



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 236 876 A5

4(51) A 61 K 31/245
A 61 K 9/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 280 366 1	(22)	05.09.85	(44)	25.06.86
(31)	8422759	(32)	08.09.84	(33)	GB

(71)	siehe (73)
(72)	McCafferty, Dermot; Woolfson, David, GB
(73)	Soc. d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile-de-France, Paris Cedex 07, FR

(54) Verfahren zur Herstellung einer perkutanen anästhetischen Zusammensetzung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung für die lokale perkutane Anästhesie, bestehend aus 1 bis 7 Gew.-% 2-Dimethylaminoethyl-p-butylaminobenzoat (Amethocain), dispergiert in 0,5 bis 10 Gew.-% eines wäßrigen Gels und 81 bis 94,5 Gew.-% Wasser. Die Amethocain-Stabilität wird durch die Gelmatrix gefördert. Beim Auftragen auf die Haut schmilzt das Amethocain und dispergiert in Gestalt von Öltröpfchen durch das Gel hindurch. Diese Tröpfchen durchdringen die Haut, um die anästhetische Wirkung zu erzeugen.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer perkutanen anästhetischen Zusammensetzung für die lokale Anwendung, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie sich aus Amethocain als Anästhetikum, einem wäßrigen Geliermittel und Wasser zusammensetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Zusammensetzung 1 bis 7 Gew.-% Anästhetikum enthält.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Zusammensetzung 0,5 bis 10 Gew.-% eines wäßrigen Geliermittels enthält.
4. Verfahren nach Punkt 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei dem wäßrigen Geliermittel um Carbomer handelt.
5. Verfahren nach Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Zusammensetzung 0,5 bis 2 Gew.-% Carbomer enthält.
6. Verfahren nach Punkt 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei dem wäßrigen Geliermittel um Methylcellulose handelt.
7. Verfahren nach Punkt 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Zusammensetzung 3 bis 10 Gew.-% Methylcellulose enthält.
8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Zusammensetzung 81 bis 94,5 Gew.-% Wasser enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung für die lokale Anwendung in der perkutanen Anästhesie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der britischen Patentschrift 1 464 975 wird eine Zusammensetzung für die lokale Anästhesie beschrieben, die Diisopropylaminoethoxybutyrophenon als aktive Substanz und als Lösungsmittel eine Mischung aus Isopropanol (40 bis 70%), Glycerol (0 bis 60%) und andere inerte Mittel, wie z. B. Wasser, enthält.

Nach der US-Patentschrift 4 091 090 wird als Mittel für die perkutane Anästhesie eine Mischung aus 0,5 bis 12% der anästhetischen Agenz, 1 bis 15% eines Eindringbeschleunigers für das Anästhetikum, wie Cyclohexylalkohol, und Rest Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol und Propylenglycol verwandt.

In der US-Patentschrift 4 148 917 wird eine anästhetische Mischung beschrieben, die 0,1 bis 15% aktive Substanz, 0,1 bis 1% eines Zuckeresters und 0,1 bis 10% Alkylsulfoxyd oder Phosphinoxyd, Rest Lösungsmittel enthält.

Nach der US-Patentschrift 4 052 513 wird als perkutanes Anästhetikum eine Mischung aus 0,5 bis 15% Benzocain, 5 bis 40% eines Dialkylesters einer Alkandionsäure als Lösungsvermittler, eines Emulgators und Wasser verwandt.

Weiter wurde 2-Dimethylaminoethyl-p-butyl-amino-benzoat, bekannt unter dem Handelsnamen Amethocain, in lokalen Anästhetika eingesetzt.

Versuche zur Erzeugung einer lokalen perkutanen Anästhesie, bei der das Anästhetikum das Stratum corneum zu durchdringen hat, leiden unter einer Reihe von Nachteilen. So waren hohe Konzentrationen der Wirksubstanz erforderlich, bis zu 33%, die bisherigen Zusammensetzungen erzeugten unangenehme Nebenwirkungen, erforderten die Anwendung abschließender Verbände und lange Zeitspannen für eine wirksame perkutane Anästhesie.

Bislang wurde Amethocain in Ethanol oder Isopropylalkohol (45%), Glycerol (10%) und Wasser (45%) oder hydrophiler Salbe (95%) oder Petrolat (95%) oder in DMSO (Dimethylsulfoxid) dispergiert, eingesetzt. Die Ethanol oder Isopropylalkohol, Glycerol und Wasser enthaltenden Formulierungen neigen in ihrer Natur dazu, sehr mobil zu sein, wodurch eine räumliche Umgrenzung der Anwendungsstelle schwierig ist. Darüber hinaus weisen diese Lösungen nur eine begrenzte Stabilität auf. Die anderen Formulierungen leiden unter dem gleichen Nachteil. Hydrophile Salbe oder Rohvaseline enthaltende Formulierungen verzögern das Einsetzen der anästhetischen Wirkung, während DMSO enthaltende Zusammensetzungen schmerzhafte Risse in der Haut hervorrufen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein perkutanes Anästhetikum, das bei seiner Anwendung unkompliziert ist und kurze Zeitspannen der Einwirkung auf die zu behandelnden Stellen erfordert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Anästhetikum unter Einsatz von 2-Dimethylaminoethyl-p-butyl-aminobenzoat als wirksame Substanz zu entwickeln.

