитель, выбранный из группы, состоящей из липосомы, микрокапсулы и микрокапсулы.

Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению предлагается для применения для анестезии и обезболивания. Анестезия, как уже упоминалось в настоящем документе, может включать регионарную анестезию, спинальную анестезию или эпидуральную анестезию. Фармацевтическую комбинацию можно вводить при помощи инъекции или инфузии интрадермальным, подкожным, внутримышечным, внутрикостным, интраперитонеальным, внутривенным или внутривозвоночным путем. Указанная фармацевтическая комбинация обеспечивает местную анестезию длительного действия, которую можно использовать при всех видах хирургических вмешательств. Но особенно она подходит для контроля послеоперационной боли в хирургии (а именно, ортопедической хирургии).

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Комбинация местных анестетиков по настоящему изобретению в качестве преимущества содержит, по меньшей мере, три различных типа активных ингредиентов, а именно ропивакаин, клонидин, бетаметазон или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты, которые, как было установлено, хорошо переносятся и неожиданно обладают более длительным обезболивающим действием без блокады двигательных нервов, и, таким образом, не вызывают торможения движения и способностей пациента. Обнаружено, что новая комбинация по настоящему изобретению обладает преимуществом, особенно при обезболивании у ортопедических пациентов и, более конкретно, при послеоперационной боли при ортопедической хирургии.

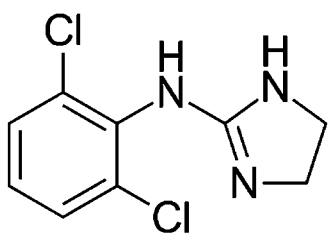
Ропивакаин, как применяют в настоящем изобретении, представляет собой общеизвестное анестезирующее соединение с амидной группой.



### Ропивакаин

Ропивакаин предпочтительно применяют в виде гидрохлоридной соли и его S-энантиомера для лечения острой боли и хирургической анестезии. Ропивакаин, вводимый внутривенно, имеет среднее время полужизни начальной фазы 14 минут, за которой следует более медленная фаза со средним значением  $t_{1/2}$  абсорбции примерно 4,2 часа (Kuthiala et al., Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use, Indian J Anaesth. 2011 Mar-Apr; 55(2): 104–110). Таким образом, ропивакаин теряет свое воздействие на чувствительность примерно через 4 часа, а для более длительного действия требуются дополнительные дозы.

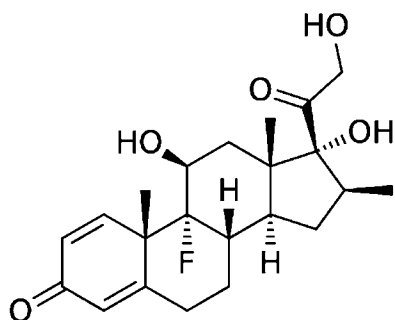
Клонидин представляет собой средство, которое обычно используют для снижения артериального давления и облегчения некоторых видов боли. Клонидин имеет общую формулу, указанную ниже:



### Клонидин

В контексте настоящего изобретения клонидин предпочтительно применяют в виде его гидрохлоридной соли. Клонидин ограничивает кровоток и увеличивает продолжительность действия анестезии за счет стимуляции  $\alpha_2$ -рецепторов.

Бетаметазон является кортикостероидным средством, известным в данной области, с общей формулой:



### Бетаметазон

Было обнаружено, что новая комбинация по настоящему изобретению, в частности,

повышает комфорт пациента, поскольку она обеспечивает более длительное обезболивающее действие, не блокируя двигательные нервы, а снижая только чувствительность.

