

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3578455号  
(P3578455)

(45) 発行日 平成16年10月20日(2004.10.20)

(24) 登録日 平成16年7月23日(2004.7.23)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 33/00

A 6 1 K 33/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

請求項の数 4 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-502245  
 (86) (22) 出願日 平成4年6月26日(1992.6.26)  
 (65) 公表番号 特表平6-503099  
 (43) 公表日 平成6年4月7日(1994.4.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1992/005336  
 (87) 国際公開番号 WO1993/000932  
 (87) 国際公開日 平成5年1月21日(1993.1.21)  
 審査請求日 平成11年6月28日(1999.6.28)  
 (31) 優先権主張番号 723,899  
 (32) 優先日 平成3年7月1日(1991.7.1)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 812,409  
 (32) 優先日 平成3年12月23日(1991.12.23)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者  
 アブラムソン, グレン エム.  
 アメリカ合衆国 33140 フロリダ州  
 , マイアミ, アパートメント 10ジー,  
 コリンズ アベニュー 5055  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人  
 弁理士 木川 幸治  
 (74) 代理人  
 弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所麻酔を回復させる方法およびそのための薬剤系

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 麻酔剤としてリドカインまたはメピバカインを収容する第1の容器、および  
 (b) 液体で希釈される少なくとも約7のpHを有する無機塩回復剤として重炭酸ナトリウムを収容する第2の容器

から成る局所麻酔の持続期間を誘導および制限する薬剤系。

## 【請求項 2】

該麻酔剤と該回復剤は個別に医薬として許容される、発熱性物質を含まない非毒性の溶液中に存在する請求項1に記載の薬剤系。

## 【請求項 3】

該局所麻酔剤溶液は血管収縮薬も含有する請求項2の薬剤系。

## 【請求項 4】

該無機塩回復剤は水性緩衝液である請求項2に記載の薬剤系。

## 【発明の詳細な説明】

## 発明の分野

本発明は局所麻酔の持続期間を制御する方法、および局所麻酔の持続を誘導または制限するための薬剤系またはキットに関する。

## 関連出願についての説明

本願は1991年7月1日出願の米国特許出願番号第07/723,899号(現在は放棄されている)の一部継続出願であり、前記出願番号第07/723,899号はここに引用により組み込まれる。

### 発明の背景

本発明は麻酔剤、特に局所麻酔剤に関する。さらに詳細には、本発明は局所麻酔の持続期間を制御する方法、および生成される局所麻酔を誘導および制限するまたは逆戻りさせるための薬剤系またはキットに関する。

麻酔剤は治療上有効な量で適用されると神経の伝達をしゃ断する医薬として有効な薬剤である。それらは局所適用のため、すなわち、ある限られた領域に、例えば皮膚またはその他の皮膚膜への塗布により、あるいは例えば腹腔内のまたは静脈内の投与経路による系統的適用のために使用することができる。

麻酔剤は注射、軟膏、ゼリー、局所溶液および懸濁液またはその他の局所投与のため知られている形態により局所的に適用されることができよう。

局所麻酔剤は一般に安息香酸のエステルまたはアミドであり、通常は酸付加塩として当業者に周知の用量で投与される。

例えば、人体の口およびその周辺の区域に適用される場合、麻酔剤は約2～3%のリドカイン、2～3%のメピバカイン、0.5%のマルカインまたは3～4%のプリロカインを、通常水溶性の酸付加塩、代表的には塩酸塩の形の水溶液で投与される上記の薬剤を含む麻酔剤の注射がその例である。また、実際に行われているように、エピネフリン、フェニレフリンまたはレボノルデンフェドリンのような血管収縮剤が局所麻酔剤に付随してまたは別々に投与されることもあるが、それは局所麻酔剤の持続期間を延長するためであり、伝えられるところによれば血管の収縮により、その結果神経と麻酔剤の接触を延長させるということである。

重炭酸ナトリウム中の塩酸リドカイン水溶液は、麻酔の開始を促進して注射の際の炎症を減少させかつ作用の持続期間を長くするために、従来脊髄および硬膜外麻酔に使用されていた。

ある区域では、特に口では、局所麻酔が必要以上に長く続くことがある。これは患者の正常な行動に対して弱めかつ制限するものである。比較的低いpH、代表的には約pH2から約pH5.5までの範囲内での局所麻酔剤の投与は、麻酔作用の持続を妨害すると報告されている。

