



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 31/70 // (A61K 31:70 A61K 31:445)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 05299 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Juli 1988 (28.07.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP88/00030 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1988 (16.01.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 37 01 497.8 (32) Prioritätsdatum: 20. Januar 1987 (20.01.87) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: FRANKHOF, Wolfgang [DE/DE]; THIEMER, Klaus [DE/DE]; Meybuschhof 40, D-4300 Essen-Katernberg (DE). (74) Anwalt: VON KREISLER, Alek; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP,		KP, KR, LK, LU (europäisches Patent), MC, MG, MW, NL (europäisches Patent), NO, RO, SD, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: MEDICAMENT CONTAINING LOCAL ANESTHETICS AND NUCLEOSIDES AND ITS USE FOR TREATING MUSCULAR INJURIES (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL, ENTHALTEND LOKALANÄSTHETIKA UND NUKLEOSIDE SOWIE DESSEN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MUSKELVERLETZUNGEN (57) Abstract A medicament that contains in its aqueous phase (1) 1 to 100 g/l of a local anesthetic, 1 to 100 g/l of one or several nucleosides from the group formed by adenosine, guanosine, inosine, uridine and their water-soluble monophosphate, diphosphate and triphosphate salts, and one or several physiologically innocuous preservatives, compatible with the active ingredients, and if necessary usual excipients and additives. The use of this medicament for the treatment by local infiltration of muscular injuries is also disclosed. (57) Zusammenfassung Arzneimittel, die in wässriger Phase 1 bis 100 g/l eines Lokalanästhetikums, 1 bis 100 g/l eines oder mehrerer Nukleoside aus der Gruppe Adenosin, Guanosin, Inosin, Uridin und deren wasserlöslicher Mono-, Di- und Triphosphatsalze und ein oder mehrere mit den Wirkstoffen verträgliche, physiologisch unbedenkliche Konservierungsmittel sowie gegebenenfalls übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten, sowie die Verwendung derartiger Arzneimittel zur lokalen Infiltrationsbehandlung von Muskelverletzungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

- 1 -

Arzneimittel, enthaltend Lokalanästhetika und Nukleoside
sowie dessen Verwendung zur Behandlung von Muskelverletzungen

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das Lokalanästhetika und ein oder mehrere Nukleoside bzw. deren Phosphorsäureester enthält. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung derartiger Arzneimittel zur Behandlung von Muskelverletzungen.

Die Zahl der Sporttreibenden hat in jüngster Zeit sowohl im Spitzensport als auch im Breitensport erheblich zugenommen. Dieser Zunahme folgte auch eine deutliche Zunahme der Zahl und Schwere der Sportverletzungen infolge erhöhten Trainingsumfangs, stärkerer Wettkampftätigkeit, höherer Belastung und veränderter Altersstruktur der Sportler. Da sportärztliche Voruntersuchungen nicht oder nur unzureichend durchgeführt werden, nehmen gerade bei Freizeitsportlern die Schäden im Bereich der Muskulatur zu, die durch unkontrollierte und zu hohe Belastung im Sport bedingt sind. Muskelzerrungen, Muskelfaserrisse, Muskelrisse sowie Traumen in Form von Muskelkontusionen und intramuskulären Hämatomen sind die häufigsten Sportverletzungen. Derartige Verletzungen

- 2 -

der Muskulatur führen meist unmittelbar zu Leistungsverlust, mehr oder weniger langer Sportunfähigkeit und auch Arbeitsunfähigkeit.

05 Nach dem aktuellen Kenntnisstand sind derartige Verletzungen am besten dadurch zu heilen, daß die betroffene Muskelpartie über längere Zeit ruhiggestellt oder zumindest nur schwach belastet wird. Dies ist mit einer längeren Leistungspause oder sogar mit Arbeitsunfähigkeit verbunden.

10 Im Heilprozeß werden bisher lediglich medico-physikalische und balneologische Maßnahmen ergriffen. Es finden Salbenverbände, Eis- und Fango-Packungen, verschiedene Elektrotherapien sowie Massagen und krankengymnastischer Therapie Anwendung. Außerdem wird
15 versucht, durch Injektionen und Infiltration sowie durch orale Verabreichung verschiedener Medikamente die Phase der Heilung abzukürzen. Vielfach verwendet wurden Antirheumatika, Antiphlogistika, Corticosteroide sowie Medikamente, die in 4-Stellung substituierte Benzoesäure-Derivate, wie p-Hydroxybenzoesäure-
20 ester oder das Hydrochlorid des p-Aminobenzoesäure-2-(diethylamino-)ethylesters (Procain-Hydrochlorid) enthalten.

