



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102421416 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201080020599. 5

A61P 23/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 02

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/166, 680 2009. 04. 03 US

US 6413499 B1, 2002. 07. 02,

US 5585398 A, 1996. 12. 17,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 11. 11

审查员 孙镜沂

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/001002 2010. 04. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/114622 EN 2010. 10. 07

(73) 专利权人 圣雷纳图斯有限责任公司

地址 美国科罗拉多

(72) 发明人 M·D·科拉尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 31/245 (2006. 01)

A61K 31/4174 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书14页 附图3页

(54) 发明名称

包含丁卡因和血管收缩剂的用于鼻内给药的
牙麻醉剂

(57) 摘要

本发明涉及基于丁卡因的麻醉制剂及其使用方法。本发明另外涉及局部用丁卡因制剂和局部地麻醉身体组织的方法。本发明也涉及基于丁卡因的牙麻醉制剂和使用这些制剂麻醉上颌牙弓的方法。

1. 药物组合物,其包含:
 - a) 3%(w/v) 的盐酸丁卡因或其药学上可接受的盐;
 - b) 0.05%(w/v) 盐酸羟甲唑啉;和
 - c) 药学上可接受的载体。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于鼻内给药。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含防腐剂。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述防腐剂选自:糖醇、乙醇、苯甲醇、异丙醇、甲酚、氯甲酚和苯酚。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中所述防腐剂是苯甲醇。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述组合物包含0.5-2.0%(w/v) 苯甲醇。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述组合物包含0.9%(w/v) 苯甲醇。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含粘度增强剂。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述粘度增强剂选自:甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和智能水凝胶。
10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述粘度增强剂是羟乙基纤维素。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含0.01-1.0%(w/v) 羟乙基纤维素。
12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述组合物包含0.05%(w/v) 羟乙基纤维素。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的载体是水、糖醇或醇。
14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的载体是水。
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物具有4.0-6.5的pH。
16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述组合物具有5.5-6.5的pH。
17. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含防腐剂和粘度增强剂。
18. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含:

成分	制剂 (%w/v)
盐酸丁卡因,美国药典	3.00
盐酸羟甲唑啉,美国药典	0.05
无水柠檬酸,美国药典	1.00
氢氧化钠, NF	适量

苯甲醇, NF	0.90
盐酸, NF	适量
羟乙基纤维素, NF, 5000 厘泊	0.05
纯化水,美国药典	适量至 100%

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的药物组合物在制备用于麻醉受试者的上颌牙弓的至少一部分的药物的用途,其中所述药物选择性地递送进受试者的鼻窦或鼻腔后部,

且其中所述药物的至少一部分被位于鼻腔后部的、在上颌窦附近的鼻组织吸收。

20. 根据权利要求 19 所述的用途,其中所述药物的至少一部分被位于鼻腔后部的、在前牙丛、中上神经的外延、后上牙槽神经、面和颊神经的疼痛感受器或翼突腭神经节附近的鼻组织吸收。

21. 根据权利要求 20 所述的用途,其中所述药物通过雾化或喷雾来递送。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中所述递送的喷雾剂是物流或缕流。

23. 根据权利要求 22 所述的用途,其中所述向鼻窦或鼻腔后部中的选择性递送包括:向所述受试者的每个鼻孔中喷雾所述药物 1-5 次。

24. 根据权利要求 23 所述的用途,其中所述向鼻窦或鼻腔后部中的选择性递送包括:向所述受试者的每个鼻孔中喷雾所述药物 3 次。

25. 根据权利要求 24 所述的用途,其中向所述受试者的每个鼻孔中的 3 次喷雾中的每一次被 4 分钟的间隔隔开。

26. 根据权利要求 19-25 中任一项所述的用途,其中将 12-50mg 丁卡因递送进所述受试者的鼻窦或鼻腔后部。

27. 根据权利要求 26 所述的用途,其中将 15-24mg 盐酸丁卡因递送进所述受试者的鼻窦或鼻腔后部。

28. 根据权利要求 19-27 中任一项所述的用途,其中所述递送给鼻窦或鼻腔后部的药物的粒度是 5-50 微米。

29. 根据权利要求 28 所述的用途,其中所述药物的粒度是 10-20 微米。

30. 根据权利要求 19-29 中任一项所述的用途,其中所述药物的粒度是 10 微米或更大。

31. 根据权利要求 30 所述的用途,其中至少 85% 的所述药物颗粒是 10 微米或更大。

32. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物在制备用于麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分的药物中的用途,其中所述药物递送至身体部分、器官或组织的至少一部分。

33. 根据权利要求 32 所述的用途,其中所述组织是上皮组织。

34. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述组织是粘膜组织。

35. 用于递送药物组合物的装置,其中所述装置包含根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物。

36. 根据权利要求 35 所述的装置,其中所述装置用于鼻内递送根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物。

37. 根据权利要求 36 所述的装置,其中所述装置能够递送所述药物组合物给位于鼻腔后部的、在翼突腭神经节和上颌神经附近的鼻组织。

38. 根据权利要求 37 所述的装置,其中所述装置预填充了根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物。

39. 根据权利要求 35-38 中任一项所述的装置,其中所述装置是喷雾装置。

包含丁卡因和血管收缩剂的用于鼻内给药的牙麻醉剂

技术领域

[0001] 本发明涉及基于丁卡因的麻醉制剂及其使用方法。本发明另外涉及局部用丁卡因制剂和局部地 (topically) 麻醉身体组织的方法。本发明也涉及基于丁卡因的牙麻醉制剂和使用这些制剂麻醉上颌牙弓的方法。