### 発明の要約

本発明者の発見したことは、麻酔の持続はその次に無機または有機塩の回復剤を投与することにより逆戻りさせるかまたは制限することができ、その際前記回復剤は約pH7に等しいかまたそれより大なるpHを、好ましくは約7～約8.5のpHを有する水溶液である液体中にあることが望ましいということである。前記pHの上限は臨界的ではないが、ただ実施においてpHの上限は前記の塩の性質、および何らかの緩衝剤、pHを調整するために用いられる塩基の濃度により影響される。

本発明は従って局所麻酔の持続期間を制限するかまたは麻酔を逆戻りさせる方法を提供するものである。この方法は、(a)有効量の麻酔剤を被検者の局所に投与する段階、および(b)次いで有効量の、約pH7に等しいかまたはこれより大なるpHを有する液体中の無機または有機の塩である回復剤を投与する段階から成る。回復剤は麻酔作用の持続期間を制限する。随意に、回復剤は緩衝溶液中にあるかまたは麻酔剤を血管収縮剤と共に適用して麻酔作用を延長することができ、あるいは両者併用されることもあり得る。

本発明はまた、(a)麻酔剤を収容する第1の容器、および(b)少なくとも約7のpHを、そして好ましくは約pH7～8.5を有する液体中の無機または有機の塩である回復剤を収容する第2の容器、から成る前記の方法において使用するための薬剤系をも含んでいる。

回復剤は医薬として許容される発熱性物質を含まない形態で投与されることが望ましいが、好ましくは約4.0～約8.4重量%の水溶液で投与される。しかし8.4%より幾分高い4.0%よりも幾分低い濃度もまた局所麻酔の持続を逆戻りさせるであろう。投与される回復剤の量は、当業界で周知のように、患者の大きさと体重、麻酔される領域、麻酔の経路および麻酔剤の濃度に依存するが、代表的には前記濃度の混合物の約1.8～6.0ccである。

回復剤の無機または有機塩は弱酸の塩、および強塩基、または弱塩基であることが好ましい。

10

20

30

40

50

前記の方法および薬剤は任意に、作用の持続時間を長くするため血管収縮剤と共に使用することができる。

本発明の好ましい実施態様において、麻酔剤はリドカインまたはメピバカインであり、好ましくは塩酸付加塩の形のものであり、そして回復剤は重炭酸ナトリウム、グルコン酸カルシウムまたは塩化カルシウムである。

#### 発明の詳細な説明

本発明の方法は局所麻酔の持続期間を制限するかまたは被検者における麻酔を逆戻りさせることに関し、

(a) 有効量の麻酔剤を被検者の局所に投与して麻酔を生じさせる段階、および

(b) 次いで有効量の非毒性の、無機または有機塩の回復剤を約pH7に等しいかまたはこれより大なるpHを有する液体中で適用し、それにより麻酔の持続を制限するかまたは麻酔を逆戻りさせる段階、  
から成る方法である。

本発明による「被検者」なる用語はすべての温血哺乳類動物、特に人間を含むように意図されている。

ここで使用される「麻酔剤」なる用語は非毒性でありかつ注射のため発熱性物質を含まない、温血哺乳類動物において局所麻酔を生じさせるため適当なことが知られている物質に該当し、そして一般にベンジル酸のエステルまたはアミドである多数の既知化合物を包含するものであり、一般に便宜上酸付加塩の形で投与される。この目的に有用な麻酔剤に含まれるものはリドカイン、ピュピピカイン、クロロプロカイン、エジトカイン、メピバカイン、プリロカイン、プロカインおよびテトラカインであり、これらのすべては塩酸付加塩の形で一般に水溶液で局所麻酔薬として使用するため商業的に供給されている。その他の局所麻酔薬として適当である有用なアミンまたはアミドに含まれるものはベノキシネート、プロパラカイン、ジブカイン、ジクロニンおよびプラモキシシンである。ベンゾカインおよび少量のトキシシン、テトラドトキシシンおよびサキシトキシシン、を含む低溶解度の局所麻酔剤は比較的適しない。またその習慣性のために適当でないものはコカインである。

