(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113712911 A
(43)申请公布日 2021.11.30

(21)申请号 202110953055.4

(22)申请日 2014.03.14

(30)优先权数据
61/792,383 2013.03.15 US
61/814,485 2013.04.22 US

(62)分案原申请数据
201480040037.5 2014.03.14

(71)申请人 维普詹尼克斯公司
地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 D·斯帕克威卡斯 H·贾尔斯 T·法默

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 颜芳

(51)Int.Cl.
A61K 9/08(2006.01)
A61K 9/70(2006.01)
A61K 31/02(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61K 9/06(2006.01)
A61K 31/08(2006.01)
A61K 47/20(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)
A61P 23/02(2006.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 29/02(2006.01)

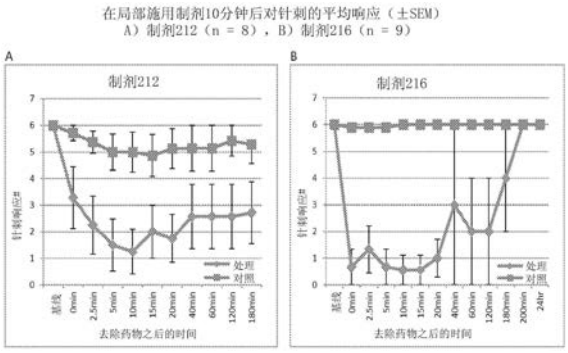
权利要求书1页 说明书19页 附图4页

(54)发明名称

新型镇痛组合物

(57)摘要

本发明涉及新型镇痛组合物。本发明提供适用于在有需要的个体中减少或预防疼痛的组合物。在一个实施例中，所述组合物包含卤化挥发性化合物。本发明进一步包括在有需要的个体中减少或预防疼痛的方法，所述方法包含向所述个体给予治疗有效量的本发明组合物。在本发明内所涵盖的给药方案包括一次性给予、连续给予或定期给予。



CN 113712911 A

1.组合物,其包含卤化挥发性化合物和至少一种选自下列的组分:醇;2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇;多元醇;有机溶剂;有机碳酸酯;羟丙基纤维素(HPC);脂肪酸或其盐;聚乙二醇(PEG);聚丙二醇(PPG);(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯;2-(2-羟基丙氧基)丙-1-醇(PPG-12)与1-亚甲基双4-异氰酸酯基环己烷(SMDI)的共聚物;泊洛沙姆;糖精以及其任何组合。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中所述卤化挥发性化合物选自:异氟烷、氟烷、安氟醚、七氟烷、地氟烷、甲氧氟烷以及其任何混合物。

3.根据权利要求1所述的组合物,其包含约5%到约95%w/w的卤化挥发性化合物。

4.根据权利要求3所述的组合物,其包含约50%到约90%w/w的卤化挥发性化合物。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中所述醇选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇以及其任何混合物。

6.根据权利要求1所述的组合物,其包含约2%到约20%w/w的醇。

7.根据权利要求6所述的组合物,其中所述醇是乙醇,并且所述组合物包含约8.25%、约10%、约10.5%、约12.5%、约14.25%、约15%或约20%w/w的乙醇。

8.根据权利要求1所述的组合物,其包含约5%或约10%w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇。

9.根据权利要求1所述的组合物,其中所述多元醇选自:乙二醇、丙二醇、甘油以及其任何混合物。

10.根据权利要求9所述的组合物,其包含约5%到约20.25%w/w的多元醇。

新型镇痛组合物

[0001] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2014年3月14日，申请号为201480040037.5，发明名称为“新型镇痛组合物”。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求2013年4月22日提交的美国临时申请第61/814,485号和2013年3月15日提交的第61/792,383号的优先权，所述申请全部都特此以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本申请涉及镇痛组合物。

背景技术

[0005] 疼痛被定义为令人不愉快的感觉和感情经验。数百万人受到疼痛困扰，所述疼痛介于轻微头痛到令人衰弱的慢性疼痛范围内。急性疼痛可能与医疗程序或损伤相关联。慢性疼痛可能与如癌症、HIV或糖尿病的病状相关联。目前可获得的用于治疗疼痛的药物具有明显的相关不良作用，如恶心、呕吐、耐受性、便秘、消化不良、心肌梗塞、中风以及化学依赖性。

[0006] 镇痛剂(也称为止痛药)是用于减轻疼痛(实现镇痛)的药物的一般名称。镇痛药经由各种机制对外周和中央神经系统起作用。其包括扑热息痛(对乙酰氨基苯酚，也称为醋氨酚)；非类固醇消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID)，如水杨酸盐；类鸦片药，如吗啡和鸦片；以及用于局部镇痛/麻醉的药物，如利多卡因(lidocaine)和苯佐卡因(benzocaine)。镇痛剂不同于一般麻醉剂，所述一般麻醉剂可逆地使患者无意识并且不了解周围环境。局部麻醉导致感觉缺失，而镇痛减少疼痛感觉。

[0007] 在选择镇痛剂中，严重性和对药剂的响应决定化合物的选择。原先在癌症相关疼痛中开发的WHO疼痛梯级广泛应用于以逐步方式寻找合适的化合物(癌症疼痛缓解和姑息性护理：WHO专家委员会报告(1990).世界卫生组织技术报告系列，804.瑞士日内瓦：世界卫生组织(，第1-75页(Cancer pain relief and palliative care:Report of a WHO expert committee(1990).World Health Organization Technical Report Series,804.Geneva,Switzerland:World Health Organization,pp.1-75))。镇痛剂的选择也由疼痛类型决定：传统镇痛剂对神经痛的有效性较小，并且通常不被视为镇痛剂的药物类别(如三环抗抑郁剂和抗惊厥剂)可能是有益的(德沃金(Dworkin)等人，2003，神经病学文献(Arch.Neurol.)60(11):1524-34)。对于某些类型的疼痛，如与医疗程序或损伤相关联的疼痛，局部镇痛剂作用可能至关重要。

[0008] 静脉通路程序(如血液抽取和IV开始)是医疗实践的常规部分。这些程序也是大量疼痛和痛苦的来源，尤其在需要规律注射和/或静脉通路的儿童当中。关于这类疼痛对儿童的作用的关注已经是美国儿科学会(American Academy of Pediatrics，AAP)中大量研究的焦点，其提供关于所述问题的的整个儿科增刊(2008年11月)。因此，AAP和美国疼痛学会

(American Pain Society,APS)已经采用推荐尽可能使用局部麻醉剂来治疗这类疼痛的指导原则。

[0009] 与静脉通路程序相关联的疼痛不仅是住院儿童中疼痛的最常见原因,而且也是“最坏疼痛”的第二常见原因。儿科住院病人报告IV管线放置是医院中程序相关疼痛的主要原因,与术后疼痛具有同等水平。静脉穿刺不仅在大量儿科住院病人中造成中度或严重疼痛,而且也造成较高水平的程序前和程序中痛苦。年幼的儿童(甚至新生儿)具有高度精细的疼痛感觉系统。连续暴露于这类疼痛中可能造成作为成年人的适应不良的疼痛响应,而且这类事件的疼痛记忆也对后来的疼痛经历具有明显心理和生理学后果。

[0010] 因此,大量关注已经集中于在儿童中预防或减少静脉通路疼痛的问题。实际上,国内和国际组织已经提出推荐在这类情况下使用局部麻醉剂的临床指导原则,并且这类指导原则已经包括于医院评审过程中。不利的是,对这些指导原则的遵从性较低。实施所述指导原则的主要障碍之一是与现有药剂相关联的缓慢起作用和所得治疗延迟。

[0011] 目前,不存在快速、成本有效并且局部地缓解与小型程序相关联的疼痛的疼痛药剂。目前药品几乎全部是基于利多卡因,而其它局部麻醉剂无法容易地渗透完整的人类皮肤并且无法在较大区域上使用。基于利多卡因的乳霜需要45-60分钟开始起作用,在约120分钟时达到最大作用,并且这种缓慢起效限制其在临床环境中的使用。

[0012] 此外,目前局部镇痛剂的缓慢起作用阻碍其在治疗其它程序疼痛方面的用途,所述其它程序疼痛如与疼痛的整容和医学皮肤程序(例如去痣(mole removal)、皮肤活检、Botox和填充剂、美容注射)、医学注射(如免疫接种和胰岛素给予)、包皮环切术(circumcision)、足跟穿刺(heel stick)和其它小型医疗程序以及非医学用途(如纹身、纹身去除和穿孔)相关联的疼痛。

[0013] 吸入式麻醉剂具有一般麻醉特性,并且可以经由吸入来递送。吸入式麻醉剂由麻醉师经由连接到某种类型的麻醉剂气化器上的麻醉面罩、喉罩通气道或气管和麻醉剂递送系统来给予。吸入式麻醉剂的非限制性实例包括挥发性麻醉剂(如异氟烷、七氟烷、地氟烷或阿列氟烷(aliflurane))和麻醉气体(如一氧化二氮或氙)。

[0014] 挥发性麻醉剂共有以下特性:在室温下为液体但容易蒸发以通过吸入来给予。其是疏水性的(即,作为液体,其不可与水自由混溶,并且作为气体,其在油中的溶解比在水中好)。理想的挥发性麻醉剂提供平稳并可靠的一般麻醉的诱导和维持、以及最低限度的对其它器官系统的作用。另外,其吸入是无味或令人愉快的;对于所有年龄和怀孕者都是安全的;不代谢;迅速起效和失效;强效;并且对于暴露给手术室工作人员而言是安全的。其也制造便宜;易于运送和储存,并且具有较长存放期;易于用现有设备来给予和监测;对光、塑料、金属、橡胶和碱石灰(soda lime)稳定;不可燃并且环境安全。目前使用中的所有挥发性麻醉剂都不是理想的,尽管许多具有一些所需特征。举例来说,七氟烷吸入是令人愉快的,迅速起效/失效并且对于所有年龄都是安全的,但其较昂贵并且效力大致是异氟烷的一半。挥发性麻醉剂的完整作用机制是未知的,并且已经是密集辨论的主题(特拉维斯(Travis),2004,科学新闻(Science News)(7月3日))。

[0015] 在本领域中需要为有需要的个体提供有效疼痛管理的新型组合物。这些组合物应显示良好镇痛特性以及最低限度的副作用或风险。这些组合物应在不损害个体运动功能(motor function)的情况下向所述个体提供镇痛。这些组合物应具有可管理的挥发性,在