背景技术

[0002] 最常见的麻醉上颌牙的方法是使用渗入注射。例如,患者可以接受针穿刺,并在要治疗的牙(或多个牙)的颊面上,在根顶点附近处注射局部麻醉剂溶液。上颌腭注射牙局部麻醉剂,可以用于牙齿的局部阻滞麻醉。患者还可以接受局部麻醉的上颌腭注射,以便实现局部神经阻滞。

[0003] 牙科治疗焦虑(包括针或短的不适和恐怖症)是定期牙科护理的长期障碍。在由美国牙科协会(American Dental Association)进行的一项调查中,27%的受调查人员指示“怕疼”是回避牙科就诊的一个原因。认为局部麻醉剂的针注射是儿童和成年人的牙科学中最能引起焦虑的操作。不仅局部麻醉剂的注射会产生畏惧、疼痛和血压升高,而且增加的注射应激可以导致昏厥、换气过度、惊厥、休克、高血压、心脏停搏、呼吸崩溃、对防腐剂的急性变态反应、支气管痉挛、咽峡炎和器官系统毒性(在医学上缺乏免疫力的患者中)。此外,向靶神经中的局部注射有时可以导致永久性麻木,这是针损伤和/或切割神经的结果。在罕见的情况下,严重过剂量的注射用麻醉剂,或麻醉剂的意外的、快速的血管内注射,甚至可以导致死亡。注射的动作是侵入性的(概念地、心理学地和身体上地),且是世界范围内人们回避定期牙科护理、仅在紧急情况下才就诊牙医的主要原因。事实上,有些研究表明,由于疼痛,在美国有数百万人害怕牙科治疗。由于没有定期牙科护理,龋齿、牙周病和口癌可能未被发现,且可以导致感染和严重的、全身性健康问题。

[0004] 另外,经由针刺而暴露于血液传播的病原体的风险,是牙科学的一个公认的职业危害。从1991年以来,职业安全和卫生署(Occupational Safety and Health Administration,“OSHA”)已经执行了血液传播病原体规范(Bloodborne Pathogens Standard),其要求雇主鉴别、评价和执行更安全的医疗装置,以消除雇员向血液传播的病原体的暴露,或使之最小化。该标准在2001年进行了修改,这时国会通过了针刺安全性和预防法案(Needlestick Safety and Prevention Act)。该法案更详细地阐述了雇主在血液传播病原体规范下的义务,并具体地指出,“更安全的医疗装置”包括无针系统。因而,存在开发的这样的麻醉药的进一步激励:其可以在不使用针的情况下递送,且符合美国联邦要求的工程化的工作实践控制。

[0005] 在二十世纪四十年代,首次介绍了利多卡因,它是现在最广泛地使用的局部牙科麻醉剂。尽管存在许多开发无针麻醉剂的尝试,现在可商业得到的唯一在世界范围内使用的非注射型表面下局部麻醉剂是 **Oraqix®**凝胶。尽管在刮治或牙根平滑术操作中,**Oraqix®**可以用在牙周袋中,它不会为诸如填充牙冠和牙髓腔等操作提供足够的麻醉。此外,尽管已经在牙科学的舒适方面取得了许多进展,诸如行为矫正疗法、在注射部位周围局

部麻醉、氧化亚氮、催眠和 TENS 单元,这些进展都没有消除对针注射的需要。

[0006] 还已经公开了麻醉药的鼻给药,例如,在美国专利 6,413,499 中。

[0007] 因而,仍然需要替代性的且有效的麻醉药。具体地,仍然需要替代性的且有效的麻醉药和将这样的麻醉药施用给患者的装置,以便麻醉患者的牙齿,而不造成患者的额外的口腔软组织麻木、不适或恐怖。

发明内容

[0008] 本发明提供了基于丁卡因的麻醉剂及其使用方法。

[0009] 在一个方面,本发明提供了基于丁卡因的麻醉制剂,其可以用于麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分。

[0010] 在有些实施方案中,本发明提供了经鼻的基于丁卡因的牙科麻醉剂,其可以用于麻醉上颌牙弓。本发明是基于,将麻醉剂递送给鼻腔和/或鼻旁窦的特定区域,诸如上颌窦。本发明还基于将麻醉剂递送给前牙丛、中上神经的外延、后上牙槽神经、面和颊神经的疼痛感受器和/或蝶腭骨(翼突腭)神经节。

[0011] 上颌牙的神经类似于树的分支,其从鼻腔向下延伸进牙齿中。将本发明的药物组合物施用进鼻腔后部,影响神经通路的基底或“树干”。这会麻醉传递来自所有上颌牙(除了每侧的2个智牙和第二磨牙以外)的神经冲动的分支以及面软组织的 A δ 和 C 疼痛纤维。在某些情况下,第二磨牙实际上被麻醉。

[0012] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含:a) 丁卡因或其药学上可接受的盐;b) 血管收缩剂;和 c) 药学上可接受的载体。在其它实施方案中,所述药物组合物包含:a) 丁卡因或其药学上可接受的盐;b) 血管收缩剂;c) 防腐剂;d) 粘度增强剂(viscosity enhancing agent);和 e) 药学上可接受的载体。在有些实施方案中,所述组合物包含约 2.0-5.0% (w/v) 丁卡因。在有些实施方案中,所述组合物包含约 2.25-4.75% (w/v) 丁卡因。在其它实施方案中,所述组合物包含约 2.5-4.0% (w/v) 丁卡因。在其它实施方案中,所述组合物包含约 2.5-3.5% (w/v) 丁卡因。在其它实施方案中,所述组合物包含约 3% (w/v) 丁卡因。在有些实施方案中,所述药物组合物是用于鼻内给药。