Bei der Herstellung der perkutanen anästhetischen Zusammensetzung für eine lokale Anwendung wird erfindungsgemäß 2-Dimethylaminoethyl-p-butyl-aminobenzoat in einer Mischung aus einem Gel, wie Carbomer oder Methylcellulose und Wasser dispergiert.

Für die erfindungsgemäße Zusammensetzung werden 1 bis 7 Gew.-%, vorzugsweise 4 Gew.-% 2-Dimethylaminoethyl-p-butyl-aminobenzoat, nachfolgend Amethocain genannt, in 0,5 bis 2 Gew.-% Carbomer oder 3 bis 10 Gew.-% Methylcellulose und Rest Wasser dispergiert.

Das Amethocain wird im wesentlichen vollständig als die diskontinuierliche feste Phase zurückgehalten, wodurch das Amethocain während der Lagerung in der genannten Zusammensetzung vor Hydrolyse geschützt bleibt, wohingegen es beim Auftragen auf die Haut schmilzt und für die Sorption verfügbar gemacht wird.

Das Amethocain-Pulver wird durch das Gel hindurch verteilt, welches seinerseits keine fremde lipophile Phase zu enthalten braucht. Die großkristalline Struktur in der viskosen Gelmatrix stabilisiert das Amethocain durch Verzögerung seiner Auflösung sowie anschließende Hydrolyse der Estergruppe, sofern eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Amethocain schmilzt bei ungefähr 41°C, in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist sein Schmelzpunkt jedoch auf 30 bis 32°C gesenkt. Die Hauttemperatur beträgt gewöhnlich etwa 32°C. Wird die Zusammensetzung auf die Hautoberfläche aufgetragen, dann schmelzen die großen Amethocain-Kristalle allmählich und werden als kleine Öltröpfchen durch das Gel dispergiert. Das Amethocain liegt dann in molekularer Form vor, und sofern keine andere lipophile Phase vorhanden ist, weisen diese Öltröpfchen eine hohe Durchdringungsfähigkeit für die Haut und ihrer darunterliegenden Strukturen auf. Liegen fremde lipophile Phasen vor, wird die Amethocain-Konzentration erhöht, so daß eine ähnliche therapeutische Wirksamkeit erreicht wird. Auf Grund der dem Amethocain innewohnenden antimikrobiellen Eigenschaften ist es erforderlich, ein Schutzmittel in die Zusammensetzung einzubeziehen.

Die Zusammensetzung kann unter Anwendung konventioneller Techniken hergestellt werden. Amethocain wird dem gebildeten Carbomer- oder Methylcellulose-Gel zugesetzt, worauf innig vermischt wird. Ebenso kann das Natriumsalz des Carbomers, den Anweisungen des Herstellers entsprechend, verwendet werden. Es kann aber auch Amethocain in Wasser dispergiert werden, worauf das Natriumsalz von Carbopol zugesetzt und die Mischung gründlich durchgemischt wird, bis sich das Gel gebildet hat. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich sowohl auf der Haut leicht verteilen als auch leicht wieder von dieser entfernen, wobei auf Grund des wäßrigen Grundstoffes der Zusammensetzung keine Rückstände auf der Hautoberfläche zurückbleiben.

Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden der intakten Haut als dicke Beschichtung appliziert, die dann durch einen nicht absorbierenden Verband geschützt wird. Die Zusammensetzung verbleibt für 20 min bis zu einer Stunde, vorzugsweise 30 min auf der Haut, worauf Verband und Zusammensetzung entfernt werden. Die vollständige anästhetische Wirkung kann sich zu diesem Zeitpunkt bereits eingestellt haben, es kann aber auch, je nach individueller Variation, einer weiteren Zeitspanne (bis zu 50 min) bedürfen, bis sich die anästhetische Wirkung voll entfaltet hat. Wiederum in Abhängigkeit von der individuellen Reaktion hält der anästhetische Effekt 2 bis 8 Stunden lang an.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Die folgenden Ingredienzien werden in der bereits beschriebenen Weise miteinander vermischt:

Amethocain	4,0 %
Natrium-Carbopol 934	1,2 %
Wasser	94,8 %

Beispiel 2

Amethocain	4,0 %
Methylcellulose 450	7,0 %
Wasser	89,0 %

Die in den Beispielen genannten Formulierungen werden durch die Applikation eines geeigneten, nicht absorbierenden Verbandes (okklusiv oder nichtokklusiv) geschützt und mindestens 20 min in Kontakt mit der Haut belassen. Danach werden der Verband und das Anästhetikum entfernt, bevor die chirurgische Operation stattfindet. Die Zusammensetzung bietet eine gründliche und ausreichende tiefe anästhetische Wirkung, um die darunterliegenden Schmerzempfindungsrezeptoren zu blockieren und ermöglicht damit die schmerzlose Entfernung von Hauttransplantaten in voller Hautdicke, das schmerzlose Durchdringen der Haut mit Injektionsnadeln (z. B. Venenpunktion) sowie die schmerzlose Durchführung anderer derartiger kleinerer chirurgischer Eingriffe. Die Zusammensetzung erübrigt unter diesen Umständen die Anwendung einer lokalen Infiltrationsanästhesie und kann auch durch nichtmedizinisches Personal leicht ausgeführt werden.