

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2014 (20.02.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/026213 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2013/050162

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. August 2013 (16.08.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 50324/2012 17. August 2012 (17.08.2012) AT

(71) Anmelder: **GEBRO HOLDING GMBH** [AT/AT];
Bahnhofbichl 13, A-6391 Fieberbrunn (AT).

(72) Erfinder: **HÄUSLER, Franz**; Gabelsbergerstrasse 1,
83435 Bad Reichenhall (DE).

(74) Anwalt: **WILDHACK & JELLINEK**
PATENTANWÄLTE; Landstrasser Hauptstrasse 50, A-
1030 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: ANTISEPTIC COMPOSITION

(54) Bezeichnung : ANTISEPTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to an antiseptic composition for application to human skin in the form of a topically applicable spray formulation containing - a single active antiseptic ingredient or antiseptic, or an antiseptic mixture made of at least two active antiseptic ingredients or antiseptics, and - a single coolant or a coolant mixture made of at least two coolants to temporarily reduce the pain sensitivity of the skin, wherein the coolant or coolant mixture physically cools by evaporation and causes a reduction in the skin surface temperature, wherein the active antiseptic ingredients and the coolants are different from one another or are different substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine antiseptische Zusammensetzung zum Aufbringen auf die menschliche Haut in Form einer topisch applizierbaren Sprayformulierung, enthaltend - einen einzigen antiseptischen Wirkstoff bzw. Antiseptikum oder eine antiseptische Mischung aus zumindest zwei antiseptischen Wirkstoffen bzw. Antiseptika sowie - ein einziges Kältemittel oder eine Kältemittel-Mischung aus zumindest zwei Kältemitteln, zur vorübergehenden Reduktion der Schmerzempfindlichkeit der Haut, wobei das Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung physikalisch durch Verdampfung kühlt und eine Absenkung der Hautoberflächen-Temperatur bewirkt, wobei die antiseptischen Wirkstoffe und die Kältemittel voneinander verschieden bzw. unterschiedliche Substanzen sind.



WO 2014/026213 A1

Antiseptische Zusammensetzung

5 Die Erfindung betrifft eine antiseptische Kältespray-Zusammensetzung zum
Aufbringen auf die menschliche Haut in Form einer topisch applizierbaren
Sprayformulierung, enthaltend einen einzigen antiseptischen Wirkstoff bzw. ein einziges
Antiseptikum oder eine antiseptische Mischung aus zumindest zwei antiseptischen
10 Wirkstoffen bzw. zwei Antiseptika, sowie ein einziges Kältemittel oder eine Kältemittel-
Mischung aus zumindest zwei Kältemitteln, zur vorübergehenden Reduktion der
Schmerzempfindlichkeit der Haut, wobei das Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung
physikalisch durch Verdampfung kühlt und eine Absenkung der Hautoberflächen-
Temperatur bewirkt, wobei die antiseptischen Wirkstoffe und die Kältemittel voneinander
15 verschieden bzw. unterschiedliche Substanzen sind.

Bei minimalchirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Punktionen der Haut im
Rahmen von Impfungen, Injektionen und beim Anlegen von Infusionen wird das
betreffende Hautareal standardmäßig vor dem Eingriff mit Antiseptika behandelt, um die
Keimzahl zu reduzieren und dadurch die Infektionsgefahr zu vermindern. Obwohl solche
20 Eingriffe regelmäßig mit einer Schmerzempfindung verbunden sind und obwohl viele
Patienten Angst vor dem Eingriff oder der Punktion haben, wird üblicherweise auf eine
Schmerzbehandlung verzichtet.

Geeignet zur Schmerzbehandlung wäre insbesondere eine lokalanästhetische
Behandlung, bei der das betreffende Hautareal für eine begrenzte Zeit lokal betäubt wird.
25 Durchgeführt wird eine solche Behandlung jedoch bestenfalls bei Kindern oder auf
besonderen Wunsch der Patienten. Da sich bei Angst vor Injektionen die naheliegende
Betäubung des Behandlungsareals durch Injektion von Lokalanästhetika verbietet, wird
die lokalanästhetische Behandlung üblicherweise mit halbfesten Zubereitungen
durchgeführt, z.B. EMLA Creme, enthaltend die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain.
30 Allerdings tritt dabei die Wirkung erst nach 30 bis 60 Minuten ein, was beispielsweise für
rasche ambulante Behandlungen, insbesondere für Impfungen, oft zu lange ist. Außerdem
ist die topische Applikation dieser Lokalanästhetika insofern aufwändig, als die
Zubereitung vor dem Eingriff wieder von der Haut entfernt werden muss.

Wenig gebräuchlich, aber aus dem veröffentlichten Stand der Technik bekannt ist
35 es, Kältesprays bzw. Vereisungssprays, z.B. auf Basis von Chlorethan, Freonen oder
kurzkettigen Kohlenwasserstoffen, zur Schmerzreduktion einzusetzen, wobei eine
Verletzung des Gewebes durch Erfrierungen zu vermeiden ist. Diese Methode der

Schmerzreduktion wird deshalb kaum eingesetzt, weil die Schmerzbehandlung nach der antiseptischen Behandlung einen zusätzlichen Arbeitsschritt darstellen würde, und da die handelsüblichen Kältesprays für diese Art der Verwendung wenig geeignet sind. Handelsübliche Kältesprays sind so konzipiert, dass damit auch größere Körperareale bis
5 in tiefere Gewebeschichten gekühlt werden können. Dadurch werden Vasokonstriktion, eine Verringerung des örtlichen Metabolismus und der enzymatischen Aktivität und damit einhergehend eine Reduktion von Entzündung und Schmerz bewirkt. Kältesprays werden deshalb oft zur raschen Erstbehandlung von stumpfen Sportverletzungen vor Ort verwendet. Für die prophylaktische Schmerzreduktion vor Hautpunktionen wäre dagegen
10 eine lokal begrenzte, kurzfristige Abkühlung des Gewebes auf eine Temperatur nötig, bei der die Sensibilität der schmerzempfindlichen Nervenfasern in der Haut reduziert ist.

Es besteht daher ein großes Interesse an der Verfügbarkeit eines Produktes zur Vorbereitung von Nadelstichen oder anderen minimalen iatrogenen Hautverletzungen, das sowohl die Forderung nach Keimreduktion des betroffenen Hautareals als auch die
15 Forderung nach einer Verringerung des Nadelstichschmerzes erfüllt und das die Nachteile der bisherigen Produkte möglichst beseitigt und die Vorteile vereint.

In der DE 1467854 bzw. der FR 96663 wurde versucht dieses Problem zu lösen. Dort wird eine Zerstäuberbombe, in heutiger Nomenklatur eine Druckgaspackung,
20 beschrieben, in der ein Treibmittel enthalten ist, das die Funktion eines lokalanästhesierenden Kältemittels hat, und die zusätzlich ein oder mehrere Antiseptika, unter anderem auch Alkohol enthält. Die in diesen Dokumenten beschriebenen technischen Ausführungsbeispiele sind allerdings in der Praxis untauglich, um den gewünschten schmerzreduzierenden Effekt tatsächlich in hinreichendem Maß zu
25 erreichen. Gemäß der Fachliteratur, z.B. Mawhorter S. et al., J Travel med. 2004 Sep-Oct. 11(5): 267-272, ist es zur Erreichung eines lokalanästhesierenden Effektes nötig, die Haut auf eine Temperatur unter 10 °C abzukühlen. Diese Grenze für den Beginn der lokalanästhetischen Wirkung wurde auch durch eigene Untersuchungen der Anmelderin bestätigt. Wegen ihrer geringen Verdampfungsenthalpie lassen sich Hauttemperaturen
30 von unter 10 °C mit den in DE 1467854 bzw. der FR96663 beschriebenen Kältemitteln, nämlich ausschließlich Freonen, nicht bzw. nur für eine unzureichende, extrem kurze Zeit erreichen. Praktische Untersuchungen (siehe später im Detail) haben gezeigt, dass die Zusammensetzungen gemäß der DE 1467854 eine minimale Temperatur von ca. 8 °C erreichen und dass die Temperatur bereits nach einer Sekunde wieder auf einen
35 unwirksamen Wert von > 10 °C ansteigt.

Ein weiterer Nachteil von Freonen ist, dass sie in der Druckgaspackung sehr hohe Drücke aufbauen. Dies führt dazu, dass beim Austritt aus der Ventildüse ein sehr feines

Aerosol mit einer geringen mittleren Tröpfchengröße entsteht. Ein durch hohen Druck erzeugtes, sehr feines Aerosol hat zwei entscheidende Nachteile:

Erstens können kleine Tröpfchen den Abstand zwischen der Ventildüse und der Hautoberfläche nur schlecht überwinden, da sie durch den Luftwiderstand im Vergleich zu größeren Tröpfchen überproportional stark gebremst werden und da sie bereits auf dem Weg zur Hautoberfläche teilweise verdampfen. Dadurch gelangt weniger flüssiges Kältemittel auf die Hautoberfläche, was die ohnehin geringe Kältewirkung noch weiter verringert.

Zweitens haben kleine Tröpfchen eine verlängerte Verweilzeit in der Luft und bilden dort ein Aerosol, das durch das medizinische Personal eingeatmet wird. Insbesondere die Tröpfchen unter 20 μm stellen dabei bei chronischer Exposition ein toxikologisches Problem dar (siehe Berger-Preiss E. et al., Int J Hyg Environ Health 2005; 208: 357-372 / Kramer A. et al., BMC Infect Dis 2007; 7; 117 / Below H. et al., Am J Infect Control 2012; 40; 250-257).

Abgesehen davon sind die in den beiden Patenten genannten Freone inzwischen aus Umweltschutzgründen verboten und Ersatzprodukte aus der gleichen Stoffklasse sind in ihrer Verwendung eingeschränkt.

Die in der DE 1467854 bzw. der FR 96663 beschriebenen Sprays können damit den gewünschten Anforderungen nicht gerecht werden.

Aufgabe der Erfindung ist es daher eine antiseptische Zusammensetzung zu schaffen, die diese Nachteile überwindet, und die sowohl die nötige antiseptische Behandlung eines Hautareals als auch gleichzeitig die erwünschte Schmerzreduktion bei der Punktion leistet, und dies in sehr kurzer Zeit im Sekundenbereich bewerkstelligt, und die zudem einfach und rasch zu applizieren und kostengünstig ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Dabei wird eine antiseptische Zusammensetzung zum Aufbringen auf die menschliche Haut in Form einer topisch applizierbaren Sprayformulierung vorgesehen, enthaltend einen einzigen antiseptischen Wirkstoff oder eine antiseptische Mischung aus zumindest zwei antiseptischen Wirkstoffen, sowie ein einziges Kältemittel oder eine Kältemittel-Mischung aus zumindest zwei Kältemitteln, zur vorübergehenden Reduktion der Schmerzempfindlichkeit der Haut, wobei das Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung physikalisch durch Verdampfung kühlt und eine Absenkung der Hautoberflächen-Temperatur bewirkt, wobei die antiseptischen Wirkstoffe und die Kältemittel voneinander verschieden bzw. unterschiedliche Substanzen sind.

