(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0026639
(43) 공개일자 2017년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/245 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61M 19/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/245 (2013.01)
A61K 31/4174 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7005466(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년04월02일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2011-7026165
원출원일자(국제) 2010년04월02일
심사청구일자 2015년04월01일
(85) 번역문제출일자 2017년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/001002
(87) 국제공개번호 WO 2010/114622
국제공개일자 2010년10월07일
(30) 우선권주장
61/166,680 2009년04월03일 미국(US)

(71) 출원인
세인트 레나투스, 엘엘씨
미국 80526 콜로라도주 포트 콜린스 센터 애비뉴 1000
(72) 발명자
콜라 마크 데이비드
미국 80528 콜로라도주 포트 콜린스 골든 윌로우 드라이브 5308
(74) 대리인
김진희, 김태홍

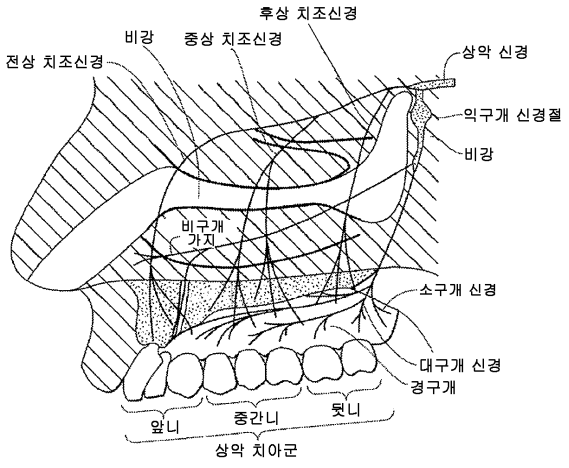
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **비강 투여를 위한 테트라카인 및 혈관수축제를 포함하는 치과용 마취제**

(57) 요 약

본 발명은 테트라카인계 마취 제제 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 테트라카인의 국부 제제 및 신체 조직의 국부 마취 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 테트라카인계 치과용 마취 제제 및 이 제제를 사용한 상악 치열궁의 마취 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
A61M 19/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 2.5~3.5%(w/v)의 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

(b) 옥시메타졸린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(c) 약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 마취용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 테트라카인계 마취 제제 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 테트라카인의 국부 제제 및 신체 조직의 국부 마취 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 테트라카인계 치과용 마취 제제 및 이 제제를 사용한 상악 치열궁의 마취 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 상악치를 마취하기 위한 가장 통상적인 수단은 침윤 주사의 사용이다. 예를 들면, 환자는 치료하고자 하는 치아(또는 치아들)의 협측 표면 상에 치근의 거의 뿌리끝에서 국소 마취액의 주사침 침입 및 주사를 받을 수 있다. 치아용 국소 마취제의 상악 구개 주사를 치아의 부위 차단 마취에 사용할 수 있다. 환자는 또한 부위 신경 차단이 이루어지도록 국소 마취제의 상악 구개 주사를 받을 수 있다.

[0003] 주사침 또는 주사 불편감 및 공포증을 비롯한 치과 불안은 정기적인 치과 치료에 대한 오래 계속되던 장벽이다. 미국 치과 의사 협회(American Dental Association)가 수행한 설문에서, 설문한 사람 중 27%가 치과 방문을 회피하는 이유로서 "통증 두려움"을 나타냈다. 국소 마취제의 주사침 주사는 어린이 및 성인에 대한 치과 진료에 있어서 가장 불안을 일으키는 시술로 인식되어 왔다. 국소 마취제의 주사가 두려움, 통증 및 혈압 상승을 야기할 수 있을 뿐만 아니라, 주사 스트레스 증가는 의학적으로 손상된 환자에서 실신, 과호흡 증후군, 경련, 쇼크, 고혈압, 심장 마비, 호흡 부전, 보존제에 대한 급성 알레르기 반응, 기관지 경련, 협심증 및 기관 전신 독성을 야기할 수 있다. 추가로, 표적 신경으로의 국소 주사는 종종 신경을 손상하고/하거나 절단하는 주사침의 결과로서 영구적인 저림을 야기할 수 있다. 드물게는, 주사 가능한 마취제의 심각한 과용량 또는 과실, 마취제의 신속한 혈관내 주사는 심지어 사망을 야기할 수 있다. 주사의 작용은 (개념상으로, 심리적으로 및 신체적으로) 침윤성이고 전세계적으로 왜 많은 사람들이 규칙적인 치과 치료를 피하고 위급상황에서만 치과를 방문하는지에 대한 주요 원인이다. 사실, 일부 연구는 미국에서 수백만의 사람들이 통증으로 인해 치과 치료를 두려워한다는 것을 나타낸다. 규칙적인 치과 치료 없이, 충치, 잇몸병 및 경구 암은 검출되지 않은 채 있을 수 있고 감염 및 심각한 전신 건강 문제를 야기할 수 있다.

[0004] 또한, 주사침을 통한 혈액 매개 병원균에 대한 노출 위험은 치과 진료에서 공인된 직업적인 위험이다. 1991년 이후로, 직업 안전 위생 관리국(Occupational Safety and Health Administration: "OSHA")은 혈액 매개 병원균에 대한 고용인의 노출을 제거 또는 최소화하기 위해 고용인이 더 안전한 의학 디바이스를 확인하고, 평가하고, 실행하는 데 필요로 하는 혈액 매개 병원균 지침(Bloodborne Pathogens Standard)을 발효하였다. 상기 지침은 주사침 안전 및 예방법(Needlestick Safety and Prevention Act)을 통과시킨 2001년에 개정되었다. 상기 법률은 혈액 매개 병원균 지침 하에 고용인의 의무에서 더 자세히 기재되어 있고 구체적으로 "더 안전한 의학 디바이스"는 무침 시스템을 포함한다는 것을 나타낸다. 따라서, 바늘침의 사용 없이 전달될 수 있고 미국 연방 위임 엔지니어 작업 실행 감독과 부합하는 마취제를 개발할 추가 동기가 존재한다.

[0005] 오늘날 가장 널리 사용되는 국소 치과용 마취제인 리도카인은 1940년에 처음 도입되었다. 무침 마취제를 개발하는 데 있어서 많은 시도에도 불구하고, 오늘날 상업적으로 구입 가능한 표면 아래 국소 마취제인 유일한 널리 사용되는 비주사제는 Oraqix® 겔이다. 스케일링 또는 치근활택술 동안 치주낭에서 Oraqix®를 사용할 수 있지만,

이것은 충전, 치관 및 근관과 같은 시술에서 사용하기에 적절한 마취를 제공할 수 없다. 추가로, 행동 수정 치료, 주사 부위 부근에 국부 저림, 아산화질소, 최면 및 TENS 유닛과 같은 치과 진료의 편안함에서 많은 진전이 이루어졌지만, 이러한 진전 중 어느 것도 주사침 주사에 대한 수요를 제거하지 못했다.

[0006] 예를 들면, 미국 특허 제6,413,499호에 또한 마취제의 비강 투여가 개시되어 있다.

[0007] 따라서, 대안적이고 효과적인 마취제에 대한 수요가 여전히 존재한다. 특히, 대안적이고 효과적인 마취제 및 환자에서 극도의 구강 연조직 저림, 불편감 또는 공포증을 발생시키지 않고 환자의 치아를 마취하기 위해 이러한 마취제를 환자에게 투여하기 위한 수단에 대한 수요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 테트라카인계 마취제 및 이의 사용 방법을 제공한다.

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 신체 부위, 기관 또는 조직의 적어도 일부를 마취하는 데 유용한 테트라카인계 마취 제제를 제공한다.

[0010] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 상악 치열궁을 마취하는 데 유용한 비강 테트라카인계 치과용 마취 제제를 제공한다. 본 발명은 비강 및/또는 부비동, 예컨대 상악동에서의 특정 부위에 마취제를 전달함에 기초한다. 본 발명은 또한 상치 신경총, 중상 신경 연장부, 후상 치조 신경, 안면 및 볼 신경의 유해수용기, 및/또는 접형구개(익구개) 신경절에 마취제를 전달함에 기초한다.

