

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199248
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 03 74
(21) (PV 1786-74)

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 05 83

(51) Int. Cl.³
A 61 K 47/00
(C 07 C 31/10,
C 07 C 31/22)

(72)
Autor vynálezu

HAEGERSTAM GLENN ARNE TORSTEN, PRING BRIAN GEORGE,
ÅKERMAN SVEN BENGT ARVID, SÖDERTÄLJE
a SANDBERG RUNE VERNER, JÄRNA (Švédsko)

(73)
Majitel patentu

ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE (Švédsko)

(54) Způsob výroby kapalného lokálně-anestetického přípravku

1

Vynález se týká způsobu výroby přípravku s místně anestetickým účinkem, jehož aplikací na neporušenou kůži je možno dosáhnout hlubokého znecitlivujícího účinku s velmi rychlým nástupem a dostatečně dlouhým trváním po odstranění přípravku z kůže.

Účinnost místně umrtvujících látek na sliznicích je dobře známa, obdobný účinek na neporušenou kůži však dosud nebyl popsán. Je sice známo, že některé roztoky a masti s obsahem dobře známých místně umrtvujících látek mohou způsobit povrchové znecitlivění při aplikaci na neporušenou kůži. (cf. Adriani aj. *Anesthesia and Analgesia*, sv. 50, č. 5, str. 834 až 840, 1971), avšak tento účinek byl obvykle velmi slabý a přechodný, takže vymizel po 10 až 60 vteřinách po osušení kůže, na níž byl aplikován. To mimo jiné znamená, že obdobné přípravky jsou zcela nepoužitelné pro chirurgické účely.

Podle S. Monashe (*A. M. A. Archives of Dermatology*, sv. 76, str. 752 až 756, 1957) je možno dosáhnout dlouhotrvajícího místního umrtvení neporušené kůže s trváním 45 až 60 minut při použití alkoholických roztoků volného lidokainu, tetrakainu, fenakainu, benoxinátu a tripelennaminu. Nebylo však možné tyto výsledky ověřit dalšími,

2

přísněji hodnocenými pokusy. Umrtvení mohlo být způsobeno tím, že autor zkoumal znecitlivění vpichem jehly, takže prvním vpichem se mohla umrtvující látka dostat dovnitř kůže, která již nebyla neporušena. Jak bylo zdůrazněno Adrianem ve shora uvedené citaci (str. 834 až 835) je podobný způsob zkoumání velmi pochybný a není možno jím zjišťovat místní umrtvení neporušené kůže.

To znamená, že dosud neexistuje přípravek s místně znecitlivujícím účinkem při místním nanesení na neporušenou kůži, a to zejména ne přípravek s hlubokým účinkem, rychlým nástupem účinku a dlouhým trváním znecitlivujícího účinku po odstranění přípravku z místa nanesení. Je zřejmé, že podobný přípravek by byl užitečný pro místní znecitlivění, například v takzvané malé chirurgii a při léčbě lupenky a jiných kožních onemocnění.

Vynález se týká způsobu výroby přípravku s lokálně-anestetickým účinkem, který je schopný penetrace (průniku) neporušenou kůži při místním nanesení a způsobuje hluboké a dlouhotrvající znecitlivění, založené na rozpouštění 1 až 15 % (hmotnostně-objemových) o-diisopropylaminocetyloxybutylofenonu v rozpouštědle. Vynález spočívá v tom, že se používá rozpouštědla, které sestává ze 40 až 70 objemových % [obj.]

/obj.) isopropanolu a z 10 až 60 objemových procent (obj./obj.) glycerolu, popřípadě doplněného vodou do 100 % (objem/objem).

Kromě toho může rozpouštědlo obsahovat ještě inertní složky nebo ředidla, například vodu, a činidla zvyšující viskozitu, například karboxyvinylový polymer, známý jako Carbopol, výrobce B. F. Goodrich Chemical Company, bližší popis viz v Chem. a Eng. News 36, 64, 1958) a práškovaný kysličník křemičitý. Celkové množství těchto dalších složek však nesmí převýšit 40 % celkového objemu použitého rozpouštědla.