Die Zusammensetzung ist geeignet, in unmittelbarer Vorbereitung einer Punktion der Haut, also einer Durchtrennung der Haut, appliziert zu werden.

Überraschenderweise wurde dabei gefunden, dass mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung alle Ziele in einem einzigen Arbeitsgang, auf einfache Weise und zu geringen Kosten erreicht werden können.

Obwohl aus der DE 1467854 bzw. FR 96663 grundsätzlich bekannt, hat sich die Kombination der zwei bekannten Prinzipien der lokalanästhetischen Behandlung mit einem Kältespray und der antiseptischen Behandlung mit einem antiseptischen Spray in der Praxis nie durchgesetzt. Vielmehr standen dieser Kombination mehrere wesentliche Vorurteile entgegen, die durch die Erfindung überwunden werden konnten:

Zur Hautantiseptik vor Punktionen eignen sich insbesondere Alkohole oder Alkohol/Wasser Gemische, da sie bereits nach sehr kurzen Einwirkzeiten eine starke antiseptische Wirkung zeigen. Vorwiegend verwendet werden dafür Isopropanol und Ethanol in konzentrierter Form oder mit einem Zusatz von bis zu 30 % Wasser. Diese Alkohole werden üblicherweise mit einem Tupfer aufgetragen und es war eine weit verbreitete Ansicht, dass dabei das mechanische Abreiben der Haut einen Reinigungseffekt hat und dieser für eine ausreichende antiseptische Wirkung ebenfalls notwendig ist. Weiters herrschte bislang die Ansicht, dass die durch eine kurze Sprayapplikation erreichbare Kontaktzeit von nur wenigen Sekunden zu kurz wäre, um eine ausreichende antiseptische Wirkung zu erzielen. Für den erfindungsgemäßen Spray konnte aber gezeigt werden, dass auch ohne mechanische Reinigung mittels Tupfer und nur durch bloßes Aufsprühen des Antiseptikums auf die Haut eine ausreichende Keimabtötung bewirkt wird.

Betreffend die Kühlwirkung ist bekannt, dass auch handelsübliche Antiseptika in Sprayform beim Auftrag auf die Haut eine gewisse Kühlwirkung erzeugen. Dieses Empfinden einer gewissen kühlenden Wirkung ist aber nicht ausreichend, um zusätzlich auch den gewünschten schmerzreduzierenden Effekt zu erzielen, auf den es jedoch entscheidend ankommt.

Außerdem führen eine Kältebehandlung und die damit einhergehende geringere Gewebetemperatur zur Vasokonstriktion und zu einer Zurückziehung der Gefäße an der behandelten Stelle. Gerade dies ist allerdings für die Durchführung von Venenpunktionen kontraproduktiv und würde das Auffinden einer Vene sowie das Einstechen erschweren. Eine Kältebehandlung vor einer Venenpunktion wurde daher bislang möglichst vermieden. Es hat sich allerdings überraschend gezeigt, dass die erfindungsgemäße Applikation als Spray bedingt durch die Kurzfristigkeit der Behandlung diesen Nachteil gar nicht oder zumindest in sehr viel geringerem Ausmaß als erwartet mit sich bringt.

Die zum Nachweis der Wirksamkeit durchgeführten mikrobiologischen Versuche haben darüber hinaus überraschenderweise ergeben, dass die Kältewirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung in mehrfacher Hinsicht die Wirkung des Antiseptikums verstärkt. In jedem Fall zeigte das bloße Aufsprühen des erfindungsgemäßen Sprays die gleiche oder eine bessere antimikrobielle Wirkung als das Auftragen des gleichen Antiseptikums entsprechend dem Stand der Technik mit einem Tupfer.

Weitere vorteilhafte Weiterentwicklungen der Erfindung werden durch die Merkmale der abhängigen Ansprüche beschrieben:

Unter dem Begriff Antiseptik werden antimikrobielle Maßnahmen am oder im lebenden Gewebe verstanden (Wallhäussers: 6. Auflage, Seite 208). Im Unterschied dazu versteht man unter Desinfektion antimikrobielle Maßnahmen an unbelebten Gegenständen, mit Ausnahme der insbesondere chirurgischen Händedesinfektion, da in diesem Fall die Hände als "Werkzeuge" verstanden werden.

Vorliegend werden unter dem Begriff des antiseptischen Wirkstoffs bzw. des Antiseptikums daher antimikrobiell bzw. mikrobizid wirksame Substanzen verstanden, die üblicherweise am oder im lebenden Gewebe, insbesondere auf der menschlichen Haut, verwendet werden.

Um ausreichend schnell und ausreichend gut wirksam zu sein, werden an die antiseptische Wirksamkeit der antiseptischen Wirkstoffe sowie der gesamten erfindungsgemäßen Zusammensetzung gewisse Mindestanforderungen gestellt. Eine sichere Hautantiseptik ist grundsätzlich bei allen durchtrennenden Eingriffen der Haut notwendig (Wallhäussers: 6. Auflage, Seite 212). Entsprechend seinem Verwendungszweck fällt der erfindungsgemäße Spray in die Produktkategorie der „Präoperativen Hautantiseptika“. Er muss daher die an ein Hautantiseptikum national und international gestellten Anforderungen hinsichtlich seiner mikrobiziden Wirkung erfüllen und diese Wirkung soll bereits nach einer Einwirkzeit von einer Minute eintreten (Wallhäussers: 6. Auflage, Seite 217).

Die genannten Anforderungen an die antiseptische Wirksamkeit sind unter anderem in den Europäischen Prüfnormen für Desinfektionsmittel und Antiseptika (EN 1040 für bakterizide Wirkung und EN 1275 für fungizide Wirkung) festgelegt. Grundsätzlich wird die Wirksamkeit in einem in-vitro Test (quantitativer Suspensionstest ohne Belastung und mit biotopangepasster Belastung) und in einem in-vivo Test (praxisnahe Prüfung an Probanden) belegt. Dabei ist der in-vivo Test die höherwertige Prüfung; werden die Prüfanforderungen für ein Produkt in-vivo erreicht, ist das Bestehen des in-vitro Tests nicht unbedingt erforderlich. Im Fall der erfindungsgemäßen Spray-

Zusammensetzung ist deren Prüfung im in-vitro Test (quantitativer Suspensionstest) aus technischen Gründen nicht möglich, da die Kältemittelkomponente unter den vorgeschriebene Testbedingungen flüchtig ist. Zum Nachweis einer ausreichenden antiseptischen Wirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung wird deshalb für die
5 komplette erfindungsgemäße Sprayformulierung in Konformität mit den Prüfnormen nur der in-vivo Test, die praxisnahe Prüfung an Probanden, herangezogen. Zum Nachweis einer ausreichenden antiseptischen Wirkung der erfindungsgemäßen antiseptischen Wirkstoffe bzw. Antiseptika wird dagegen auch der stärker diskriminierende, quantitative Suspensionstest als in-vitro Test herangezogen.

10 Konkret erfolgt die Überprüfung einer ausreichenden antiseptischen Wirksamkeit gemäß den folgenden Richtlinien: "Standardmethoden der deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) zur Prüfung chemischer Desinfektionsverfahren", sowie "Anforderungskatalog für die Aufnahme von chemischen Desinfektionsverfahren in
15 die Desinfektionsmittel-Liste der DGHM".

Eine ausreichende antiseptische Wirksamkeit liegt danach vor, wenn eine Substanz oder eine Formulierung den Test "DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion - praxisnaher Versuch mit Probanden" besteht, was bedeutet, dass die für die Substanz oder Formulierung gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren
20 nicht statistisch signifikant kleiner sind als die für ein Referenzprodukt gemessenen. Als Referenzprodukt dient Isopropanol 70 % V/V. Die Substanz oder Formulierung darf also im mikrobiologischen Test auf der Haut beim praxisnahen Versuch mit Probanden gemäß DGHM Standardmethode 13 nicht schlechter abschneiden als 70 %iger Isopropanol.

Gemäß einer für eine ausreichend rasche und ausreichend gute mikrobielle
25 Wirksamkeit besonders vorteilhaften Ausführungsform weisen der antiseptische Wirkstoff bzw. die antiseptische Mischung eine rasche antiseptische Wirksamkeit auf, bei der die Keimreduktion auf der Haut nach 60 Sekunden Einwirkzeit nicht signifikant schlechter ist als eine in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren mit 70 Vol.-% Isopropanol nach 60 Sekunden erreichte Keimreduktion bzw. bei der die in
30 einem mikrobiologischen Test auf der Haut, gemäß DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion - praxisnaher Versuch mit Probanden, gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren bereits nach 60 Sekunden Einwirkzeit nicht statistisch signifikant kleiner sind als die in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren für das Referenzprodukt Isopropanol 70 % V/V nach 60 Sekunden
35 gemessenen Reduktionsfaktoren. Besonders vorteilhaft sind antiseptische Wirkstoffe, bei denen diese Kriterien bereits nach 30 Sekunden Einwirkzeit erfüllt sind.

Dies gilt vorteilhafterweise auch für die erfindungsgemäße Zusammensetzung in ihrer Gesamtheit. Sind diese Kriterien bei der Zusammensetzung erfüllt, ergibt sich eine besonders gute und schnelle mikrobizide Wirksamkeit. Besonders vorteilhaft ist es, wenn diese Kriterien bereits nach einer Einwirkzeit von 30 Sekunden erfüllt sind.

5 Der bzw. die antiseptische(n) Wirkstoff(e) ist/sind vorteilhafterweise ausgewählt aus kurzkettigen, weniger als 7 C-Atomen enthaltenden, einwertigen Alkoholen, insbesondere aus den 2 oder 3 C-Atomen enthaltenden einwertigen Alkoholen. Vor allem sind Ethanol, Propan-1-ol und/oder Propan-2-ol (Isopropanol) vorteilhaft einsetzbar.