[0011] 윗니의 신경은 비강을 통해 치아 아래로 연장되는 나무의 가지와 유사하다. 본 발명의 약학 조성물을 신경 경로의, 베이스(base) 또는 "간(trunk)"에 영향을 미치는, 비강 후방으로 투여한다. 이것은 (각 측에서 2개의 사랑니 및 제2 대구치 이외의) 윗니 모두 및 안면 연조직의 A 델타 및 C 통증 섬유로부터 신경을 전송하는 신경지를 마취한다. 몇몇 경우에, 실제로 제2 대구치가 마취된다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 (a) 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 혈관수축제; 및 (c) 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 (a) 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 혈관수축제; (c) 보존제; (d) 점도 증진제; 및 (e) 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.0~5.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.25~4.75% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.5~4.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.5~3.5% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 3% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 비강 투여용이다.

[0013] 본 발명의 약학 조성물(예컨대, 비강 약학 조성물)에 포함될 수 있는 혈관수축제로는 간접 α_1 아드레날린; 칼슘 채널 차단제; 메페리딘; 이미다졸 약물, 예컨대 옥시메타졸린 및 크실로메타졸린; α_2 아드레날린성 작동약(agonist), 예컨대 구안파신; 이미다졸린(I_1) 리간드; 직접 α_2 아드레날린성 작동약, 예컨대 클로니딘; 물질 P 차단제/감소제, 예컨대 캅사이신; I-멘톨; 이실린; 에피네프린(즉, 아드레날린); 레보노르데프린(즉, 노르데프린); 및 글루타메이트 수용체 억제제; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 혈관수축제는 옥시메타졸린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 다른 실시양태에서, 옥시메타졸린은 옥시메타졸린 HCl 염이다.

[0014] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.01~1.0% (w/v)의 옥시메타졸린 HCl을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.05% (w/v)의 옥시메타졸린을 포함한다.

[0015] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물(예컨대, 비강 약학 조성물)은 보존제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 보존제로는 당 알콜 {예를 들면, 소르비톨 및 만니톨), 에탄올, 벤질 알콜, 이소프로판올, 크레졸, 클로로크레졸 및 페놀을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 보존제는 벤질 알콜이다. 몇몇 실시양태에서, 비강 약학 조성물은 약 0.5~2.0% (w/v)의 벤질 알콜을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.9% (w/v)의 벤질 알콜을 포함한다.

[0016] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물(예컨대, 비강 약학 조성물)은 점도 증진제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 점도 증진제로는 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 스마트 하이드로겔(smart hydrogel)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 점도 증진제는 하이드록시에틸셀룰로스이다. 몇몇 실시양태에서, 비강 약학 조성물은 약 0.01~1.0% (w/v)의 하이드록시에틸셀룰로스

를 포함한다. 다른 실시양태에서, 비강 약학 조성물은 약 0.05% (w/v)의 하이드록시에틸셀룰로스를 포함한다.

[0017] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 겔 또는 액체로 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 액체는 물, 당 알콜, 알콜(예를 들면, 에탄올) 또는 표적 조직과 생물학적으로 상용성인 임의의 다른 마취 용매이다.

[0018] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 7.5이다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 6.5이다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물의 pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다. 추가의 실시양태에서, 약학 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 6.5이다.

[0019] 특정한 실시양태에서, 약학 조성물은 테트라카인, 옥시메타졸린 및 벤질 알콜을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 테트라카인 HCl, 옥시메타졸린 HCl, (pH 조절용) 무수 시트르산, (pH 조절용) 수산화나트륨, 벤질 알콜, (pH 조절용) 염산, 하이드록시에틸셀룰로스 및 정제수를 포함한다. 더 특정한 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 (본원에서 "표 1 제제"라 칭하는) 하기 표 1에 기재된 성분 및 각각의 양을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 표 1 제제는 비강 투여용이다.

[0020] [표 1]

[0021]

성분	배합비(% (w/v))
테트라카인 하이드로클로라이드, USP	3.00
옥시메타졸린 하이드로클로라이드, USP	0.05
무수 시트르산, USP	1.00
수산화나트륨, NF	적량
벤질 알콜, NF	0.90
염산, NF	적량
하이드록시에틸셀룰로스, NF (5000 cps)	0.05
정제수, USP	100%를 만들기 위한 적량

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 투여하여 신체 부위, 기관 또는 조직의 적어도 일부를 마취하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 약학 조성물을 국부 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 조직은 상피 조직이다. 다른 실시양태에서, 조직은 점막 조직이다. 또 다른 실시양태에서, 점막 조직은 귀, 목, 입(예를 들면, 잇몸), 눈, 코, 직장 부위 및/또는 비뇨생식기(예컨대, 질)에 존재하는 조직 또는 막이다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 피험체의 비강에 선택적으로 전달하는 것을 포함하는 피험체 환자의 상악 치열궁(및 치열궁 밖에 있는 통증 섬유)의 적어도 일부를 마취하는 방법으로서, 약학 조성물의 적어도 일부가 접형구개 신경절 및, 그 결과, 상악 신경(및/또는 상악 신경과 소통하는 구조) 부근에서 비강 후방에 위치한 비 조직(nasal tissue)에 의해 흡수되어, 피험체의 상악 치열궁(및 상악궁 밖에 있지만 그 주위에 있는 통증 섬유)의 적어도 일부를 마취하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 상악골 부근의 조직이 또한 마취된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 분무화, 이온이동, 레이저, (통상적으로 20,000 사이클/초 이상의) 초음파 또는 분사에 의해 전달한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물 및/또는 표적 조직을 투여 전 냉각 또는 가열한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물을 분사에 의해 전달한다. 다른 실시양태에서, 전달된 분사물은 스트림 또는 플룸이다.

[0024] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 각 비공으로 본 발명의 비강 약학 조성물을 1~5회 분사하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 각 비공으로 본 발명의 약학 조성물을 3회 분사하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 각 분사물을 서로 약 1~10 분 내에 투여한다. 예를 들면, 1호 분사물을 투여하고, 이어 약 1~10 분 간격 후, 2호 분사물을 투여하고, 이어 약 1~10 분 간격 후, 3호 분사물을 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 1~6 분이다. 몇몇 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 2~6 분이다. 다른 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 3~5 분이다. 또 다른 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 4 분이다.

[0025] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 비강에 테트라카인의 공지된(예를 들면, 계량된) 양을 전달하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 약 12~50 ㎎의 테트라카인을 전달하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 약 15~24 ㎎의 테트라카인을 전달하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 약 15~20 ㎎의 테트라카인을 전달하는 것을 포함한다.

[0026] 몇몇 실시양태에서, 부비동 후방 및/또는 비강 후방으로 전달되는 약학 조성물의 입자 크기는 약 5~50 마이크론(㎛)이다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물의 입자 크기는 약 10~20 마이크론이다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 85% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조

성물의 입자 크기는 약 10 마이크론 이상이다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물의 비강 전달용 분사 장치를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 분사 장치는 비강 후방에 위치한 비 조직에 비강 약학 조성물을 전달할 수 있다. 다른 실시양태에서, 분사 장치는 상악 신경 및/또는 상악 신경과 소통하는 구조 부근의 부비동 및 비강 후방에 위치한 비 조직에 비강 약학 조성물을 전달할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 분사 장치는 본 발명의 비강 약학 조성물로 사전 충전된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 인간의 비강, 상악 치아군 및 관련 신경의 횡단 측면도이다. 익구개(접형구개) 신경절에서 대구개 신경 및 소구개 신경 둘 다가 나온다. 전상, 중상 및 후상 치조 신경이 상악 신경에서 나온다. 전상 치조 신경의 비구개 가지는 치조 신경과 구개 신경 사이에 소통한다. 전상 치조 신경의 신경 말단이 앞니 앞에 위치한다. 중상 치조 신경의 신경 말단이 중간니에 위치한다(즉, 상악궁 면 둘 다에서 제1 대구치 및 상부 제1 및 제2 쌍두치). 후상 치조 신경의 신경 말단이 뒷니(즉, 상부 제1 대구치 및 제2 및 제3 대구치의 ½ 원위)에 위치한다. (상악 신경에서 결합된) 이 신경 및 앞쪽 신경은 우선 치아로부터 뇌로의 통증 신호의 전송을 담당한다. 신경 말단이 경구개에 있는 대구개 신경은 (앞쪽 신경과 함께) 경구개로부터 뇌로의 통증 신호의 전송을 담당한다. 유사하게, 신경 말단이 연구개에 있는 소구개 신경은 (앞쪽 신경과 함께) 연구개로부터 뇌로의 통증 신호의 전송을 담당한다.