用語「局所麻酔」は一点また一部に効果を有しかつ全般的には有効でない麻酔を意味すると一般に熟練者により理解されている。

麻酔剤に適用されるとき「有効量」なる用語は局所の適用に有効であると知られている量を意味する。そのような量は使用される薬剤、投与の位置および麻酔薬の形に関係する。一般に、リドカインは塩酸塩として市販されており、製剤中では約0.5～約20%（重量/容量）、浸潤のためのエピネフリンをあるものは含みまたあるものは含まず、ブロック用には約1～2%および局所粘膜麻酔のためには約5%で使用される。ピュピピカインは市販品では約0.25～約0.75%の溶液中に塩酸塩として使用されている。クロロプロカインは約1～3%の溶液中に塩酸塩として使用されている。エジトカインは約1～2%の溶液中に塩酸塩として使用されている。メピピカインは約1～3%の溶液中に、血管収縮剤としてのレボノルデンフェドリンを含みまたは含まずに使用される。プリロカインは塩酸塩として約4%の溶液に血管収縮剤としてエピネフリンを含みまたは含まずに使用されている。プロカインは塩酸塩として浸透用には0.25～0.5%の、末梢神経ブロックのためには0.5～2%の、そして脊髄麻酔用には10%の溶液で使用されている。テトラカインは軟膏としては5%の、そして粘膜または咽喉に適用するためには約2%の塩酸塩溶液で使用されている。テトラカインは注射用に溶液または乾燥塩を含むアンプルで、並びに5%の軟膏および1%のクリームで入手できる。

ここで使用される用語「非毒性の」とは、その薬剤が神経構造に対していかなる永久的損傷をも引き起こしてはならないことを意味する。さらに、その系統的毒性は、麻酔剤は結局適用部位から吸収されるので、低くなければならない。さらにまた、麻酔剤はそれが適用される組織に対し刺激のないことが特に望ましい。

注射用の薬剤に適用される場合の用語「発熱性物質を含まない」とは、問題の混合物が発熱性反応を起すと知られている物質と含有しないことを意味する。発熱性物質は当業界に周知の方法によりいかなる混合物からも除去することができる。

10

20

30

40

50

一般に、局所麻酔薬は約0.5～5%の溶液でおよびその他の20%までのまたは30%以上の混合物（重量/容量）で投与される。すべての局所麻酔のために投与される量は麻酔のための経路または局所に依存する。口腔への投与のためには、使用量は一般に6立方センチメートル（“cc”）以下の2%溶液である。特に好ましくは前記の塩は約2%より10%までの濃度で約0.5～6ccの量で投与される。

上記の麻酔は周知の方法で局所的に適用されるが、それらの方は表面麻酔、浸潤、周囲浸潤麻酔、神経ブロック麻酔、静脈部分麻酔、脊椎麻酔および硬膜外麻酔などを含む。表面麻酔は、鼻、口、咽喉、気管気管支、食道および尿生殖器路などなどに見られるもののような粘膜への局所的適用を含む。浸潤麻酔は麻酔薬を直接に切開されるまたは機械的に刺激されることになる組織内へ注射することから成る。この麻酔は皮膚のみを含むかまたはより深部の構造、例えばそれらが浸潤されるならば腹腔内器管、を含むように表面的であり得る。浸潤またはその他の部分麻酔技術は正常な生体機能を妨害することなしに良好な麻酔を可能にする。周囲湿潤麻酔は麻酔されるべき部位の近くへの神経伝達をさえぎるために局所麻酔薬の皮下注射により発生される。神経ブロック麻酔は前記の方法よりも広い麻酔領域を発生させるために個々のまたは周辺の神経あるいは神経叢の中へまたはその周囲に麻酔薬を注射することを含む。静脈部分麻酔は以前に放血しかつ放血し続けている末端の静脈中へ前記溶液を注射することを含む。脊椎麻酔は腰部クモ膜下腔の中へ麻酔薬を注射することを含む。硬膜外麻酔は硬膜外腔の中へ麻酔薬を注射することを含む。