10 Im Sinne der Patentanmeldung werden als Kältemittel Stoffe bezeichnet, die einerseits physiologisch verträglich sind und weiters nach Aufbringung auf die menschliche Haut rasch verdampfen und dabei die Hautoberfläche durch die entstehende Verdunstungskälte abkühlen. Die erfindungsgemäßen Kältemittel bewirken also eine tatsächliche, physikalische Abkühlung der Haut. Stoffe vom Wirkungstyp des Menthols
15 oder Camphers, die auf chemischem Weg die Kälterezeptoren der Haut reizen und auf diese Weise ein subjektives Kältegefühl erzeugen, das nicht mit einer Absenkung der Hauttemperatur verbunden ist, sind keine Kältemittel im Sinne der Erfindung.

Für den angestrebten lokalanästhesierenden Effekt ist es nötig, die Haut auf eine Temperatur von wenigstens 10 °C abzukühlen. Bei einer zu starken Abkühlung,
20 insbesondere auf Temperaturen unterhalb von 0 °C besteht die Gefahr von Kälteschäden der Haut. Der erfindungsgemäßen Spray ist demnach besonders gut einsetzbar und besitzt eine ausreichend schmerzreduzierend-kühlende Wirkung bei minimaler Gefahr einer Gewebebeschädigung durch Vereisung, wenn nach einer 2 Sekunden andauernden Sprayapplikation der Zusammensetzung, bei der auf einen Hautbereich am Unterarm mit
25 einer Größe von 10 cm² eine Menge von 200 mg der Zusammensetzung pro cm² aufgetragen wird, eine mit einem Infrarot Temperatursensor gemessene Abkühlung der Hautoberfläche auf eine Temperatur zwischen 10° und -5°C, insbesondere zwischen 5° und 0° C, bewirkbar ist. Diese Abkühlung tritt bereits während der Applikation auf bzw. die Hauttemperatur wird unmittelbar nach Ende des Sprühvorgangs, maximal bis zu 1 sek
30 bzw. innerhalb von +/- 1 sek nach Ende des Sprühvorgangs gemessen.

Die tiefe Temperatur von unter 10 °C wird auch mit einem Kältespray nur für eine sehr kurze Zeit während und unmittelbar nach dem Sprühen erreicht. Bei einer Abkühlung der Haut auf einen Wert von + 5 °C bis 0 °C beobachtet man innerhalb von 10 Sekunden einen Wiederanstieg der Hautoberflächentemperatur auf etwa 20 °C. Es wurde jedoch
35 überraschend gefunden, dass ein subjektives Kältegefühl und der lokal anästhesierende, schmerzreduzierende Effekt nach einer Abkühlung der Haut auf unter 10 °C noch für bis zu 30 - 60 Sekunden anhält, auch wenn sich die Haut während dieser Zeit bereits wieder

erwärmt hat. Diese Zeitspanne reicht aus, um die Funktionen der Haut in Zusammenhang mit Injektionen, Infusionen und Impfungen bei ausreichender Reduktion der Schmerzempfindung durchzuführen.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen als Antiseptika besonders bevorzugt verwendeten aliphatischen Alkohole besitzen eine Siedetemperatur von zwischen + 50 °C und + 100 °C. Sie bewirken daher auch gewisse kühlende Empfindungen. Da sie eine relativ hohe Siedetemperatur, aber auch eine hohe Verdampfungsenthalpie haben, haben sie zwar nur eine geringe Kühlwirkung, die regelmäßig nicht ausreicht, um die angestrebte Oberflächentemperatur der Haut von < 10 °C zu erreichen, sie tragen jedoch zu einer Verlängerung der Kühlwirkung bei.

Umgekehrt haben auch viele Kältemittel gewisse antiseptische Eigenschaften, die wiederum nicht ausreichen, die geforderte mikrobizide Wirkung zu erzielen.

In den erfindungsgemäßen Formulierungen werden die aliphatischen Alkohole deshalb zwingend mit stärker wirkenden Kältemitteln kombiniert, die einen Siedepunkt unterhalb der physiologischen Körpertemperatur von + 37 °C und meist auch eine geringere Verdampfungsenthalpie haben. Diese führen zu einer kurzfristigen, aber starken Abkühlung der Haut.

Die Kühlwirkung und die physiologische Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung hängen zum einen vom Siedepunkt bzw. Dampfdruck zum anderen von der Verdampfungsenthalpie der Kältemittel oder der Kältemittel-Mischung ab. Die Kühlwirkung beruht dabei im Wesentlichen darauf, dass der Haut Energie entzogen wird, die bei der Verdampfung des Kältemittels verbraucht wird. Es gibt einen groben, aber nicht linearen Zusammenhang zwischen Verdampfungsenthalpie und Siedepunkt dergestalt, dass Kältemittel mit hohem Siedepunkt meist auch eine hohe Verdampfungsenthalpie haben und umgekehrt.

In diesem Zusammenhang ist es vorteilhaft für die schmerzreduzierende Wirkung, wenn das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung eine Siedetemperatur zwischen +20 °C und -20 °C aufweist. Dabei ist vorteilhafterweise vorgesehen, dass die einzelnen Komponenten einer Kältemittel-Mischung jeweils eine Siedetemperatur zwischen +37 °C und -50 °C aufweisen.

Eine gute kühlende Wirkung lässt sich erzielen, wenn das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung eine molare Verdampfungsenthalpie $\Delta_v H^0$ zwischen 10 und 35 kJ/mol, vorzugsweise zwischen 15 und 30 kJ/mol, besitzt.

Eine besonders gute kühlende Wirkung lässt sich erzielen, wenn das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung eine bei 295 K gemessene massenbezogene Verdampfungsenthalpie von mindestens 250 kJ/kg besitzt. Wie nachfolgende Tabelle zeigt, lässt sich die geforderte Mindestverdampfungsenthalpie von 250 kJ/kg (bei 295 K)

durch Mischungen von Alkanen sicher erreichen, nicht aber durch die Mischung von Freonen:

Tabelle Verdampfungsenthalpien (Hv):

	Hv kJ/kg
Butan	406 (295 K)
Pentan	365 (295 K)
Freon 11	183 (295 K)
Freon 12	150 (295 K)
Freon 134	217 (295 K)

Eine vorteilhaft einsetzbare antiseptische Zusammensetzung liegt vor, wenn das/die Kältemittel ein verflüssigtes Treibgas, insbesondere ein Flüssiggas aus leicht verflüssigbaren Kohlenwasserstoff-Verbindungen, ist und/oder das/die Kältemittel ausgewählt ist/sind aus der Gruppe von n-Propan, n-Butan, iso-Butan, n-Pentan, n-Hexan, Chlorethan oder Distickstoffmonoxid. Besonders einfach ist es, wenn das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung gleichzeitig auch als Treibmittel fungiert.

Besonders bevorzugt ist es, wenn das/die Kältemittel nur aus Alkanen bestehen.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Kältemittel bzw. die Zusammensetzung völlig frei von Freonen bzw. halogenierten, insbesondere fluorierten, Kohlenwasserstoffen ist. FKWs haben eine für die erfindungsgemäße Anwendung zu geringe Verdampfungsenthalpie und darüber hinaus besitzen alle FKWs ein erhebliches Treibhauspotential und ihre Verwendung ist gesetzlich eingeschränkt.

Besonders bevorzugt ist es, wenn das Kältemittel eine Mischung von n-Pentan und n-Butan ist, insbesondere in einem Gew.-%-Verhältnis von n-Pentan : n-Butan von 15-25 : 45-55, vorzugsweise 2 : 5.

In diesem Zusammenhang ist es vorteilhaft, wenn die Zusammensetzung ausschließlich aus Isopropanol, n-Pentan und n-Butan besteht, wobei Isopropanol vorzugsweise mit ca. 25 - 35 Gew %, n-Pentan mit ca. 15 - 25 Gew % und n-Butan mit ca. 45 - 55 Gew %, enthalten ist. Besonders vorteilhaft ist eine Zusammensetzung von Isopropanol 30 Gew %, n - Pentan 20 Gew % und n - Butan 50 Gew %.

Gegebenenfalls kann zusätzlich auch noch n-Propan in einer Menge von ca. 5 bis 10 Gew.% enthalten sein, wobei sich dann die Menge von n - Butan entsprechend reduziert.

Die folgende Tabelle führt exemplarisch die Siedetemperaturen und die Verdampfungsenthalpien einiger typischer, geeigneter Kältemittel auf:

Tabelle 1 - Siedetemperaturen und Verdampfungsenthalpien einiger Kältemittel

Kältemittel	Siedepunkt	Verdampfungsenthalpie	
	(°C)	(kJ/mol)	(kJ/kg)
Propan	- 42	19	431
n-Butan	- 0,5	23,6	406
n-Pentan	+ 36		365
Chlorethan	+ 12,3	25,5	395
2-Propanol (zum Vergleich)	+ 82	40	666
Wasser (zum Vergleich)	+ 100 °C	40,8	2257

Die Kältemittel können ausgewählt werden aus der Gruppe der homologen, isomeren und cyclischen Alkane, insbesondere alle Isomere von Propan, Butan, Pentan, Hexan, 2,2-Dimethylbutan. Ethan hat mit – 89 °C einen so tiefen Siedepunkt, dass das Risiko von Kälteschäden auf der Haut besteht. Propan mit einem Siedepunkt von – 42 °C kann aus gleichem Grund nur in relativ geringer Konzentration verwendet werden. n-Heptan hat einen Siedepunkt von + 98 °C und ist als Kältemittel bereits nicht mehr geeignet. Das gleiche gilt auch für 2-Propanol oder Wasser.

Die Kältemittel können weiters ausgewählt werden aus der Gruppe der druckverflüssigten Gase, insbesondere Kohlendioxid, Distickstoffmonoxid;

oder weiters aus der Gruppe der Ether, insbesondere Methylether, Ethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan. Ether haben zudem eine aseptische Wirkung verstärkenden Effekt, ohne selbst antimikrobiell wirksam zu sein. Sie erhöhen die Membrandurchlässigkeit der Zellwände von Keimen.

Gemäß einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung, ist vorgesehen, dass ein oder mehrere, die antiseptische Wirkung verstärkende, Wirkverstärker enthalten sein können, wobei der/die Wirkverstärker von den antiseptischen Wirkstoffen und den Kältemitteln unterschiedlich ist/sind.

Als Wirkverstärker werden vorliegend Substanzen verstanden, die die mikrobizide Wirkung verstärken, beispielsweise indem sie die das Eindringen der antimikrobiellen Alkohole in die Zellwand der Mikroorganismen erleichtern, selbst aber entweder gar keine oder keine ausreichende mikrobizide Wirkung haben, also selbst keine antiseptischen Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind.