도 2는 주사침 주사에 의해 국소 마취제의 전달 방법을 본 발명의 비강 약학 조성물을 전달하기 위한 방법과 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본원에 기재된 본 발명을 완전히 이해할 수 있게 하기 위해, 하기 상세한 설명을 기재하였다.

[0030] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 통상 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질을 본 발명의 실행 또는 교시에서 사용할 수 있더라도, 적합한 방법 및 물질을 하기 기재하였다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시용이고, 제한으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 및 다른 문헌은 그 전문이 참조문헌으로 포함된다.

[0031] 본 명세서에서, "포함한다"란 단어 또는 "함유한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형어는 언급된 정수 또는 정수군의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 정수군의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해된다.

[0032] 본 발명을 추가로 정의하기 위해, 다음의 용어 및 정의를 본원에 제공하였다.

[0033] 정의

[0034] 본원에 사용되는 "마취하는"은 감각을 방지하고/하거나 통증을 감소시킬 목적으로 마취 화합물(예를 들면, 테트라카인)을 투여하는 것을 의미한다.

[0035] 본원에 사용되는 "비강 제제"는 비강 및/또는 부비동에 전달되는 제제를 의미한다.

[0036] 본원에 사용되는 "국소 마취제"는 조직 내부에 도입된 후 확산되는 마취하고자 하는 신경 말단 부근으로 전달되는 마취제를 의미한다. 국소 마취제는 표적 신경 및 신경 가지에 도달하기에 충분히 깊은 조직에 침투할 수 있다. 국부 마취제가 오직 대략 1~2 ㎜ 깊이의 표면 마취를 전달한다는 점에서, 국소 마취제는 "국부 마취제"와 다르다. 국부 마취제는 조직에서 신경 가지 또는 치아에 도달하도록 충분히 깊게 침투할 수 없다.

[0037] 본원에 사용되는 "상악골"은 위턱을 형성하도록 접합되는 인간 두개골의 한 쌍의 뼈 중 어느 하나를 의미한다. 상악골은 종종 간단히 위턱이라 칭한다.

[0038] 본원에 사용되는 "상악 치열궁" 또는 "상악궁"은 원래 위치에서의 상악치(윗니)에 의해 형성되는 곡선 구조물을 의미한다.

[0039] 본원에 사용되는 "점막 조직" 또는 "점액 조직"은 일종의 상피 조직을 의미한다. 점막 조직은 기관의 표면을 덮거나 공동을 따라 늘어선 조직의 층을 의미한다. 점막 조직의 비제한적인 예로는 귀, 목, 입, 눈, 코, 직장 부위 및/또는 비뇨생식기(예컨대, 질)에서의 조직을 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0040] 본원에 사용되는 "치수 마취"는, 전기 펄프 시험(EPT; electric pulp testing) 자극(즉, 펄프 테스터 상에 65

회 판독)을 치아에 투여할 때, 피험체가 치아에서 통증 감각을 나타내지 않는 마취 수준을 의미한다.

[0041] 본원에 사용되는 "앞쪽 신경"은 특정한 기준 신경으로부터 통상 더 중앙의 신경 다발에 존재하는 신경 말단 및 상류에 위치한 신경을 의미한다.

[0042] 본원에 사용되는 "피험체"는 포유동물을 비롯한 동물(예를 들면, 인간)을 의미한다.

[0043] 본원에 사용되는 "테트라카인"(종종 "아메토카인"이라 칭함)은 (2-(디메틸아미노)에틸 4-(부틸아미노)벤조에이트) 및 임의의 이의 염을 의미한다. 테트라카인 HCl은 2-(디메틸아미노)에틸 4-(부틸아미노)벤조에이트의 HCl 염을 의미한다.

[0044] 약학 조성물

[0045] 본 발명은 테트라카인계 마취 제제를 제공한다. 이 제제는 신체 부위, 기관 또는 조직의 적어도 일부를 마취하는 데 유용하다. 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 투여하여 신체 부위, 기관 또는 조직의 적어도 일부를 마취하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 표적 신체 부위, 기관 또는 조직에 직접 전달된다.

[0046] 몇몇 실시양태에서, 표적 조직은 상피 조직이다. 다른 실시양태에서, 표적 조직은 점막 조직이다. 또 다른 실시양태에서, 점막 조직은 귀, 목, 입(예를 들면, 잇몸), 눈, 코, 직장 부위 및/또는 비뇨생식기(예컨대, 질)에 존재하는 조직 또는 막이다.

[0047] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 테트라카인의 비강 제제를 제공한다. 상기 제제는 상악 치열궁 및 상악 치열궁 부근의 통증 섬유를 마취하는 데 유용하다. 상기 제제는 국소 마취제로서 유용하다.

[0048] 테트라카인은 거의 모든 다른 국소 마취제와 비교하여 안정성이면서 고도 단백질 결합성이라는 점에서 독특하다. 이의 단백질 결합 성질 및 더 작은 분자량 때문에, 테트라카인은 신경 세포의 단백질이 있는 막에 더 우수하게 침투하고 접착할 수 있고 신경에 더 우수하게 침투할 수 있어서, 코카인, 프로카인, 클로로프로카인 및 벤조카인과 같은 다른 에스테르계 마취제와 비교하여 (특히 예를 들면 혈관수축제, 계면활성제, 유화제, 용매, pH 조절제 및 보존제 중 적어도 몇몇을 포함하는 제제에 포함될 때) 마취 효과를 유도한다. 또한, 다른 에스테르계 국소 마취제는 소량으로 매우 독성이고, 또한 불안정한 것으로 보인다. 리도카인, 메피바카인, 부피바카인, 에티도카인, 프릴로카인 및 로피바카인과 같은 아미드계 국소 마취제는, 단백질 결합되면서, (특히 테트라카인이 본 발명의 제제 중 하나의 일부일 때) 테트라카인만큼 효과적이지 않다.

[0049] 그러므로, 본 발명은 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 적합한 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 약학 조성물은 (a) 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 혈관수축제; 및 (c) 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 (a) 테트라카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 혈관수축제; (c) 보존제; (d) 점도 증진제; 및 (e) 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.0~5.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.25~4.75% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.5~4.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 2.5~3.5% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 약학 조성물은 약 3% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 비강 투여용이다.