局所麻酔が達成された後、その麻酔は有効量の非毒性の、好ましくは発熱性物質を含まない無機または有機塩の回復剤を、約pH7に等しいかまたはそれより大なるpH、好ましくは約7～約9までの、そしてより好ましくはpH7～8.5のpHを有する液中で投与することにより次に逆戻りさせるか制限させることができる。回復剤のpHの上限は臨界的ではない。しかし、実際には、pHの上限は前記の塩、存在する何らかの緩衝剤または塩基の性質および前記のものの濃度により限定される。さらに、塩基性物質に対する皮膚の感受性は10以下のpHおよび特に9以下のpHが好まれるようである。

回復剤に関して使用される場合に用語「無機または有機塩」は非毒性の、好ましくは水溶性の、好ましくは発熱性物質を含まない混合物中の塩のことであり、前記混合物は少なくとも7のpHに、好ましくは少なくとも約7.0のpHの、そしてより好ましくは8のpHに調整することのできるものである。前記の塩は無機または有機酸のアルカリまたはアルカリ土類金属の塩であることが好ましい。望みのpHを得るためには、前記の塩は弱酸および強塩基の塩、または弱酸と弱塩基の塩のいずれかでなければならない。

前記塩の代表的陽イオンはナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムである。代表的な陰イオンは一価の無機陰イオン、例えばフッ化物、臭化物および塩化物のイオン、多価有機陰イオン、例えば炭酸塩、重炭酸塩、および多価無機陰イオン、例えば硫酸塩およびリン酸塩などの陰イオンである。非毒性の有機酸の無機陰イオンに含まれるものは一塩基性および二塩基性有機酸の陰イオン、例えば酢酸塩、グルコン酸塩イオン、およびモノまたはジカルボン酸の陰イオンである。

特に好まれる回復剤は重炭酸ナトリウム、グルコン酸カルシウムおよび塩化カルシウムである。

前記の塩を望みのpHに維持するためには、その塩を含む混合物を少なくとも7のpHにそして好ましくは少なくとも7.8のpHに、またより好ましくは約7より8.5までのpHに保つ緩衝液中で前記の塩を投与することができる。代表的な緩衝剤は当業界に周知であり、リン酸塩、クエン酸塩、重炭酸塩などを含む無機および有機の緩衝剤がこれに含まれる。

ここで使用されるとき、局所麻酔の持続に「影響する」および麻酔の持続を「逆戻りまたは制限」すると言うのは、前記無機または有機塩の投与が、そのような回復剤の存在しない場合に比較して麻酔の持続期間を著しく減少するために役立つということを意味する。この麻酔の持続への効果は単に作用の持続を短縮するかまたは全体的に投与の結果麻酔を逆戻りさせること含むこともある。投与される回復剤の量が麻酔を制限するかまたは完全に逆戻りさせるかを決める。必要な回復剤の量は制限かまたは逆戻りが望ましいか、投与経路による麻酔剤の半減期、および回復剤の投与のタイミングにかかわる。適当な投薬量

10

20

30

40

50

は当業者には明らかであり、あるいは簡単な慣例的な実験により決定することができる。回復剤に対して適用される場合の用語「有効量」は、既に誘導された麻酔を逆戻りさせるか制限するために必要な量を言う。前述のように、この量は当業者により決定されることができ、そして一般に既に注射された麻酔剤または適用領域内に残る代謝されない麻酔剤のモル量に少なくとも等しいかまたはそれより少ないモル量または濃度である。

当業界に周知のように、麻酔剤は作用持続期間を延ばすために血管収縮薬と共に投与することができる。ここで使用される用語「血管収縮薬」は血管の収縮を生じさせることのできる薬剤を意味し、例えばエピネフリン、ノレピネフリン、レボノルデンフェドリンおよびドパミンなどのいろいろな交換神経作用の医薬を含む。

代表的には、エピネフリンがリドカインの溶液と混合されかつ1.8ccのカプセル入りで供給されて1:100,000の希釈度で投与される。

10

本発明の方法に従えば、回復剤塩は発熱性物質を含まない液体混合物として投与されることが好ましい。

ここで使用される用語「液体」は局所投与に適するすべての賦形剤を意味し、注射液、軟膏、ゼリーのための懸濁液中の溶液、懸濁液中の局所溶液およびその他の局所投与のため知られている形態を含む。麻酔剤が注射により投与される場合には、最適の効果をあげるための回復剤もまた注射により投与されるべきである。注射液が使用される場合には、回復剤溶液の液体は水であるのが便利である。いずれの場合にも、回復剤は麻酔と同じ手段と経路により投与される。