25 Die bisher aufgezählten Maßnahmen entsprechen dem derzeitigen Stand der Therapie, wobei eine signifikante Verkürzung der Krankheitsdauer im Vergleich zu unbehandelten Muskelverletzungen leider nur in geringem
30 Umfang beobachtet werden kann. Die oben beschriebenen Maßnahmen zur Behandlung von Muskelverletzungen führen nicht zu einer wesentlichen Funktionsverbesserung im Heilungsprozeß, sondern beeinflussen lediglich die Schmerzzustände geringfügig und sind zum Teil mit er-

35

heblichen Nebenwirkungen behaftet. Diese bestehen darin, daß sich Narben nur schlecht oder mit großer Verzögerung bilden und eine merkliche Rezidivgefahr besteht. Zudem sind zahlreiche der genannten Medikamente nur schlecht magenverträglich oder führen zu Blutbildveränderungen. Darüber wird in folgenden Druckschriften ausführlicher berichtet:

1. H. Hess, "Sportverletzungen" (Herausgeber: Luitpold-Werk);
2. V. Kresci und P. Koch, "Muskelverletzungen und Tendopathie der Sportler", Thieme Verlag, Stuttgart; und
3. H. de Marees "Sportphysiologie".

Die geschilderten therapeutischen Unzulänglichkeiten in der Behandlung von Muskelverletzungen und Muskeltraumen bedingen ein Bedürfnis nach einem schnell wirksamen, nebenwirkungsfreien und universell bei sämtlichen Muskelverletzungen einsetzbaren Medikament. Es wurde überraschend gefunden, daß wässrige Arzneimittel, die bestimmte Lokalanästhetika und ein oder mehrere Nukleoside zusammen mit üblichen Träger- und Hilfsstoffen enthalten, allen Anforderungen bezüglich universeller Anwendbarkeit, Freiheit von Nebenwirkungen und Rezidivfreiheit entsprechen und trotzdem hoch wirksam sind.

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, enthaltend in wässriger Phase 1 bis 100 g/l eines Lokalanästhetikums, 1 bis 100 g/l eines oder mehrerer Nukleoside aus der Gruppe Adenosin, Guanosin, Inosin, Uridin und deren wasserlöslicher Mono-, Di- und Triphosphatester-Salze, und ein oder mehrere mit den Wirkstoffen verträgliche, physiologisch unbedenkliche Konservierungsmittel sowie gegebenenfalls übliche Träger- und Hilfsstoffe.

- 4 -

Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung derartiger Arzneimittel zur lokalen Infiltrationsbehandlung von Muskelverletzungen.

05 Für die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind eine Vielzahl von Lokalanästhetika geeignet, die intern wirksam sind. Insbesondere sind dies Lokalanästhetika aus der Gruppe der basischen Säureanilide sowie deren HCl-Addukte, wie beispielsweise 1-Methylpiperidin-2-carbonsäure-N-(2'.6'-dimethylphenyl-)amid (Mepivacain) bzw.
10 dessen Hydrochlorid. Stattdessen oder zusammen damit sind jedoch auch andere Lokalanästhetika geeignet, wenn sie über Injektionen verabreicht werden können.

15 Das genannte oder mit dem genannten verwandte Lokalanästhetika werden in Konzentrationen von 1 bis 100 g/l wässriger Phase, bevorzugt 10 bis 30 g/l wässriger Phase in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel eingesetzt. Besonders bevorzugt werden dafür 0,5- bis
20 2 %ige Lösungen des jeweiligen Lokalanästhetikums in Mengen zwischen 1 und 20 ml pro Dosis des verabreichten Arzneimittels, bevorzugt in Mengen von 5 bis 10 ml pro Dosis des Arzneimittels, eingesetzt. Die genannten Lösungen, beispielsweise 1 %ige Lösungen, derartiger Lokalanästhetika sind größtenteils kommerziell erhältlich,
25 beispielsweise unter den Namen Meaverin^R oder Scandicain^R.