Hierbei ist vorteilhafterweise vorgesehen, dass der/die Wirkverstärker als solche eine antiseptische Wirksamkeit aufweist(en), bei der die Keimreduktion auf der Haut nach 60 Sekunden Einwirkzeit signifikant schlechter ist als eine in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren mit 70 Vol.-% Isopropanol nach

60 Sekunden erreichte Keimreduktion bzw. bei der die in einem mikrobiologischen Test auf der Haut, gemäß DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion - praxisnaher Versuch mit Probanden, gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren nach 60 Sekunden Einwirkzeit statistisch signifikant kleiner sind als die in einem mit ansonsten
5 gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren für das Referenzprodukt Isopropanol 70 % V/V nach 60 Sekunden gemessenen Reduktionsfaktoren. Der/die Wirkverstärker erfüllen also nicht die Anforderungen für die rasche und qualitative mikrobielle Wirksamkeit des antiseptischen Wirkstoffs der Zusammensetzung.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform ist vorgesehen, dass der/die
10 Wirkverstärker selbst überhaupt keine bzw. keinen nennenswerte antiseptische Wirksamkeit besitzt(en), insbesondere nicht in den Konzentrationen, in denen er in der Zusammensetzung enthalten ist bzw. die auf der Haut aufgetragen werden.

Die Wirkverstärker können vorteilhaft ausgewählt werden aus der Gruppe der
15 aliphatischen Alkohole, insbesondere alle Isomere von Butanol, Pentanol, Hexanol; der mehrwertigen Alkohole, insbesondere Propan-1,2-diol, Glycerol, Butan-1,3-diol, Octoxyglycerin; oder der aromatischen Alkohole, insbesondere Benzylalkohol, Dichlorbenzylalkohol, Phenylethanol, 2-Phenoxyethanol, 1-Phenoxy-2-Propanol;

weitere aus der Gruppe der Aldehyde und Ketone, insbesondere Formaldehyd,
20 Glyoxal, Zimtaldehyd, Aceton;

weitere aus der Gruppe der anorganischen Säuren, insbesondere Borsäure, Borax, Phosphorsäure, saure Phosphate, Phosphonsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Dihydrogensulfid;

weitere und besonders vorteilhaft aus der Gruppe der organischen Säuren und
25 ihre sauren Salze, insbesondere Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Glycolsäure, Sorbinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 4-Hydroxybenzoesäure-ester, 4-Hydroxybenzoesäure-benzylester, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Glutarsäure;

weitere aus der Gruppe der Oxidantien, insbesondere Wasserstoffperoxid,
30 Peressigsäure, Hypochlorite, Jod / Povidon-Jod, Kaliumpermanganat;

weitere aus der Gruppe der Phenole, insbesondere Phenol, Chlorocresol, 4-Chlor-3,5-dimethylphenol, Thymol, Eugenol, 2-Phenylphenol, Butylhydroxytoluol, Triclosan;

weitere aus der Gruppe der oberflächenaktiven Substanzen, insbesondere Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Mecetroniumetilsulfat, Cetrimid,
35 Cetylpyridiniumchlorid, Nichtionogene Tenside (z.B. Tween 80);

weitere aus der Gruppe der Guanidine/Biguanidine, insbesondere Polihexanid, Chlorhexidin und -salze;

weilers aus der Gruppe der N-Heterocyclen, insbesondere Octenidindihydrochlorid, Hexetidid, Decapinolid;

weilers aus der Gruppe von Dimethylsulfoxid, Chlorbutanol, Triclocarban, 8-Quinolinol, Clioquinol, Parachlormetaxylendol, Nitrofurazon, Thiocyanate, Metallverbindungen enthaltend Silber, Quecksilber oder Zink, Sulfonamide, Antibiotika, Metronidazol, Topische Virustatika, Topische Antimykotikader;

weilers aus der Gruppe der Naturstoffe und Naturstoffgemische, insbesondere etherische Öle, z.B. Zimt, Nelke, Rosmarin;

weilers kann Wasser als Wirkverstärker verwendet werden.

Besonders bevorzugt sind die Wirkverstärker ausgewählt aus der Gruppe von Äpfelsäure, Milchsäure, Essigsäure, Weinsäure, Gyloxal, 1,2-Propandiol, 1,3-Butandiol, Dimethylether, etherischen Ölen oder Wasser.

Das Mengenverhältnis zwischen Antiseptikum und Kältemittel ist für die Funktionalität des Produktes insofern von Bedeutung, da in einer bestimmten Zeiteinheit gleichzeitig geeignete Mengen an Antiseptikum und an Kältemittel freigesetzt werden müssen.

Eine typische Sprühsituation ist dadurch gekennzeichnet, dass aus einer Entfernung von ca. 10 cm ein Hautareal von ca. 10 cm² besprüht wird. Um auf einem Hautareal von 10 cm² eine ausreichende keimtötende Wirkung zu erzielen, ist zu empfehlen, dass etwa 0,1 – 0,3 g eines Antiseptikums aufgetragen werden. Auch bei einem sehr wirksamen Antiseptikum lässt sich die Auftragsmenge nicht wesentlich unter 0,1 g senken, da andernfalls keine vollständige Benetzung der Fläche von 10 cm² stattfindet und die Mittel nur bei direktem Kontakt wirken.

Die benötigte Menge an Kältemittel hängt von der spezifischen Kühlwirkung des Kältemittels ab. Bei zu geringer Kühlwirkung kommt es nicht zur gewünschten Reduktion der Schmerzempfindlichkeit im besprühten Hautareal. Die Haut muss hierfür oberflächlich zumindest auf eine Temperatur von 10 °C abgekühlt werden. Bei zu großer Kältewirkung kann es allerdings zu Kälteschäden der Haut kommen. Diese können von einer Rötung, über eine Quaddelbildung bis zu Erfrierungen reichen.

Auf Grund dieser Randbedingungen ergeben sich die für die Praxis vorteilhaften quantitativen Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Formulierung.

Der/die antiseptischen Wirkstoff(e) sind vorteilhafterweise in einer Menge von insgesamt 5 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, enthalten.

Das/die Kältemittel sind vorteilhafterweise in einer Menge von insgesamt 60 bis 95 % Gew.-%, vorzugsweise 70 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, enthalten.

Der/die Wirkverstärker sind vorteilhafterweise in einer Menge von insgesamt 0,1 - 10 Gew.-%, bezogen auf die Menge der antiseptischen Wirkstoffe, enthalten.

Bekannt ist, dass der Zusatz von Wasser die antimikrobielle Wirkung von Isopropanol verstärkt. Eine sehr gute antimikrobielle Wirkung zeigt eine Mischung aus 70 % Isopropanol und 30 % Wasser und diese Mischung ist deshalb als Antiseptikum weit verbreitet. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Isopropanol mit dem Kältemittel eine bessere antimikrobielle Wirkung hat als die bekannte und oben genannte Kombination von Isopropanol mit Wasser im Verhältnis 7:3.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der/die antiseptischen Wirkstoff(e), das/die Kältemittel und/oder der/die Wirkverstärker, insbesondere alle Komponenten, untereinander vollständig oder nahezu vollständig mischbar sind. Alternativ sind aber auch zweiphasige Systeme bzw. Aerosol-Emulsionen möglich.

Vorteilhaft ist es auch, wenn die Zusammensetzung während und nach der Applikation flüssig und nicht schäumend ist.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, dass die Zusammensetzung frei ist von weiteren Exzipienten, Hilfsstoffen und/oder Zusatzstoffen, insbesondere frei von Viskositätserhöhenden und/oder filmbildenden Polymeren, Stärken, Zuckern, Zuckeralkoholen, Fetten, Ölen, Wachsen, Aromastoffen und/oder längerkettigen, insbesondere geradkettigen, Fettsäuren mit mehr als 10 C-Atomen. Auf diese Weise wird eine einfache und kostengünstige Zusammensetzung erhalten und bei der Durchtrennung der Haut hinderliche und kontraindizierte Rückstände, die nach der Applikation auf der Haut verbleiben, werden verringert bzw. vermieden.

Weiters kann vorgesehen sein, dass die Zusammensetzung frei von Wasser ist.

Insbesondere vorteilhaft ist es, wenn die Zusammensetzung frei von weiteren therapeutisch wirksamen Bestandteilen, insbesondere frei von Antibiotika, Antimykotika und/oder Virostatika oder Viruziden, ist. Auf diese oft teuren Substanzen kann verzichtet werden, da die Wirkungen des Sprays bereits ausreichend sind. Außerdem würde die Verwendung dieser Substanzen das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen und die Gefahr der Resistenzbildung vergrößern.

Eine vorteilhafte Variante sieht vor, dass der Gehalt an Rückständen nach der Verdampfung nach der Sprayapplikation maximal 4 Gew.-%, vorzugsweise maximal 2 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, beträgt.

In diesem Zusammenhang ist es besonders vorteilhaft, wenn die Zusammensetzung nach der Sprayapplikation auf der menschlichen Haut völlig

rückstandsfrei verdampft bzw. dass in der Zusammensetzung ausschließlich rückstandsfrei verdampfende Stoffe enthalten sind.

Dadurch wird gewährleistet, dass möglichst wenige, vorzugsweise gar keine unerwünschten Substanzen in die durch die Punktion verursachte Wunde gelangen können und die Gefahr von Irritationen wird verringert.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform ist vorgesehen, dass die Zusammensetzung bei Raumtemperatur (25 °C) in zumindest teilweise flüssiger Form, in einem Behältnis bei einem gegenüber dem Umgebungsdruck (Normaldruck) nur mäßig erhöhten Druck vorliegt. Insbesondere vorteilhaft liegt die Zusammensetzung in druckverflüssigter Form in einer Druckgaspäckung bzw. als Druckgassystem, beispielsweise in einer form- und druckstabilen Sprühdose, oder in einem BOV (Bag-on-Valve)-System vor, wobei der Innendruck des Behältnisses im Bereich zwischen 1 und 2 bar liegt.

Die im Spray verwendeten Kältemittel stehen in der Sprühdose unter Druck und liegen ganz oder teilweise in flüssiger Form vor. Nach dem Austritt des Kältemittels durch das Dosenventil und insbesondere beim Auftreffen auf die körperwarmer Haut kommt es zu einer Expansion und/oder zu einem Verdampfen des Kältemittels. Dabei wird der Umgebung Energie entzogen, was zu der gewünschten Temperaturabsenkung und zur schmerzstillenden kühlenden Wirkung führt.