化学上稳定，并且与商业上可接受的赋形剂可混溶和配制。对于局部施用，这些组合物应渗透人类皮肤(优选地迅速)，并且其作用应持续足以允许进行适当程序的时间。本发明满足这种需要。

发明内容

[0016] 在一方面，本发明提供一种组合物，其包含卤化挥发性化合物和至少一种选自下列的组分：醇；2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇；多元醇；有机溶剂；有机碳酸酯；羟丙基纤维素(hydroxypropyl cellulose，HPC)；脂肪酸或其盐；聚乙二醇(polyethylene glycol，PEG)；聚丙二醇(polyethyne glycol，PPG)；(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯；2-(2-羟基丙氧基)丙-1-醇(PPG-12)与1-亚甲基双4-异氰酸酯基环己烷(SMDI)的共聚物；泊洛沙姆(poloxamer)；糖精以及其任何组合。在另一方面，本发明提供一种在有需要的个体中减少或预防疼痛的方法，所述方法包含向所述个体给予治疗有效量的本发明组合物，从而减少或预防所述个体中的疼痛。在又另一方面，本发明提供一种在有需要的个体中包扎伤口的方法，所述方法包含向所述伤口施用治疗有效量的本发明组合物。

[0017] 在某些实施例中，所述卤化挥发性化合物选自：异氟烷(isoflurane)、氟烷(halothane)、安氟醚(enflurane)、七氟烷(sevoflurane)、地氟烷(desflurane)、甲氧氟烷(methoxyflurane)以及其任何混合物。在其它实施例中，所述组合物包含约5％到约95％w/w的卤化挥发性化合物。在又其它实施例中，所述组合物包含约50％到约90％w/w的卤化挥发性化合物。

[0018] 在某些实施例中，所述醇选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇以及其任何混合物。在其它实施例中，所述组合物包含约2％到约20％w/w的醇。在又其它实施例中，所述醇是乙醇并且所述组合物包含约8.25％、约10％、约10.5％、约12.5％、约14.25％、约15％或约20％w/w的乙醇。

[0019] 在某些实施例中，所述组合物包含约5％或约10％w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇。

[0020] 在某些实施例中，所述多元醇选自：乙二醇、丙二醇、甘油以及其任何混合物。在又其它实施例中，所述组合物包含约5％到约20.25％w/w的多元醇。在又其它实施例中，所述组合物包含约5％、约8％、约14.75％、约15％、约15.25％或约20.25％w/w的多元醇。

[0021] 在某些实施例中，所述有机溶剂选自：二甲亚砜(dimethylsulfoxide，DMSO)、二甲基异山梨醇以及其任何混合物。在其它实施例中，所述组合物包含约5％到约50％w/w的有机溶剂。在又其它实施例中，所述组合物包含约10％到约50％w/w的有机溶剂。

[0022] 在某些实施例中，所述有机碳酸酯选自：碳酸丙二酯、碳酸乙二酯以及其任何混合物。在其它实施例中，所述组合物包含约2.5％w/w的有机碳酸酯。

[0023] 在某些实施例中，所述HPC包含HPC GF、HPC MF或其任何混合物。在其它实施例中，所述组合物包含约1％到约5％w/w的HPC。在又其它实施例中，所述组合物包含约1.75％、约2％、约2.25％、约2.5％或约5％w/w的HPC。

[0024] 在某些实施例中，所述脂肪酸或其盐选自：肉豆蔻脑酸(myristoleic acid)、棕榈油酸(palmitoleic acid)、十六碳烯酸(sapienic acid)、油酸(oleic acid)、反油酸(elaidic acid)、异油酸(vaccenic acid)、亚油酸(linoleic acid)、反亚油酸

(linoelaidic acid)、α-亚麻酸(α-linolenic acid)、花生四烯酸(arachidonic acid)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)、芥酸(erucic acid)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid)、辛酸(caprylic acid)、癸酸(capric acid)、月桂酸(lauric acid)、肉豆蔻酸(myristic acid)、棕榈酸(palmitic acid)、硬脂酸(stearic acid)、花生酸(arachidic acid)、山萮酸(behenic acid)、木蜡酸(lignoceric acid)、蜡酸(cerotic acid)以及其任何组合。在其它实施例中,所述组合物包含约1%到约5%w/w的脂肪酸或其盐。在又其它实施例中,所述组合物包含约3%w/w的脂肪酸或其盐。

[0025] 在某些实施例中,所述PEG选自:PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-600、PEG-[950-1,050]、PEG-1,000、PEG-[1,300-1,600]、PEG-[1,305-1,595]、PEG-1,450、PEG-1,500、PEG-2,000、PEG-2,050、PEG-3,000、PEG-[3,000-3,700]、PEG-3,350、PEG-4,000、PEG-4,600、PEG-6,000、PEG-8,000、PEG-10,000、PEG-12,000、PEG-20,000、PEG-35,000以及其任何混合物。在其它实施例中,所述组合物包含约6%到约78%w/w的PEG。在又其它实施例中,所述组合物包含约6%、约9%、约10%、约15%、约18.25%、约20%、约20.5%或约78%的PEG。

[0026] 在某些实施例中,所述(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯是正丁酯、异丙酯、乙酯或其任何混合物。在其它实施例中,所述组合物包含约15%到约20%w/w的(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸共聚物)的单酯。在又其它实施例中,所述组合物包含约20%w/w的(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯。

[0027] 在某些实施例中,所述组合物包含约5%到约15%w/w的PPG-12与SMDI的共聚物。在其它实施例中,所述组合物包含约10%w/w的PPG-12与SMDI的共聚物。

[0028] 在某些实施例中,所述组合物包含约2%w/w的糖精。

[0029] 在某些实施例中,所述组合物包含约15%到约20%w/w的PPG。

[0030] 在某些实施例中,所述组合物包含约1%到约5%w/w的泊洛沙姆。在其它实施例中,所述泊洛沙姆包含泊洛沙姆188、泊洛沙姆407以及其任何混合物。

[0031] 在某些实施例中,所述组合物选自:(a)约50%w/w的DMSO和约50%w/w的异氟烷(201,图1);(b)约28%w/w的DMSO、约10%w/w的PPG-12与SMDI的共聚物、约2%w/w的HPC GF以及约60%w/w的异氟烷(202,图1);(c)约25%w/w的DMSO、约5%w/w的HPC GF以及约70%w/w的异氟烷(203,图1);(d)约3%w/w的油酸、约14.75%w/w的丙二醇、约1.75%w/w的HPC GF、约20.5%w/w的PEG-400以及约60%w/w的异氟烷(204,图1);(e)约5%w/w的丙二醇、约10%w/w的乙醇、约10%w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、约6%w/w的PEG-3350、约9%w/w的PEG-400以及约60%w/w的异氟烷(205,图1);(f)约23%w/w的DMSO、约15%w/w的PPG-400、约2%w/w的HPC GF以及约60%w/w的异氟烷(206,图1);(g)约2%w/w的糖精、约78%w/w的PEG-300以及约20%w/w的异氟烷(207,图1);(h)约8%w/w的丙二醇、约2%w/w的HPC MF、约20%w/w的异丙醇以及约70%w/w的异氟烷(208,图1);(i)约38.25%w/w的DMSO、约1.75%w/w的HPC GF以及约60%w/w的异氟烷(209,图1);(j)约3%w/w的油酸、约15%w/w的丙二醇、约14.25%w/w的乙醇、约1.75%w/w的HPC GF、约1%w/w的泊洛沙姆407、约5%w/w的泊洛沙姆188以及约60%w/w的异氟烷(210,图1);(k)约12.5%w/w的乙醇、约20%w/w的Gantrez ES-435、约2.5%w/w的碳酸丙二酯、约5%w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以及约60%w/w的异氟烷(211,图1);(l)约10.5%w/w的乙醇、约20%w/w的Gantrez ES-435、约2.5%w/w的碳酸丙二酯、约5%w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、约2%w/w的HPC MF以及约

60％w/w的异氟烷(212,图1)；(m)约35％w/w的DMSO、约5％w/w的HPC GF以及约60％w/w的异氟烷(213,图1)；(n)约3％w/w的油酸、约15.25％w/w的丙二醇、约10％w/w的乙醇、约1.75％w/w的HPC GF、约10％w/w的PEG-400以及约60％w/w的异氟烷(214,图1)；(o)约15％w/w的碳酸丙二酯、约10％w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、约15％w/w的PEG-400以及约60％w/w的异氟烷(215,图1)；(p)约10％w/w的PPG-12与SMDI的共聚物、约8.25％w/w的乙醇、约20％w/w的Gantrez ES-435、约1.75％w/w的HPC GF以及约60％w/w的异氟烷(216,图1)；(q)约40％w/w的DMSO和约60％w/w的异氟烷(217,图1)；(r)约10％w/w的DMSO、约5％w/w的HPC GF以及约85％w/w的异氟烷(218,图1)；(s)约20％w/w的DMSO、约5％w/w的HPC GF以及约75％w/w的异氟烷(219,图1)；(t)约3％w/w的油酸、约14.75％w/w的丙二醇、约2.25％w/w的HPC MF、约20％w/w的PEG-400以及约60％w/w的异氟烷(220,图1)；(u)约3％w/w的油酸、约15％w/w的丙二醇、约2％w/w的HPC GF、约20％w/w的PEG-400以及约60％w/w的异氟烷(221,图1)；(v)约20％w/w的Gantrez ES-435、约1.75％w/w的HPC GF、约18.25％w/w的PEG-400以及约60％w/w的异氟烷(222,图1)；(x)约18％w/w的DMSO、约20％w/w的Gantrez ES-435、约2％w/w的HPC GF以及约60％w/w的异氟烷(223,图1)；(z)约5％w/w的DMSO、约5％w/w的HPC GF以及约90％w/w的异氟烷(224,图1)；(y)约3％w/w的油酸、约10％w/w的PPG-12与SMDI的共聚物、约15.25％w/w的丙二醇、约10％w/w的乙醇、约1.75％w/w的HPC GF以及约60％w/w的异氟烷(225,图1)；(w)约37.5％w/w的DMSO、约2.5％w/w的HPC MF以及约60％w/w的异氟烷(226,图1)；以及(aa)约3％w/w的油酸、约20.25％w/w的丙二醇、约15％w/w的乙醇、约1.75％w/w的HPC GF以及约60％w/w的异氟烷(227,图1)。