[0013] 可以包含在本发明的药物组合物(包括鼻内药物组合物)中的血管收缩剂包括、但不限于:间接的 α_1 -肾上腺素能药;钙通道阻滞剂;哌替啶;咪唑啉药物诸如羟甲唑啉和赛洛唑啉; α_2 -肾上腺素能激动剂诸如胍法辛;咪唑啉(I₁) 配体;直接的 α_2 -肾上腺素能激动剂诸如可乐定;P 物质阻滞剂/还原剂诸如辣椒辣素;I-薄荷脑;icilin;肾上腺素(即,adrenaline);左旋异肾上腺素(即,甲基去甲肾上腺素);和谷氨酸盐(glutamate) 受体抑制剂;或其药学上可接受的盐。在有些实施方案中,所述血管收缩剂是羟甲唑啉或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,所述羟甲唑啉是盐酸羟甲唑啉。

[0014] 在有些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01-1.0% (w/v) 盐酸羟甲唑啉。在其它实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05% (w/v) 羟甲唑啉。

[0015] 在有些实施方案中,所述药物组合物(包括鼻内药物组合物)另外包含防腐剂。在有些实施方案中,所述防腐剂包括、但不限于:糖醇(例如,山梨醇和甘露醇)、乙醇、苯甲醇、异丙醇、甲酚、氯甲酚和苯酚。在有些实施方案中,所述防腐剂是苯甲醇。在有些实施方案中,所述鼻内药物组合物包含约 0.5-2.0% (w/v) 苯甲醇。在其它实施方案中,所述药物

组合物包含约 0.9% (w/v) 苯甲醇。

[0016] 在有些实施方案中,所述药物组合物(包括鼻内药物组合物)另外包含粘度增强剂。在有些实施方案中,所述粘度增强剂包括、但不限于:甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和智能水凝胶(smart hydrogel)。在有些实施方案中,所述粘度增强剂是羟乙基纤维素。在有些实施方案中,所述鼻内药物组合物包含约 0.01-1.0% (w/v) 羟乙基纤维素。在其它实施方案中,所述鼻内药物组合物包含约 0.05% (w/v) 羟乙基纤维素。

[0017] 在有些实施方案中,所述药物组合物被配制成凝胶或液体。在有些实施方案中,所述液体是水、糖醇、醇(例如,乙醇)或与靶组织生物相容的任意其它麻醉剂溶剂。

[0018] 在有些实施方案中,所述药物组合物的 pH 是约 4.0 至约 7.5。在其它实施方案中,所述药物组合物的 pH 是约 4.0 至约 6.5。在另一个实施方案中,所述药物组合物具有约 5.5 至约 6.5 的 pH。在其它实施方案中,所述药物组合物具有约 6.0 至约 6.5 的 pH。

[0019] 在一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:丁卡因、羟甲唑啉和苯甲醇。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含盐酸丁卡因、盐酸羟甲唑啉、无水柠檬酸(用于 pH 控制)、氢氧化钠(用于 pH 调节)、苯甲醇、盐酸(用于 pH 控制)、羟乙基纤维素和纯化水。在一个更具体的实施方案中,本发明的药物组合物包含在下面表 1 中列出的组分和各自的量(在本文中称作“表 1 制剂”)。在另一个实施方案中,所述表 1 制剂是用于鼻内给药。

[0020] 表 1

[0021]

成分	制剂 (% w/v)
盐酸丁卡因,美国药典	3.00
盐酸羟甲唑啉,美国药典	0.05
无水柠檬酸,美国药典	1.00
氢氧化钠,NF	适量
苯甲醇,NF	0.90
盐酸,NF	适量
羟乙基纤维素,NF(5000 厘泊)	0.05
纯化水,美国药典	适量至 100%

[0022] 在另一个方面,本发明提供了通过施用本发明的药物组合物,麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分的方法。在有些实施方案中,局部地施用这样的药物组合物。在有些实施方案中,所述组织是上皮组织。在其它实施方案中,所述组织是粘膜组织。在其它实施方案中,所述粘膜组织是在耳、喉、嘴(例如,龈)、眼、鼻、直肠区域和/或泌尿生殖道(诸如阴道)中存在的组织或膜。

[0023] 在另一个方面,本发明提供了麻醉受试者的患者上颌牙弓(和在牙弓外面的疼痛纤维)的至少一部分的方法,所述方法包括:向受试者的鼻腔中选择性地递送本发明的药物组合物,其中所述药物组合物的至少一部分被位于鼻腔后部的、在蝶腭神经节,和因此上颌神经(和/或与上颌神经连通的(communícate)结构)附近的鼻组织吸收,由此麻醉受试者的上颌牙弓(和在受试者的上颌弓外面、但是在上颌弓周围的疼痛纤维)的至少一部分。在有些实施方案中,将所述药物组合物递送进受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在有些实施方案中,在上颌骨周围的组织也被麻醉。在有些实施方案中,通过雾化、离子电泳、激光、超声(通常在大于 20,000 循环/秒)或喷雾,递送所述药物组合物。在有些实施方案中,在给药之前,冷冻或加热所述药物组合物和/或靶组织。在有些实施方案中,通过喷雾,

递送所述药物组合物。在其它实施方案中,递送的喷雾是物流(stream)或缕流(plume)。

[0024] 在有些实施方案中,所述方法包括:向受试者的每个鼻孔中喷雾本发明的鼻内药物组合物 1-5 次。在其它实施方案中,所述方法包括:向受试者的每个鼻孔中喷雾本发明的鼻内药物组合物 3 次。在有些实施方案中,彼此间隔约 1-10 分钟,施用每次喷雾。例如,可以施用第 1 次喷雾,然后间隔约 1-10 分钟,此后施用第 2 次喷雾,然后间隔约 1-10 分钟,此后施用第 3 次喷雾,以此类推。在有些实施方案中,喷雾之间的间隔是约 1-6 分钟。在有些实施方案中,喷雾之间的间隔是约 2-6 分钟。在其它实施方案中,喷雾之间的间隔是约 3-5 分钟。在其它实施方案中,喷雾之间的间隔是约 4 分钟。

