

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNALEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261887
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/245

(22) Přihlášeno 05 09 85

(21) (PV 6356-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 09 84
(8422759) Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 07 89

(72)

Autor vynálezu

McCAFFERTY DERMOT, WOOLFSON DAVID, BELFAST (Severní Irsko)

(73)

Majitel patentu

SOCIÉTÉ D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE
L'ILE-DE-FRANCE, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob stabilizace vodného prostředí obsahujícího amethokain

1

2

Řešení se týká způsobu stabilizace vodného prostředí, obsahujícího amethokain s obsahem 1 až 7 % hmotnostních amethokainu a 81 až 95 % hmotnostních vody, vyznačující se tím, že se jako stabilizační přísada použije 0,5 až 10 % hmotnostních vodného gelujícího činidla, kterým je carbomer nebo methylcelulóza.

Vynález se týká způsobu výroby prostředku, obsahujícího amethokain.

Amethokain (2-dimethylaminoethyl-p-butyl-aminobenzoát) je používán v lokálních preparátech k vyvolání povrchové anesthésie. Snahy vyvolat lokální perkutánní anesthésii, při které je anestetické činidlo nuceno pronikat skrze stratum corneum, trpěly řadou nevýhod:

1. bylo třeba vysokých koncentrací farmak (až 33 %)
2. předchozí směsi vyvolávaly nepříjemné vedlejší účinky
3. předchozí směsi vyžadovaly použití oklusivních obvazů
4. předchozí směsi vyžadovaly prodloužení časových období nutných k vyvolání účinné perkutánní anesthésie.

Dříve amethokain byl dispergován v ethanolu nebo isopropylalkoholu (45 %) a vodě (45 %), glycerolu (10 %) a vodě (45 %) nebo hydrofilním mastovém základu (95 %) nebo vaselině (95 %) nebo DMSO (dimethylsulphoxid).

Směsi obsahující ethanol nebo isopropylalkohol, glycerol a vodu mají tendenci mít velmi pohyblivou povahu a tak ohraničení místa účinku je obtížné. Nadto tyto roztoky mají jenom omezenou stabilitu. Ostatní směsi trpí stejnými nevýhodami. Směsi obsahující hydrofilní mastový základ nebo vaselinu zpomalují nástup anestetického účinku, zatímco směsi obsahující DMSO vyvolávají bolestivé poškození povrchu kůže. Podle jednoho provedení vynálezu je vyráběna směs pro lokální aplikaci sestávající z amethokainu, vodného gelujícího činidla a vody, ve které jsou zmíněné gely vytvářeny; amethokain je v podstatě úplně zadržován jako diskontinuální pevná fáze, přičemž v zmíněné směsi je amethokain chráněn před hydrolysou v průběhu skladování, ale je-li směs aplikována na kůži, amethokain taje a je k dispozici pro vstřebání.

Podle jiného provedení vynálezu je vyráběna směs k použití jako místní perkutánní anestetikum sestávající z anestetika, vodného gelujícího činidla pro stabilizaci anestetika a vody, přičemž směs je taková, že při použití anestetikum taje a rozptýluje se v gelu k usnadnění průniku kůží.

Pomocí prostředku, získaného způsobem podle vynálezu, lze provádět lokální perkutánní anesthésii aplikací účinného množství svrchu definované směsi na nepoškozenou kožní oblast.

Vynález tedy poskytuje amethokain obsahující prostředek, který se málo nebo vůbec neroztéká po aplikaci na povrch kůže. Prostředek je chráněn aplikací vhodného neabsorpčního obvazu (oklusivního nebo neoklusivního) a je ponechán v kontaktu s kůží po minimální období 20 minut. Potom se obvaz a prostředek odstraní, předtím než začne chirurgický výkon. Směs se vyznačuje silným anestetickým účinkem dostatečně