[0032] 在某些实施例中,所述组合物并入在医疗贴片中。在其它实施例中,所述伤口处于所述个体的皮肤中。在又其它实施例中,所述组合物局部或区域性地给予。在又其它实施例中,所述组合物通过至少一种来自选自以下的群组中的途径给予:鞘内、硬膜外、透皮、局部、经粘膜、经颊、经直肠、经阴道、肌肉内、皮下、通过局部皮肤浸润以及在神经阻断程序中。在又其它实施例中,所述疼痛包含慢性疼痛。在又其它实施例中,所述组合物包含急性疼痛。

[0033] 在某些实施例中,所述组合物的所述给予是连续的。在其它实施例中,所述连续递送通过透皮途径或输液泵来实现。在又其它实施例中,所述组合物的所述给予是定期的。在又其它实施例中,所述组合物的所述给予是一次性事件。在又其它实施例中,所述组合物的所述给予是在单独的场合向所述个体定期给予和连续给予两者。在又其它实施例中,所述疼痛减少或预防在极少抑制或不抑制所述个体的运动功能的情况下实现。在又其它实施例中,所述个体是哺乳动物。在又其它实施例中,所述个体是人类、小鼠或大鼠。

附图说明

[0034] 出于说明本发明的目的,在附图中描绘本发明的某些实施例。然而,本发明不限于附图中所描绘的实施例的精确安排和手段。

[0035] 包含图1A-1B的图1是说明适用于局部施用的本发明组合物的表。所述表包含成分(％w/w)、物理方面描述以及使用大鼠针刺模型的体内测试的结果。

[0036] 图2是说明在局部施用所选择的本发明制剂10分钟后,对针刺的平均响应(±SEM)的一系列图。图2A:制剂212(n＝8),图2B:制剂216(n＝9)。

[0037] 图3是说明制剂212的时间依赖性蒸发研究的图。对照物是单独的异氟烷。

具体实施方式

[0038] 本发明涉及以下意外发现:本发明的组合物有效地在有需要的个体中迅速减少或预防疼痛。在一个实施例中,本发明的组合物通过除经口之外的途径、静脉内或通过吸入来向个体递送。

[0039] 本发明进一步涉及以下意外发现:不同于目前局部疼痛药剂(如局部利多卡因),本发明的组合物快速渗透皮肤(图1)。与此对比,未经配制的挥发性麻醉剂快速渗透人类皮肤,但也快速损失于环境中。

[0040] 在一方面,本发明的组合物可以被配制成使得挥发性麻醉剂的挥发性降低(即,挥发性麻醉剂以降低的速率蒸发,并且本发明的组合物保持其镇痛特性持续延长的时间段),同时维持其快速渗透皮肤的能力。在另一方面,本发明的组合物具有与药学上可接受的载体的良好混溶性。在又另一方面,本发明的组合物比未经配制的挥发性麻醉剂更粘稠,并且因此更容易施用于皮肤上并且不像未经配制的挥发性麻醉剂那样从皮肤快速消散。

[0041] 本发明通过提供改进的麻醉组合物来克服先前技术中的限制,所述麻醉组合物适用于在需要这类疼痛减少的个体(如动物患者或实验室动物)中减少疼痛。在一个实施例中,动物是哺乳动物。在另一个实施例中,哺乳动物是人类。在又另一个实施例中,本发明的组合物在不造成个体意识丧失的情况下在所述个体中减少或预防疼痛。在又另一个实施例中,本发明的组合物在不实质上干扰个体运动功能的情况下在所述个体中减少或预防疼痛。

[0042] 在一方面,本发明的组合物容易向个体配发,并且向所述个体给予本发明的组合物可以在所述个体中产生极快速的镇痛起效。在另一方面,本发明的组合物可以在给予之后快速耗散,从而使镇痛可以迅速结束。在又另一方面,本发明的组合物并不包含类鸦片化合物,并且这个特征从执业医师的观点看是有利的,因为类鸦片具有某些缺点,包括耐受性、药物相互作用以及依赖性。

[0043] 在另一方面,本发明的组合物适用于在个体中包扎伤口。在一个实施例中,本发明的组合物在不造成个体意识丧失的情况下减少或预防与伤口相关联的疼痛。在另一个实施例中,本发明的组合物在不实质上干扰个体运动功能的情况下减少或预防与伤口相关联的疼痛。在又另一个实施例中,本发明的组合物减少伤口愈合或恢复的时间。在又另一个实施例中,伤口处于个体的皮肤中。

[0044] 定义

[0045] 如本文所用,以下术语中的每一个都具有与其在这个部分中相关联的含义。

[0046] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语一般具有与本发明所属领域的一般技术人员通常所理解的相同的含义。一般来说,本文所用的命名法以及有机化学、配制化学和生物学中的实验室程序是在本领域中熟知并且通常采用的那些。

[0047] 如本文所用,冠词“一个/一种(a/an)”是指一个/一种或超过一个/超过一种(即,至少一个/至少一种)所述冠词的语法对象。举例来说,“一个要素”意味着一个要素或超过一个要素。

[0048] 如本文所用,术语“约”将由所属领域的一般技术人员理解并且在一定程度上将取

决于使用其的上下文而变化。如本文所用，当涉及如量、时距等等的可测量值时，术语“约”意味着包涵偏离指定值±20％或±10％、更优选地±5％、甚至更优选地±1％并且再更优选地±0.1％的变化，因为这类变化适于进行所公开的方法。

[0049] 如本文所用，术语“局部”在应用于给药模式时包括(但不限于)“经皮”。术语“经皮”是指将组合物施用于个体皮肤上。术语“局部是指将组合物施用于身体的天然表面上，所述天然表面并未由手术干预或任何人工手段来产生。

[0050] 如本文所用，术语“伤口敷料”是指由个人使用以向伤口施用来促进愈合和/或预防进一步损害的佐剂(如化学品和/或材料)。

[0051] 如本文所用，术语“包扎伤口”是指向所述伤口施用佐剂以便改进愈合和/或预防进一步损害的动作。

[0052] 如本文所用，术语“抑制”、“减少”和这些术语的变化形式包括任何可测量的减少，如(但不限于)完全或实质上完全抑制。

[0053] 如本文所用，术语“预防”在与个体中的病状相关时是指在可能易患所述病状或预期将发展出所述病状的患者中避免所述病状发作的能力。

[0054] 如本文所用，术语“有效”意味着足以实现所需、预期或预定的结果。

[0055] 如本文所用，尽管本公开支持仅涉及替代方案和“和/或”的定义，但除非明确指示为是指仅替代方案或所述替代方案相互排斥，否则术语“或”意味着“和/或”。

[0056] 如本文中所用，单词“包含(comprising)”(和包含的任何形式，例如“包含(comprise)”和“包含(comprises)”)、“具有(having)”(和具有的任何形式，例如“具有(have)”和“具有(has)”)、“包括(including)”(和包括的任何形式，例如“包括(includes)”和“包括(include)”)或“含有(containing)”(和含有的任何形式，例如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包括性或开放式的并且不排除其它未列出的要素或方法步骤。

[0057] 如本文所用，“疾病(disease)”是一种个体健康状态，其中所述个体无法维持内稳态，并且其中如果疾病没有得到改善，那么所述个体的健康状况持续恶化。

[0058] 如本文所用，个体中的“病症(disorder)”是一种健康状态，其中所述个体能够维持内稳态，但其中所述个体的健康状态比其在不存在所述病症的情况下的健康状态不利。如果保持不进行治疗，那么病症不一定造成个体健康状态的进一步下降。

[0059] 如本文所用，术语“预防(prevent/prevention)”意味着在无病症或疾病出现的情况下无病症或疾病发展，或在已经存在病症或疾病发展的情况下无进一步病症或疾病发展。也考虑个人预防与病症或疾病相关的一些或所有症状的能力。

[0060] 如本文所用，术语“患者”和“个体”是指人类或非人类动物。非人类哺乳动物包括例如家畜和宠物，如绵羊类、牛类、猪类、犬类、猫类以及鼠类哺乳动物。优选地，个体是人类。

[0061] 如本文所用，术语“有效量”、“药学上有效量”以及“治疗有效量”是指无毒性但足以提供所需生物学结果的试剂量。所述结果可以是病征频率和/或严重性、症状或疾病原因的减少和/或缓解、或生物学系统的任何其它所需改变。在任何个别情况下的适当治疗量可以由所属领域中的一般技术人员使用常规实验来确定。

[0062] 如本文所用，术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料(如载剂或稀释剂)，即，所述材料可以在不造成非所需生物作用或以有害方

式与含有所述材料的组合物中的任何组分相互作用的情况下向个体给予。

[0063] 如本文所用，术语“药物组合物”是指至少一种本发明化合物与其它化学组分的混合物，所述化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。药物组合物有助于化合物向生物体中的给予。在所属领域中存在多种给予化合物的技术，包括(但不限于)：静脉内、经口、气雾剂、非经肠、经眼、经肺以及局部给予。

[0064] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”意味着药学上可接受的材料、组合物或载体，如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或囊封材料，其涉及在个体体内或向个体中携载或运送在本发明内适用的化合物以使其可以进行其预定功能。通常，这类构筑体从身体的一个器官或部分携载或运送到身体的另一个器官或部分。每一种载体必须在与制剂的其它成分(包括在本发明内适用的化合物)相容并且对个体无害的意义上是“可接受”。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素和其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉末状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；油，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；表面活性剂；褐藻酸；无热原质水；等渗盐水；林格氏溶液(Ringer’s solution)；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；以及药物制剂中采用的其它无毒相容物质。如本文所用，“药学上可接受的载体”还包括任何和所有涂层、抗细菌和抗真菌剂以及吸收延迟剂等等，其与在本发明内适用的化合物的活性相容并且对于个体是生理学上可接受的。还可以将补充性活性化合物并入到组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括在本发明内适用的化合物的药学上可接受的盐。可以包括于用于本发明实践中的药物组合物中的其它额外成分是所属领域中已知的并且描述于例如雷明顿氏药物科学(Remington’s Pharmaceutical Sciences)(热纳罗(Genaro)编，马克出版公司(Mack Publishing Co.)，第20版，2000，宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,PA))，所述文献以引用的方式并入本文中。