Таким образом, согласно аспекту, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую комбинацию в парентеральной лекарственной форме, содержащую указанные выше активные ингредиенты. Указанную комбинацию можно вводить одновременно или сопутствующим образом для лечения боли у индивидуума. Более предпочтительно, указанная комбинация предлагается в виде «фармацевтической композиции» в парентеральной лекарственной форме, которую получают путем смешивания указанных активных ингредиентов в фармацевтически приемлемом носителе. Парентеральная комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в специальной лекарственной форме для введения интрадермальным, подкожным, внутримышечным, внутрикостным, интраперитонеальным, внутривенным или внутривозвоночным путем. Это особенно подходит для контроля послеоперационной боли в хирургии, более предпочтительно, для контроля послеоперационной боли в ортопедической хирургии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к новому применению указанной выше комбинации в хирургической анестезии, предусматривающей введение указанной комбинации пациенту до, во время или после хирургической операции. Указанное введение можно осуществлять, например, путем внутривенной инфузии или подкожного введения, и более конкретно, посредством инфльтрационной анестезии или эпидурального введения. Обнаружено, что комбинация по настоящему изобретению эффективна, в частности, для облегчения боли после остеотомии (разрез кости), которая обычно является болезненной в течение более длительного срока по сравнению с другими хирургическими операциями.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению указанной выше комбинации для лечения острой боли, предусматривающему введение указанной комбинации пациенту парентеральным путем, как указано выше, посредством, например, непрерывной инфузии или периодических инъекций.

В предпочтительных вариантах осуществления концентрация ропивакаина в общем объеме вводимого раствора находится в диапазоне от 1 до 20 мг/мл, более предпочтительно, от 2,5 до 5 мг/мл, и наиболее предпочтительно, приблизительно 2,5 мг/мл. Каждая доза может содержать от 10 мг до 200 мг, и более предпочтительно, приблизительно 25 мг местного анестетика, что является достаточным для получения желаемого действия.

Клонидин, как применяют в настоящем изобретении, может быть представлен

концентрацией в диапазоне от 5 до 100 мкг/мл, более предпочтительно, от 5 до 10 мкг/мл. Каждая доза может содержать от 2,5 мкг до 100 мкг, и более предпочтительно, приблизительно 75 мкг клонидина. Эти значения дозы, как правило, ниже общепринятых значений однократной дозы, доступных на рынке. Таким образом настоящее изобретение имеет преимущество в том, что желаемый терапевтический эффект достигается при более низких значениях доз, что в свою очередь снижает неблагоприятные воздействия и повышает переносимость комбинированного лечения.

Бетаметазон по настоящему изобретению может быть представлен концентрацией в диапазоне от 0,1 до 10 мг/мл, более предпочтительно, от 0,2 до 1 мг/мл. Каждая доза может содержать от 1 мг до 10 мг, и более предпочтительно, от 1 мг до 4 мг бетаметазона. Наилучшие результаты получают при дозе приблизительно 2 мг.

В отношении настоящего описания, вышеуказанные дозы и количества относятся к активным ингредиентам в форме свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанных активных ингредиентов содержат активные молекулы в указанных выше количествах и дозах, эквивалентных форме свободного основания.

Предпочтительно, фармацевтическая комбинация в парентеральной лекарственной форме содержит следующие ингредиенты:

- ропивакаина гидрохлорид моногидрат,
- клонидина гидрохлорид,
- бетаметазон.

Хотя фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению обеспечивает более длительный и надежный эффект при анестезии для контроля боли, указанная комбинация может быть предоставлена в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей носитель, выбранный из группы, состоящей из липосомы, нанокапсулы и микрокапсулы, что может быть желательно, особенно при тяжелых травмах.

Дальнейшие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны из прилагаемой формулы изобретения.

### **Пример**

Анестезиологические препараты из ропивакаина гидрохлорида моногидрата получали со следующей композицией путем смешивания активных ингредиентов в физиологическом растворе. Композиции вводили пациентам, получавшим ортопедическую хирургию.