[0025] 在有些实施方案中,所述方法包括:递送已知的(例如,计量的)量的丁卡因到受试者鼻腔中。在有些实施方案中,所述方法包括:递送约 12-50mg 丁卡因到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在其它实施方案中,所述方法包括:递送约 15-24mg 丁卡因到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在另一个实施方案中,所述方法包括:递送约 15-20mg 丁卡因到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。

[0026] 在有些实施方案中,递送给鼻窦后部和/或鼻腔后部的药物组合物的粒度是约 5-50 微米(μm)。在其它实施方案中,所述药物组合物的粒度是约 10-20 微米。在其它实施方案中,以至少 85% 的颗粒是至少约 10 微米或更大的方式,递送所述药物组合物。在其它实施方案中,所述药物组合物的粒度是约 10 微米或更大。

[0027] 在另一个方面,本发明提供了用于鼻内递送本发明的药物组合物的喷雾装置。在有些实施方案中,所述喷雾装置能够递送鼻内药物组合物给位于鼻腔后部的鼻组织。在其它实施方案中,所述喷雾装置能够递送鼻内药物组合物给位于鼻窦中和在鼻腔后部处、在上颌神经和/或与上颌神经连通的结构附近的鼻组织。在其它实施方案中,所述喷雾装置预填充了本发明的鼻内药物组合物。

附图说明

[0028] 图 1 是人的鼻腔、上颌牙列和有关的神的横截面侧视图。腭大神经和腭小神经都从翼突腭(蝶腭骨)神经节处开始。前上牙槽神经、中上牙槽神经和后上牙槽神经从上颌神经处开始。前上牙槽神经的鼻腭分支在牙槽神经和腭神经之间连通。前上牙槽神经的神经末梢位于前牙中。中上牙槽神经的神经末梢位于中牙(即,上颌弓两侧的第一磨牙和上面第一双尖牙和第二双尖牙)中。后上牙槽神经的神经末梢位于后牙(即,上面第一磨牙和第二磨牙和第三磨牙的远端一半)中。这些神经和前神经(它们在上颌神经处交汇)主要负责疼痛脉冲从牙向脑的传递。其神经末梢是在硬腭中的腭大神经(与前神经一起)负责疼痛脉冲从硬腭向脑的传递。类似地,其神经末梢是在软腭中的腭小神经(与前神经一起)负责疼痛脉冲从软腭向脑的传递。

[0029] 图 2 对比了通过针注射递送局部麻醉剂的方法和递送本发明的鼻内药物组合物的方法。

[0030] 发明详述

[0031] 为了充分理解本文所述的发明,阐述了下面的详细描述。

[0032] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所述领域的普通技术人员通常理解的那些相同的含义。尽管与本文所述的那些类似或等效的方法和材料可以

用于实践或测试本发明,下面描述了合适的方法和材料。所述材料、方法和实施例仅仅是例证性的,无意进行限制。本文提及的所有出版物、专利和其它文件都通过引用整体并入。

[0033] 贯穿本说明书,词语“包含”或其变体诸如“包括”或“含有”应当理解为暗示包括所述的整数或整数集合,但是不排除任意其它整数或整数集合。

[0034] 为了进一步定义本发明,本文提供了下面的术语和定义。

[0035] 定义

[0036] 本文使用的“麻醉”表示,为了阻止知觉和 / 或减少疼痛的目的,施用麻醉化合物(例如,丁卡因)。

[0037] 本文使用的“鼻内制剂”表示递送给鼻腔和 / 或鼻窦的制剂。

[0038] 本文使用的“局部麻醉剂”表示递送在要麻醉的神经末梢附近的麻醉剂,其在导入后扩散到组织内。局部麻醉剂能够渗透进组织足够的深度,从而达到靶神经和神经支。局部麻醉剂与“表面麻醉剂”的不同之处是,表面麻醉剂仅提供大约 1-2mm 深度的表面麻醉。表面麻醉剂不会在组织中渗透进足以达到神经支或牙的深度。

[0039] 本文使用的“上颌骨”表示汇合形成上颌的一对人头盖骨中的任一个。上颌骨有时简称为上颌。

[0040] 本文使用的“上颌牙弓”或“上颌弓”表示上颌(上面的)牙在它们的天然位置形成的弯曲结构。

[0041] 本文使用的“粘膜组织”或“粘液组织”表示一类上皮组织。粘膜组织表示覆盖器官表面或衬于腔上的组织层。粘膜组织的非限制性实例包括:在耳、喉、嘴、眼、鼻、直肠区域和 / 或泌尿生殖道(诸如阴道)中的组织。

[0042] 本文使用的“齿髓麻醉”表示,当将电齿髓测试(EPT)刺激(即,在试髓器上达到 65 的读数)施用于牙齿而受试者指示牙齿没有痛觉时的麻醉水平。

[0043] 本文使用的“前神经”表示神经末梢和位于特定参照神经的上游、通常存在于更中央的神经束中的神经。

[0044] 本文使用的“受试者”表示动物,包括哺乳动物(例如,人)。

[0045] 本文使用的“丁卡因”(有时称作“阿美索卡因”)表示 2-(二甲氨基)乙基 4-(丁基氨基)苯甲酸酯)和其任意盐。盐酸丁卡因表示 2-(二甲氨基)乙基 4-(丁基氨基)苯甲酸酯的盐酸盐。