最も便利には、前記の塩は、その塩の溶解度に応じて、水溶液中に約1モル濃度の量に存在することである。重炭酸ナトリウムの場合に、1モル溶液、1ミリ当量/ml(84mg/ml)溶液は約7.8のpHを有する。そのような溶液は、口腔への投与に関する場合に、約1.8ccの大きさの単一の投与ユニットの中に収容されていると便利である。

20

上述のように、回復剤混合物のpHは約7に等しいかまたは約7よりも大きいかであり、そしてより好ましくは約7から8.5または9.0までである。9より大きいpHを有する回復剤塩の使用は効果が小さくなり易く、従って約7~8.9のpHで回復剤溶液を使用するほど望ましくない。回復剤混合物は賦形剤と塩との単なる混合物であってもよい。またはその代りに、回復剤混合物は望ましい水準にpHを維持するため緩衝剤を含有することができる。使用される溶液の量は、特に口腔内の麻酔の回復に関して、回復剤が4.0~8.4重量%の濃度に存在する場合に約0.6~6.6ccである。

30

本発明の一実施態様において、回復剤は2%~10%(重量/容量)の濃度で約0.5~6ccの量に投与される。ある好ましい実施態様において、回復剤は約8重量%の溶液でかつ約7~9のpHを有する溶液の重炭酸ナトリウムである。

本発明の他の一つの特徴は局所麻酔を誘発しかつ逆戻りさせることに使用する薬剤系である。そのような系は、局所麻酔剤を収容するカーピュール(carpule)のような容器、麻酔を逆戻りさせるため重炭酸ナトリウムの容器またはカーピュール、および任意にそれらと共に使用されるべき他の物質(例えば、麻酔により生ずる何らかの伝導ブロックを解放するためのカルシウムイオン)を収容する容器またはカーピュールを便宜上含んでいる。カーピュールの代りに、その系は麻酔の部位にそれらの内容物を送達するために適当なその他の既知の容器を代りに含むこともある。

40

一つの例で、本発明の薬剤系は局所麻酔薬と血管収縮薬を収容するカーピュールおよび局所麻酔を逆戻りさせるための重炭酸ナトリウム溶液を収容するカーピュールから成っている。

本発明において使用される溶液はさらに無菌医薬溶液および懸濁液中に使用するため知られているその他の添加物、例えば、これらに限定されないが、安定剤、抗菌剤、懸濁剤およびその他の本発明の製品の使用および保存有効期間に有益なことが知られている成分を含有することができる。

さらに本発明の目的と利点は次の実施例から明らかになるであろう。次の実施例において、麻酔剤についてのすべての言及は塩酸塩の形で投与された薬剤のことであり、“meq”はミリ当量のことであり、“ml”はミリリットルのことであり、“mgs”はミリグラムのこと

50

であり、百分率は二種以上の液の場合には容量百分率であり、そして固体と液体の場合には容量百分率に対する重量百分率であり、“cc”は立方センチメートルのことである。次の実施例は説明のために提供されるものであって、本発明を限定するためと考えてはならない。

#### 本発明を証拠だてる試料実験の方法

##### 第1の注射剤および対照 = 麻酔剤

I リドカイン 2 %

II リドカイン 2 % および 1:100,000 エピネフリン

III メピバカイン 3 % 純薬

IV メピバカイン 2 % および 1:20,000 レボノルデンフェドリン

10

##### 第2の注射液 = 滞在的回復剤

0.5cc  $\text{NaHCO}_3$  8.4 % 重炭酸ナトリウム 1meq/ml (84megs/ml 重炭酸ナトリウム)

0.5cc 0.9 % NaCl - pH5.5 (9mg NaCl/ml)

0.5cc 0.9 % NaCl + 酸 (希塩酸 1:500 2mg/ml) (3ccの0.9 % NaClと0.05ccのHClでpH5.00)

##### 実験の設計

被検者は右または左の腕の数か所に注射を受けた。第1の注射、普通0.5cc - 0.6cc、の次に第2の注射を第1の注射と同じ容量と部位に行った。第2の注射は第1の注射の後5 ~ 20分以内に行なわれた。