[0050] 본 발명의 약학 조성물에 임의의 혈관수축제를 사용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 혈관수축제는 여러 목적을 갖는다. 첫째, 혈관수축제는 조직(예를 들면, 비 조직)을 수축시켜 그 조직으로의 마취제의 침투(예를 들면, 비강에 더 깊은 침투)를 증강시킨다. 둘째, 일단 혈관수축제가 원하는 부위에 흡수되면, 이것은 마취제의 전신 이동을 억제하여, 원하는 부위에 잔류하도록 한다. 셋째, 혈관수축제는 원하는 조직으로의 혈류를 감소시켜, (통상적으로 신경막 내 금속성 이오노포어가 테트라카인 기제에 더 민감성이게 만드는 G 단백질 연관 수용체를 활성화하여) 마취제의 효과의 지속을 증가시킨다. 본 발명의 약학 조성물에 유용한 통상적인 혈관수축제로는 간접 α_1 아드레날린성 작동약, 예컨대 페닐에프린; 칼슘 채널 차단제; 메페리딘; 이미다졸 약물, 예컨대 옥시메타졸린 및 크실로메타졸린; α_2 아드레날린성 작동약, 예컨대 구안파신; 이미다졸린(I_1) 리간드; 직접 α_2 아드레날린성 작동약, 예컨대 클로니딘; 물질 P 차단제/감소제, 예컨대 캅사이신; I-멘톨; 이실린; 및 글루타메이트 수용체 억제제; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 혈관수축제로는 옥시메타졸린, 크실로메타졸린, 구아파신, 클로니딘, 페닐에프린, 메페리딘, 캅사이신; I-멘톨; 이실린 및 이의 약학적으로 허용되는 염. 몇몇 실시양태에서, 혈관수축제 i 옥시

메타졸린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 실시양태에서, 옥시메타졸린은 옥시메타졸린 HCl 염이다.

[0051] 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 혈관수축제의 농도는 특정한 혈관수축제 및 원하는 혈관수축 효과에 따라 달라진다. 통상적인 농도 범위는 약 0.01~5% (w/v)를 들 수 있지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.01~1.0% (w/v)(예를 들면, 옥시메타졸린 HCl 염) 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.05% (w/v)(예를 들면, 옥시메타졸린 HCl 염) 포함한다.

[0052] 혈관 수축 활성 이외에, 옥시메타졸린은 어느 정도의 마취 효과를 갖는 것으로 보인다. 옥시메타졸린은 G 단백질 연관 수용체에 영향을 미쳐, 결국 신경 세포에 존재하는 K^+, Na^+ 및 Ca^{2+} 채널에 영향을 미친다. 특히, 옥시메타졸린은 K^+, Na^+ 및 Ca^{2+} 투과성을 증강시켜 신경이 더 이상 분극되지 않아서 통증 신호를 점화하고 전송할 수 없다.

[0053] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 보존제의 예로는 당 알콜(예를 들면, 소르비톨 및 만니톨), 에탄올, 벤질 알콜, 이소프로판올, 크레졸, 클로로크레졸, 페놀 및 벤잘코늄 클로라이드(BAK)를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 보존제는 벤질 알콜이다. 벤질 알콜은 마취 효과를 나타내고 상승 방식으로 테트라카인의 효과를 증강시키도록 작용하므로 특히 바람직하다.

[0054] 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 보존제의 농도는 특정한 보존제에 따라 달라진다. 통상적인 보존제의 농도 범위는 약 0.1~5 % (w/v)이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.5~2.0% (w/v) 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.9% (w/v)(예를 들면, 벤질 알콜) 포함한다.

[0055] 마취제, 혈관수축제 및 본 발명의 조성물에 사용되는 다른 제제는 용량, 흡수율 및 다른 원하는 특성을 조절하기 위해 적절한 담체 중에 분산될 수 있다. 본 발명에 유용한 약학적으로 허용되는 담체로는 수성 담체, 겔 담체, 유화제, 계면활성제, 서방 비히클, 나노입자, 마이크로구, 세포내 및 세포간 이동 화학물질, 중합체 및 키틴을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 수성 담체의 예로는 물, 완충제(예를 들면, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제), 당 알콜, 알콜, 예컨대 에탄올 또는 표적 조직과 생물학적으로 상용성인 임의의 다른 용매를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0056] 식염수는 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적절한 담체가 아니다. 구체적으로, 침전물 형성으로 나타나는 것처럼 본 발명의 조성물이 식염수 중에 불안정한 것으로 밝혀졌다.

[0057] 본 발명의 약학 조성물의 pH를 통상적으로 이것이 투여되는 조직(예를 들면, 비강)의 pH와 상용성이도록 조정한다. 통상적으로, 상기 조성물의 pH는 약 4.0~6.5이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물의 pH는 약 5.5~6.5이다. 추가의 실시양태에서, 약학 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 6.5이다. 당업자는 언급된 것보다 더 높은 또는 더 낮은 pH가 필요할 수 있다는 것을 이해할 것이고 따라서 pH를 어떻게 조정할지를 용이하게 알 것이다.

[0058] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 점도 증진제를 추가로 포함한다. 점도 증진제의 예로는 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 스마트 하이드로겔을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 점도 증진제는 하이드록시에틸셀룰로스이다.

[0059] 점도 증진제는 표적 신체 부위, 조직 또는 기관에 제제의 도포 전, 동안 및 후 제제의 이동성을 조절하는 것을 돕는다. 예를 들면, 점도 증진제는 도포된 제제의 이동성을 감소시킴으로써 피험체의 비공 밖으로 또는 목으로 흐르는 제제의 양을 조절하는 것을 돕는다. 점도 증진제는 또한 제제가 맥관구조(예를 들면, 비강 맥관구조)와 접촉하는 시간을 증가시켜 맥관구조로의 제제의 흡수 효율을 증가시키는 것을 돕는다. 또한, 점도 증진제는 에스테르(예를 들면, 에스테라제)를 분해하고 약간의 실리오 억제(cilio-inhibitory)일 수 있는 비도에 존재하는 부분을 추가로 희석시킨다.

[0060] 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 점도 증진제의 농도는 특정한 점도 증진제에 따라 달라진다. 통상적인 점도 증진제의 범위는 0.01 내지 5% (w/v) 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.01~1.0% (w/v) 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.05% (w/v)(예를 들면, 하이드록시에틸셀룰로스) 포함한다. 본 발명자들은 많은 양의 점도 증진제(예를 들면, 하이드록시에틸셀룰로스)를 포함하는 조성물이 분사 장치(예를 들면, BD Accuspray™ 디바이스)를 폐색시킬 수 있다는 것을 관찰하였다.

[0061] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 테트라카인 HCl, 옥시메타졸린 HCl, (pH 조절용) 무수 시트르산, (pH 조절용) 수산화나트륨, 벤질 알콜, (pH 조절용) 염산, 하이드록시에틸셀룰로스 및 정제수의 성분을 포함한

다. 특정한 실시양태에서, 약학 조성물은 비강 투여용이다.

[0062] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 표 1 제제이다. 또 다른 실시양태에서, 표 1 제제는 비강 투여용이다.

[0063] 일 실시양태에서, 표 1 제제의 pH는 약 4.0~6.5이다. 또 다른 실시양태에서, 표 1 제제의 pH는 약 5.5~6.5이다. 또 다른 실시양태에서, 표 1 제제의 pH는 약 6.0 내지 약 6.5이다.

[0064] 본 발명의 약학 조성물을 여러 형태로 투여할 수 있다. 적합한 제제의 예로는 용액, 분사물, 현탁액, 로션, 겔, 크림, 폼, 오일, 에멀션, 연고, 분말(예컨대, $CaCO_3$ 함유 분말), 동결건조 분말 또는 좌제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0065] 당업자는 사용되는 제제의 유형이 예를 들면 투여하고자 하는 활성 성분의 양 및 표적 신체 부위, 기관 또는 조직에 따라 달라진다는 것을 이해할 것이다.