[0046] 药物组合物

[0047] 本发明提供了基于丁卡因的麻醉制剂。这些制剂可用于麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分。在一个方面,本发明提供了药物组合物,其用于通过施用本发明的药物组合物来麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分。在有些实施方案中,将本文所述的药物组合物直接地递送给靶身体部分、器官或组织。

[0048] 在有些实施方案中,所述靶组织是上皮组织。在其它实施方案中,所述靶组织是粘膜组织。在其它实施方案中,所述粘膜组织是存在于耳、喉、嘴(例如,龈)、眼、鼻、直肠区域和 / 或泌尿生殖道(诸如阴道)中的组织或膜。

[0049] 在有些实施方案中,本发明提供了丁卡因的鼻内制剂。这样的制剂可用于麻醉上颌牙弓和在上颌牙弓附近的疼痛纤维。这样的制剂可用作局部麻醉剂。

[0050] 丁卡因的独特之处在于,与几乎所有其它的局部麻醉剂相比,它是稳定的且高度

蛋白结合的。与其它基于酯的麻醉药（诸如可卡因、普鲁卡因、氯普鲁卡因和苯佐卡因）相比，因为它的蛋白-结合性质和更小的分子量，丁卡因能够更好地渗透和粘附蛋白-覆盖的神经细胞的膜，且能够更好地渗透神经，从而诱导麻醉作用（特别当存在于这样的制剂中时：其含有例如血管收缩剂、表面活性剂、乳化剂、溶剂、pH 调节剂和防腐剂中的至少一些）。另外，其它基于酯的局部麻醉剂在小量时是非常有毒的，且还已经证实是不稳定的。基于酰胺的局部麻醉剂（诸如利多卡因、甲哌卡因、布比卡因、依替卡因、丙胺卡因和罗哌卡因）尽管是结合蛋白的，其有效性不如丁卡因（特别当丁卡因是本发明的制剂之一的一部分时）。

[0051] 这样，本发明提供了药物组合物，其适合施用丁卡因或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，所述药物组合物包含：a) 丁卡因或其药学上可接受的盐；b) 血管收缩剂；和 c) 药学上可接受的载体。在其它实施方案中，所述药物组合物包含：a) 丁卡因或其药学上可接受的盐；b) 血管收缩剂；c) 防腐剂；d) 粘度增强剂；和 e) 药学上可接受的载体。在有些实施方案中，所述组合物包含约 2.0-5.0% (w/v) 丁卡因。在有些实施方案中，所述组合物包含约 2.25-4.75% (w/v) 丁卡因。在其它实施方案中，所述组合物包含约 2.5-4.0% (w/v) 丁卡因。在其它实施方案中，所述药物组合物包含约 2.5-3.5% (w/v) 丁卡因。在一个具体实施方案、所述药物组合物包含约 3% (w/v) 丁卡因。在有些实施方案中，所述药物组合物是用于鼻内给药。

[0052] 任意血管收缩剂可以用于本发明的药物组合物中。在本发明的药物组合物中使用的血管收缩剂具有几个目的。首先，所述血管收缩剂会收缩组织（例如，鼻组织），从而增强麻醉剂向组织中的渗透（例如，进入鼻腔更深处）。其次，血管收缩剂一旦已经被吸附进希望的区域中，它会抑制麻醉剂的全身迁移，从而允许麻醉剂保留在希望的部位。第三，血管收缩剂会减少向希望的组织的血流量，从而增加麻醉剂的效力的持续时间（通常通过活化 G-蛋白偶联的受体，所述受体会在对丁卡因碱 (base) 更敏感的神经膜中提供金属样离子载体）。可用于本发明的药物组合物中的典型血管收缩剂包括、但不限于：间接的 α_1 -肾上腺素能激动剂诸如去氧肾上腺素；钙通道阻滞剂；哌替啶；咪唑药物诸如羟甲唑啉和赛洛唑啉； α_2 -肾上腺素能激动剂诸如胍法辛；咪唑啉 (I_1) 配体；直接的 α_2 -肾上腺素能激动剂诸如可乐定；P 物质阻滞剂 / 还原剂诸如辣椒辣素；I-薄荷脑；icilin；和谷氨酸 (glutamate) 受体抑制剂；或其药学上可接受的盐。在有些实施方案中，所述血管收缩剂包括、但不限于：羟甲唑啉、赛洛唑啉、胍法辛 (guafacine)、可乐定、去氧肾上腺素、哌替啶、辣椒辣素；I-薄荷脑；icilin 和其药学上可接受的盐。在有些实施方案中，所述血管收缩剂是羟甲唑啉或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，所述羟甲唑啉是盐酸羟甲唑啉。

[0053] 在本发明的药物组合物中使用的血管收缩剂的浓度取决于具体的血管收缩剂和希望的血管收缩作用。典型的浓度范围包括、但不限于约 0.01-5% (w/v)。在有些实施方案中，所述组合物包含约 0.01-1.0% (w/v)（例如，盐酸羟甲唑啉）。在其它实施方案中，所述组合物包含约 0.05% (w/v)（例如，盐酸羟甲唑啉）。

[0054] 除了它的血管收缩活性以外，已经证实羟甲唑啉具有一定程度的麻醉作用。羟甲唑啉会影响 G-蛋白偶联的受体，并再影响在神经细胞中存在的 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道。具体地，羟甲唑啉会增强 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 渗透性，使得所述神经不再被极化，并因而不能发射和传