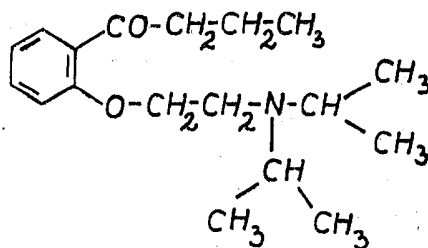
Výhodné složení přípravku podle vynálezu se získá v případě, že rozpouštědlo sestává ze 60 až 70 objemových % isopropanolu, a 10 až 40 objemových % glycerolu. Další výhodné složení rozpouštědla je 60 až 70 objemových % isopropanolu a 20 až 40 objemových % glycerolu. Zvláště účinný přípravek je možno získat v případě, že rozpouštědlo sestává z 60 až 70 objemových % isopropanolu, 20 až 40 objemových % glycerolu. Zbytek do 100 % tvoří voda. (Označením hmotnostně-objemová procenta se rozumí g ve 100 ml).

Výsledky farmakologických zkoušek ukazují, že hloubka a trvání znecitlivujícího účinku jsou nepříznivě ovlivňovány v případě, že obsah isopropanolu převyší 70 objemových %. Rozpouštědlo však má obsahovat alespoň 40 objemových % isopropanolu. Kromě toho je nutno přidávat alespoň 10 objemových % glycerolu, aby nedošlo k místnímu podráždění tkání přípravkem podle vynálezu.

Rozpouštědla s obsahem isopropanolu a glycerolu byla již užívána k rozpouštění lokálně-znecitlivujících látek. Dosud však nebyla zjištěna zmínka o tom, že by toto rozpouštědlo umožnilo znecitlivující látce průnik neporušenou kůží při zachování určitého rozmezí koncentrace isopropanolu a glycerolu. Rovněž nebyla dosud v literatuře zjištěna zmínka o tom, že tímto způsobem lze umožnit průnik o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu do hloubky neporušenou kůží. Schopnost průniku přípravku podle vynálezu do hloubky je tak vysoká, že je možno zjistit přítomnost použité sloučeniny v krevním oběhu při místním použití na neporušenou kůži u lidí. V této souvislosti je možno se zmínit o tom, že Adriani nemohl zjistit ani stopy místně znecitlivujících látek v krvi po místním nanesení známých znecitlivujících látek na normální kůži. (str. 838 shora uvedeně publikace).

Přípravek podle vynálezu s výhodou obsahuje 5 až 15 % (váhová %/objemová %) volného o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu. Přípravek však nemá s výhodou obsahovat větší množství této sloučeniny, než množství, které může být úplně rozpuštěno v použitém rozpustidlo při teplotě 0 °C. Tato sloučenina, již se užívá jako znecitlivující

cí složky v přípravku podle vynálezu má vzorec



vlastnosti hydrochloridu této sloučeniny byly popsány v US patentu č. 3 335 184. Způsob výroby této sloučeniny je v uvedeném patentu rovněž popsán a spočívá v kondenzaci o-hydroxybutyrofenonu s hydrochloridem diisopropylaminoethylchloridu v alkoholickém prostředí za přítomnosti 2 ekvivalentů ethanolátu sodíku. Zásada, která se vytvoří se izoluje a sráží se kyselinou solnou v ethanolu z benzenového roztoku. Volnou sloučeninu je pak možno izolovat z hydrochloridu známými způsoby. Zatím tato sloučenina ještě nikdy nebyla užita k lékařským účelům. Farmakologické zkoušky popsané ve shora uvedeném patentu se týkají pouze vlastností odpovídajícího hydrochloridu, přičemž je dobře známou skutečností, že místně znecitlivující účinky zásad a jejich solí se obvykle od sebe velmi liší, a to mimo jiné z tohoto důvodu, že jejich rozpustnost v tucích je různá.