[0065] 如本文所用，语言“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸(包括其无机酸、有机酸、溶剂合物、水合物或包合物)制备的所给予化合物的盐。合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸以及磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。适当的有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羟萘酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基苯磺酸、硬脂酸、褐藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸以及半乳糖醛酸。合适的药学上可接受的本发明化合物碱加成盐包括例如金属盐，包括碱金属、碱土金属以及过渡金属盐，如钙盐、镁盐、钾盐、钠盐以及锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺制成的有机盐，所述碱性胺如N,N’-二苯甲基亚乙基-二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡糖胺)以及普鲁卡因(procaine)。所有这些盐可以由对应化合物通过使例如适当的酸或碱与所述化合物反应来制备。

[0066] 如本文所用,“说明书材料”包括可以用于传达本发明化合物适用性的公开、记录、图表或任何其它表达媒介。在一些情况下,说明书材料可以是适用于实现减轻或治疗本文所述各种疾病或病症的试剂盒的一部分。任选地或替代性地,说明书材料可以描述一种或多种在哺乳动物的细胞或组织中减轻疾病或病症的方法。试剂盒的说明书材料可以例如粘附到含有本发明化合物的容器上或与含有所述化合物的容器一起运输。替代性地,说明书材料可以与容器分开运输,其意图是使接受者协作地使用所述说明书材料和化合物。举例来说,说明书材料是试剂盒的使用说明书;化合物的使用说明书或化合物制剂的使用说明书。

[0067] 在本公开通篇,本发明的各种方面都可以以范围格式呈现。应理解,以范围格式描述仅为了方便和简洁起见,并且不应该被解释为对本发明范围的僵硬限制。因此,范围的描述应被视为已经具体地公开了所述范围内所有可能的子范围以及个别的数值。举例来说,如1到6的范围描述应被视为已经具体地公开了如1到3、1到4、1到5、2到4、2到6、3到6等的子范围,以及所述范围内的个别数字和部分数字,例如1、2、3、4、5、5.5和6。这不论范围的宽度如何都适用。

[0068] 本发明的组合物

[0069] 本发明的组合物在本文中以非限制性方式加以描述。本发明的组合物可以呈液体、固体或粘稠形式。在一个实施例中,本发明的组合物可以是软膏、透明溶液、半透明凝胶、软凝胶或其任何组合。在另一个实施例中,本发明的组合物包含乳液。在又另一个实施例中,本发明的组合物包含脂质体或微液滴。

[0070] 在一方面,本发明的组合物不含水。在另一方面,本发明的组合物包含水。在一个实施例中,本发明的组合物包含少于5%的水。在另一个实施例中,本发明的组合物包含少于2.5%的水。在又另一个实施例中,本发明的组合物包含少于1%的水。在又另一个实施例中,本发明的组合物包含少于0.5%的水。在又另一个实施例中,本发明的组合物包含少于0.1%的水。在又另一个实施例中,本发明的组合物包含少于0.05%的水。在又另一个实施例中,本发明的组合物基本上不含水。

[0071] 在一方面,本发明的组合物包含选自下列的卤化挥发性化合物:异氟烷、氟烷、安氟醚、七氟烷、地氟烷、甲氧氟烷以及其混合物。在一个实施例中,卤化挥发性化合物是异氟烷。本发明的组合物可以包含约5%到约95%w/w、约10%到约90%w/w、约20%到约90%w/w、约50%到约90%w/w、约60%到约80%w/w或约60%到约75%w/w的卤化挥发性化合物。在一个实施例中,本发明的组合物包含约20%、约50%、约60%、约70%、约75%、约85%或约90%的卤化挥发性化合物。许多这些化合物是外消旋混合物。在一个实施例中,使用外消旋混合物。在其它实施例中,仅使用化合物的d-异构体或1-异构体(实例参见美国专利第5,114,715号;第5,114,714号;以及第5,283,372号)。

[0072] 在一方面,本发明的组合物包含醇。在本发明内所涵盖的醇的非限制性实例包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇或其任何混合物。本发明的组合物可以包含约1%到约25%w/w、约2%到约20%w/w、约5%到约15%w/w、约5%到约10%w/w的醇。在一个实施例中,本发明的组合物包含约8.25%w/w、约10%w/w、约10.5%w/w、约12.5%w/w、约14.25%w/w、约15%w/w或约20%w/w的醇。

[0073] 在一方面,本发明的组合物包含2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇。本发明的组合物可以

包含约1％到约25％w/w、约2％到约20％w/w、约5％到约15％w/w、约5％到约10％w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。在一个实施例中，本发明的组合物包含约2％到约10％w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇。在另一个实施例中，本发明的组合物包含约2.5％w/w、约5％w/w或约10％w/w的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

[0074] 在一方面，本发明的组合物包含多元醇。在本发明内所涵盖的多元醇的非限制性实例包括(但不限于)乙二醇、丙二醇、甘油或其任何混合物。本发明的组合物可以包含约5％到约20.25％w/w的多元醇。在一个实施例中，本发明的组合物包含约5％w/w、约8％w/w、约14.75％w/w、约15％w/w、约15.25％w/w或约20.25％w/w的多元醇。

[0075] 在一方面，本发明的组合物包含有机溶剂。在本发明内所涵盖的有机溶剂的非限制性实例是二甲亚砜(DMSO)、二甲基异山梨醇或其任何混合物。本发明的组合物可以包含约5％到约50％w/w的有机溶剂。在一个实施例中，本发明的组合物包含约5％w/w、约10％w/w、约18％w/w、约20％w/w、约23％w/w、约25％w/w、约28％w/w、约35％w/w、约37.5％w/w、约38.25％w/w、约40％w/w或约50％w/w的DMSO。

[0076] 在一方面，本发明的组合物包含有机碳酸酯。在本发明内所涵盖的有机碳酸酯的非限制性实例是碳酸丙二酯和碳酸乙二酯。本发明的组合物可以包含约2.5％到约20％w/w的有机碳酸酯。在一个实施例中，本发明的组合物包含约2.5％w/w或约20％w/w的有机碳酸酯。

[0077] 在一方面，本发明的组合物包含羟丙基纤维素(HPC)。HPC(或纤维素的2-羟丙基醚)是纤维素的非离子型水溶性醚，其中重复葡萄糖单元中的一些羟基已经使用环氧丙烷来羟丙基化，从而形成-$OCH_2CH(OH)CH_3$基团。每个葡萄糖单元中被取代的羟基的平均数目被称为取代程度(degree of substitution，DS)，完全取代提供3的DS。因为所添加的羟丙基含有一个羟基，所以这也可以在制备HPC期间醚化。当这种情况发生时，每个葡萄糖环中羟丙基的摩尔数，取代摩尔数(moles of substitution，MS)可以高于3。可商购的HPC的非限制性实例是HPC GF、HPC MF或其任何混合物。HPC GF在水中的溶液粘度是150-400mPas(按重量计2％)，并且在乙醇中的溶液粘度是75-400mPas(按重量计2％)。HPC MF在水中的溶液粘度是4,000-6,500mPas(按重量计2％)，并且在乙醇中的溶液粘度是3,000-6,500mPas(按重量计2％)。本发明的组合物可以包含约1％到约5％w/w的HPC。在一个实施例中，本发明的组合物包含约1.75％w/w、约2％w/w、约2.25％w/w、约2.5％w/w或约5％w/w的HPC。

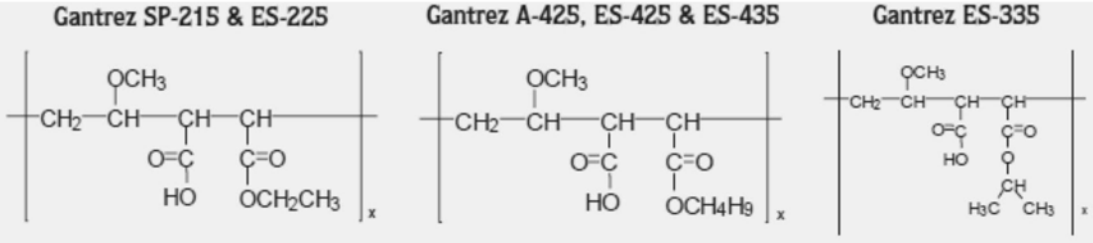
[0078] 在一方面，本发明的组合物包含脂肪酸或其盐。在本发明内所涵盖的脂肪酸的非限制性实例是肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、α-亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山萮酸、木蜡酸、蜡酸或其任何混合物。本发明的组合物可以包含约1％到约5％w/w的脂肪酸或其盐。在一个实施例中，本发明的组合物包含约3％w/w的脂肪酸或其盐。

[0079] 在一方面，本发明的组合物可以包含聚乙二醇(PEG)。在本发明内所涵盖的PEG的非限制性实例是PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-600、PEG-[950-1,050]、PEG-1,000、PEG-[1,300-1,600]、PEG-[1,305-1,595]、PEG-1,450、PEG-1,500、PEG-2,000、PEG-2,050、PEG-3,000、PEG-[3,000-3,700]、PEG-3,350、PEG-4,000、PEG-4,600、PEG-6,000、PEG-8,000、PEG-10,000、PEG-12,000、PEG-20,000、PEG-35,000或其任何混合物，其中与所述PEG相关联

的数字指示低聚物或聚合物的大致平均分子量。本发明的组合物可以包含约5％到约80％w/w的PEG或约6％到约78％w/w的PEG。在一个实施例中，本发明的组合物包含约6％w/w、约9％w/w、约10％w/w、约15％w/w、约18.25％w/w、约20％w/w、约20.5％或约78％w/w的PEG。

[0080] 在一方面，本发明的组合物可以包含聚丙二醇(PPG)。在本发明内所涵盖的PEG的非限制性实例是PPG-400、PPG-1000、PPG-1650、PPG-2250以及PPG-4000或其任何混合物，其中与所述PPG相关联的数字指示低聚物或聚合物的大致平均分子量。本发明的组合物可以包含约15％到约20％w/w的PPG或约15％w/w的PPG。

[0081] 在一方面，本发明的组合物可以包含(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单烷酯。在一个实施例中，所述酯是正丁酯(如Gantrez A-425®、Gantrez ES-425®或Gantrez ES-435®)、异丙酯(如Gantrez ES-335®)或乙酯(如GantrezSP-215®或GantrezES-225®)。本发明的组合物可以包含约15％到约25％w/w的(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯。在一个实施例中，本发明的组合物包含约20％w/w的(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯。

[0082] 

[0083] 在一方面，本发明的组合物可以包含PPG-12(也称为2-(2-羟基丙氧基)丙-1-醇)与SMDI(也称为1,1-亚甲基双4-异氰酸酯基环己烷或亚甲基双(4-环己基异氰酸酯)聚合物的共聚物。在一个实施例中，本发明的组合物包含约5％w/w到约15％w/w的PPG-12与SMDI的共聚物。在另一个实施例中，本发明的组合物包含约10％w/w的PPG-12与SMDI的共聚物。