递疼痛脉冲。

[0055] 在有些实施方案中,本发明的药物组合物另外包含防腐剂。防腐剂的实例包括,但不限于:糖醇(例如,山梨醇和甘露醇)、乙醇、苯甲醇、异丙醇、甲酚、氯甲酚、苯酚和苯扎氯铵(BAK)。在有些实施方案中,所述防腐剂是苯甲醇。苯甲醇是特别合乎需要的,因为它表现出麻醉作用,并起以协同方式增强丁卡因效果的作用。

[0056] 在本发明的药物组合物中使用的防腐剂的浓度取决于具体的防腐剂。典型的防腐剂浓度范围是约0.1-5%(w/v)。在有些实施方案中,所述组合物包含约0.5-2.0%(w/v)。在其它实施方案中,所述组合物包含约0.9%(w/v)(例如,苯甲醇)。

[0057] 在本发明的组合物中使用的麻醉剂、血管收缩剂和其它药剂可以分散在适当的载体中,以便控制剂量、吸收速率、和其它希望的性质。可用于本发明中的药学上可接受的载体包括、但不限于:水性载体、凝胶载体、乳化剂、表面活性剂、延时媒介物、纳米颗粒、微球、细胞内和细胞旁运输化学物质、聚合物和壳多糖。水性载体的实例包括、但不限于:水、缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液)、糖醇、醇诸如乙醇或与靶组织生物学上相容的任意其它溶剂。

[0058] 盐水不是用于本发明的组合物中的适当载体。具体地,已经发现,本发明的组合物在盐水中是不稳定的,表现为形成沉淀物。

[0059] 通常,调节本发明的药物组合物的pH至与它要施用的组织(例如,鼻腔)的pH相容。通常,所述组合物具有约4.0-6.5的pH。在有些实施方案中,所述组合物具有约5.5-6.5的pH。在其它实施方案中,所述药物组合物具有约6.0至约6.5的pH。技术人员能够理解,可能需要比列举的那些更高或更低的pH,且能够容易地知道如何相应地调节pH。

[0060] 在有些实施方案中,本发明的药物组合物另外包含粘度增强剂。粘度增强剂的实例包括,但不限于:甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和智能水凝胶。在有些实施方案中,所述粘度增强剂是羟乙基纤维素。

[0061] 在将制剂施用于靶身体部分、组织或器官之前、过程中和之后,粘度增强剂会辅助控制制剂的流动性。例如,通过降低施加的制剂的流动性,粘度增强剂会辅助控制滴到鼻孔外面或进入受试者喉咙中的制剂的量。粘度增强剂也会增加制剂与脉管系统(例如,鼻脉管系统)接触的时间量,这有助于增加脉管系统对制剂的摄取效率。另外,粘度增强剂会进一步稀释在鼻道中存在的降解酯的部分(例如,酯酶),且可以轻微地抑制纤毛。

[0062] 在本发明的药物组合物中使用的粘度增强剂的浓度取决于具体的粘度增强剂。典型的粘度增强剂的范围包括0.01-5%(w/v)。在有些实施方案中,所述药物组合物包含约0.01-1.0%(w/v)。在其它实施方案中,所述组合物包含约0.05%(w/v)(例如,羟乙基纤维素)。发明人已经观察到,包含大量粘度增强剂(例如,羟乙基纤维素)的组合物会导致喷雾装置(例如,BD Accuspray™装置)的堵塞。

[0063] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含下述组分:盐酸丁卡因、盐酸羟甲唑啉、无水柠檬酸(用于pH控制)、氢氧化钠(用于pH调节)、苯甲醇、盐酸(用于pH控制)、羟乙基纤维素和纯化水。在一个具体实施方案,所述药物组合物是用于鼻内给药。

[0064] 在一个具体实施方案中,本发明的药物组合物是表1制剂。在另一个实施方案中,所述表1制剂是用于鼻内给药。

[0065] 在一个实施方案中,所述表1制剂具有约4.0-6.5的pH。在另一个实施方案中,

所述表 1 制剂具有约 5.5-6.5 的 pH。在另一个实施方案中,所述表 1 制剂具有约 6.0 至约 6.5 的 pH。

[0066] 本发明的药物组合物可以以几种形式施用。合适的制剂的实例包括、但不限于:溶液、喷雾剂、混悬剂、洗剂、凝胶、乳膏剂、泡沫、油、乳剂、软膏剂、粉末(诸如含有 CaCO_3 的粉末)、低压冻干的粉末或栓剂。

[0067] 本领域技术人员会理解,使用的制剂的类型取决于:例如,要施用的活性成分的量 and 靶身体部分、器官或组织。

[0068] 合适的洗剂或乳膏制剂可以包括,例如,矿物油、二甲基亚砷(DMSO)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二醇、苯甲醇或它们的组合。

[0069] 合适的凝胶制剂可以包括,例如,改性纤维素(例如,羟丙基纤维素和羟乙基纤维素)、聚羧乙烯同聚物和共聚物、溶剂诸如二甘醇单乙基醚、亚烷基二醇(例如,丙二醇)、二甲基异山梨醇酯、醇(例如,异丙醇和乙醇)、肉豆蔻酸异丙酯、乙酸乙酯、 C_{12} - C_{15} 烷基苯甲酸酯、矿物油、角鲨烷、环甲硅油、癸酸/辛酸甘油三酯或它们的组合。

[0070] 合适的泡沫组合物可以包括,例如,乳剂和气体推进剂。气体推进剂的实例包括、但不限于:氢氟烷烃(HFA)诸如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA134a)和 1,1,1,2,3,3,3-六氟丙烷(HFA 227)。