Die Dose wird durch ein Ventil gasdicht verschlossen, das erst bei Betätigung den Inhalt der Dose frei gibt. Dabei kommt es zu einer Zerstäubung des flüssigen Inhalts. Dieser Effekt ist für die notwendige feine und gleichmäßige Verteilung des Antiseptikums wichtig und im Falle des erfindungsgemäßen Sprays ermöglicht die Zerteilung in kleine Tropfen mit einer großen spezifischen Oberfläche darüber hinaus die schnelle Verdampfung des Inhalts und damit einen starken Abkühleffekt. Dabei soll jedoch die Bildung eines zu feinen Aerosols, insbesondere eines Aerosols mit einer Tröpfchengröße von < 20 µm vermieden werden, da der Kältemittelanteil so kleiner Tröpfchen dazu neigt, schon vor dem Auftreffen auf der Haut zu verdampfen, was die Kühlwirkung verschlechtert, und da der Alkoholanteil der Tröpfchen eine verlängerte Verweilzeit in der Umgebungsluft hat und deshalb leicht eingeatmet werden kann, was zu toxikologischen Problemen insbesondere für das medizinische Personal, das den Spray häufig anwendet, führen kann. Die sich bildende Tröpfchengröße ist damit vorteilhafterweise größer als 20 µm, vorzugsweise größer als 50 µm.

Es gibt verschiedene Sprühsysteme, die sich im Wesentlichen durch Ihre Ventiltechnik unterscheiden. Insbesondere kommen folgende Sprühsysteme in Frage:

Dose mit Standardventil: Der Doseninhalt erreicht das Ventil über ein Steigrohr. Je nachdem ob ein kurzes oder ein langes Steigrohr verwendet wird, kann die Dose nur in aufrechter oder in über Kopf Position verwendet werden.

5 Dose mit Dosierventil: Ein Dosierventil gibt pro Sprühstoß eine definierte Menge an Produkt ab.

Dose mit Kugelventil: Dieses Ventil arbeitet sowohl in aufrechter als auch in über Kopf Position, ist aber in horizontaler Lage nur begrenzt einsetzbar.

10 BOV-System: Im BOV System befindet sich das Sprühmedium in einem Beutel, der an das Ventil angeschlossen ist. Der Sprühdruck wird über ein zusätzliches Druckgas aufgebaut, das sich zwischen der Behälterwand und dem Beutel befindet. Als Druckgas können z.B. Stickstoff, Kohlendioxid, Distickstoffoxid, alle Edelgase oder Pressluft verwendet werden. Das BOV System ist in jeder Sprühposition anwendbar.

15 Die Füllmenge pro Druckgaspackung ist für die Wirksamkeit ohne Bedeutung. Von praktischem Interesse sind Füllmengen zwischen 50 ml und 250 ml. Für eine Einzelanwendung wird etwa eine Menge von 1 ml benötigt, so dass diese Menge als unterste Grenze der Füllmenge anzusehen wäre. Größere Druckgaspackungen wären theoretisch möglich, schon ab 500 ml wären aber die Dosen unpraktisch in der Handhabung. Stationäre Flaschensysteme mit einer Entnahme über einen druckfesten Schlauch wären denkbar.

20 Die Erfindung betrifft weiters die vorteilhafte Anwendung der erfindungsgemäßen antiseptischen Zusammensetzung zur Kühlung, Desinfektion und lokalen Reduktion der Schmerzempfindlichkeit eines Hautareals, insbesondere maximal 60, insbesondere vorteilhaft 30, Sekunden vor einer Punktion der Haut.

25 Insbesondere vorteilhaft ist dabei die Verwendung der erfindungsgemäßen antiseptischen Zusammensetzung, gegebenenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels, zur Vorbeugung und Vermeidung von Nadelstichschmerzen durch topische Sprayapplikation auf die Haut maximal 60, insbesondere vorteilhaft 30, Sekunden vor einer Punktion. Die Erfindung betrifft weiters die augenfällige Herrichtung der Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung insbesondere zur topischen
30 Verabreichung als Spray bzw. Sprayapplikation auf die Haut maximal 60, insbesondere vorteilhaft 30, Sekunden vor einer Punktion bzw. Sprayapplikation hergerichtet ist. Die medizinische und physikalische Eignung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Sprayapplikation in unmittelbarer Vorbereitung einer die Haut durchtrennenden Punktion,
35 ist zu jeder Zeit gegeben.

Vorteilhafterweise wird die Zusammensetzung durch eine 1 - 5 Sekunden, vorzugsweise 2 Sekunden, andauernde Sprayapplikation auf einen lokalen Hautbereich,

insbesondere mit einer Größe von 5 – 20 cm², vorzugsweise ca. 10 cm², aufgebracht und dabei insgesamt eine Menge von 150 bis 250 mg der Zusammensetzung / cm² aufgetragen.

Beispiele:

Im Folgenden wird die Erfindung an Hand von einigen exemplarischen und nicht einschränkend zu verstehenden Ausführungsbeispielen beispielhaft dargestellt:

Formulierungsbeispiele der Zusammensetzung ohne Wirkverstärker:

Formulierung 1:

Isopropanol	30 %
n - Pentan	20 %
n - Butan	44 %
n - Propan	6 %

Formulierung 2: mit dieser Formulierung wurden auch die weiteren Tests zur Kältewirkung vorgenommen

Isopropanol	30 %
n - Pentan	20 %
n - Butan	50 %

Formulierung 3:

Isopropanol	10 %
n - Pentan	25 %
n - Butan	45 %
iso - Butan	15 %
n - Propan	5 %

Formulierung 4:

Ethanol	5 %
n - Pentan	25 %
n - Butan	50 %
iso - Butan	10 %
Chlorethan	10 %

Formulierung 5:

n-Propanol	50 %
n - Pentan	15 %
n - Butan	25 %

iso - Butan	55 %
n - Propan	5 %

Formulierungsbeispiele der Zusammensetzung mit Wirkverstärker(n):

8 Formulierung 6:

Isopropanol	20 %
Ethanol	6,3 %
Wasser	2,7 %
n - Pentan	9,5 %
n - Butan	47,5 %
iso - Butan	7 %
n - Propan	7 %

Formulierung 7: mit dieser Formulierung wurden auch die weiteren Tests vorgenommen

Isopropanol	29 %
Äpfelsäure	1 %
n - Pentan	20 %
n - Butan	44 %
n - Propan	6 %

10 Formulierung 8:

Isopropanol	25 %
1,3-Butandiol	5 %
n - Pentan	15 %
n - Butan	45 %
iso - Butan	5 %
n - Propan	5 %

Formulierung 9:

n-Propanol	22 %
Dimethylether	3 %
Distickstoffmonoxid	30 %
n - Butan	25 %
n - Propan	20 %

Formulierung 10:

Ethanol	19,6 %
Wasser	8,4 %
Milchsäure	2 %

n - Pentan	15 %
n - Butan	45 %
iso - Butan	5 %
n - Propan	5 %

Formulierung 11:

Isopropanol	10 %
n - Propanol	3 %
1,3-Butanol	1 %
Weinsäure	1 %
n - Hexan	5 %
n - Pentan	10 %
n - Butan	50 %
iso - Butan	10 %
n - Propan	10 %

Die angeführten Formulierungsbeispiele umfassen jeweils nur die Zusammensetzung, die beim Betätigen des Sprühdosenventils aus der Dose ausgetrieben wird. Diese Zusammensetzungen können in eine Dose mit Standardventil gefüllt werden. In diesem Fall bilden die in der Dose druckverflüssigten Kältemittel gleichzeitig das Treibgas, das für die Entleerung der Dose durch das Ventil sorgt. Falls die Mischungen in eine Dose mit BOV-System gefüllt werden, wird zusätzlich ein komprimiertes Treibgas zwischen der Dosenwand und dem Innenbeutel benötigt.

Nachweise für die Wirksamkeit:

Mikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung:

Die relevantesten Ergebnisse der durchgeführten mikrobiologischen Tests zur Beurteilung der mikrobiellen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sind nachfolgend beschrieben:

Hierbei wurde die mikrobielle Wirksamkeit einer beispielhaften erfindungsgemäßen Zusammensetzung (Formulierung 7, appliziert mit Druckgas) im Vergleich zu 70 % Isopropanol (= Referenz gemäß DGHM, appliziert mit Tupfer), zu reinem kühlenden Treibmittel (Formulierung 7x, entsprechend Formulierung 7 ohne Isopropanol und Äpfelsäure, appliziert mit Druckgas) und zu 100 % Isopropanol (appliziert als Pumpspray) getestet.

Der Test wurde nach der Methode der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) an 10 Probanden auf dem Oberarm durchgeführt. Beim Oberarm handelt es sich um ein talgdrüsenarmes Hautareal; dieses entspricht dem für die klinische Anwendung des Sprays vorzugsweise genutzten Hauttyp.

Im Fall des Referenzprodukts wurde der 70 %ige Isopropanol mit einem Tupfer aufgetragen und das Hautareal für die Einwirkzeit mittels des Tupfers feucht gehalten. Im Fall der beiden Druckgaspackungen (Formulierung 7 und Formulierung 7x ohne Isopropanol und Äpfelsäure) wurde die jeweilige Zubereitung aus einer Entfernung von 10 cm für 2 sec aufgesprüht. Die Auftragsmenge betrug insgesamt je ca. 0,18 g/cm². Im Fall des Pumpsprays wurden aus einer Entfernung von 10 cm zwei Pumpstöße aufgebracht. Die Auftragsmenge betrug insgesamt ca. 0,21 g/cm².

Die Ergebnisse sind in Form logarithmischer Reduktionsfaktoren (RF-Werte) angegeben. Sie stellen die Abnahme der Gesamtkeimzahl auf der Haut bezogen auf die natürliche Hautflora dar. Folgende RF-Werte (n=10) wurden gefunden:

Tabelle 2 - Mikrobielle Wirksamkeit

Einwirkzeit	Referenzprodukt	Testprodukte		
		Formulierung 7x (Druckgas)	100% Isopropanol (Pumpspray)	Formulierung 7 (Druckgas)
10 s	70% Isopropanol (Tupfer)	0,37	0,93	1,16
15 s	1,26			
20 s		0,63	0,90	1,49
30 s	1,30			
60 s	1,27			

Entsprechend der Forderung der DGHM besteht ein Testprodukt den Test, wenn der erzielte RF-Wert nicht statistisch signifikant kleiner ist als der des Referenzproduktes (70 % Isopropanol). Das Testprodukt muss also im Vergleich zum Referenzprodukt gleich gut oder besser sein.

Die RF-Werte für das Referenzprodukt (70% Isopropanol) zeigen, dass die volle Wirksamkeit des Referenzproduktes bereits nach 15 sec gegeben ist und danach keine weitere Abnahme der Keimzahl eintritt.