Způsobem podle vynálezu je tedy možno získat přípravek, v němž je zlepšen průnik o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu jako volné zásady. Tento způsob spočívá v tom, že se uvedená sloučenina rozpustí v rozpustidle, které sestává ze 40 až 70 objemových procent isopropanolu a 10 až 60 objemových % glycerolu. Použitím tohoto přípravku je možno provést místní znecitlivění do hloubky tak, že se přípravek nanese v účinném množství na neporušenou kůži.

Přípravek podle vynálezu se nanese na neporušenou kůži v takovém množství a v takových intervalech, aby bylo dosaženo žádaného znecitlivujícího účinku. Místo aplikace může být překryto obvazem po nanesení přípravku.

Přípravek, vyrobený způsobem podle vynálezu je rovněž možno použít pro běžné povrchové místní znecitlivění, například ke znecitlivění otevřených ran, sliznic apod. známými způsoby. Protože přípravek, vyrobený podle vynálezu má silnou schopnost průniku, takže stačí přítomnost 1 až 5 % (váhová %/objemová %) o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu. To platí i v případě, že se přípravek nanáší na sice neporušenou, avšak ne skutečně intaktní kůži, jako při znecitlivění spálenin a opálené kůže a při znecitlivění při různých kožních chorobách.

Přípravek podle vynálezu je možno vyrobit prostým smísením svých složek, jak je zřejmé z následujícího příkladu.

Příklad

100 g bezvodého o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu ve formě volné zásady se přenesl při teplotě místnosti do vhodné nádoby. Připraví se rozpouštědlo s obsahem isopropanolu, glycerolu a vody v další nádobě smísením 650 ml isopropanolu, 250 ml glycerolu a 100 ml vody při teplotě místnosti. Toto rozpouštědlo se pomalu přidává k účinné látce v první nádobě za stálého míchání. Po doplnění obsahu na 1000 ml se rozpouštědlo přestane přidávat. Získaný přípravek tedy obsahuje 10 % (váhová %/objemová procenta) o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu ve formě čirého, viskózního roztoku, který je stálý a lze jej skladovat při teplotě 0 až 30 °C.

Překvapující místně znecitlivující účinek tohoto přípravku byl prokázán následujícími zkouškami.

Farmakologické zkoušky

Morčata byla zbavena chlupů oholením nebo nanesením depilatoria (například Opilca). Kůže, která byla nyní hladká a bez chlupů, byla omyta 0,1% Desivonem.

Pak byla gáza o průměru 23 mm složena na dvakrát, namočena do zkoumaného roztoku a uložena do kloboučku z plastické hmoty se zevním průměrem 26 mm, vnitř-

ním průměrem 24 mm a vnitřní výškou 4 mm.

Klobouček s gázou, nasycenou zkoumaným roztokem byl připevněn na zádech zvířete náplastí o šířce 25 mm, která byla obtočena okolo těla. Doba styku byla zaznamenávána. Po sejmutí kloboučku byla kůže znovu omyta 0,1% Desivonem a místo bylo označeno křídou. Pak bylo do kůže provedeno 5 vpichů ostrým nástrojem, například silnou jehlou a běžným způsobem (Bülbring — Wajda: J. Pharmacol., 1945, 85, str. 18) bylo zaznamenáváno charakteristické trhnutí podkožních svalů na hřbetu zvířete. Počítány byly vpichy, které toto stažení svalů nezpůsobily. Roztoky byly nanášeny na hřbet skupin po 4 zvířatech, anestetický účinek byl zkoumán na všech těchto zvířatech 6 vpichy v pravidelných intervalech po odstranění znecitlivující látky. Úplné znecitlivění tedy odpovídá počtu 24. Stupeň znecitlivění byl vypočítán z kvocientu

$$\frac{(\text{počet}) \times 100}{24} (\%)$$

Výsledky s různými přípravky s různým obsahem účinné látky v příslušném rozpouštědle jsou uvedeny v tabulce 1. Množství o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu bylo ve všech zkouškách 1 váhový díl (gram) na 10 objemových dílů (ml), to znamená, že koncentrace této látky byla 10 % (váhová %/objemová %). Přípravek byl nanášen na hřbet zvířat na dobu 30 minut.