針刺しテストを5分毎に感覚が戻るまですべての部位で行った (普通6時間まで)。テストは二重盲検法で行われた。

##### 実験 I

第1の注射 - 0.5ccの2 % リドカインおよび1:100,000 エピネフリンをすべての部位に

対照 = 溶液 D

第2の注射 - 次の各溶液

A. 0.5ccの0.9 % NaCl + 酸 (希塩酸 1:500 2mg/ml) pH5.0

B. 0.5ccの8.4 %  $\text{NaHCO}_3$  (1meq/ml 重炭酸ナトリウム) pH7.8

C. 0.5ccのNaCl溶液 pH5.5

D. 対照 - 0.5ccの2 % リドカインおよびエピネフリン溶液

第2の注射の結果 針刺し陽性反応までの時間

30

A. 0.9 % NaCl + 酸 5 時間 5 0 分

B. 8.4 %  $\text{NaHCO}_3$  4 5 分

C. 0.9 % NaCl 5 時間 5 0 分

D. 2 % リドカイン W / エピネフリン 5 時間 5 0 分

40

結果：溶液 B は局所麻酔を 4 5 分内に、すなわち、対照

時間の約 1 / 6 内に、回復させた。

##### 実験 II

第1の注射 - 0.5ccの2 % リドカインおよび1:100,000 エピネフリンをすべての部位に

対照 = 溶液 C

第2の注射 - 次の各溶液

A. 0.5cc NaCl - 0.9 規定溶液 0.5cc pH5.5

50

B. 0.5cc8.4%重炭酸ナトリウムpH7.8

C. 対照 - 0.5cc2%リドカインおよび1:100,000エピネフリンpH5.5

第2の注射 - 結果 針刺し陽性反応までの時間

A. NaCl 3時間35分

B. NaHCO<sub>3</sub> 1時間25分

C. 対照2%リドカインおよび 3時間35分

10

1:100,000 エピネフリン

結果：溶液Bは1時間25分後に陽性であった、すなわ

ち回復は対照の時間の半分以下で達成された。

実験 III

第1の注射 - 0.5ccのリドカイン2%純薬、血管収縮剤を含まず、すべての部位に

20

対照 = 溶液C

第2の注射 - 次の各溶液

A. 0.5cc NaCl - 0.9規定溶液pH5.5

B. 0.5cc8.4%NaHCO<sub>3</sub> - pH7.8

C. 0.5cc2%リドカインpH5.0

第2の注射 - 結果 針刺し陽性反応までの時間

A. NaCl 2時間5分

30

B. NaHCO<sub>3</sub> 1時間

C. リドカイン 2時間15分

結果：溶液Bは1時間後に陽性であった、すなわち、回

復は対照の時間の半分以下で達成された。

実験 IV

40

第1の注射 - 0.5ccの2%メピバカインおよび1:20,000のレボノルデンフェドリンをすべての部位に、pH4.5

対照 = 溶液C

第2の注射 - 次の各溶液

A. 0.5cc NaCl - 0.9規定溶液pH5.5

B. 0.5cc NaHCO<sub>3</sub> - 8.4% - 1meq/ml - pH7.5

C. 0.5cc 2%メピバカイン + 1:20,000レボノルデンフェドリンpH4.5

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A. NaCl	3 時間 2 0 分
B. NaHCO <sub>3</sub>	1 時間 5 5 分
C. メピバカイン + レボノルデン フェドリン	3 時間 2 0 分

---

10

結果：溶液 B は 1 時間 5 5 分後に陽性であり、対照の時間の約半分で回復の結果を生じた。

## 実験 V

第 1 の注射 - 0.5cc の 3 % メピバカイン純薬をすべての部位に、pH4.5 - 5.0

対照 = 溶液 C

第 2 の注射 - 次の各溶液

A. 0.5cc NaCl - 0.9 規定溶液 pH5.5

B. 0.5cc 8.4 % NaHCO<sub>3</sub> pH7.8

C. 0.5cc 3 % メピバカイン純薬

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A. NaCl	2 時間 1 0 分
B. NaHCO <sub>3</sub>	1 時間 2 0 分
C. メピバカイン	2 時間 4 0 分