Als weitere Komponenten enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel eines oder mehrere Nukleoside aus
30 der Gruppe Adenosin, Guanosin, Inosin, Uridin und deren wasserlösliche Mono-, Di- und Triphosphatestersalze. Zwar können in den Arzneimitteln einzelne der genannten Nukleoside enthalten sein. Bevorzugt ist jedoch eine Mischung sowohl aller vier genannten Nukleo-
35 side als auch eines oder mehrerer ihrer Phosphatsalze.

- 5 -

Bevorzugt werden dabei Natriumsalze, saure Natriumsalze sowie die jeweiligen Nukleosid-Monophosphorsäuren, -diphosphorsäuren und -triphosphorsäuren verwendet. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels werden Adenosin, Guanosin, Inosin und Uridin sowie Dinatriumdihydrogenadenosintriphosphat, Adenosindiphosphorsäure, Adenosinmonophosphorsäure und Guanosinmonophosphorsäure verwendet.

Die Mischungsverhältnisse der einzelnen Nukleoside bzw. ihrer Phosphatsalze können dabei in weiten Grenzen schwanken. Bevorzugt werden Adenosin, Guanosin, Inosin und Uridin im Gewichtsverhältnis 5 : 1 : 5 : 1 sowie Dinatriumdihydrogenadenosintriphosphat, Adenosindiphosphorsäure, Adenosinmonophosphorsäure und Guanosinmonophosphorsäure im Gewichtsverhältnis 3 : 1 : 1 : 2 verwendet. Es sind jedoch auch Mischungsverhältnisse einsetzbar, die wesentlich unter oder über den angegebenen Verhältnissen liegen. Die Nukleoside bzw. ihre Gemische können als solche gemischt und dabei oder danach in physiologisch akzeptablen Medien wie Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung gelöst werden. Bevorzugt werden jedoch kommerziell erhältliche Mischungen der Nukleoside bzw. ihrer Salze in den genannten Medien, beispielsweise Laevadosin^R 2. Die Gesamtkonzentration an den genannten Nukleosidkomponenten in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln liegt dabei im Bereich von 1 bis 100 g/l wässriger Phase, bevorzugt im Bereich von 10 bis 30 g/l wässriger Phase.

Zur Konservierung der wässrigen Lösung enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel außerdem ein oder mehrere Konservierungsmittel, die mit den oben genannten Wirkstoffen verträglich sein müssen. Als solche sind in erster Linie Chlorkresol und verwandte Verbindungen

zu nennen. Diese sind beispielsweise in einer Menge von 0,1 bis 1000 mg/l in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln vorhanden.

05 Außerdem können die erfindungsgemäßen Arzneimittel noch weitere, für derartige Mittel übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten. Als solche sind insbesondere Flüssigkeiten, die eine Verabreichung über Infiltration bzw. Injektion ermöglichen, wie beispielsweise Wasser oder physiologische Kochsalzlösung, anzusehen.

10 Die die beschriebenen Komponenten enthaltenden Arzneimittel lassen sich, wie überraschend gefunden wurde, mit großem Erfolg zur Behandlung von Muskelverletzungen verwenden. Die Verwendung erstreckt sich insbesondere auf die Behandlung von Muskelzerrungen, Muskelfaserrissen, Muskelrissen und Muskelkontusionen.

15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel finden ihre Verwendung darin, daß sie möglichst umgehend nach Eintritt der Verletzung in den traumatisierten Muskelbereich infiltriert werden. Dies ist unabhängig von der Schwere und Art der Muskelverletzung, so daß eine differenzierte und mitunter in den verletzten Muskelbereich eingreifende Diagnostik der Verletzung entfallen kann. Dies ist deswegen von Vorteil, weil damit
20 auch Ärzte mit wenig sportärztlicher Erfahrung die erfindungsgemäßen Arzneimittel gefahrlos und mit
25 sicherem Wirkungseintritt anwenden können.