[0066] 적합한 로션 또는 크림 제제는 예를 들면 광유, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0067] 적합한 겔 제제는 예를 들면 개질 셀룰로스(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시에틸 셀룰로스), 카보폴 단독중합체 및 공중합체, 용매 예컨대 디글리콜 모노에틸 에테르, 알킬렌 글리콜(예를 들면, 프로필렌 글리콜), 디메틸 이소소르바이드, 알콜(예를 들면, 이소프로필 알콜 및 에탄올), 이소프로필 미리스테이트, 에틸 아세테이트, C_{12}-C_{15} 알킬 벤조에이트, 광유, 스쿠알란, 사이클로메티콘, 카프르산/카프릴산 트리글리세라이드 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0068] 적합한 폼 조성물은 예를 들면, 에멀션 및 기체 압축가스를 포함할 수 있다. 기체 압축가스의 예로는 하이드로플루오로알칸(HFA), 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0069] 적합한 오일 제제는 예를 들면 천연 및 합성 오일, 지방, 지방산, 레시틴, 트리글리세라이드 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0070] 적합한 연고 제제는 예를 들면, 탄화수소 기제(예를 들면, 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 황색 연고 및 광유), 흡수 기제(예를 들면, 친수성 페트롤라툼, 무수 라놀린, 라놀린 및 콜드 크림), 물로 제거 가능한 기제(예를 들면, 친수성 연고), 수용성 기제(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 연고), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 유화 왁스 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0071] 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 임의로 포함한다. 약학적으로 허용되는 부형제의 예로는 보존제, 계면활성제, 안정화제, 유화제, 항세균제, 완충제 및 점도 개질제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 부형제의 특정한 예는 상기 기재되어 있다.

[0072] 유화제의 예로는 아카시아, 음이온성 유화 왁스, 스테아르산칼슘, 카보머, 세토스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 콜레스테롤, 디에탄올아민, 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이프로멜로스, 라놀린, 무수물, 라놀린 알콜, 레시틴, 중쇄 트리글리세라이드, 메틸셀룰로스, 광유 및 라놀린 알콜, 1염기성 인산나트륨, 모노에탄올아민, 비이온성 유화 왁스, 올레산, 폴록사머, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 자가 유화 글리세릴 모노스테아레이트, 나트륨 시트레이트 탈수물, 라우릴 황산 나트륨, 소르비탄 에스테르, 스테아르산, 해바라기 오일, 트라가칸스, 트리에탄올아민 및 크산탄 검을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0073] 조직의 마취 방법

[0074] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 투여하여 신체 부위, 기관 또는 조직의 적어도 일부를 마취하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물을 표적 신체 부위, 기관 또는 조직에 국부 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물을 표적 신체 부위, 기관 또는 조직에 문지르거나, 분사하거나, 바른다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물 및/또는 표적 조직을 투여 전 냉각한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물 및/또는 표적 조직을 투여 전 가열한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물을 분무화 또는 주사로 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물을 이온이동 또는 (통상적으로 20,000회 사이클/초 초과의) 초음파를 통해 투여한다.

[0075] 임의의 전달 장치를 사용하여 약학 조성물을 신체 부위, 기관 또는 조직에 적용할 수 있다. 적합한 전달 장치의 예로는 눌러 짜는 병(squeeze bottle), 주사기, 공압 디바이스, 펌프 분사기, 양압 분무기 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 사용되는 디바이스는 본 발명의 약학 조성물로 사전 충전된다.

[0076] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 피험체의 비강에 선택적으로 전달하는 것을 포함하는 피험체 환자의 상악 치열궁(및 치열궁 밖에 있는 통증 섬유)의 적어도 일부를 마취하는 방법으로서, 약학 조성물의 적어도 일부가 접형구개 신경절 및, 그 결과, 상악 신경(및/또는 상악 신경과 소통하는 구조) 부근에서 비강 후방에 위치한 비 조직에 의해 흡수되어, 피험체의 상악 치열궁(및 상악궁 밖에 있지만 그 주위에 있는 통증 섬유)의 적어도 일부를 마취하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 상악 치열궁은 눈, 코 표면, 빰 또는 입술의 안면 마비를 발생시킴이 없이 마취된다. 몇몇 실시양태에서, 상악골 주변 조직(예를 들면, 점막 조직, 예컨대 잇몸)이 또한 마취된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 분무화 또는 분사에 의해 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 부비동, 예컨대 상악동에 전달된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 상치 신경총, 중상 신경 연장부, 후상치조 신경, 안면 및 볼 신경의 유해수용기, 및/또는 접형구개(익구개) 신경절로 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 또한 삼차 신경절의 일부로 전달된다. 다른 실시양태에서, 전달된 분사물은 스트림 또는 플룸이다.

[0077] 상악 치열궁을 마취하기 위해, 약학 조성물이 상악 신경 및 익구개 신경절 부위에 흡수되도록 약학 조성물은 비강의 아주 후방의 상부 끝에 위치한 조직에 투여되어야 한다. 본원에 사용되는 상악 신경은 전상, 중상 및 후상치조 신경이 모이는 비강 부위를 의미한다. 이 신경은 상악 치아군 및 주변 상악뼈의 신경에 의해 생성되는 통증, 온도 및 압력 신호의 전송의 초기 전송을 담당한다. 신호가 삼차 신경의 상악 신경 및 주간부를 통해 통과한 후, 이 신호는 처리 및 인지를 위해 뇌로 전송된다.

[0078] 임의의 전달 장치를 본 발명의 방법에서 사용할 수 있다. 비강 투여에 적합한 전달 장치의 예로는 눌러 짜는 병, 주사기, 공압 디바이스, 펌프 분사기, 양압 분무기 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 사용되는 디바이스는 본 발명의 약학 조성물로 사전 충전된다. 또 다른 실시양태에서, 사용되는 디바이스는 BD Accuspray™ 디바이스이다.

[0079] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 각 비공으로 약학 조성물을 1~5회 분사하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 피험체의 각 비공으로 약학 조성물을 3회 분사하는 것을 포함한다.

[0080] 임의의 특정한 이론에 구속되고자 함이 없이, 각 분사가 마취 효과의 개시에서 독특한 역할을 할 수 있는 것으로 생각된다. 예를 들면, 약학 조성물이 3회 분사로 전달되는 실시양태에서, 제1 분사물이 전달된 약학 조성물을 파괴할 수 있는 비강 효소 경로(예를 들면, 에스테라제, 사이토크롬 P450, 알데하이드 탈수소효소)를 중화하기 시작할 것으로 생각된다. 또한 제1 분사물이 코 섬모를 마비시키기 시작할 것으로 생각된다(그렇지 않으면, 예를 들면 인두에 조성물이 제거될 수 있다). 추가로 제2 분사물 및 제3 분사물에서 전달되는 조성물이 마취 효과를 발생시킬 것으로 생각된다.

[0081] 몇몇 실시양태에서, 각 분사물을 서로 약 1~10 분 내에 투여한다. 예를 들면, 1호 분사물을 투여하고, 이어 약 1~10 분 간격 후, 2호 분사물을 투여하고, 이어 약 1~10 분 간격 후, 3호 분사물을 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 1~6 분이다. 몇몇 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 2~6 분이다. 다른 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 3~5 분이다. 또 다른 실시양태에서, 분사 간의 간격은 약 4 분이다.

[0082] 본 발명의 약학 조성물은 상악동 및 상치 신경총, 및 중상 치조 신경 연장부 및 접형구개 신경절로 전달된다. 추가로, 본 발명의 약학 조성물은 상악 신경 및 익구개 신경절의 가지의 적어도 일부를 마취한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 또한 삼차 신경절의 일부(예를 들면, 삼차 신경절의 V2-V3)로 전달된다. 마취 정도에 따라, 상악궁의 주변 조직의 일부 또는 전부를 마취할 수 있다.

[0083] 피험체의 코에 약학 조성물을 분사하는 것을 포함하는 방법의 실시양태에서, 분사 각도가 상기 기재된 비강의 관련 부분에 상기 제제를 표적화하는 것을 돕는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 약학 조성물이 3회 분사로 전달되는 경우, 다음의 절차를 이용할 수 있다: 제1 분사의 경우, 피험체가 앞을 바라보면서 분사 장치의 끝을 35 내지 45° 각도로 위치시킬 수 있다. 제2 분사의 경우, 피험체가 앞을 바라보면서 분사 장치의 끝을 수평면으로부터 약 -10 내지 +5° 각도로 위치시킬 수 있다. 제3 분사를 제1 분사와 동일한 방식으로 전달할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제1 분사 및 제3 분사에 대해 수평면으로부터 약 42° 각도로 위치시킬 수 있고, 제2 분사에 대해 약 0° 각도로 위치시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 분사 장치의 끝을 분사 동안 코 대략 0~2 ㎜ 내부에

위치시킨다.