Für die erfindungsgemäße Zusammensetzung gemäß Formulierung 7 konnte bereits nach einer Einwirkzeit von 10 sec eine den DGHM Richtlinien konforme mikrobielle Wirksamkeit gezeigt werden. Diese erhöhte sich bei einer Einwirkzeit von 20 sec sogar noch weiter. Der für Formulierung 7 nach 10 Sekunden gemessene numerische Reduktionsfaktor 1,16 war statistisch nicht signifikant kleiner als der für das Referenzprodukt nach 15 Sekunden gemessene Reduktionsfaktor von 1,26. Der Vergleich zwischen der aus einem Druckgassystem lediglich aufgesprühten erfindungsgemäßen Formulierung mit dem mittels Tupfer aufgetragenen Referenzprodukt zeigte auch, dass die vermeintlichen Vorteile des Auftrags mittels Tupfer, nämlich die

Verwendung eines Überschusses an Antiseptikum, das Feuchthalten des zu behandelnden Hautareals während der gesamten Einwirkzeit und das mechanische Abwischen des Hautareals mit dem Tupfer, zu keiner Verbesserung der mikrobiellen Wirksamkeit gegenüber dem reinen Aufsprühen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung führen.

Da in der Zusammensetzung gemäß Formulierung 7 Isopropanol 100 % verwendet wird und dieser eine geringere antimikrobielle Wirkung hat als Isopropanol 70 % wurde die erfindungsgemäße Zusammensetzung aus der Druckgaspackung auch mit Isopropanol 100 % aus einem Pumpspraysystem verglichen. Erwartungsgemäß zeigte Isopropanol 100 % im Vergleich zum Referenzprodukt (Isopropanol 70 %) eine geringere antimikrobielle Wirkung. In Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als Druckgasspray appliziert, zeigte der verwendete Isopropanol 100 % diesen Nachteil überraschenderweise nicht mehr.

Es wurde weiters gezeigt, dass auch die Kältewirkung des reinen Kältemittels eine gewisse geringe keimreduzierende Wirkung hat. Diese erhöht bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Wirkung des Isopropanols in synergistischer Weise. Daraus resultiert für die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine mikrobielle Wirksamkeit, die der aller drei Vergleichsprodukte überlegen ist.

Insgesamt zeigen die Versuche damit, dass die erfindungsgemäße, synergistische Kombination von Antiseptikum, Kältemittel, Wirkverstärker und Druckgassystem zu einer antimikrobiellen Wirksamkeit führt, bei der die Nachteile der Verwendung von reinem Isopropanol 100 % und des Verzichts auf den Auftrag mittels Tupfer nicht nur kompensiert werden, sondern bei der eine Überlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber allen Vergleichspräparaten erzielt wird.

Nachweise der zusätzlichen mikrobiellen Wirksamkeit der Wirkverstärker:

Die für die Anwendung der Zubereitung relevante, talgdrüsenarme menschliche Haut ist mikrobielle relativ schwach besiedelt (z.B. an den Armen $10^2 - 10^3$ KbE/cm²). Aus der geringen Ausgangskeimzahl resultieren zwingend auch relativ geringe erreichbare Reduktionsfaktoren (siehe Werte aus Tabelle 2). Mikrobiologische Tests auf der Haut sind daher in erster Linie relevant für die Beurteilung eines verwendungsfertigen Produktes. Um im Rahmen der Produktentwicklung verschiedene Formulierungsvarianten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu unterscheiden, werden üblicherweise in-vitro Tests verwendet, insbesondere der oben genannte quantitative Suspensionstest mit oder ohne biotopangepasster Belastung, gemäß der Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). Dieser Test, der zur Erhöhung der

diskriminierenden Eigenschaften mit hoher Belastung durchgeführt wird, wurde deshalb verwendet, um die mikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungen mit und ohne Wirkverstärkern zu vergleichen.

Als Prüfpräparate werden in diesem Test nur die antiseptischen Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Zubereitungen ohne Kältemittel und nicht in Form eines Druckgassprays eingesetzt.

Folgende antiseptische Mischungen wurden getestet:

I30 110001 Isopropanol
 I30 110002 Isopropanol + 1 % 1,3 Butandiol
 I30 110003 Isopropanol + 5 % 1,3 Butandiol
 I30 110004 Isopropanol + 1 % Äpfelsäure
 I30 110005 Isopropanol + 5 % Äpfelsäure

Da beim quantitativen Suspensionstest hohe Konzentrationen von wirksamen Antiseptika zu einer vollständigen Abtötung der verwendeten Mikroorganismen führen, wird von den Zubereitungen eine Verdünnungsreihe hergestellt, um zwischen unterschiedlich starken Wirksamkeiten diskriminieren zu können. Die Daten in der folgenden Tabelle 3 beziehen sich auf den Verdünnungsschritt 1:4 (Produktkonzentration: 25 %) und eine Einwirkzeit von 15 sec. Als Testkeim wurde gemäß der DGHM Vorgabe das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verwendet.

Ziel des Versuchs war es, zu untersuchen, ob Zusätze von 1,3-Butandiol und Äpfelsäure als Wirkverstärker die antimikrobielle Wirksamkeit von Isopropanol verstärken.

Die Ergebnisse werden in Form logarithmischer Reduktionsfaktoren (RF-Wert) angegeben. Sie stellen die Abnahme der Keimzahl in der Suspension bezogen auf die Einsatzkonzentration dar. Die Einwirkzeit betrug bei allen Versuchen 15 sec. Folgende RF-Werte wurden gefunden:

Tabelle 3 - Wirkverstärker

Testprodukt	RF-Wert gegenüber <i>P. aeruginosa</i>
Konzentration des Testprodukts:	25 %
I30 110001 Isopropanol	4,43
I30 110002 Isopropanol + 1 % 1,3-Butandiol	5,38
I30 110003 Isopropanol + 5 % 1,3-Butandiol	3,74
I30 110004 Isopropanol + 1 % Äpfelsäure	>7,22

I30 110005 Isopropanol + 5 % Äpfelsäure	>7,22
--	-------

Entsprechend der Forderung der DGHM besteht ein Testprodukt den Test, wenn der erzielte RF-Wert für Bakterien ≥ 5 ist.

5 Die Fragestellung des Versuchs wird durch die Ergebnisse wie folgt beantwortet:

Alle 5 Testprodukte entsprechen in unverdünnter Form und bei einem Verdünnungsfaktor von 1 : 2 den Testanforderungen der DGHM. Erst bei einem Verdünnungsfaktor von 1 : 4 diskriminiert die Methode zwischen den Testformulierungen. Bei 1,3-Butandiol ist eine gewisse Wirkverstärkung ersichtlich. Äpfelsäure zeigt bereits in
10 geringer Konzentration eine signifikante und vermutlich klinisch relevante Wirkverstärkung. Alle beobachteten Wirkungen treten bereits nach einer sehr kurzen Einwirkzeit von 15 sec auf.

Eine Überlegenheit im quantitativen Suspensionstest wird nach breit akzeptierter, wissenschaftlicher Lesart so interpretiert, dass die überlegene Formulierung auch in der
15 endgültigen Darreichungsform und in der klinischen Praxis eine überlegene Wirkung aufweist, selbst wenn diese sich mit den standardisierten Test auf der Haut nicht nachweisen lässt. Die praxisnahe Prüfung an Probanden sieht z.B. keine Verdünnung der Testformulierungen vor und wertet die Versuche nach definierten Einwirkzeiten aus. Eine Überlegenheit wird in diesem Fall in folgenden Dimensionen angenommen: Schnelligkeit
20 der Wirkung, Wirksamkeit gegen weniger empfindlichen Problemkeimen, Wirksamkeit unter ungünstigen Umgebungsbedingungen, z.B. blutende, verschmutzte, eitrige Wundareale.

Nachweis der kühlenden-schmerzreduzierenden Wirkung:

25 Auch die Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Reduktion der mit Nadelstichen oder Hautpunktionen verbundenen Schmerzempfindung wurde mit Formulierung 7 und mit Formulierung 2 geprüft, wobei allerdings aus ethischen Gründen auf eine Durchtrennung der Haut verzichtet wurde. Der Schmerzreiz wurde mit einer
30 stumpfen Kanüle mit einem Außendurchmesser 0,45 mm durch Drücken auf die Haut in einem Winkel von 90° erzeugt. Durch Einbau der Kanüle in einen handelsüblichen Kugelschreiber wurde ein provisorisches Tactometer konstruiert. Der Kugelschreiber wurde mittels eines Stativs senkrecht auf die Unterarmhaut aufgesetzt und die Kanüle auf die Haut gedrückt, bis der Proband eine unangenehme Druckempfindung signalisierte.
35 Gemessen wurde der Hub des Kugelschreibertasters bis zum Eintritt der unangenehmen Druckempfindung in mm. Der Versuch wurde an 10 Probanden jeweils am rechten und

linken Unterarm mit und ohne vorherige Applikation des erfindungsgemäßen Sprays durchgeführt. Die Applikation erfolgte in der gleichen Weise, wie bei der Messung der Hauttemperatur beschrieben. Das Versuchsergebnis ist der nachfolgenden Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4 - Kühlende-schmerzreduzierende Wirkung

	ohne Vorbehandlung	nach Vorbehandlung mit Formulierung 2 und 7 für 2 sec aus 10 cm Entfernung
Hub des Kugelschreibertasters in mm (Ø aus n=10)	3,5 mm	5,0 mm

Der gemessene größere Hub des Kugelschreibertasters bei einer Vorbehandlung mit dem erfindungsgemäßen Spray bedeutet, dass die Kanüle tiefer in die Haut gedrückt werden konnte, bis ein Schmerzreiz auftrat, dass also die Schmerzempfindlichkeit verringert war.

Vergleich der Kühlwirkung von verschiedenen Kältesprays:

Zusammensetzungen der untersuchten Kältesprays:

TZ_13/1: Beispiel 1 der DE 1467854: Ethanol : Freon 50 : 50

TZ_13/2: Beispiel 3 der DE 1467854: Ethanol : Freon 20 : 80

TZ_13/3: Beispiel "Formulierung 2": Isopropanol : Alkane 30 : 70

Muster	Ethanol % m/m	Freon % m/m	Isopropanol % m/m	n-Pentan % m/m	n-Butan % m/m
TZ_13/1	50	50			
TZ_13/2	20	80			
TZ_13/3			30	20	50

Die Kühlwirkung dieser drei Kältesprays wurde unter folgenden standardisierten Bedingungen gemessen: Der Inhalt der Kältesprays wurde aus einer Entfernung von 10 cm auf eine 3,4 mm dicke, senkrecht stehende, weiße Polypropylen Platte aufgesprüht. Jeweils nach einem Sprühstoß von 2 Sekunden wurde der Temperaturverlauf an der Plattenoberfläche über 30 Sekunden mit einem IR-Thermometer (Ebro TFI 550) aus 25 cm Entfernung in Zeitintervallen von 5 Sekunden gemessen. Die exakte Menge an Kältemittel wurde durch Rückwiegen der Sprühdose bestimmt, wobei bei den Gasgemischen Butan/Pentan/Isopropanol etwa 1,5 g und bei den Gemischen Freon/Ethanol, bedingt durch den höheren Doseninnendruck, etwa 2,5 g pro Sprühstoß von 2 Sekunden entnommen wurde. Um die Abstände bei jeder Messung reproduzierbar

zu gestalten, wurden Platte, Dose und IR-Thermometer mit Stativklammern fixiert. Die Platte wurde vor jeder Messung auf 20° C temperiert, die angegebenen Messwerte stellen Mittelwerte aus drei Einzelmessungen dar.