[0084] 在一方面，本发明的组合物可以包含泊洛沙姆。泊洛沙姆是由侧接有两个聚氧乙烯(聚(环氧乙烷))亲水性链的中央聚氧丙烯(聚(环氧丙烷))疏水性链构成的非离子型三嵌段共聚物。泊洛沙姆也以商品名称Synperonics、普朗尼克(Pluronics)以及Kolliphor已知。对于通用术语“泊洛沙姆”，这些共聚物通常用字母“P”(对于泊洛沙姆)后接三个数字来命名，前两个数字×100给出聚氧丙烯核的大致分子质量，并且最后一个数字×10给出聚氧乙烯含量的百分比(例如，P407＝聚氧丙烯分子质量为4,000g/mol并且聚氧乙烯含量为70％的泊洛沙姆；P188＝聚氧丙烯分子质量为1,800g/mol并且聚氧乙烯含量为80％的泊洛沙姆)。对于普朗尼克商标名，这些共聚物的编码开始于界定其在室温下的物理形式的字母(L＝液体，P＝糊状物，F＝片状物(固体))后接两个或三个数字。数值命名中的第一个数字(在三数字数中前两个数字)乘以300指示疏水物的大致分子量；并且最后一个数字×10给出聚氧乙烯含量的百分比(例如，L61＝聚氧丙烯分子质量为1,800g/mol并且聚氧乙烯含量为10％的Pluronic)。在所给出的实例中，泊洛沙姆181(P181)＝普朗尼克c L61，泊洛沙姆407＝普朗尼克F127。在一个实施例中，本发明的组合物包含约1％到约5％w/w的泊洛沙姆、或约1％w/w的泊洛沙姆、或约5％w/w的泊洛沙姆。在另一个实施例中，泊洛沙姆包含泊洛沙姆188或泊洛沙姆407。

[0085] 在一方面，本发明的组合物包含糖精。在一个实施例中，本发明的组合物包含约

2%w/w的糖精。

[0086] 各种浓度的在本发明内所涵盖的每一种组分可以用于生成本发明的组合物。举例来说，包含一种组分的本发明组合物可以包含约0.1%-99%、0.1%-60%、5%-50%、10%-40%、5%-25%、10%-30%、10%-25%、25%-50%、10%-75%、25%-75%、10%-65%、25%-65%、10%-60%、25%-60%、0.1%、1%、5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或其中可导出的任何范围的所述组分。

[0087] 在一方面，本发明的组合物进一步包括至少一种局部麻醉剂，如(但不限于)利多卡因、丁卡因(tetracaine)、苯佐卡因以及丙胺卡因(prilocaine)。在一个实施例中，至少一种麻醉剂与卤化挥发性化合物物理分离。在另一个实施例中，至少一种麻醉剂与卤化挥发性化合物物理接触。

[0088] 本发明组合物的组分可以使用所属领域的技术人员已知的方法来组合。用于制备本发明组合物的非限制性程序提供于实例部分中。

[0089] 挥发性麻醉组合物的递送可以是连续的、定期的、一次性事件，或所述挥发性麻醉组合物可以在单独的场合向个体定期给予和连续给予两者。

[0090] 本发明组合物的至少一种组分可以提供实质性优点，包括改进卤化挥发性化合物的物理特性、药理学特性和/或易用性，其中所述至少一种组分选自：醇、有机溶剂、有机碳酸酯、羟丙基纤维素(HPC)、脂肪酸或其盐、聚乙二醇(PEG)、(甲基乙烯基醚-顺丁烯二酸)共聚物的单酯以及其任何混合物。至少一种组分可以以非共沸方式与卤化挥发性化合物相互作用，以有效减少所述卤化挥发性化合物的汽化或蒸发。以这种方式，卤化挥发性化合物组合物的存放期、耐久性、皮肤渗透性和/或易用性得到改进。至少一种组分也可以改进在给予之前混合组合物的容易性。另外，卤化挥发性化合物的药物动力学可以通过存在至少一种提供疼痛缓解改进的组分来改变。举例来说，在不希望受任何理论束缚的情况下，至少一种组分可以将卤化挥发性化合物更有效维持在特定区域中和/或帮助将卤化挥发性化合物递送到作用位点。

[0091] 组分也可以增加卤化挥发性化合物的粘度。增加的卤化挥发性化合物粘度也可以改进处置和施用本发明组合物的容易性。

[0092] 本发明进一步涵盖在医疗贴片中使用本发明的组合物。在一个实施例中，将本发明的组合物并入在医疗贴片中，所述医疗贴片由与所述本发明组合物相容的材料制成。医疗贴片的制备和用途是所属领域的技术人员已知的。包含本发明组合物的贴片可以施用于个体皮肤上，从而提供其局部镇痛缓解。在一个实施例中，本发明的组合物可以包含约10%到约100%w/w、约20%到约95%w/w、约50%到约90%w/w、约60%到约80%w/w或约60%到约75%w/w的卤化挥发性化合物。在一个实施例中，本发明的组合物包含约20%、约50%、约60%、约70%、约75%、约85%或约100%的卤化挥发性化合物。

[0093] 本发明还涵盖包含本发明组合物的密封容器。容器的内部可以是无菌的。容器可以包含可以容易地由注射针头穿透的塞子。容器可以包含注射器的腔室部分。容器可以包含滴注室。滴注室可以耦接到导管上。导管可以是硬膜外导管或鞘内导管。容器可以是注射器、管、塑料袋、可收缩的塑料袋、玻璃瓶、玻璃安瓿或塑料瓶。容器可以耦接到输液泵上。输液泵可以是鞘内泵、硬膜外递送输液泵或患者控制镇痛(patient control analgesia，PCA)泵。输液泵可以是可编程的。

[0094] 卤化挥发性化合物可以以任意数量的方式溶解到溶液中，如以实例1中所说明的程序。在其它非限制性实例中，其可以例如使用汽化器鼓泡通过溶液，或其可以通过搅拌或通过超声处理来溶解。在一个实施例中，卤化挥发性化合物可以以液体形式测量并且直接混合到溶液中。当然，也可以使用其它合适的将卤化挥发性化合物溶解到溶液中的方法。在已经配制卤化挥发性化合物之后，可以向需要疼痛减少的个体进行给予。

[0095] 在一方面，本发明的药物组合物包含有效量的一种或多种溶解或分散于药学上可接受的载体中的卤化挥发性化合物。含有至少一种卤化挥发性化合物的药物组合物的制备将是所属领域的技术人员鉴于本公开已知的，如由雷明顿(Remington)，药物科学和实践(The Science and Practice of Pharmacy)(第20版,2000)所示，所述文献以全文引用的方式并入本文中。此外，对于动物(例如，人类)给药，应理解制剂应满足FDA生物学标准办公室所要求的无菌、致热原性、以及一般安全性和纯度标准。

[0096] 在一个实施例中，本发明的组合物进一步包含环糊精。环糊精是由连接以形成一系列低聚糖环的葡萄糖单元构成的一般分子类别(恰拉(Challa)等人,2005,AAPS药物科学技术(AAPS PharmSciTech)6:E329-E357)。在自然界中，通过环糊精糖基转移酶(CGT酶，cyclodextrin glycosyltransferase,CGTase)的淀粉酶促消化产生在环结构中包含6、7和8个脱水葡萄糖单元的环糊精(分别为α-、β-和γ-环糊精)的混合物。商业上，环糊精也由淀粉产生，但使用不同的更具特异性的酶。已经在制剂中采用环糊精以便促进西沙必利(cisapride)、氯霉素(chloramphenicol)、地塞米松(dexamethasone)、右美沙芬(dextromethoraphan)、苯海拉明(diphenhydramine)、氢化可的松(hydrocortisone)、伊曲康唑(itraconazole)以及硝化甘油的递送(韦利弗(Welliver)和麦克多诺(McDonough)，2007,世界科学杂志(Sci World J),7:364-371)。在一个实施例中，本发明的环糊精是羟丙基-β-环糊精、磺基丁醚-β-环糊精、α-糊精或其组合。在另一个实施例中，环糊精用作增溶剂。

[0097] 在一个实施例中，防腐剂或稳定剂可以包括于组合物或溶液中。举例来说，微生物作用的预防可以由防腐剂来进行，如各种抗细菌和抗真菌剂，包括(但不限于)对羟基苯甲酸酯(例如，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、EDTA、偏亚硫酸氢盐、苯甲醇、硫柳汞(thimerosal)或其组合。可以包括的适合于可注射使用的试剂包括用于无菌可注射溶液或分散液的即用型配制的无菌水溶液或分散液以及无菌粉末(美国专利第5,466,468号，特别以全文引用的方式并入本文中)。组合物优选地是无菌的，并且在注射的情况下应是流体。溶液在制造和储存的条件下优选地是稳定的，并且必须保护其免遭如细菌和真菌的微生物的污染作用。可以包括的稳定剂的非限制性实例包括缓冲液；氨基酸，如甘氨酸和赖氨酸；碳水化合物，如右旋糖、甘露糖、半乳糖、果糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、山梨糖醇以及甘露糖醇。可以根据所需给药途径来选择适当的稳定剂或防腐剂。可以使用粒子过滤器或微生物过滤器，并且根据所需给药途径可能是必要的。

[0098] 可以在给予之前对组合物进行灭菌。用于灭菌的方法是所属领域中众所周知的，并且包括加热、沸腾、加压、过滤、暴露于消毒化学品中(例如，氯化后接着脱氯，UV辐射暴露或从溶液中去除氯气)、通气、高压灭菌等等。

[0099] 乳液

[0100] 如技术人员将理解的，乳液由两种或更多种不可混溶液体的混合物组成(即，含有

多个相)。因此,乳液不同于溶液,所述溶液含有一个相或基本上仅含有一个相。液体中的一种(分散相)分散于另一种(连续相)中。在一种类型的乳液中,连续液相围绕水液滴(例如,油包水乳液)。在另一种类型的乳液中,油分散在连续水相内(例如,水包油乳液)。类似地,乳化是制备乳液的方法。