[0071] 合适的油制剂可以包括,例如,天然的和合成的油、脂肪、脂肪酸、卵磷脂、甘油三酯或它们的组合。

[0072] 合适的软膏制剂可以包括,例如,碳氢化合物基质(例如,矿脂、白矿脂、黄软膏和矿物油)、吸收基质(例如,亲水矿脂、无水羊毛脂、羊毛脂和冷霜)、水-可去除的基质(例如,亲水软膏)、水-可溶性的基质(例如,聚乙二醇软膏)、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡或它们的组合。

[0073] 在其它实施方案中,所述药物组合物任选地包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂的实例包括、但不限于:防腐剂、表面活性剂、稳定剂、乳化剂、抗菌剂、缓冲剂和粘度调节剂。在上面讨论了这样的赋形剂的具体实例。

[0074] 乳化剂的实例包括、但不限于:阿拉伯胶、阴离子型乳化蜡、硬脂酸钙、卡波姆、十八醇十六醇混合物(cetostearyl alcohol)、鲸蜡醇、胆固醇、二乙醇胺、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羊毛脂、含水羊毛脂醇、卵磷脂、中链甘油三酯、甲基纤维素、矿物油和羊毛脂醇、磷酸二氢钠、单乙醇胺、非离子型乳化蜡、油酸、泊洛沙姆、泊洛沙姆类、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、海藻酸丙二醇、自乳化的单硬脂酸甘油酯、脱水柠檬酸钠、月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇酯、硬脂酸、葵花子油、黄耆胶、三乙醇胺和黄原胶。

[0075] 麻醉组织的方法

[0076] 在一个方面,本发明提供了通过施用本发明的药物组合物,麻醉身体部分、器官或组织的至少一部分的方法。在有些实施方案中,将所述药物组合物局部地施用给靶身体部分、器官或组织。在有些实施方案中,将所述药物组合物擦、喷、或涂在靶身体部分、器官或组织上。在有些实施方案中,在给药之前,冷冻所述药物组合物和/或靶组织。在其它实施方案中,在给药之前,加热所述药物组合物和/或靶组织。在其它实施方案中,通过雾化或

注射,施用所述药物组合物。在其它实施方案中,通过离子电泳或超声(通常在大于 20,000 循环/秒),施用所述药物组合物。

[0077] 可以使用任意递送装置来将所述药物组合物施用于身体部分、器官或组织上。合适的递送装置的实例包括,但不限于:挤压瓶、注射器、空气加压的装置、泵式喷雾器、正压喷雾器等。在有些实施方案中,使用的装置预填充了本发明的药物组合物。

[0078] 在有些实施方案中,本发明提供了麻醉受试者的患者上颌牙弓(和在牙弓外面的疼痛纤维)的至少一部分的方法,所述方法包括:向受试者的鼻腔中选择性地递送本发明的药物组合物,其中所述药物组合物的至少一部分被位于鼻腔后部的、在蝶腭骨神经节,和因此上颌神经(和/或与上颌神经连通的结构)附近的鼻组织吸收,由此麻醉受试者的上颌牙弓(和在受试者的上颌弓外面、但是在上颌弓周围的疼痛纤维)的至少一部分。在有些实施方案中,将所述药物组合物递送进受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在有些实施方案中,麻醉上颌牙弓,而不造成眼、鼻表面、颊或唇的面部麻木。在有些实施方案中,在上颌骨周围的组织(例如,粘膜组织诸如龈)也被麻醉。在有些实施方案中,通过雾化或喷雾,递送所述药物组合物。在有些实施方案中,将所述药物组合物递送至鼻旁窦,诸如上颌窦。在其它实施方案中,将所述药物组合物递送至前牙丛、中上神经的外延、后上牙槽神经、面和颊神经的疼痛感受器和/或蝶腭骨(翼突腭)神经节。在有些实施方案中,还将所述药物组合物递送至三叉神经节的一部分。在其它实施方案中,递送的喷雾是物流或缕流。

[0079] 为了麻醉上颌牙弓,必须将所述药物组合物施用至位于鼻腔的非常靠后的上端处的组织,使得所述组合物被上颌神经和翼腭神经节的区域吸收。本文使用的上颌神经表示这样的鼻腔区域:后上牙槽神经、中上牙槽神经和前上牙槽神经在此处汇集。这些神经负责最初传递由上颌牙列和周围的上颌骨的神经产生的疼痛、温度和压力脉冲。在脉冲穿过上颌神经和三叉神经的主干以后,它们被传递至脑,进行处理和识别。

[0080] 在本发明的方法中可以使用任意的递送装置。适合鼻内给药的递送装置的实例包括,但不限于:挤压瓶、注射器、空气加压的装置、泵式喷雾器、正压喷雾器等。在有些实施方案中,使用的装置预填充了本发明的药物组合物。在另一个实施方案中,使用的装置是 BD Accuspray™ 装置。

[0081] 在有些实施方案中,所述方法包括:向受试者的每个鼻孔中喷雾所述药物组合物 1-5 次。在其它实施方案中,所述方法包括:向受试者的每个鼻孔中喷雾所述药物组合物 3 次。

[0082] 不受任何具体理论的约束,据信,每次喷雾可以在麻醉作用的开始中起独特作用。例如,在通过 3 次喷雾来递送药物组合物的实施方案中,据信,第 1 次喷雾开始中和鼻酶途径(例如,酯酶、细胞色素 P450、醛脱氢酶),它们可能分解递送的药物组合物。还认为,第一次喷雾开始麻痹鼻纤毛,它们否则可能将组合物清除至例如咽。还认为,在第 2 次和第 3 次喷雾中递送的组合物实现麻醉作用。