Die nachfolgende Tabelle bzw. das Diagramm 1 zeigen die unter oben beschriebenen Bedingungen gemessene Kältewirkung der drei Kältesprays:

Zeit nach Ende des Sprühvorgangs (sec)	TZ_13/1 [°C]	TZ_13/2 [°C]	TZ_13/3 [°C]
0	7,6	8,3	- 14,9
5	15,4	11,4	3,5
10	16,6	13,5	8,6
15	17,1	15,1	11,2
20	17,2	15,8	12,3
25	17,5	16,2	13,2
30		16,4	

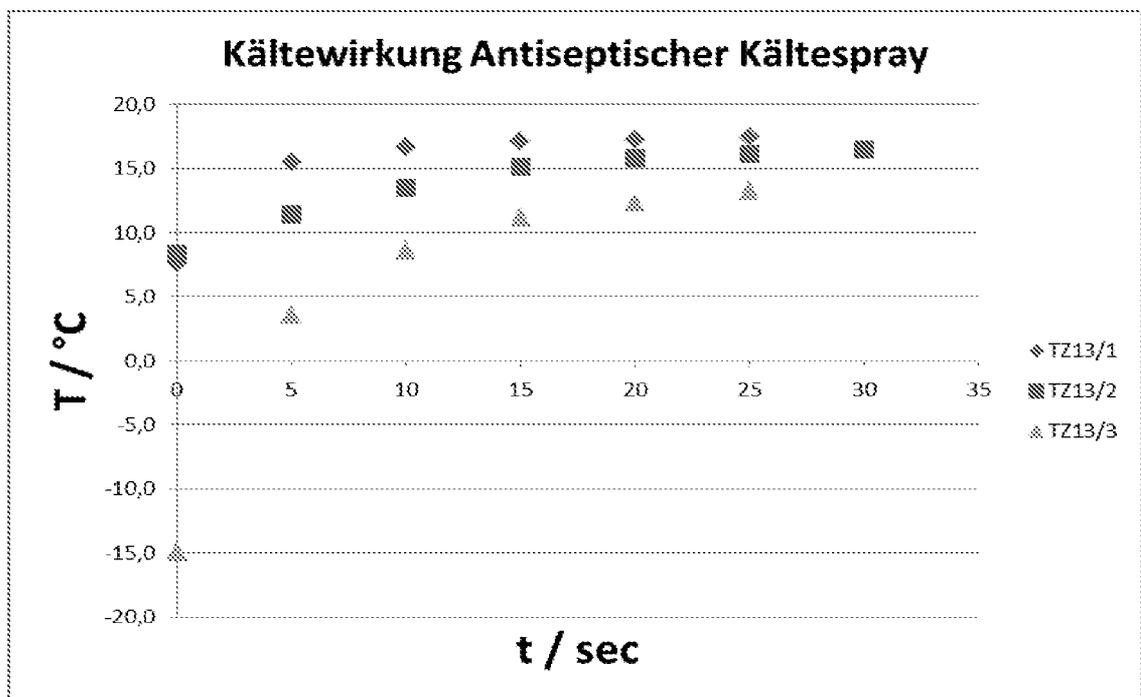


Diagramm 1

Die Tabelle und Diagramm 1 zeigen, dass die Muster TZ_13/1 und TZ_13/2 gemäß der DE 1467854 eine minimale Temperatur von ca. 8 °C erreichen und dass diese Temperatur bereits nach ca. einer Sekunde wieder auf einen unwirksamen Wert von > 10 °C ansteigt. Demgegenüber lässt sich mit dem erfindungsgemässen Spray entsprechend TZ_13/3 (Formulierung 2) der vorliegenden Anmeldung eine Temperatur von - 15 °C

erreichen und die Temperatur bleibt für etwa 13 Sekunden unterhalb des kritischen Wertes von 10 °C.

Der oben gezeigte Effekt trat auf, obwohl die Auftragsmenge bei den Mustern TZ_13/1 und TZ_13/2 um etwa 60 % höher war, als beim Muster TZ_13/3. In weiteren Versuchen wurde gezeigt, dass die erreichbare Kältewirkung weitgehend unabhängig von der Menge an Kältespray ist, die aufgetragen wird. Die minimal erreichbare Temperatur bei einer von 2 Sekunden auf 10 Sekunden verlängerten Sprühzeit beträgt bei Muster TZ_13/1 unverändert 8 °C, bei Muster TZ_13/2 hat sie den etwas reduzierten Wert von ca. 5 °C. Mit dem erfindungsgemässen Spray TZ_13/3 gemäß der Formulierung 2 wurde unter gleichen Bedingungen ein Wert von -20 °C erreicht.

Ein weiterer Nachteil von Freonen, wie sie z.B. in der DE 1467854 verwendet werden, ist, wie erwähnt, der hohe Druckaufbau in der Druckgaspackung, was dazu führt, dass beim Austritt aus der Ventildüse ein sehr feines Aerosol mit einer geringen mittleren Tröpfchengröße entsteht. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Doseninnendrucke für die beiden oben genannten Ausführungsbeispiele TZ_13/1 und TZ_13/2 der DE 1467854 im Vergleich zum Beispiel Formulierung 2 der vorliegenden Anmeldung:

Muster	Druck bar (20 °C)
TZ_13/1 (DE 1467854):	4,26
TZ_13/2 (DE 1467854):	5,18
TZ_13/3 (Formulierung 2):	1,30

Patentansprüche:

5 1. Antiseptische Zusammensetzung zum Aufbringen auf die menschliche Haut in Form einer topisch applizierbaren Sprayformulierung, enthaltend

- einen einzigen antiseptischen Wirkstoff oder eine antiseptische Mischung aus zumindest zwei antiseptischen Wirkstoffen sowie
- ein einziges Kältemittel oder eine Kältemittel-Mischung aus zumindest zwei Kältemitteln, zur vorübergehenden Reduktion der Schmerzempfindlichkeit der Haut, wobei das Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung physikalisch durch Verdampfung kühlt und eine Absenkung der Hautoberflächen-Temperatur bewirkt,

10 wobei die antiseptischen Wirkstoffe und die Kältemittel voneinander verschieden bzw. unterschiedliche Substanzen sind.

15 2. Antiseptische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bei Raumtemperatur (25 °C) in zumindest teilweise flüssiger Form, in einem Behältnis bei einem gegenüber dem Umgebungsdruck (Normaldruck) erhöhten Druck vorliegt, insbesondere in druckverflüssigter Form in einer Druckgaspackung bzw. als Druckgassystem oder in einem BOV (Bag-on-Valve)-System, wobei der Druck in der Druckgaspackung zwischen 1 und 2 bar (0 – 1 bar Überdruck), besonders bevorzugt zwischen 1,25 und 1,75 bar (0,25 – 0,75 bar Überdruck) liegt.

20 3. Antiseptische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der antiseptische Wirkstoff bzw. die antiseptische Mischung eine rasche antiseptische Wirksamkeit aufweist(en), bei der die Keimreduktion auf der Haut nach 60, vorzugsweise 30, Sekunden Einwirkzeit nicht signifikant schlechter ist als eine in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren mit 70 Vol.-% Isopropanol nach 60 Sekunden erreichte Keimreduktion bzw. bei der die in einem mikrobiologischen Test auf der Haut, gemäß DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion - praxisnaher Versuch mit Probanden, gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren nach 60, vorzugsweise 30, Sekunden Einwirkzeit nicht statistisch signifikant kleiner sind als die in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren für das Referenzprodukt Isopropanol 70 % V/V nach 35 60 Sekunden gemessenen Reduktionsfaktoren.

4. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die antiseptische Zusammensetzung eine rasche antiseptische Wirksamkeit aufweisen, bei der die Keimreduktion auf der Haut bereits nach 60, vorzugsweise 30, Sekunden Einwirkzeit nicht signifikant schlechter ist als eine in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren mit 70 Vol.-% Isopropanol nach 60 Sekunden erreichte Keimreduktion bzw. bei der die in einem mikrobiologischen Test auf der Haut, gemäß DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion - praxisnaher Versuch mit Probanden, gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren bereits nach 60, vorzugsweise 30, Sekunden Einwirkzeit nicht statistisch signifikant kleiner sind als die in einem mit ansonsten gleichen Parametern durchgeführten Referenzverfahren für das Referenzprodukt Isopropanol 70 % V/V nach 60 Sekunden gemessenen Reduktionsfaktoren.
5. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die antiseptische(n) Wirkstoff(e) ausgewählt ist/sind aus kurzkettigen, weniger als 7 C-Atomen enthaltenden, einwertigen Alkoholen, insbesondere aus 2 oder 3 C-Atomen enthaltenden einwertigen Alkoholen, vorzugsweise aus der Gruppe von Ethanol, Propan-1-ol oder Propan-2-ol (Isopropanol).
6. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung eine Siedetemperatur zwischen +20 °C und -20 °C aufweist und/oder dass die einzelnen Komponenten einer Kältemittel-Mischung jeweils eine Siedetemperatur zwischen +37 °C und -50 °C aufweisen.
7. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung eine bei 295 K gemessene Verdampfungsenthalpie von mindestens 250 kJ/kg besitzt.
8. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass nach einer 2 Sekunden andauernden Sprayapplikation der Zusammensetzung, bei der auf einen Hautbereich am Unterarm mit einer Größe von 10 cm² eine Menge von 150 - 200 mg der Zusammensetzung / cm² aufgetragen wird, eine Abkühlung der Hautoberfläche auf eine Temperatur zwischen 10° und -5°C, insbesondere zwischen 5° und 0° C, bewirkbar ist.

9. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das/die Kältemittel ein verflüssigtes Treibgas, insbesondere ein Flüssiggas aus leicht verflüssigbaren Kohlenwasserstoff-Verbindungen, ist
und/oder das/die Kältemittel ausgewählt ist/sind aus der Gruppe von n-Propan, n-Butan,
5 iso-Butan, n-Pentan, n-Hexan, Chlorethan oder Distickstoffmonoxid,
und/oder dass das einzige Kältemittel oder die Kältemittel-Mischung gleichzeitig als
Treibmittel fungiert,
und/oder dass die Kältemittel bzw. die Zusammensetzung frei von Freonen bzw.
halogenierten, insbesondere fluorierten, Kohlenwasserstoffen ist,
10 und/oder dass das/die Kältemittel eine Mischung von n-Pentan und n-Butan ist,
insbesondere in einem Gew%-Verhältnis von 15-25 : 45-55, vorzugsweise 20 : 50.

10. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, enthaltend einen oder mehrere, die antiseptische Wirkung verstärkende(n),
15 Wirkverstärker, wobei der/die Wirkverstärker von den antiseptischen Wirkstoffen und den
Kältemitteln unterschiedlich ist/sind.

11. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die Wirkverstärker selbst keine antiseptische
20 Wirksamkeit besitzt(en) oder dass der/die Wirkverstärker eine antiseptische Wirksamkeit
aufweist(en), bei der die Keimreduktion auf der Haut nach 60 Sekunden Einwirkzeit
signifikant schlechter ist als eine in einem mit ansonsten gleichen Parametern
durchgeführten Referenzverfahren mit 70 Vol.-% Isopropanol nach 60 Sekunden erreichte
Keimreduktion bzw. bei der die in einem mikrobiologischen Test auf der Haut, gemäß
25 DGHM Standardmethode 13, Hautdesinfektion – praxisnaher Versuch mit Probanden,
gemessenen logarithmischen Reduktionsfaktoren nach 60 Sekunden Einwirkzeit
statistisch signifikant kleiner sind als die in einem mit ansonsten gleichen Parametern
durchgeführten Referenzverfahren für das Referenzprodukt Isopropanol 70 % V/V nach
60 Sekunden gemessenen Reduktionsfaktoren.

30
12. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die Wirkverstärker ausgewählt ist/sind aus der Gruppe
der aliphatischen Alkohole, mehrwertigen Alkohole, aromatischen Alkohole, Aldehyde,
Ketone, anorganischen Säuren, organischen Säuren und ihren sauren Salze, Oxidantien,
35 Phenolen, oberflächenaktiven Substanzen, Guanidinen, Biguadinidinen, N-Heterocyclen,
insbesondere ausgewählt ist/sind aus der Gruppe der organischen Säuren mit maximal 8,
vorzugsweise 2 bis 6, C-Atomen, vorzugsweise ausgewählt ist/sind aus der Gruppe von

Äpfelsäure, Milchsäure, Essigsäure; Weinsäure, Glyoxal, 1,2-Propandiol, 1,3-Butandiol, Dimethylether, etherischen Öle oder Wasser.

5 13. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung frei ist von weiteren Exzipienten, Hilfsstoffen und/oder Zusatzstoffen, insbesondere frei von viskositätserhöhenden und/oder filmbildenden Polymeren, Stärken, Zuckern, Zuckeralkoholen, Fetten, Ölen, Wachsen, Aromastoffen und/oder längerkettigen, insbesondere geradkettigen, Fettsäuren mit mehr als 10 C-Atomen.

10 14. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung frei von Wasser ist.

15 15. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung frei von weiteren therapeutisch wirksamen Bestandteilen, insbesondere frei von Antibiotika, Antimykotika und/oder Virostatika oder Viruziden, ist.

20 16. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Rückständen nach einer Verdampfung nach der Sprayapplikation maximal 4 Gew.-%, vorzugsweise maximal 2 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, beträgt.

25 17. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung nach der Sprayapplikation auf der menschlichen Haut rückstandsfrei verdampft bzw. dass in der Zusammensetzung ausschließlich rückstandsfrei verdampfende Stoffe enthalten sind.

30 18. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die antiseptischen Wirkstoff(e) in einer Menge von insgesamt 5 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, enthalten ist/sind.

35 19. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das/die Kältemittel in einer Menge von insgesamt 60 bis 95 % Gew.-%, vorzugsweise 70 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, enthalten ist/sind.

20. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die Wirkverstärker in einer Menge von insgesamt 0,1 – 10 Gew.-%, bezogen auf die Menge der antiseptischen Wirkstoffe, enthalten ist/sind.

21. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der/die antiseptischen Wirkstoffe, das/die Kältemittel und/oder der/die Wirkverstärker untereinander vollständig mischbar sind.

22. Antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung während und nach der Applikation flüssig und nicht schäumend ist.

23. Druckgaspackung bzw. Druckgassystem, beispielsweise Sprühdose, enthaltend die antiseptische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, in bei Raumtemperatur (25 °C) zumindest teilweise flüssiger Form, insbesondere in druckverflüssigter Form, bei einem gegenüber dem Umgebungsdruck (Normaldruck) um 0 – 1 bar erhöhten Druck.

24. Verwendung der antiseptischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, zur Kühlung, Desinfektion und lokalen Betäubung bzw. Reduktion der Schmerzempfindlichkeit eines Hautareals, in unmittelbarer Vorbereitung einer Punktion, insbesondere maximal 60, vorzugsweise maximal 30, Sekunden, vor einer Punktion der Haut.

25. Verwendung der antiseptischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, zur Vorbeugung und Vermeidung von Nadelstichschmerzen bzw. zur prophylaktischen Schmerzreduktion vor Hautpunktionen durch topische Sprayapplikation auf die Haut maximal 60, vorzugsweise maximal 30, Sekunden vor einer Punktion.

26. Verwendung der antiseptischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung durch eine 1 bis 5 Sekunden, vorzugsweise 2 Sekunden, andauernde Sprayapplikation auf einen lokalen Hautbereich, insbesondere mit einer Größe von 5 bis 20 cm², vorzugsweise ca. 10 cm², aufgebracht und dabei insgesamt eine Menge von 150 bis 250 mg der Zusammensetzung / cm² aufgetragen wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/AT2013/050162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26 A61K31/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/016690 A1 (POHL BOSKAMP G GMBH & CO KG [DE]; BOSKAMP MARIANNE [DE]) 9 February 2012 (2012-02-09) examples 1-3,5,6 -----	1-26
X	DATABASE WPI Week 200049 Thomson Scientific, London, GB; AN 2000-542996 XP002716778, -& WO 00/33815 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 15 June 2000 (2000-06-15) abstract -----	1-26
X	US 6 133 327 A (KIMURA FUMINORI [JP] ET AL) 17 October 2000 (2000-10-17) Vergleichsbeispiel 1; example 1 -----	1-26
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 22 November 2013	Date of mailing of the international search report 03/12/2013
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Konter, Jörg
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/AT2013/050162

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004 217264 A (DAIZO KK) 5 August 2004 (2004-08-05) examples 12-15 -----	1-26
X	DATABASE WPI Week 200930 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-H44024 XP002716779, -& CN 101 401 978 A (LIN Y) 8 April 2009 (2009-04-08) abstract -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/AT2013/050162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2012016690	A1	09-02-2012	AU 2011287948 A1	07-02-2013
			CA 2806636 A1	09-02-2012
			EP 2467128 A1	27-06-2012
			EP 2600837 A1	12-06-2013
			US 2013121930 A1	16-05-2013
			US 2013129638 A1	23-05-2013
			WO 2012016690 A1	09-02-2012
			WO 2012016691 A1	09-02-2012

WO 0033815	A1	15-06-2000	AU 1415900 A	26-06-2000
			WO 0033815 A1	15-06-2000

US 6133327	A	17-10-2000	AT 263546 T	15-04-2004
			AU 705038 B2	13-05-1999
			AU 1110397 A	03-07-1997
			CN 1204256 A	06-01-1999
			CN 1326730 A	19-12-2001
			DE 69632148 D1	13-05-2004
			DE 69632148 T2	17-03-2005
			DK 0870497 T3	24-05-2004
			EP 0870497 A1	14-10-1998
			ES 2217334 T3	01-11-2004
			NZ 330679 A	27-03-2000
			US 6133327 A	17-10-2000
			WO 9721426 A1	19-06-1997

JP 2004217264	A	05-08-2004	JP 4178293 B2	12-11-2008
			JP 2004217264 A	05-08-2004

CN 101401978	A	08-04-2009	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26 A61K31/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2012/016690 A1 (POHL BOSKAMP G GMBH & CO KG [DE]; BOSKAMP MARIANNE [DE]) 9. Februar 2012 (2012-02-09) Beispiele 1-3,5,6 -----	1-26
X	DATABASE WPI Week 200049 Thomson Scientific, London, GB; AN 2000-542996 XP002716778, -& WO 00/33815 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Zusammenfassung -----	1-26
X	US 6 133 327 A (KIMURA FUMINORI [JP] ET AL) 17. Oktober 2000 (2000-10-17) Vergleichsbeispiel 1; Beispiel 1 -----	1-26
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen 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
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"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)		"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
22. November 2013	03/12/2013	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Konter, Jörg	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 2004 217264 A (DAIZO KK) 5. August 2004 (2004-08-05) Beispiele 12-15 -----	1-26
X	DATABASE WPI Week 200930 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-H44024 XP002716779, -& CN 101 401 978 A (LIN Y) 8. April 2009 (2009-04-08) Zusammenfassung -----	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2013/050162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2012016690 A1	09-02-2012	AU 2011287948 A1	07-02-2013
		CA 2806636 A1	09-02-2012
		EP 2467128 A1	27-06-2012
		EP 2600837 A1	12-06-2013
		US 2013121930 A1	16-05-2013
		US 2013129638 A1	23-05-2013
		WO 2012016690 A1	09-02-2012
		WO 2012016691 A1	09-02-2012
		-----	-----
WO 0033815 A1	15-06-2000	AU 1415900 A	26-06-2000
		WO 0033815 A1	15-06-2000
-----	-----	-----	-----
US 6133327 A	17-10-2000	AT 263546 T	15-04-2004
		AU 705038 B2	13-05-1999
		AU 1110397 A	03-07-1997
		CN 1204256 A	06-01-1999
		CN 1326730 A	19-12-2001
		DE 69632148 D1	13-05-2004
		DE 69632148 T2	17-03-2005
		DK 0870497 T3	24-05-2004
		EP 0870497 A1	14-10-1998
		ES 2217334 T3	01-11-2004
		NZ 330679 A	27-03-2000
		US 6133327 A	17-10-2000
		WO 9721426 A1	19-06-1997
-----	-----	-----	-----
JP 2004217264 A	05-08-2004	JP 4178293 B2	12-11-2008
		JP 2004217264 A	05-08-2004
-----	-----	-----	-----
CN 101401978 A	08-04-2009	KEINE	
-----	-----	-----	-----