[0101] 在一个实施例中,本发明的组合物包含乳液,如油包水或水包油乳液,包括(但不限于)脂质乳液,如大豆油乳液。举例来说,本发明的组合物包含脂质乳液或水包油乳液。脂质组合物、脂质乳液、油包水乳液和/或水包油乳液可以适用于本发明组合物的鞘内、硬膜外、透皮、局部、经粘膜、经颊、经直肠、经阴道、肌肉内或皮下递送。先前已经制备某些异氟烷乳液以用于静脉内(达·西尔瓦·特列斯(da Silva Telles)等人,2004,巴西坎皮纳斯麻醉学综述(Rev.Bras.Anaestesiol Campianas)54(5):2004)或硬膜外给药(柴(Chai)等人,2008,英国麻醉学杂志(Br.J.Anesth.)100:109-115;柴等人,2006,麻醉学(Anesth.)105:A743),两者都用于诱导麻醉。

[0102] 本发明的乳液可以进一步包含乳化剂。本发明的乳液还可以包括(但不限于)纳米乳液,所述纳米乳液是平均液滴大小小于乳液中平均液滴大小的乳液。纳米乳液有时被称为微乳液和亚微乳液。纳米乳液的物理外观常常是透明的,而非乳液的常常乳白色的外观,这归因于减小的平均液滴大小。

[0103] 在一个实施例中,本发明的乳液具有脂质组分。在另一个实施例中,脂质组分占乳液的量介于约1%到99%、约5%到约75%、约10%到约60%、约20%到约50%或约30%到约40%w/w的范围内。在又另一个实施例中,乳液的脂质组分是大豆油、长链甘油三酯、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化大豆油、氢化植物油、中等链甘油三酯、椰子油、棕榈籽油和衍生物、中等链(C8/C10)的单甘油酯和二甘油酯、d-α-生育酚、大豆脂肪酸或其组合。在又另一个实施例中,乳液的脂质组分是大豆油。可以适用于产生本发明挥发性麻醉组合物的可商购的脂质组合物包括(但不限于)Intralipid®、Liposyn®以及Nutrilipid®。

[0104] 在一个实施例中,乳液进一步包含乳化剂(emulsifier)或乳化试剂(emulgent)。乳化剂也可以是表面活性剂。在一个实施例中,乳化剂是卵磷脂、经纯化的卵磷脂、蓖麻油聚烃氧酯35(克列莫佛(Cremophor)EL)、氢化蓖麻油聚烃氧酯40(克列莫佛RH 40)、氢化蓖麻油聚烃氧酯60(克列莫佛RH 60)、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、d-α-生育酚、聚乙二醇1000丁二酸酯、Solutol HS-15、丙二醇或其组合。各种浓度的乳化剂可以用于本发明。举例来说,本发明的组合物可以包含约0.1%-99%、0.1%-60%、5%-50%、10%-40%、5%-25%、10%-30%、10%-25%、25%-50%、10%-75%、25%-75%、10%-65%、25%-65%、10%-60%、25%-60%、0.1%、1%、5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或其中可导出的任何范围的乳化剂。

[0105] 在一个实施例中,本发明的乳液具有全氟化碳组分。在另一个实施例中,全氟化碳组分占乳液的量介于约0.1%到99%、约5%到约75%、约10%到约60%、约20%到约50%或约30%到约40%w/w的范围内。在又另一个实施例中,全氟化碳由于其有限的毒性和清除大量气体的能力而是有利的。

[0106] 脂质体和微液滴

[0107] 在一个实施例中,本发明的组合物是囊封、微囊封或纳米囊封的。在一个实施例

中，本发明的组合物包含脂质体悬浮液。

[0108] 脂质体(例如，多层、单层和/或多囊脂质体)是微观的球形的流体填充结构，其壁包含一个或多个物理和/或化学特性类似于构成哺乳动物细胞膜的那些的磷脂和分子层。借助于非限制性实例，脂质体可以由多种天然膜组分形成，如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱(例如，美国专利第5,120,561号和第6,007,838号，其中的每一个以全文引用的方式并入本文中)，或是纯表面活性剂组分，如DOPE(二油酰磷脂酰乙醇胺)。脂质体可以被配制成在水性隔室中或在脂质隔室中或在两者中并入有广泛范围的材料作为有效负载。一般来说，亲脂性活性物质溶解在双层中，两亲性物质变为与磷脂膜缔合，并且亲水性物质出现在封入的水性体积的溶液中(阿尔特曼(Artmann)等人，1990，药物研究(Drug Res.)40(II)第12期第1363-1365页；以全文引用的方式并入本文中)。

[0109] 适用作药物载体或适用于局部使用的脂质体是无毒的并且在工业中可获得的(格林(Gehring)等人，1990，药物研究40(II)第12期，第1368-1371页；以全文引用的方式并入本文中)。脂质体已经用作亲脂性药物的载体，所述药物如叠氮胸苷(azidothymidine，AZT)的抗肿瘤和抗病毒衍生物(坎普斯(Kamps)等人，1996，生物化学与生物物理学报(Biochim.Biophys.Acta)1278:183-190)。胰岛素也已经经由脂质体递送(村松(Muramatsu)等人，1999，药物开发与工业制药学(Drug Dev.Ind.Pharm.)25:1099-1105)。在作为药物载体用于医疗使用的情况下，脂质体可以注射，并且当其用脂质修饰时，其表面变为更具亲水性，并且因此其保持能力可以得到增加。聚乙二醇修饰的脂质体已经用作亲水性的(水溶性)抗癌药物的载体，所述药物如多柔比星(doxorubicin)。米托蒽醌(mitoxantrone)等的脂质体衍生物在治疗影响免疫系统吞噬细胞的疾病中尤其有效，因为其倾向于在将其识别为外来侵入者的吞噬细胞中累积(伦奇(Rentsch)等人，1997，英国癌症杂志(Br.J.Cancer)75:986-992)。脂质体的通用性(归因于可变组成)使得脂质体能够用于向身体中递送疫苗、蛋白质、核苷酸、质粒、药物、化妆品或本发明的挥发性麻醉剂。

[0110] 根据本文所阐述的方法和详细描述，本发明的脂质体组合物可以包含任何范围的脂质体和其它组分。借助于非限制性实例，本发明组合物的脂质体组分可以包括0.1％到99.9％的脂质体组分，或更优选地，0.1％-50％的脂质体组分，并且甚至更优选地，0.1％-30％的脂质体组分。在一个实施例中，本发明的脂质体包含胆固醇、硬脂胺、磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰乙醇胺或其组合。

[0111] 在一个实施例中，本发明的组合物包含微液滴。本发明的微液滴由合适的脂质单层覆盖的直径介于约200埃到约10,000埃范围内的有机液相药物球体组成。优选的脂质是磷脂，其是生物学膜的天然成分并且因此，是生物学上相容的。适用于制备微液滴的化合物包括磷脂酰胆碱(卵磷脂)、鞘磷脂、磷脂酸、磷脂酰基丝氨酸、磷脂酰肌醇、二磷脂酰基甘油以及磷脂酰基甘油。

[0112] 微液滴可以通过超声处理(包括探针或水浴超声处理、均匀化、微流体化)或通过高强度机械搅拌来制备。优选的制备本发明微液滴的方法是用探针超声发生器通过超声处理来进行。替代性地，微液滴可以在水浴超声发生器中制备。对于小规模制备，使用试管夹将1.0cm直径试管悬浮在填充有水的水浴超声发生器中。微液滴组分首先通过振荡、涡流混合、多稳元件(Polytron)或其它方法来粗略混合。随后将悬浮液引入到水浴超声发生器中并且超声处理1-2小时。如果大规模进行制备，那么有可能省略试管并且将微液滴组分直接

引入到水浴超声发生器中。微液滴也可以通过高强度机械搅拌来产生。适用方法包括韦林氏搅切器(Waring blender)、多稳元件(Polytron)和高频振荡器,如商业油漆振荡器。适用于制备微液滴的其它材料和方法是所属领域中已知的并且描述于美国专利第4,622,219号、美国专利第4,725,442号、美国专利第5,091,188号、海恩斯(Haynes)等人(1989,控制释放杂志(J Controlled Release)9:1-12)和海恩斯等人(1985,麻醉学(Anesthesiology)63:490-499)中,所有所述参考文献全文并入本文中。

[0113] 方法

[0114] 本发明包括一种在有需要的个体中治疗或预防疼痛的方法。所述方法包含向个体给予治疗有效量的本发明组合物,从而治疗或预防所述个体中的疼痛。本发明进一步包括一种在个体中包扎伤口的方法。

[0115] 在一方面,本发明的组合物通过除经口之外的途径、静脉内或通过吸入来向个体给予。优选地,给予包含以有效减少慢性或急性疼痛的量向个体局部或区域性递送本发明的组合物,例如透皮、局部、经粘膜、经颊、经直肠、经阴道、肌肉内、皮下、鞘内或硬膜外递送。在一个实施例中,以足以减少或预防疼痛的量经皮给予本发明的组合物。如本文所用,短语"疼痛减少"打算涵盖由于麻醉、镇痛和/或抑制疼痛感知所涉及的神经脉冲(例如经由部分神经传导阻断)的疼痛减少。在一个实施例中,以有效减少疼痛的量和方式向个体的一部分递送本发明的组合物。在另一个实施例中,以在不实质上干扰个体运动功能的情况下有效减少疼痛的量和方式向个体的一部分递送本发明的组合物。在又另一个实施例中,本发明的组合物减少伤口愈合或恢复的时间。在又另一个实施例中,伤口处于个体的皮肤中。

[0116] 组合物的递送可以是连续的、定期的、一次性事件,或所述组合物可以在单独的场合向个体定期给予和连续给予两者。如果给药是鞘内或硬膜外,那么组合物可以不含或基本上不含脂质乳液。组合物可以鞘内、硬膜外或在神经阻断程序中递送以减轻例如慢性疼痛或急性疼痛。在一个实施例中,组合物在如静脉穿刺、注射(例如,Botox™)、外周静脉套管插入术、切开、脱毛、纹身施用和移除、乳房摄影术(mammography)或其它程序的程序之前局部或局部给予。在另一个实施例中,经由非局部途径给予挥发性麻醉组合物。

[0117] 组合疗法

[0118] 在一方面,本发明的组合物包含卤化挥发性化合物和至少一种麻醉剂和/或镇痛剂。至少一种麻醉剂和/或镇痛剂可以包含已知向个体提供麻醉的可商购化合物。在一个实施例中,麻醉剂和/或镇痛剂是选自下列的至少一种:利多卡因、丁卡因、苯佐卡因、丙胺卡因、非类固醇消炎药(如(但不限于)布洛芬(ibuprofen)和双氯芬酸(diclofenac))、另一种适合于局部递送的镇痛剂(如(但不限于)醋氨酚和氯胺酮(ketamine))、其盐以及其混合物。