hlubokým pro blokování pod povrchem ležících nociceptorů (receptorů bolesti) a tak umožňuje bezbolestně odnětí velkých kusů kožních transplantátů v plné tloušťce kůže, pronikání injekčních jehel (např. venepunkce) a ostatní podobné menší chirurgické procedury. Směs se odstraňuje užitím lokální infiltrační anesthésie za těchto podmínek a může být snadno aplikována medicínsky netrénovanými osobami. Amethokain obsahující prostředek pro lokální perkutánní aplikaci může obsahovat od 1 do 7 %, s výhodou 4 % amethokainu dispergovaného ve vodním gelu, jako 0,5 až 2 % carbomeru nebo 3 až 10 % methylcelulosity v 81 až 94,5 % vody; zmíněná procenta jsou hmotnostní, vztažená na celkovou hmotnost směsi. Amethokainový prášek je distribuován skrze gel, který nesmí obsahovat žádnou cizorodé lipofilní fáze. Velká krystalová struktura ve viskosní gelové matici stabilizuje amethokain zpomalením jeho rozpuštění s následnou alkalickou hydrolysou esterových skupin, za předpokladu, že není překročena teplota 30 stupňů Celsia. Amethokain taje přibližně při 41 stupních Celsia, avšak ve směsi je jeho teplota tání snížena na 30 až 32 stupňů Celsia. Teplota kůže je obvykle kolem 32 stupňů Celsia. Je-li směs aplikována na povrch kůže, velké krystaly amethokainu se postupně taví a rozptýlují se jako malé olejové kapičky v gelu. Amethokain je proto přítomen v molekulární formě a za předpokladu, že není přítomna další lipofilní fáze, tyto olejové kapičky jsou vysoce penetrativní, pokud jde o kůži a její pod povrchem ležící struktury. Přítomnost cizích lipofilních fází bude vyžadovat zvýšené koncentrace amethokainu tak, aby se dosáhlo podobného terapeutického účinku. Není třeba zahrnovat do směsi konzervační činidlo, s ohledem na vlastní antimikrobiální vlastnosti amethokainu.

Předmětem vynálezu je způsob stabilizace vodného prostředku, obsahujícího amethokain s obsahem 1 až 7 hmotnostních % amethokainu a 81 až 95 hmotnostních % vody, vyznačující se tím, že se jako stabilizační přísada použije 0,5 až 10 hmotnostních % vodného gelujícího činidla, kterým je carbomer nebo methylcelulóza.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Prostředek carbomer je polymer kyseliny akrylové, zesíťovaný allylsacharózou, s obsahem 56 až 68 % karboxylových skupin.

Carbipol 934, užitý v příkladu 1 je carbomer se střední molekulovou hmotností 3 000 000.

Methylcelulóza je methylether celulózy s obsahem 29 % methoxyskupin. Je charakterizována viskositou svého 2% roztoku při teplotě 20 °C.

Methylcelulóza-450, užitá v příkladu 2, má viskositu 350 až 550 cSt.

Příklad 1

Následující složky se spolu smíchají svrchu popsaným způsobem:

Amethokain	4,0 %
Sodná sůl Carbipolu 934	1,2 %
Voda	94,8 %

Příklad 2

Amethokain	4,0 %
Methylcelulosa 450	7,0 %
Voda	89,0 %

Prostředky podle vynálezu se aplikují na nepoškozenou kůži jako silné překrytí, které je pak chráněno neabsorbčním obvazem. Sloučenina má být ponechána na místě po minimální období 20 minut až do jedné hodiny, s výhodou 30 minut, potom obvaz a prostředek mohou být odstraněny. Úplný anestetický účinek může nastoupit po této době nebo může vyžadovat další časové období (do 50 minut) v závislosti na individuálních variacích, k tomu, aby se plně projevil. Anestetický účinek přetrvává od 2 do 8 hodin opět v závislosti na individuálních variacích.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob stabilizace vodného prostředku, obsahujícího amethokain s obsahem 1 až 7 % hmotnostních amethokainu a 81 až 95 % hmotnostních vody, vyznačující se tím, že se jako stabilizační přísada použije 0,5 až 10 % hmotnostních vodného gelujícího činidla, kterým je carbomer nebo methylcelulóza.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že obsahuje 0,5 až 2 % hmotnostní carbomeru, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že obsahuje 3. až 10 % hmotnostních methylcelulózy, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.