---

20

30

結果：溶液 B は 1 時間 2 0 分後に陽性であった、すなわち、対照の時間の半分内で回復の結果を生じた。

## 実験 VI

第 1 の注射 - 0.6cc の 2 % リドカインおよび 1:100,000 エピネフリンをすべての部位に

対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

A. 0.6cc 静菌水 H<sub>2</sub>O pH5.5

B. 0.6cc 4.0 % NaHCO<sub>3</sub> pH7.5

C. 0.6cc 8.4 % NaHCO<sub>3</sub> pH7.8

D. 0.6cc NaCl - 0.9 規定 pH5.0

E. 0.6cc 2 % リドカインおよび 1:100,000 エピネフリン pH4.5

40



## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A.	H <sub>2</sub> O	6 時間 5 9 分	
B.	4 . 0 % N a H C O <sub>3</sub>	5 時間 4 6 分	
C.	8 . 4 % N a H C O <sub>3</sub>	5 時間 1 0 分	
D.	0 . 9 N N a C l 水溶液	4 時間 9 分	10
E.	2 % リドカインおよび 1 : 100,000 エピネフリン	8 時間 5 3 分	

---

結果：溶液 C は溶液 B よりも速く回復を達成した。溶液 C と溶液 B はは共に対照（溶液 E）よりも短い時間で回復を達成した。

20

## 実験 VII

第 1 の注射 - 0.6cc の 2 % カルボカインおよび 1:100,000 レボノルデンフェドリンをすべての部位に、pH4.5

対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

A.	0.6cc	4.0% NaHCO <sub>3</sub>	pH7.5	
B.	0.6cc	8.4% NaHCO <sub>3</sub>	pH7.8	
C.	0.6cc	NaCl - 0.9規定	pH5.0	30
D.	0.6cc	静菌水 H <sub>2</sub> O	pH5.5	
E.	0.6cc	2 % カルボカインおよび 1:100,000 レボノルデンフェドリン 1:100,000 エピネフリン	レボノルデンフェドリン pH4.5	

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A.	4.0% $\text{NaHCO}_3$	3 時間 46 分	
B.	8.4% $\text{NaHCO}_3$	1 時間 43 分	
C.	$\text{NaCl}$	6 時間 53 分	
D.	$\text{H}_2\text{O}$	8 時間 13 分	10
E.	2%リドカイン および 1 : 100,000 レボノルデソフェドリン	8 時間 10 分	

---

結果：溶液 B は溶液 A よりも速い回復を達成した。溶液 B および溶液 A は共に対照（溶液 E）よりも約 3 分の 1 から半分少ない時間で回復を達成した。

10

20

## 実験 VIII

第 1 の注射 - 0.6cc の 2% カルボカイン純薬、血管収縮薬を含まず、すべての部位に pH4.5 - 5.0

対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

- |    |       |                       |       |    |
|----|-------|-----------------------|-------|----|
| A. | 0.6cc | $\text{H}_2\text{O}$  | pH5.5 |    |
| B. | 0.6cc | 4.0% $\text{NaHCO}_3$ | pH7.5 |    |
| C. | 0.6cc | 8.4% $\text{NaHCO}_3$ | pH7.8 | 30 |
| D. | 0.6cc | $\text{NaCl}$ - 0.9規定 | pH5.0 |    |
| E. | 0.6cc | 3.0% カルボカイン           |       |    |

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A.	H <sub>2</sub> O	1 時間 7 分
B.	4 . 0 % N a H C O <sub>3</sub>	3 3 分
C.	8 . 4 % N a H C O <sub>3</sub>	3 2 分
D.	N a C l	1 時間 3 0 分
E.	0 . 6 cc 3 . 0 % カルボカイン	1 時間 3 3 分

---

10

結果：溶液 C は溶液 B よりも少し速い回復を達成した。  
 溶液 C と溶液 B は共に対照（溶液 E）よりも少ない時間で回復を達成した。

20

## 実験 IX

第 1 の注射 - 0.5cc の 2 % リドカインおよび 1:10000 エピネフリンをすべての部位に  
 対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

- A. 0.5cc H<sub>2</sub>O pH5.5
- B. 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムにより pH11.5 に調整された水
- C. 0.5cc 8.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 pH7.8
- D. 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムにより pH12 に調整された水
- E. 0.5cc 2 % リドカインおよび 1:100,000 エピネフェドリン pH5.0