30 Die Häufigkeit der Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel durch Infiltration schwankt in Abhängigkeit von objektiven Schweregrad der Verletzung und vom subjektiven Befinden. Bei leichteren Verletzungen bzw. im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung kann eine

35

- 7 -

einmalige Anwendung schon zu Schmerzfreiheit und voller Funktionstüchtigkeit der erkrankten Muskelpartien führen. Die Häufigkeit der Applikation kann jedoch auch bis zu ein- oder mehrmaliger täglicher Anwendung bedenkenlos gesteigert werden, wenn die Schwere der Verletzung dies erfordert. Schon die einmalige Behandlung ergibt jedoch meist einen deutlichen Rückgang der Beschwerden. In mehrjährigen klinischen Tests wurden Rezidive an den mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln behandelten Muskelbereichen in keinem Fall beobachtet. Außerdem traten lokale oder systemische Nebenwirkungen in keinem Fall auf.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist darin zu sehen, daß die leichte örtliche Schmerzreaktion, die kurzzeitig nach der Infiltration auftritt, Aufschluß über die Schwere der Verletzung und die richtige Applikation der Arzneimittel gibt. Dies stellt ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel dar, da die Infiltration der erfindungsgemäßen Arzneimittel in gesundes Muskelgewebe keine Schmerzreaktion hervorruft.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Anwendungsbeispiele näher erläutert.

25

Beispiel 1

Patient K, 22 Jahre, aktiver Bundesligafußballer; rezidivierende Verletzungen der Oberschenkelbeugemuskulatur rechts mit erheblicher Schmerzhaftigkeit und Funktionseinschränkung und dadurch bedingter Spielunfähigkeit. Die Umfangsmaße der Oberschenkelmuskulatur unterschieden sich nicht meßbar.

35

- 8 -

In einem Meisterschaftspiel erlitt K nach einem Gewaltschuß plötzlich eine schwere Muskelzerrung des rechten Oberschenkels mit Verdacht auf kleinere Muskelfaserrisse. Eine einmalige Infiltration von 10 ml eines Arzneimittels (Volumenmischung 1 : 1 einer Lösung mit 10 mg/ml Mepivacain-HCl und einer Lösung enthaltend (pro ml) 6 mg Dinatriumdihydrogenadenosintri-
05 phosphat, 2 mg Adenosindiphosphorsäure, 2 mg Adenosinmonophosphorsäure, 4 mg Guanosinmonophosphorsäure, 10 mg Adenosin, 2 mg Guanosin, 10 mg Inosin, 2 mg Uri-
10 din und 2 mg Chlorkresol) in den schmerzhaften Muskelbezirk ergab schon nach zwei Tagen fast völlige Schmerzfreiheit und volle Funktionstüchtigkeit, so daß bereits nach vier Tagen das Training wiederaufgenommen werden konnte. Zusätzlich erhielt der Sportler die
15 übliche physikalische Behandlung. Seit Abschluß der Behandlung traten keinerlei Beschwerden mehr im Bereich der rechten Oberschenkelmuskulatur auf.

Beispiel 2

20 Patient H., 32 Jahre, aktiver Bundesligafußballer.

Im Verlauf von fünf bis sechs Jahren konnte dieser Patient wiederholt wegen schmerzhafter Muskelverhärtungen in beiden Oberschenkeln nicht in Spielen eingesetzt werden. Der Patient wurde insgesamt dreimal
25 mit 10 ml des in Beispiel 1 genannten Arzneimittels in jeden der beiden Oberschenkel (Infiltration in die Oberschenkelbeugemuskulatur) behandelt. Nach vier-
30 tägiger Trainingspause bestand völlige Schmerzfreiheit. Myogelosen waren palpatorisch nicht mehr erfaßbar. In der Folgezeit traten keine Rezidive in den genannten Muskelgruppen mehr auf.

35

Beispiel 3

Patient N., 23 Jahre, aktiver Bundesligafußballer.

05 Im Alter von 19 Jahren wurde in der Oberschenkelbeuge-
muskulatur des Patienten ein Muskelfaserriß nachge-
wiesen, der durch mehrwöchige Ruhestellung in Gips
sowie physikalische Maßnahmen behandelt wurde. Danach
traten, besonders in der kühleren Jahreszeit, häufig
10 Schmerzzustände im Bereich der Muskelnarbe auf, die
auch durch eine intensive Spielvorbereitung in Form
von Massagen und hyperämisierenden Ölen und Salben
nicht zu beherrschen waren.

15 Der Patient wurde zweimal mit je 7 ml eines Arznei-
mittels in der tastbaren Muskelnarbe am rechten Ober-
schenkel im Abstand von 10 Tagen behandelt, das 5 ml
einer wässrigen Lösung mit 10 mg/ml Mepivacain . HCl
und 2 ml einer wässrigen Nukleinsäurelösung enthielt,
die wie in Beispiel 1 zusammengesetzt war. Schon nach
20 der ersten Infiltration trat eine erhebliche Schmerz-
linderung ein. Vier Tage nach der zweiten Infiltration
kam es zur völligen Schmerzfreiheit und Funktionstüch-
tigkeit der behandelten Muskelgruppen. Seitdem traten
keinerlei Beschwerden des Patienten mehr auf.