[0084] 몇몇 실시양태에서, 특정 치아의 표적화가 바람직하다. 따라서, 상기 기재된 것 이외에 분사 장치의 위치에서의 추가의 개량이 이용될 수 있다. 하기 기술에 의해 구속되고자 함이 없이, 다음의 투여 방식이 또한 이용될 수 있는 것으로 생각된다. 전치(즉, 6~11번 치아)를 표적으로 하기 위해, 분사 장치를 정중시상면에 대해 약 0 내지 15° 기울인다. 쌍두치(즉, 4번, 5번, 12번 및 13번 치아)를 표적으로 하기 위해, 분사 장치를 정중시상면으로부터 약 5° 내지 정중시상면에 대해 약 5° 기울인다. 구치(즉, 대구치 또는 1~3번 및 14~16번 치아)를 표적으로 하기 위해, 분사 장치를 정중시상면으로부터 약 0 내지 10° 기울인다. 다른 실시양태에서, 분사 장치를 전치에 대해 정중시상면으로부터 약 5 내지 10°, 쌍두치에 대해 정중시상면에 거의 평행으로, 구치부에 대해 정중시상면으로부터 약 5° 기울인다.

[0085] 치아 표적화는 비공 내에 분사 장치가 위치하는 깊이를 변경함으로써 추가로 개량할 수 있다. 예를 들면, 분사할 때, 분사 장치는 전치를 표적으로 하기 위해 비공 2~3 ㎜ 내, 쌍두치를 표적으로 하기 위해 비공 약 5 ㎜ 내 및 구치를 표적으로 하기 위해 약 7~9 ㎜ 내 위치시킬 수 있다.

[0086] 몇몇 실시양태에서, 테트라카인의 공지된(예를 들면, 계량된) 양이 피험체의 비강에 전달된다. 다른 실시양태에서, 테트라카인의 공지된(예를 들면, 계량된) 양이 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달된다. 통상적으로, 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달되는 테트라카인의 양은 약 12~50 ㎎이다. 몇몇 실시양태에서, 약 15~24 ㎎의 테트라카인이 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 약 15~20 ㎎의 테트라카인이 피험체의 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2.0~5.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2.25~4.75% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2.5~4.0% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약 2.5~3.5% (w/v)의 테트라카인을 포함하는 조성물이 사용된다. 특정한 실시양태에서, 상기 조성물은 약 3% (w/v)의 테트라카인을 포함한다. 본 발명자들은 2%의 테트라카인을 포함하는 조성물이 가능하게는 테트라카인의 불충분한 양으로 인해 치수 마취를 발생시키지 않는다는 것을 관찰하였다. 본 발명자들은 또한 4% 이상의 테트라카인을 포함하는 조성물이 치수 마취를 유도하는 데 효과적이지 않다는 것을 관찰하였다.

[0087] 몇몇 실시양태에서, 부비동 및/또는 비강 후방으로 전달되는 약학 조성물의 입자 크기는 약 5~50 마이크론이다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물의 입자 크기는 약 10~20 마이크론이다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 50% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 65% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 85% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 90% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다. 추가의 실시양태에서, 약학 조성물은 입자의 95% 이상이 적어도 약 10 마이크론 이상인 방식으로 전달된다.

[0088] 본 발명의 상기 실시양태 및 다른 실시양태를 다음의 비제한적인 실시예에 추가로 예시할 수 있다.

[0089] [실시예]

[0090] **실시예 1: 테트라카인 HCl 용액의 효과적이고 안전한 용량의 확인**

[0091] 이 연구의 목적은 상악 치아군의 마취를 얻기 위해 비강 투여되는 테트라카인 하이드로클로라이드 용액의 효과적이고 안전한 용량을 확인하는 것이다. 건강한 인간 지원자에게 BD Accuspray™ 디바이스를 사용하여 비강 분사로서 전달되는 테트라카인 HCl의 용량을 투여하였다. 국소 마취제의 투여는 전체 용량, 농도 및 용적에 의해 변하고, 이것은 단일 비공에서 단일 용량, 동일한 비공에서 분할 용량 및 비공 둘 다에서 분할 용량을 포함하였다. 분사의 방향과 관련하여 여러 기술을 또한 조사하였다.

[0092] 전기 펄프 시험(EPT)을 통해 통증 수준을 모니터링하여 80명의 피험체에서의 테트라카인 하이드로클로라이드의 효율을 측정하였다. 시험하고자 하는 치아를 통해 전류를 통과시켜 EPT 시험을 수행하였고, 여기서 가장 낮은 수준의 전류는 "0"이고, 가장 높은 수준의 전류는 "80"이었다. 피험체를 증가하는 전류량에 노출시켰다(0에서 시작하여 80까지 오른다). 피험체가 어떠한 통증이라도 느끼는 경우, 시험을 중단하고 EPT 판독을 기록하였다. 투여시 피험체에서 80의 판독까지 어떠한 치아 통증도 보고되지 않는 경우, 치아를 마취하는 데 조성물이 효과적인 것으로 생각된다.

[0093] 피험체에게 4 내지 16 ㎎의 테트라카인 용량을 투여하였다. 테트라카인 HCl의 비강 투여는 사용되는 피험체 중

누구에게서도 80의 EPT 점수로 표시되는 것처럼 상악궁 마취를 발생시키지 않았다.

[0094] **실시예 2: 상악치를 마취하기 위한 테트라카인 하이드로클로라이드와 옥시메타졸린 하이드로클로라이드와의 용량 범위 연구**

[0095] 이 연구의 목적은 상악치의 마취를 위해 비강 분사로 투여될 때 테트라카인 하이드로클로라이드와 옥시메타졸린 HCl과의 효과적이고 안전한 용량을 확인하는 것이다. BD Accuspray™ 디바이스를 사용하여 인간 환자에게 2의 제제를 투여하였고, 1 제제는 3% 테트라카인 및 0.05% 옥시메타졸린을 갖고; 다른 제제는 4% 테트라카인 및 0.05% 옥시메타졸린을 가졌다.

[0096] 모든 경우에, 피험체가 앞을 바라보면서 분사 장치의 끝이 비공 0~2 cm 내에 위치하도록 수평면으로부터 대략 0° 의 분사 장치 각도로 제제의 초기 분사물을 투여하였다. 1 이상의 분사를 필요로 하는 용량을 위해, 분사 각도가 대략 42° 로 변한다는 것을 제외하고는 상기 기재된 정확한 절차를 따랐다. 전기 펄프 시험(EPT)을 통해 통증 수준을 모니터링하여 제제의 효율을 측정하였다.

[0097] 테트라카인 HCl:옥시메타졸린 HCl의 (a) 12:0.2; (b) 16:0.2; 및 (c) 18:0.3 ㎎의 테트라카인 HCl:옥시메타졸린의 양의 변경으로 이루어지는 3의 용량 요법을 평가하였다. 시험된 치아 중, (a) 군에서 60%, (b) 군에서 22%, 및 (c) 군에서 73%가 (최대 EPT 자극, 즉 펄프 테스터 상에 80의 판독에서 치아에서의 감각이 없이 1 이상의 시험을 갖는 것으로 정의되는) 치수 마취를 얻었다. 추가로, (c) 군에서 피험체의 60%가 (약물 투여 후 30분 내 개시되고 시험된 3개 중 2개의 치아에서 시험 처음에 20 분 이상 동안 유지되는 치수 마취를 갖는 것으로 정의되는) 깊은 마취를 나타냈다.