[0119] 在一个实施例中,至少一种麻醉剂和/或镇痛剂与卤化挥发性化合物物理分离。在另一个实施例中,至少一种麻醉剂和/或镇痛剂与卤化挥发性化合物物理接触。在又另一个实施例中,至少一种麻醉剂和/或镇痛剂并入在医疗贴片中。在又另一个实施例中,卤化挥发性化合物并入在医疗贴片中。在又另一个实施例中,至少一种麻醉剂和/或镇痛剂以及卤化挥发性化合物并入在医疗贴片中。

[0120] 在一个非限制性实施例中,一旦向个体给予包含卤化挥发性化合物以及至少一种麻醉剂和/或镇痛剂的组合物,所述卤化挥发性化合物在给予后的短时间段内提供镇痛,并

且所述至少一种麻醉剂和/或镇痛剂在给予后的较长时间段内提供镇痛。在另一个非限制性实施例中，包含卤化挥发性化合物以及至少一种麻醉剂和/或镇痛剂的组合物向个体提供实质上连续的疼痛缓解。在又另一个非限制性实施例中，卤化挥发性化合物以及至少一种麻醉剂和/或镇痛剂在个体中协同地起减少或预防疼痛的作用。

[0121] 在卤化挥发性化合物与至少一种麻醉剂之间的协同效应可以例如使用合适的方法来计算，所述方法例如S型E_{max}等式(霍尔福德(Holford)和沙奈尔(Scheiner)，19981，临床药物动力学(Clin.Pharmacokinet)6:429-453)、洛伊相加性(Loewe additivity)等式(洛伊(Loewe)和缪斯切克(Muischnek)，1926，实验病理学与药理学文献(Arch.Exp.Pathol Pharmacol.)114:313-326)以及效应中值等式(周(Chou)和塔拉利(Talalay)，1984，酶调节进展(Adv.Enzyme Regul.)22:27-55)。上文提及的每一个等式都可以应用于实验数据以生成辅助评估药物组合的效应的对应图。与上文提及的等式相关联的对应图分别是浓度-效应曲线、等效图曲线以及组合指数曲线。

[0122] 给药

[0123] 待例如经皮给予的本发明组合物的量取决于所需特定指示。举例来说，剂量取决于打算治疗的疼痛类型。举例来说，与急性疼痛相比，如果组合物的递送打算减少慢性疼痛，那么剂量可以不同。个体的生理特征在确定适当剂量中也可能是重要的。如重量、年龄等等的特征可能是重要的因素。举例来说，组合物的效力可能随着年龄增长而增加。

[0124] 特定剂量也可以取决于所选择的给药方案。举例来说，组合物可以连续或定期地递送。相反，组合物可以作为一次性事件以单次给药形式给予。

[0125] 卤化挥发性化合物在溶液中的浓度可以变化。举例来说，溶液可以以约5％到约95％、约10％到约90％、约20％到约90％、50％到约90％、约60％到约80％、约60％到约75％、约20％到约80％、约25％到约75％、约30％到约70％、约40％到约60％、约1％到约15％、约1％到约10％、约1％到约5％或其中可导出的任何范围的w/w比率含有卤化挥发性化合物。

[0126] 可以调节本发明组合物的剂量和递送方式以在不实质上干扰个体运动功能的情况下实现疼痛预防或减少，例如通过改变量、浓度、给药频率以及给药时机。

[0127] 本发明的组合物也可以含有一种或多种添加剂，如表面活性剂、PVP、聚合物、抗菌剂、防腐剂等。在一个实施例中，本发明的组合物包含约0.1％-90％的卤化挥发性化合物(如异氟烷、甲氧氟烷或七氟烷)、0.1％-99％的溶剂(如NMP或DMSO)以及0％-50％的其它添加剂(例如，甘油、表面活性剂或PVP)。在一个实施例中，可能需要生产可以在给予之前进行最终稀释的浓缩的制剂。

[0128] 本发明的组合物可以通过除经口之外的途径、静脉内或通过吸入来区域性或局部地给予。“区域性”或“局部”给药允许将本发明的组合物优先递送到身体的具体区域中，如接近神经或神经束。与此对比，全身性/一般给药允许全身性给予挥发性麻醉剂，例如经由静脉内给予。区域性或局部给药通常允许向个体给予较低总身体浓度(尽管较高局部浓度)的组合物以用于所述个体身体的至少一部分中的镇痛或疼痛感知减少。在一个实施例中，本发明的组合物包括约100到约750,000ng/mg、约100到约250,000ng/mg、约100到约100,000ng/mg、约100到约50,000ng/mg、约100到约25,000ng/mg或约100到约10,000ng/mg的卤化挥发性化合物。所用卤化挥发性化合物的具体浓度可以取决于所需效果而变化，并且在

各种实施例中滴定挥发性麻醉组合物的效果:因此,在组织中所用或所达到的卤化挥发性化合物的浓度可以取决于所需具体结果和/或患者特定特征(如对所述卤化挥发性化合物的敏感性)而变化。

[0129] 本发明可以与各种神经阻断程序一起使用。根据本发明的神经阻断程序可以在存在或不存在超声可视化的情况下进行;举例来说,超声机可以用于观察身体中涉及所述神经阻断程序的区域,例如肩部、颈部、下背部等中的各种神经束。发明人设想本发明可以与多种手术程序结合使用,所述手术程序包括例如(但不限于)膝关节置换、髋关节置换、肩关节置换和/或分娩相关程序。

[0130] 在一个实施例中,本发明的组合物和方法可以用于疼痛管理。疼痛管理与一般麻醉的不同之处在于,可以向个体给予较低总身体浓度的卤化挥发性化合物来增加镇痛或减少疼痛感知,优选地不使个体无意识或实质上干扰运动功能。在一个实施例中,用于疼痛管理的卤化挥发性化合物的具体浓度包括约100到约750,000ng/mg、约100到约250,000ng/mg、约100到约100,000ng/mg、约100到约50,000ng/mg、约100到约25,000ng/mg或约100到约10,000ng/mg的所述卤化挥发性化合物。

[0131] 局部局部给药以在医疗程序之前或期间实现镇痛可以使用所属领域中已知的技术来实现。这类医疗程序的实例包括(但不限于)手术、静脉穿刺、注射、外周静脉套管插入术、切开、缝合或其它程序。

[0132] 所涵盖的其它给予途径包括注射、输注、连续输注、直接局部灌注浸浴靶细胞、经由导管、经由纳米粒子递送、局部给予(例如,在载体媒剂中,局部控制释放贴片中,在伤口敷料、水性胶体、发泡体或水凝胶中)、关节内、颅内和/或瘤内。可以使用适当的生物学载体或药学上可接受的赋形剂。在各种实施例中,所给予的化合物可以是外消旋的、经异构性纯化的或异构性纯的。

[0133] 在一个实施例中,不静脉内给予本发明的组合物。静脉内给药通常导致组合物迅速分布在个体的整个身体中。因此,在某些实施例中,静脉内给予与使用区域性或局部镇痛不相容。

[0134] 所属领域的技术人员认识到或使用不超过常规的实验确定本文所描述的具体程序、实施例、权利要求以及实例的许多等效物。这类等效物被视为处于本发明的范围内并且由随附在此的权利要求书涵盖。举例而言,应理解,在用领域公认的替代方案并使用不超过常规的实验的情况下,包括(但不限于)反应时间、反应大小/体积和实验试剂(如溶剂、催化剂)、压力、大气条件(例如氮气氛围)以及还原剂/氧化剂的反应条件的修改处于本申请的范围内。

[0135] 应理解,每当本文提供值和范围时,这些值和范围所包涵的所有值和范围打算包涵在本发明的范围内。此外,属于这些范围内的所有值以及值范围的上限或下限也由本申请涵盖。

[0136] 预期本说明书所论述的任何实施例都可以根据本发明的任何方法或组合物来实施,并且反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0137] 以下实例进一步说明本发明的方面。然而,其决不以任何方式限制如本文所阐述的本发明传授内容或公开内容。

[0138] 本发明的其它目标、特征和优点将由本文中的详细描述而变得显而易见。然而,应

理解，详细描述和具体实例虽然指示本发明的具体实施例，但仅以说明方式给出，因为处于本发明精神和范围内的各种变化和修改将由这种详细描述而变得对于所属领域的技术人员来说显而易见。

[0139] 实例

[0140] 参考以下实验实例来进一步详细描述本发明。除非另外说明，否则提供这些实例仅出于说明的目的，并且并不打算进行限制。因此，本发明决不应以任何方式解释为限于以下实例，但相反地，应解释为涵盖由于本文提供的传授内容而变得显而易见的任何和所有变化形式。

[0141] 实例1：制剂制备方法

[0142] 除粘度增强剂/胶凝剂(即，羟丙基纤维素GF或羟丙基纤维素MF)以外的所有赋形剂量入容器中，所述容器可以密封以防止损失存在于制剂中的任何挥发性化合物(活性剂或赋形剂)。容器由与使用异氟烷和各种赋形剂相容的材料(例如，玻璃)制成。除了在添加赋形剂或活性剂时之外，在所有时间密封容器。随后使用对于批量大小适当的方法(例如，磁性搅拌棒、混合器)来搅拌这种混合物以完全混合所有添加的赋形剂。

[0143] 随后添加过量5％的异氟烷以考虑在混配或样品转移期间的任何损失。在添加活性剂之后，搅拌制剂直到均一。

[0144] 对于其中存在粘度增强剂/胶凝剂的那些制剂，缓慢添加试剂并且混合，直到所有试剂都完全并入。如果制剂粘度变得过高而无法使用搅拌方法(即，磁性搅拌棒)混合，那么进行其它使用适当方法的混合。储存制剂隔夜以完成溶剂化。在次日，在使用或转移到另一个容器中储存之前，进行最后一次混合。

[0145] 实例2：使用针刺的体内测试方法

[0146] 在体内大鼠模型中使用针刺测试来评估在皮肤上局部施用的制剂的镇痛效果。

[0147] 在测试之前24小时，对每一只大鼠的背侧胸腰区域进行刮毛。在测试日，将制剂施用在铝箔衬背的纱布衬垫(2cm×2cm)上。将衬垫施用(纱布侧面向下)于刮毛的胸腰区域中，用封闭粘附性包覆材料密封并且保持五或十分钟施用阶段。在所需施用时间后，去除衬垫并且擦拭掉任何剩余药物。