25

Beispiel 4

Patient L., 28 Jahre, aktiver Bundesligafußballer.

30 Im Verlaufe von drei Jahren wurde bei dem genannten
Patienten wiederholt ein Hartspann der linken Waden-
muskulatur diagnostiziert, der zu erheblicher Lei-
stungsminderung, zum Teil sogar zu Spielunfähigkeit
führte.

35

- 10 -

In Abständen von acht Tagen wurde der Patient dreimal mit je 5 ml einer nach Beispiel 1 zusammengesetzten Arzneimittellösung behandelt. Seitdem traten in den genannten Muskelgruppen keinerlei Beschwerden mehr auf.

05

Beispiel 5

Patient F., 27 Jahre, aktiver Bundesligafußballer.

10

Bei dem Patienten bestanden drei Wochen lang relativ therapieresistente Muskelverspannungen mit teilweise erheblicher schmerzbedingter Einschränkung der Leistungsfähigkeit, insbesondere beim Kopfballsport.

15

In die paracervicale Muskulatur wurden über mehrere Wochen täglich je 5 ml einer nach Beispiel 1 zusammengesetzten Arzneimittellösung infiltriert. Dadurch konnte wieder freie Beweglichkeit der Halswirbelsäule erreicht werden, und ein subjektives Schmerzempfinden wurde nicht mehr angegeben.

20

Beispiel 6

Patient B., 24 Jahre, aktiver Bundesligafußballer.

25

Bei dem Patienten wurden mehrere stark schmerzhafte Myogelosen in der Rückenstreckmuskulatur bei einer geringen S-förmigen Skoliose der BWS diagnostiziert.

30

Dem Patienten wurden fünf Infiltrationen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, je 2 ml einer nach Beispiel 1 zusammengesetzten wässrigen Arzneimittellösung, in die betroffenen Myogelosen verabreicht. Bei einer Nachuntersuchung nach fünf Tagen konnten keinerlei Muskel-

35

- 11 -

härten mehr ertastet werden. Nach der Infiltrationsbehandlung erfolgte keine physikalische Therapie.

Beispiel 7

05 Patient E., 18 Jahre, Amateurfußballer.

Bei dem Patienten wurde ein frischer Muskelfaserriß im Bereich der rechten Oberschenkelbeugemuskulatur diagnostiziert. In die betroffene Muskelpartie wurden
10 vier Tage nach Eintritt der Verletzung 10 ml der nach Beispiel 1 zusammengesetzten wässrigen Arzneimittellösung infiltriert. Schon nach drei Tagen konnte eine deutliche Schmerzlinderung angegeben werden. Drei Wochen nach der Infiltrationsbehandlung konnte der Pa-
15 tient sein Training ohne volle Belastung wieder aufnehmen. Zur Zeit ist er voll spielfähig und beschwerdefrei.

Beispiel 8

20 Patient D., 21 Jahre, Amateurfußballer.

Nach einem Spagatschritt trat bei dem Patienten plötzlich heftiger Schmerz in der rechten Leiste auf. Es
25 wurde eine Tendophathie der Adduktorenhenen rechts diagnostiziert.

Im Abstand von drei Tagen wurden zweimal je 2 ml einer nach Beispiel 3 zusammengesetzten wässrigen Arzneimittellösung lokal infiltriert. Nach vier Tagen war der
30 Patient völlig schmerzfrei. Bis heute war kein Rezidiv mehr nachweisbar.

35

- 12 -

Beispiel 9

Patient B., 18 Jahre, Amateurfußballer.

05 Während eines Spieles traten bei dem genannten Patienten plötzlich in der rechten Oberschenkelbeugemuskulatur starke Schmerzen auf. Es wurde eine Muskelzerrung diagnostiziert; die entsprechende Muskelpartie war stark druckempfindlich, doch konnte kein sicherer Tastbefund abgegeben werden.