[0098] **실시예 3: 표 1 제제의 팩키징**

[0099] 테트라카인 HCl + 옥시메타졸린 HCl 비강 분사물의 뱃치를 0.1 ㎖ 충전으로 0.5 ㎖ BD Accuspray™ 주사기 시스템으로 팩키징하였다. 팩키징된 주사기에서 미생물 제한 시험(MLT: Microbial Limits Testing) 및 화학 시험을 수행하였다. 제제가 광 및 공기/산소 민감성이므로, 광 및 산소와의 접촉을 최소화하였다. 공정, 홀딩 및 충전 동안 벌크 표면을 블랭킷하기 위해 질소를 사용하였다.

[0100] **실시예 4: BD Aeeuspray™에 의해 전달되는 표 1 제제의 입자 크기의 평가**

[0101] BD Accuspray™ 디바이스에 의해 분배되는 표 1 제제의 평균 액적 크기를 평가하였다. 디바이스 끝으로부터 3 cm 및 6 cm 거리에서 액적 크기를 평가하였다. 이 실험으로부터 얻은 데이터를 하기 표 2에 요약하였다. 데이터로 입증된 바대로, 대체로 분배된 액적 중 1% 미만이 직경이 10 마이크론 미만이었다.

[0102] [표 2] 입자 크기 시험의 결과

디바이스 끝으로부터의 거리	직경이 10 ㎛ 미만인 입자의 평균 %
3 cm	0.97%
6 cm	0.85%

* 10회 실행의 평균

[0103]

[0104] **실시예 5: 건강한 피험체에서 상악치를 마취하기 위한 표 1 제제의 평가**

[0105] (a) 치아 시술의 성능에 충분한 상악치의 마취를 제공하고, 연조직 마취를 제공하는지; 그리고 (b) BD Accuspray™ 디바이스에서 등장 식염수의 모의 비강 분사, 2% 리도카인 하이드로클로라이드 치과용 국소 마취 침윤 주사의 활성 대조군 주사 및 모의 주사와 비교하여 안전하고 내약성을 나타내는지 결정하기 위해 표 1 제제를 평가하였다.

[0106] 시험 피험체

[0107] 전체 45명의 인간 피험체(30명은 표 1 제제를 투여받았고, 15명은 리도카인을 투여받음)가 능동 연구에 등록하였다. 모든 피험체는 60 분을 초과하는 것으로 예상되지 않는 치료 시간으로, 상악 제2 대구치 또는 제3 대구치 이외에, 단일 상악치에서 기능 수복 시술을 필요로 하였다.

[0108] 절차

[0109] 표 3에 시술 스케줄을 제시하였다.

[0110] [표 3] 시술 스케줄

0 분	비강 분사의 제1 용량 투여 및 주사(또는 모의 투여) 수행 후 물을 마심
4 분	비강 분사의 제2 용량 투여 후 물을 마심
8 분	비강 분사의 제3 용량 투여 후 물을 마심
15 분	치과 시술 시작
20 분*	연조직 평가, VAS
30 분	연조직 평가
40 분	연조직 평가
50 분	연조직 평가
60 분**	Global VAS, 연조직 평가
1 시간 20 분	연조직 평가
1 시간 40 분	연조직 평가
2 시간	연조직 평가

* 15분에 치과 시술을 진행하기에 피험체가 충분히 마취되지 않은 경우, 20분에 시작하고, 그 직후에 활력 징후 및 VAS를 수행한다.

** 시점과 상관없이 치과 시술 종료시 VAS를 수행한다.

[0111] 약어: VAS = 시각 통증 척도

[0112] 절차의 개관

[0113] 피험체를 치료군 및 치료 순서에 무작위로 배정하였다. 활성 약물 투여의 순서(비강 대 주사) 또한 무작위이었다. 투약 전 및 투약 후 20 분, 30 분, 40 분, 60 분, 80 분, 100 분 및 120 분 후 연조직 마취를 평가하였다. 0 분에, (a) 리도카인과 에피네프린과의 단일 구강내 주사 및 등장 식염수의 모의 비강 분사를 제공하거나; 또는 (b) (무작위 군에 따라) 모의 주사 및 표 1 제제의 분사를 투여하였다. 비강 분사의 추가 용량을 4 분 및 8 분에 투여하였다. 피험체는 각각 활성 또는 위약 비강 분사 투약 후 대략 2 oz의 물을 마셨다. 투약 시작 15 및 20 분 후 헤프트-파커(Heft-Parker) 시각 통증 척도(VAS)를 투여하였다. 치과 치료를 마지막 투약을 제공한 후 4 분에 시작하였다. 환자가 통증을 보고하는 경우, 20 분 표시 및 추가의 VAS 시험이 제공될 때까지 치과 치료를 개시하지 않았다. 투약 전, 투약 시작 15 분 후 및 투약 시작 20 분, 30 분, 40 분, 50 분, 60 분 및 120 분 후 활력 징후(심박수, 혈압, 맥박 산소계측) 취했다. 치료 종료시 종합적 효율성 평가문항을 만들었다.

[0114] 시험 제품(들), 용량 및 투여 방식

[0115] 백스톱을 갖는 BD Accuspray® 단일 용량 비강 분사 장치(BD Medical-Pharmaceutical Systems, Franklin Lake, New Jersey)에서 표 1 제제를 전달하였다. 각 주사기에 함유된 용액 농도 및 용적에 의해 용량 전달을 조절하였다. 모든 단위를 충전하여 0.1 ㎖ 전달하였다. 각 비강 분사 용량 간에 4 분 간격으로 표 1 제제의 전체 6의 분사(각 비공에서 3)를 투여하였다. 전체 투약 기간은 8 분이 걸렸다. 표 1 제제의 전체 용량은 18 ㎎의 테트라카인 및 0.3 ㎎의 옥시메타졸린이었다.

[0116] 모의 비강 분사는 등장 식염수 용액으로 이루어졌다.

[0117] 활성 대조군 주사는 2% 리도카인 HCl 및 에피네프린(1:100,000) USP(LolliCaine single-use applicator, Centrix)로 이루어졌다. 치료하고자 하는 치아의 뿌리끝에 근접하게 점막내 삽입된 30게이지 1회용 주사침으로 주사를 수행하였다. 1:100,000 에피네프린 주사에 의한 2% 리도카인 하이드로클로라이드의 용량은 전치 또는 소구치 치료에 대해 30 초 동안 전달되는 ½ 카트리지(0.9 ㎖) 및 제1 대구치 치료에 대해 60 초 동안 전달되는 1 카트리지(1.8 ㎖)로 구성된다.

[0118] 모의 주사는 치과 주사기 및 리도카인과 에피네프린 카트리지로 이루어졌지만 30게이지 1회용 주사침 끝에 뚜껑이 있었다. 전치 및 소구치에 대해 30 초 동안 및 대구치에 대해 60 초 동안 주사에 대한 적절한 위치에서 점막에 대해 주사침 뚜껑을 유지시켰다. 용액을 주사하지 않았다.

[0119] 모든 피험체에서 소량의 20% 벤조카인 겔을 사용하여 활성 또는 모의 바늘침 삽입 1 분 전 국부 마취를 제공하였다.

[0120] 구제 치료는 1:100,000 에피네프린 주사(Septocaine, Septodont)에 의한 4% 아티카인 하이드로클로라이드로 이루어졌다.