### **Композиция**

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество</b>
Ропивакаина гидрохлорид моногидрат	25 мг (2,5)



	мг/мл)
Клонидина гидрохлорид	75 мкг (7,5 мкг/мл)
Бетаметазон	2 мг (0,2 мг/мл)
Физиологический раствор	10 мл

Все композиции вводили путем болюсной инфузии перед хирургической операцией и пациентов спрашивали каждый час в течение 24 часов после операции, чувствуют ли они послеоперационную боль на дискомфортном уровне. Отмечено, что ни один из пациентов не утратил двигательных способностей и был способен двигать соответствующими частями тела, несмотря на анестезию. Пациенты, получавшие композицию, могли переносить послеоперационную боль без приема дополнительных лекарств в течение 24 часов, и в течение этого периода они не чувствовали боли или чувствовали умеренную боль.

Композиция неожиданно обеспечила более длительное действие при лечении послеоперационной боли без каких-либо потерь в функционировании двигательных нервов, неблагоприятного воздействия и проблем с переносимостью. Пациенты чувствовали себя более комфортно, не нуждаясь в периодических дозах.

Интересно было обнаружить, что тройная комбинация, использованная для анестезии пациентов, обеспечивала очень длительный период без выраженной боли, потери двигательных функций и парезов. Не желая быть связанными какой-либо теорией, авторы изобретения считают, что проницаемость центральной нервной системы для бетаметазона ниже, чем для других кортикостероидов, таких как дексаметазон, и, таким образом, желаемое действие, упомянутое выше, было улучшено с помощью конкретного кортикостероида и доз активных ингредиентов по настоящему изобретению.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация в парентеральной лекарственной форме, содержащая следующие ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли и гидраты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество</b>
Ропивакаин	От 10 мг до 200 мг
Клонидин	От 2,5 мкг до 100 мкг
Бетаметазон	От 1 мг до 10 мг

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, которая находится в форме композиции в виде смеси в фармацевтически приемлемом носителе.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 1, причем комбинация содержит ропивакаина гидрохлорид в форме S-энантиомера.

4. Фармацевтическая комбинация по п. 3, причем комбинация содержит ропивакаина гидрохлорид моногидрат.

5. Фармацевтическая комбинация по п. 1, причем комбинация содержит клонидина гидрохлорид.

6. Фармацевтическая комбинация по п. 2, в которой указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит физиологический раствор, содержащий натрий и воду для инъекций.

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, содержащая следующие ингредиенты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Концентрация</b>
Ропивакаин	От 1 до 20 мг/мл
Клонидин	От 5 до 100 мкг/мл
Бетаметазон	От 0,1 до 10 мг/мл

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, содержащая следующие ингредиенты:

<b>Ингредиент</b>	<b>Количество</b>
Ропивакаина гидрохлорид моногидрат	Эквивалент приблизительно до 25 мг ропивакаина в форме свободного основания
Клонидина гидрохлорид	Эквивалент

	приблизительно до 75 мкг клонидина в форме свободного основания
Бетаметазон	Приблизительно 2 мг
Физиологический раствор	Приблизительно 10 мл

9. Фармацевтическая комбинация по п. 1, причем фармацевтическая комбинация находится в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей носитель, выбранный из группы, состоящей из липосомы, нанокапсулы и микрокапсулы.

10. Фармацевтическая комбинация в парентеральной лекарственной форме, содержащая активные ингредиенты по п. 1, для применения в анестезии.

11. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, в котором анестезия включает регионарную анестезию, спинальную анестезию или эпидуральную анестезию.

12. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, в котором анестезия предусматривает инъекцию или инфузию посредством интрадермального, подкожного, внутримышечного, внутрикостного, интраперитонеального, внутривенного или внутривозвоночного пути.

13. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, причем применение предназначено для контроля послеоперационной боли при ортопедической хирургии.

14. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 13, в котором хирургия предусматривает остеотомию.

15. Способ получения фармацевтической композиции в парентеральной лекарственной форме, предусматривающий смешивание активных ингредиентов по п. 1 в фармацевтически приемлемом носителе.