Tabulka 1

Místní znecitlivění kůže morčat o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonem ve formě volné zásady v koncentraci 10 (váhová %/

/objemová %) v různých rozpouštědlech při době působení 30 minut

Rozpouštědlo (objemová %)		Voda	Znecitlivující účinek	
Isopropyl alkohol	Glycerol		Stupeň (%)	Trvání v min.
			úplného znecitlivění	
60	40	0	100	10
60	25	15	100	50
60	20	20	100	30
65	35	0	100	30
65	25	10	100	50
65	10	25	100	60 1)
65	5	30	100	90 1)
65	0	35	100	55 1)
70	30	0	75	—
70	20	10	88	—
70	10	20	100	25 1)
80	20	0	21	—
90	10	0	67	—

- 1) znamená lehké podráždění kůže u alespoň jednoho ze zvířat.

Jak je zřejmé z tabulky 1, je znečitlivující účinek dostatečně dlouhý, aby mohl mít klinický význam.

Dosažené výsledky jsou specifické pouze pro určitou kombinaci rozpouštědla a místně anestetické sloučeniny, to znamená, že nahradí-li se o-diisopropylaminoethoxybutyrofenon ve formě volné zásady některým jiným místně znečitlivujícím prostředkem, dosáhne se neuspokojivých výsledků. Tato skutečnost je znázorněna v tabulce 2, která srovnává

účinek o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu ve formě volné zásady v koncentraci 10 procent (váhová %/objemová %), terakainu ve formě volné zásady v koncentraci 10 procent (váhová %/objemová %), benzokainu ve formě volné zásady v koncentraci 10 % (váhová %/objemová %), a lidokainu ve formě volné zásady v koncentraci 20 % (váhová %/objemová %), přičemž všechny tyto látky byly rozpuštěny v rozpouštědlech, sestávajících z 65 objemových % isopropanolu, 25 objemových % glycerolu a 10 objemových % vody.

Tabulka 2

Místní znečitlivění neporušené kůže u morčat několika místně znečitlivujícími látkami ve formě volných zásad, rozpuštěných

ve směsi isopropanolu (65 objemových %), glycerolu (25 objemových %) a vody (10 objemových %) při délce nanášení 30 minut

Činidlo	Koncentrace (% váha/obj.)	Stupeň (%)	Místně znečitlivující účinek		
			Trvání (min.) do vymizení účinku	Trvání (min.) do vymizení na 50 %	Úplné vymizení účinku (min.)
1. o-diisopropylaminoethoxybutyrofenon	10	100	55	155	230
2. Lidokain (Xylokain)	20	92	—	10	20
3. Tetrakain (Pontokain)	10	8	—	—	10
4. Benzokain	10	0	—	—	—

Z tabulky 2 je zřejmé, že roztoky tetrakainu a benzokainu měly nevýznamný účinek, účinek dvojnásobné koncentrace lidokainu byl velmi slabý a měl krátké trvání, při použití přípravku podle vynálezu však bylo dosaženo úplného znečitlivění s velmi dlouhým trváním. V tomto případě bylo možno provést i hluboké řezy, aniž by zvířata jevila známky bolesti.

Všechny pokusy byly provedeny s roztoky volných zásad uvedených sloučenin. Odpo-

vídající soli, například hydrochloridy jsou ještě méně účinné na neporušené kůži bez ohledu na užití rozpouštědlo. V případě, že se užije například 10 % (váhová %/objemová %) o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu ve formě hydrochloridu v rozpouštědle, sestávajícím ze 65 objemových % isopropylalkoholu, 25 objemových % glycerolu a 10 objemových % vody u morčat, nebylo možno vůbec dosáhnout úplného znečitlivění ani po nanášení na dobu 60 minut.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kapalného lokálně-anestetického přípravku, penetračního neporušené kůže, rozpouštěním 1 až 15 % hmot./obj. o-diisopropylaminoethoxybutyrofenonu v rozpouštědle, vyznačující se tím, že jako

rozpouštědla se používá směs sestávající ze 40 až 70 % obj./obj. isopropanolu a z 10 až 60 % obj./obj. glycerolu a popřípadě doplněné do 100 % obj./obj. vodou.