[0121] 투약 알고리즘은 다음으로 이루어진다:

[0122] · 모의 또는 활성 주사 투약 1 분 전 국부 벤조카인 겔의 투여,

[0123] · 주사의 투여 용량 또는 비강 분사의 초기 용량(T=0 분),

[0124] · 초기 용량이 비강 분사인 경우, 4 분에, 비강 분사의 제2 용량의 투여,

[0125] · 초기 용량이 비강 분사인 경우, 8 분에, 비강 분사의 제3 용량의 투여,

[0126] · 15 분에, 치과 치료로 진행

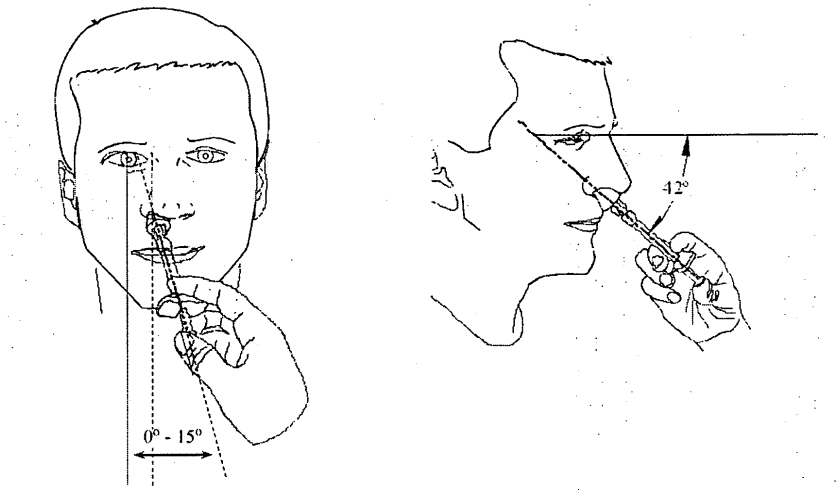
[0127] 피험체는 비강 분사의 각 용량 1 분 후(즉, 대략 2분 및 5 분에 및 10 분에) 대략 2 oz의 물을 마셨다. 피험체가 치과 치료 개시시 통증을 보고할 때, 치과의사는 치료를 중단하고 5 분(투약 시작 후 전체 20 분) 대기하였다. 치과 치료의 재개시 계속해서 통증을 보고한 피험체를 "치료 실패"로 간주하고 구제 치료를 제공하였다.

[0128] 치료의 투여

[0129] 각각의 분사의 대해, 피험체는 그들이 아래턱이 약간 아래로 향하도록 앉혔다. 각각의 분사 동안, 피험체는 그들의 호흡을 유지하도록 지시받았다. 각각의 분사 후, 피험체는 약간 훌쩍거렸다.

[0130] 제1 분사의 경우, 피험체가 앞을 바라보면서 분사 장치의 끝을 수평면으로부터 0° 각도로 대략 코 0~2 cm 내부에 위치시켰다. 제2 및 제3 분사의 경우, 피험체가 다시 앞을 바라보면서 분사 장치의 끝을 수평면으로부터 42° 각도로 대략 코 0~2 cm 내부에 위치시켰다.

[0131] **분사 2 및 분사 3에 대한 분사 각도**



[0132]

[0133] 효율 평가

[0134] 연조직 마취를 평가하기 위해, 치과 전문의는 감압성 기계적 프로브(즉, Rotadent®)를 사용하고 연조직 마취에 협측 전정에서 가장 깊은 지점에서의 상악 제1 소구치에서의 위치에서 치아의 뿌리끝에 원위; 순측 전정에서 가장 깊은 지점에서의 상악 측절치에 혀끝; 절치 유두; 및 (대구개 구멍 부근) 상악 제2 소구치에 중간인 치조돌기 및 경구개의 합류점에서의 부위를 시험하였다. 시험된 각 부위의 경우, 피험체에게 그들이 통증을 느끼는지를 질문하였다. 구제 약물에 대한 필요성 없이 치과 시술을 수행하는 능력에 의해 제제의 효율을 결정한다.

[0135] 결과

[0136] 표 1 제제를 투여받고 연구를 성공적으로 마친 25명의 환자 중에서, 22명이 약 88%의 성공률로 구제 치료에 대한 필요성 없이 시술/시험을 완전히 마쳤다. 주사된 리도카인을 투여받고 연구를 성공적으로 마친 15명의 환자 중에서, 14명이 약 93%의 성공률로 구제 치료에 대한 필요성 없이 시술/시험을 완전히 마쳤다. 따라서, 시험된 치아를 마취하는 그들의 능력의 능력과 관련하여 비강 표 1 제제와 국소 주사된 리도카인 제제인 대조군 간에 통계적 차이가 없었다. 따라서, 표 1 제제는 통증 있는 주사 시술에 대한 필요성 없이 치아를 마취하기 위한 효과적인 수단을 제공한다.

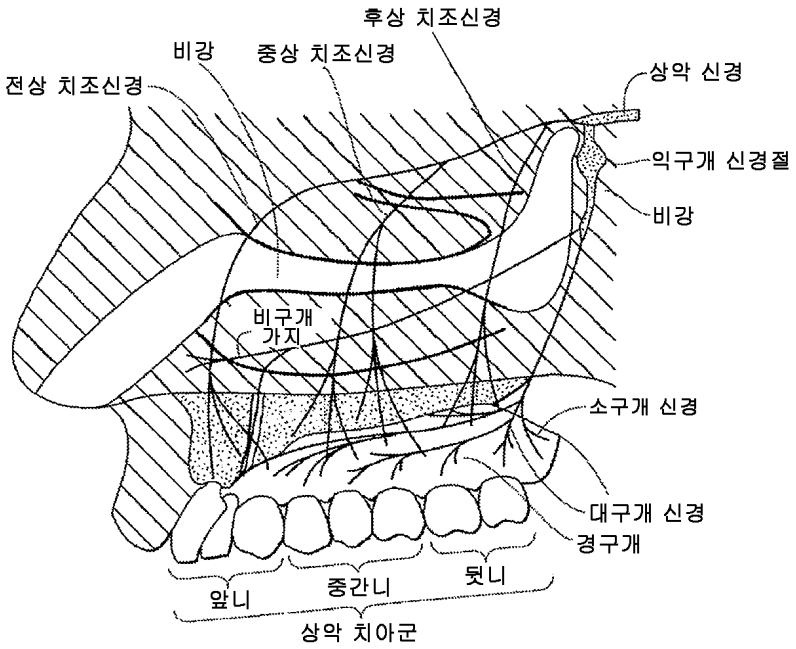
[0137] **실시예 6: 표 1 제제 분사물의 비강 투여 간의 시간의 효과의 평가**

[0138] 분사 간의 간격 시간의 효과를 평가하였다. 특히, 약 1 분, 2 분, 3 분, 4 분 및 4 분 초과의 간격 시간을 평가

하였다. 약 4 분의 간격 시간과 비교할 때, 분사 투여 간의 더 짧은 간격 시간(즉, 분사 간의 약 1 분, 2 분 또는 3 분의 간격 시간)은 더 빠른 마취 효과의 개시를 발생시키지만, 마취 효과의 더 짧은 지속을 발생시키는 것으로 관찰되었다. 분사 투여 간의 4 분을 넘는 대기는 마취 개시 시간에 영향을 미치지 않지만, 더 짧은 마취 효과의 지속을 발생시키는 것으로 또한 관찰되었다.

도면

도면1



도면2

바늘침이 없는 치과 작업
바늘침 대신에 비강 분사로 전달하여, 비강 분사는 치과 시술에서 윗니를 마취시킨다.
오래된: 방식
마취 주사
바늘침을 적절한 위치에 삽입하고 마취제를 신경 경로를 통해 직접 주사한다. 이 방법은 다음과 같은 합병증을 내지 중증 범위의 합병증을 가질 수 있다:
■ 너무 많은 마취제를 너무 빨리 전달하는 혈관으로의 주사
■ 부족한 기술에 의한 기포의 주사
■ 심리적 외상으로부터의 쇼크
■ 혈로의 박테리아 감염
뇌로 감
새로운: 방식
비강 분사
마취제를 코를 통해 분사하여, 비강을 거쳐 윗니로 가는 신경에 영향을 미친다. 이것은 통증 신호가 뇌로 다시 가는 차단을 한다
뇌로 감
적응증
비강 분사를 뒤 대구치를 제외하고 상악궁의 모든 치아에 대한 시술에 이용할 수 있다
수행할 수 있는 시술로는 다음의 시술을 들 수 있다:
■ 충전 ■ 근관 ■ 치관 ■ 잇몸 시술 ■ 브릿지