[0148] 随后，每隔一定时间间隔通过用冯弗雷仪器(von Frey instrument)进行一系列六次针刺来评估镇痛。作为对照，也以相同方式测试未经处理的区域。大鼠通常用肌肉反射、发声或躲避来响应针刺。在药物处理后评估这类响应的抑制。

[0149] 实例3：蒸发研究

[0150] 用本发明的组合物进行时间依赖性蒸发研究(图3)。异氟烷在实验中单独用作对照物。如图3中所示，本发明组合物中挥发性麻醉剂的挥发性与纯净挥发性麻醉剂相比降低。在45分钟实验之后，95.06％的制剂212原始重量剩余(即，4.94％的组合物由于蒸发而损失)，而仅86.8％的纯净异氟烷剩余(即，13.2％的异氟烷因蒸发而损失)。

[0151] 本文所引用的每一个专利、专利申请以及公开的公开内容都特此以全文引用的方式并入本文中。

[0152] 虽然已经参考具体实施例公开本发明，但显而易见的是，所属领域的其它技术人员可以在不背离本发明的真实精神和范围的情况下设计本发明的其它实施例和变化形式。所附权利要求书打算解释为包括所有这类实施例和等效变化形式。

制剂	二甲亚砜	油酸	PPG-12/SMDI共聚物	丙二醇	200标准酒精度的醇	PPG 400	Gantrez ES-435	碳酸丙二酯	2-(2-乙氧基乙基)乙醇	羟丙基纤维素GF	羟丙基纤维素MF	异丙醇	PEG-3350
101													
201	50.00												
202	28.00		10.00							2.00			
203	25.00									5.00			
204		3.00		14.75						1.75			
205				5.00	10.00				10.00				6.00
206	23.00					15.00				2.00			
207													
208				8.00							2.00	20.00	
209	38.25									1.75			
210		3.00		15.00	14.25					1.75			
211					12.50		20.00	2.50	5.00				
212					10.50		20.00	2.50	5.00		2.00		
213	35.00									5.00			
214		3.00		15.25	10.00					1.75			
215				15.00					10.00				
216			10.00		8.25		20.00			1.75			
217	40.00												
218	10.00									5.00			
219	20.00									5.00			
220		3.00		14.75							2.25		
221		3.00		15.00						2.00			
222							20.00			1.75			
223	18.00						20.00			2.00			
224	5.00									5.00			
225		3.00	10.00	15.25	10.00					1.75			
226	37.50										2.50		
227		3.00		20.25	15.00					1.75			

图1A

制剂	泊洛沙姆407	泊洛沙姆188	糖精	PEG-300	PEG-400	异氟烷（%）	描述	在局部施用10分钟或更少后快速镇痛	镇痛持续时间（分钟）
101						100.0	溶液	Y	<20
201						50.00	溶液	Y	<30
202						60.00	软凝胶		
203						70.00	凝胶		
204					20.50	60.00	软凝胶		
205					9.00	60.00	软膏	Y	< 20
206						60.00	软凝胶		
207			2.00	78.00		20.00	溶液		
208						70.00	软膏		
209						60.00	软凝胶		
210	1.00	5.00				60.00	软凝胶		
211						60.00	透明溶液	Y	> 60
212						60.00	半透明凝胶	Y	>180
213						60.00	凝胶		
214					10.00	60.00	软凝胶		
215					15.00	60.00	溶液		
216						60.00	软凝胶	Y	<200
217						60.00	溶液		
218						85.00	凝胶		
219						75.00	凝胶		
220					20.00	60.00	软凝胶	Y	<60
221					20.00	60.00	软凝胶		
222					18.25	60.00	软凝胶	Y	>180
223						60.00	软凝胶	Y	< 40
224						90.00	凝胶		
225						60.00	软凝胶	Y	<40
226						60.00	软凝胶		
227						60.00	软凝胶		

图1B

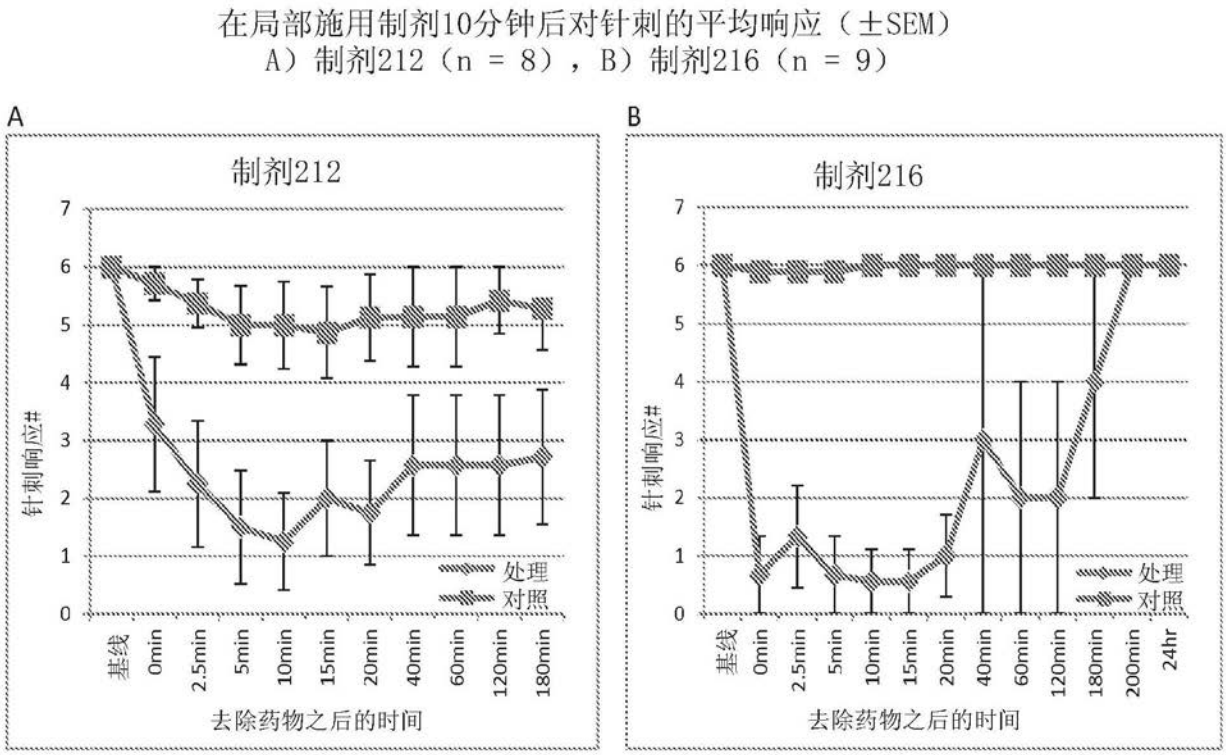
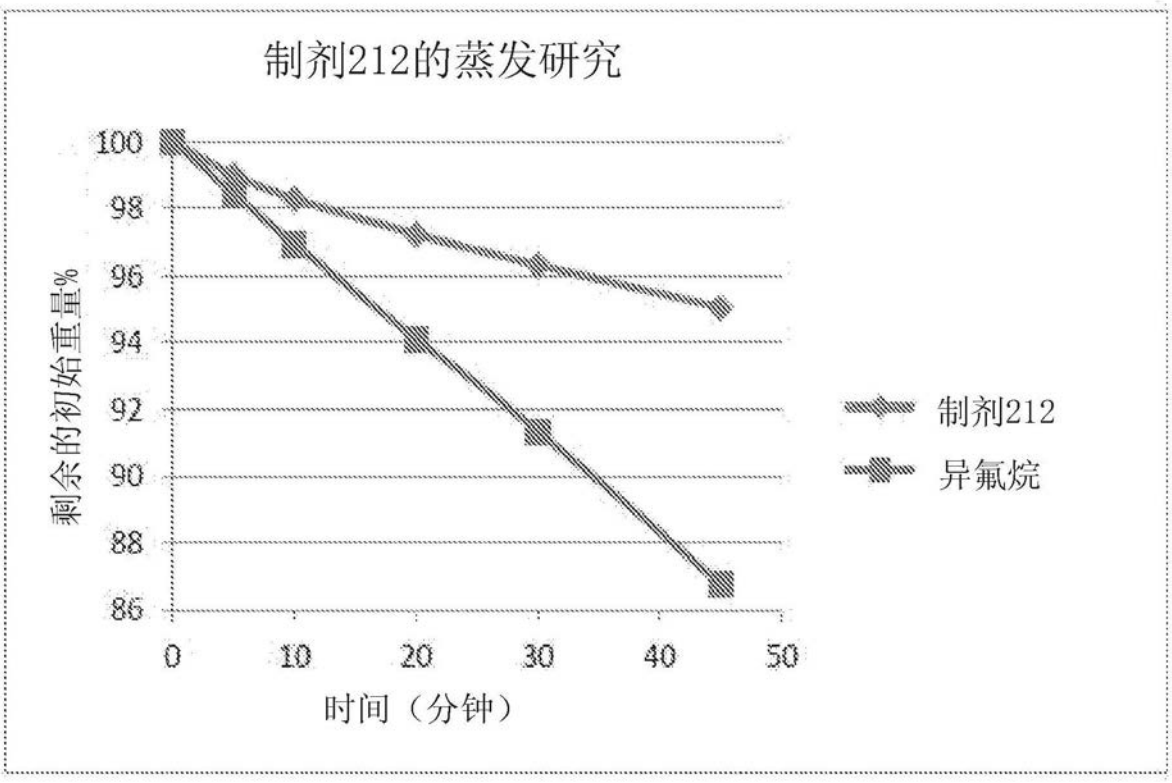

在局部施用制剂10分钟后对针刺的平均响应（±SEM）
A）制剂212（n = 8），B）制剂216（n = 9）
A
制剂212
针刺响应#
处理
对照
基线
0min
2.5min
5min
10min
15min
20min
40min
60min
120min
180min
去除药物之后的时间
B
制剂216
针刺响应#
处理
对照
基线
0min
2.5min
5min
10min
15min
20min
40min
60min
120min
180min
200min
24hr
去除药物之后的时间

图2



制剂212在45分钟之后剩余的百分比

ID	斜率	剩余wt%
制剂212	-0.106	95.06
异氟烷	-0.29	86.8

图3