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

- 
- |    |                                     |              |    |
|----|-------------------------------------|--------------|----|
| A. | H <sub>2</sub> O                    | 5 時間 1 3 分   |    |
| B. | 0.1 N 水酸化ナトリウムで<br>pH 11.5 に調整された水  | 7 時間 2 2 分   |    |
| C. | 8.4 % NaHCO <sub>3</sub>            | 4 時間 3 6 分   | 10 |
| D. | 0.1 N 水酸化ナトリウム<br>で pH 12 に調整された無菌水 | > 7 時間 5 5 分 |    |
| E. | 2 % リドカインおよび<br>1:100,000 エピネフリン    | 5 時間 1 4 分   |    |
- 

結果：溶液 C は最も速い回復を達成した。溶液 B および  
D は対照溶液（E）よりも長い時間で回復を達成した。

実験 X

第 1 の注射 - 0.5cc のカルボカイン純薬、血管収縮薬を含まず、すべての部位に、pH4.5 - 5.0

対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

- |    |   |    |
|----|---|----|
| A. | 0.5cc H <sub>2</sub> O pH5.5                      |    |
| B. | 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムにより pH11.5 に調整された水             | 30 |
| C. | 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムにより pH12 に調整された水               |    |
| D. | 0.5cc 8.4 % NaHCO <sub>3</sub> pH7.8              |    |
| E. | 0.5cc 2 % カルボカイン純薬、血管収縮薬を含まない、すべての部位に、pH4.5 - 5.0 |    |

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A.	H <sub>2</sub> O	2 1 分
B.	0.5 cc、0.1 N 水酸化 ナトリウムで pH 11.5 に 調整された水	2 1 分
C.	0.5 cc、0.1 N 水酸化 ナトリウムで pH 12 に調整 された水	1 0 分
D.	8.4 % NaHCO <sub>3</sub> 水溶液	2 0 分
E.	2 % カルボカイン	1 時間 2 4 分

---

10

20

結果：溶液 C は最も速い回復を達成した。溶液 A、B および D は対照溶液 E よりも速い回復を達成した。

## 実験 XI

第 1 の注射 - 2 % カルボカインおよび 1:100,000 レボノルデンフェドリン、すべての部位に

対照 = 溶液 E

第 2 の注射 - 次の各溶液

- A. 0.5cc H<sub>2</sub>O pH5.5
- B. 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムで pH11.5 に調整された水
- C. 0.5cc、0.1N 水酸化ナトリウムで pH12 に調整された水
- D. 0.5cc 8.4 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液
- E. 0.5cc 2 % カルボカインおよび 1:100,000 レボメルデンフェドリン、pH4.5

30

## 第 2 の注射 - 結果

## 針刺し陽性反応までの時間

---

A.	H <sub>2</sub> O	6 時間	
B.	0.5 cc、0.1 N 水酸化 ナトリウムで pH 11.5 に 調整された水	7 時間 49 分	10
C.	0.5 cc、0.1 N 水酸化 ナトリウムで pH 12 に調整 された水	7 時間 49 分	
D.	8.4% NaHCO <sub>3</sub>	49 分	
E.	2% カルボカインおよび 1:100,000 レボノルデン フェドリン	7 時間 51 分	20

---

結果：溶液 D は最も速い回復を達成した。溶液 A は対照  
溶液 E よりも速い回復を達成した。

## 結論

上記の諸実験は本発明の仮定を確証している。これらテストは 4.0% および 8.4% NaHCO<sub>3</sub> 溶液が局所麻酔作用時間を減少または逆戻りさせ得ることを示した。さらに、8.4% NaHCO<sub>3</sub> 溶液は 4.0% NaHCO<sub>3</sub> 溶液よりも速い局所麻酔の回復を達成している。

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup> F I  
A 6 1 P 23/02 A 6 1 P 23/02

(72)発明者 アブラムソン, グレン エム.  
アメリカ合衆国 3 3 1 4 0 フロリダ州, マイアミ, アパートメント 1 0 ジー, コリンズ ア  
ベニュー 5 0 5 5

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特開昭55-120567(JP, A)  
Canad.J.Physiol., 1974, Vol.52, No.3, pp.526-534

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 45/06

A61K 31/167

A61K 31/19

A61K 31/445

A61K 33/00

A61K 33/14

A61K 9/08

A61K 45/00

A61P 23/02

BIOSIS(STN)

CAPLUS(STN)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)