10 Eine physikalische Therapie an den betroffenen Muskelpartien war ohne Erfolg und brachte keine wesentliche Besserung. Die Oberschenkelbeugemuskulatur wurde durch lokale Infiltration einmal mit 10 ml einer nach Beispiel 1 zusammengesetzten wässrigen Arzneimittellösung
15 behandelt. Nach zwei Tagen stellte sich bei dem Patienten völlige Beschwerdefreiheit ein. Ein Rezidiv war bisher nicht mehr nachweisbar.

20 Beispiel 10

Patient B., 24 Jahre, Amateurfußballer.

25 Der Patient klagte über längere Zeit hinweg über Schmerzen in der rechten Leiste nach einem Spreizschritt während eines Fußballspiels. In die rechte Leiste wurden einmal 2 ml einer nach Beispiel 3 zusammengesetzten wässrigen Arzneimittellösung infiltriert. Der Patient konnte fünf Tage nach der Behandlung
30 wieder mit dem Training beginnen und ist bis heute beschwerdefrei.

Neben den angeführten Patienten konnten weitere aktive Sportler mit gleichem Erfolg behandelt werden. Der

35

gleiche Behandlungserfolg stellte sich auch bei stationär bzw. ambulant behandelten Patienten aus dem orthopädischen Bereich ein. Auch diese Patienten konnten mit Infiltrationen der erfindungsgemäßen Arzneimittel mit großem Erfolg bei Muskelerkrankungen behandelt werden.

In keinem Fall war eine mehr als dreimalige Infiltrationsbehandlung notwendig. Ein signifikanter Unterschied in der Wirkung zwischen alleiniger Infiltrationsbehandlung und Kombinationsbehandlung mit physikalischer Therapie war nicht festzustellen.

15

20

25

30

35

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel, enthaltend in wässriger Phase
 - (a) 1 bis 100 g/l eines Lokalanästhetikums,
 - 05 (b) 1 bis 100 g/l eines oder mehrerer Nukleoside aus der Gruppe Adenosin, Guanosin, Inosin, Uridin und deren wasserlöslicher Mono-, Di- und Triphosphat-estersalze und
 - (c) ein oder mehrere mit den Wirkstoffen verträgliche, physiologisch unbedenkliche Konservierungsmittel
10 sowie gegebenenfalls
 - (d) übliche Träger- und Hilfsstoffe.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend in wässri-
ger Phase
 - 15 (a) 20 bis 30 g/l eines Lokalanästhetikums,
 - (b) 10 bis 30 g/l eine oder mehrerer Nukleoside aus der Gruppe Adenosin, Guanosin, Inosin, Uridin und deren wasserlöslicher Mono-, Di- und Triphosphat-estersalze,
 - 20 (c) 1 bis 5 g/l eines Konservierungsmittels und
 - (d) Wasser.
3. Arzneimittel nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch ge-
kennzeichnet, daß sie als lokalanästhetisch wirkende
25 Verbindung 1-Methylpiperidin-2-carbonsäure-N-(2'.6'-dimethylphenyl-)amid-Hydrochlorid (Mepivacain) enthal-
ten.
4. Arzneimittel nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch ge-
kennzeichnet, daß sie als Nukleoside Adenosin, Guano-
30 sin, Inosin und Uridin enthalten.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeich-
net, daß sie zusätzlich Natriumsalze der Phosphor-
35 säureester von Adenosin, Guanosin, Inosin und Uridin
enthalten.

- 15 -

6. Arzneimittel nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Chlorkresol enthalten.

05 7. Arzneimittel nach Ansprüchen 1 bis 6, enthaltend in wässriger Phase

(a) 5 bis 10 ml einer 5 bis 20 mg/ml 1-Methylpiperidin-2-carbonsäure-N-(2'.6'-dimethylphenyl-)amidhydrochlorid (Mepivacain . HCl) enthaltenden wässrigen Lösung;

10 (b) 5 ml einer wässrigen Lösung, die
30 mg Dinatriumdihydrogenadenosintriphosphat,
10 mg Adenosindiphosphorsäure,
10 mg Adenosinmonophosphorsäure,
20 mg Guanosinmonophosphorsäure,
15 50 mg Adenosin,
10 mg Guanosin
50 mg Inosin und
10 mg Uridin
enthält sowie

20 (c) 10 mg Chlorkresol.

8. Verwendung der Arzneimittel nach Ansprüchen 1 bis 7 zur lokalen Infiltrationsbehandlung von Muskelverletzungen.

25

9. Verwendung der Arzneimittel nach Ansprüchen 1 bis 7 zur lokalen Infiltrationsbehandlung von Muskelzerrungen, Muskelfaserrissen, Muskelrissen und Muskelkontusionen.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 88/00030

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ : A 61 K 31/70; //(A 61 K 31/70, 31:445)																				
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 10px; vertical-align: top;">Int.Cl.⁴</td> <td style="padding: 10px; vertical-align: top;">A 61 K</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	A 61 K														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl. ⁴	A 61 K																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category *</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), see page 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-9</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; padding: 5px;">--</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, volume 93, No. 3, 21 July 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", see page 70, abstract 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-9</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; padding: 5px;">--</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, volume 92, No. 21, 26 May 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", see page 41, abstract 174396y, & Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 52(2), 187-98</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-9</td> </tr> </table>			Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), see page 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"	1-9	--			A	Chemical Abstracts, volume 93, No. 3, 21 July 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", see page 70, abstract 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82	1-9	--			A	Chemical Abstracts, volume 92, No. 21, 26 May 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", see page 41, abstract 174396y, & Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 52(2), 187-98	1-9
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
A	Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), see page 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"	1-9																		
--																				
A	Chemical Abstracts, volume 93, No. 3, 21 July 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", see page 70, abstract 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82	1-9																		
--																				
A	Chemical Abstracts, volume 92, No. 21, 26 May 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", see page 41, abstract 174396y, & Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 52(2), 187-98	1-9																		
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">18 April 1988 (18.04.88)</td> <td style="padding: 5px;">25 May 1988 (25.05.88)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">EUROPEAN PATENT OFFICE</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	18 April 1988 (18.04.88)	25 May 1988 (25.05.88)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	EUROPEAN PATENT OFFICE											
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																			
18 April 1988 (18.04.88)	25 May 1988 (25.05.88)																			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																			
EUROPEAN PATENT OFFICE																				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 88/00030

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int Cl ⁴ A 61 K 31/70; //(A 61 K 31/70, 31:445)																	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff⁷ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int Cl⁴</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸			Klassifikationssystem			Klassifikationssymbole	Int Cl ⁴	A 61 K									
Klassifikationssystem																	
	Klassifikationssymbole																
Int Cl ⁴	A 61 K																
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%; border: none;"></td> <td style="width: 70%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none; text-align: center; font-size: small;">Betr. Anspruch Nr. 13</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Art*</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), siehe Seite 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">-- Chemical Abstracts, Band 93, Nr. 3, 21. Juli 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", siehe Seite 70, Zusammenfassung 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">-- Chemical Abstracts, Band 92, Nr. 21, 26. Mai 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", ./.</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1-9</td> </tr> </table> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					Betr. Anspruch Nr. 13	Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²		A	Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), siehe Seite 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"	1-9	A	-- Chemical Abstracts, Band 93, Nr. 3, 21. Juli 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", siehe Seite 70, Zusammenfassung 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82	1-9	A	-- Chemical Abstracts, Band 92, Nr. 21, 26. Mai 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", ./.	1-9
		Betr. Anspruch Nr. 13															
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²																
A	Rote Liste, 1971, Editio Cantor, (Auldendorf, Württ., DE), siehe Seite 699: "Laevadosin", "Laevadosin - 2", "Laevadosin - Tabletten - buccal"	1-9															
A	-- Chemical Abstracts, Band 93, Nr. 3, 21. Juli 1980, (Columbus, Ohio, US), M.D. Basson et al.: "Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat", siehe Seite 70, Zusammenfassung 19302s, & Anesth. Analg. (Cleveland) 1980, 59(4), 275-82	1-9															
A	-- Chemical Abstracts, Band 92, Nr. 21, 26. Mai 1980, (Columbus, Ohio, US), P.W. Benoit et al.: "Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution", ./.	1-9															
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"></td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right; font-size: small;">Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">25.05.88</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">18. April 1988</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Internationale Recherchenbehörde</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Europäisches Patentamt</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </td> </tr> </table>				Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	25.05.88	18. April 1988		Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten	Europäisches Patentamt	 P.C.G. VAN DER PUTTEN					
	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts																
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	25.05.88																
18. April 1988																	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten																
Europäisches Patentamt	 P.C.G. VAN DER PUTTEN																

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	siehe Seite 41, Zusammenfassung 174396y, & Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 52(2), 187-98 -----	