[0083] 在有些实施方案中,彼此间隔约 1-10 分钟,施用每次喷雾。例如,可以施用第 1 次喷雾,然后间隔约 1-10 分钟,此后施用第 2 次喷雾,然后间隔约 1-10 分钟,此后施用第 3 次喷雾,以此类推。在有些实施方案中,喷雾之间的间隔是约 1-6 分钟。在有些实施方案中,喷雾之间的间隔是约 2-6 分钟。在其它实施方案中,喷雾之间的间隔是约 3-5 分钟。在其它实施方案中,喷雾之间的间隔是约 4 分钟。

[0084] 将本发明的药物组合物递送至上颌窦和前牙丛以及中上牙槽神经的外延和蝶腭骨神经节。此外,本发明的药物组合物会麻醉上颌神经分支和翼腭神经节的至少一部分。在有些实施方案中,还将所述药物组合物递送至三叉神经节的一部分(例如,三叉神经节的V2-V3)。根据麻醉的范围,可能麻醉上颌弓的周围组织的一部分或全部。

[0085] 在所述方法包括将药物组合物喷雾进受试者的鼻中的实施方案中,已经发现,喷雾的角度会辅助将制剂靶向上述的鼻腔有关部分。例如,在通过3次喷雾来递送药物组合物的情况下,可以使用下述方法:对于第一次喷雾,可以以相对于水平面约35-45度的角度,放置喷雾装置的尖,同时受试者向前平视。对于第二次喷雾,可以以相对于水平面约-10至+5度的角度,放置喷雾装置的尖,同时受试者向前平视。可以以与第一次喷雾相同的方式,递送第三次喷雾。在有些实施方案中,对于第一次和第三次喷雾,可以以相对于水平面约42度的角度,放置喷雾装置的尖,且对于第二次喷雾,可以以约0度的角度进行放置。在其它实施方案中,在喷雾过程中,将喷雾装置的尖放入鼻内大约0-2mm。

[0086] 在有些实施方案中,希望靶向特定的牙。因而,除了上述的那些以外,可以进一步细化喷雾装置的定位。不受下述技术的约束,据信,也可以采用下述给药模式。为了靶向前牙(即,第6-11个牙),以朝向正中矢状平面约0-15度的角度,放置喷雾装置。为了靶向双尖牙(即,第4、5、12和13个牙),以离开正中矢状平面约5度至朝向正中矢状平面约5度的角度,放置喷雾装置。为了靶向后牙(即,磨牙或第1-3和14-16个牙),以离开正中矢状平面约0-10度的角度,放置喷雾装置。在其它实施方案中,如下确定喷雾装置的角度:对于前牙,朝向正中矢状平面约5-10度;对于双尖牙,大致与正中矢状平面平行;对于后牙,离开正中矢状平面约5度。

[0087] 通过改变喷雾装置在鼻孔内放置的深度,可以进一步细化牙齿靶向。例如,当喷雾时,可以将喷雾装置放在鼻孔内约2-3mm,以靶向前牙,放在鼻孔内约5mm,以靶向双尖牙,放在鼻孔内约7-9mm,以靶向后牙。

[0088] 在有些实施方案中,将已知的(例如,计量的)量的丁卡因递送进受试者鼻腔中。在其它实施方案中,将已知的(例如,计量的)量的丁卡因递送到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。通常,递送到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部的丁卡因的量是约12-50mg丁卡因。在有些实施方案中,将约15-24mg丁卡因递送到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在有些实施方案中,将约15-20mg丁卡因递送到受试者的鼻窦和/或鼻腔后部。在有些实施方案中,所述组合物包含约2.0-5.0%(w/v)丁卡因。在有些实施方案中,所述组合物包含约2.25-4.75%(w/v)丁卡因。在其它实施方案中,所述组合物包含约2.5-4.0%(w/v)丁卡因。在其它实施方案中,使用包含约2.5-3.5%(w/v)丁卡因的组合物。在一个具体实施方案中,所述组合物包含约3%(w/v)丁卡因。发明人已经观察到,包含2%丁卡因的组合物不会导致齿髓麻醉,这可能是由于丁卡因的量不足。发明人还观察到,包含4%或更多丁卡因的组合物不能有效地诱导齿髓麻醉。

[0089] 在有些实施方案中,递送到鼻窦和/或鼻腔后部的药物组合物的粒度是约5-50微米。在其它实施方案中,所述药物组合物的粒度是约10-20微米。在有些实施方案中,以使至少50%的颗粒是至少约10微米或更大的方式,递送所述药物组合物。在其它实施方案中,以使至少65%的颗粒是至少约10微米或更大的方式,递送所述药物组合物。在其它实施方案中,以使至少85%的颗粒是至少约10微米或更大的方式,递送所述药物组合物。在

其它实施方案中,以使至少 90%的颗粒是至少约 10 微米或更大的方式,递送所述药物组合物。在其它实施方案中,以使至少 95%的颗粒是至少约 10 微米或更大的方式,递送所述药物组合物。

[0090] 在下面的非限制性实施例中,可以进一步例证本发明的这些和其它实施方案。

具体实施方式

[0091] 实施例 1:鉴别盐酸丁卡因溶液的有效且安全的剂量

[0092] 该研究的目的是,鉴别为了麻醉上颌牙列而鼻内地施用的盐酸丁卡因溶液的有效且安全的剂量。使用 BD Accuspray™ 装置,给健康的人志愿者施用一定剂量的作为经鼻喷雾剂递送的盐酸丁卡因。该局部麻醉剂的给药存在总剂量、浓度和体积的变化,且它包括在单个鼻孔中的单次剂量、在同一个鼻孔中的分次剂量、和在两个鼻孔中的分份剂量。还研究了关于喷雾方向的不同技术。

[0093] 通过在电齿髓测试 (EPT) 中监测疼痛水平,测量盐酸丁卡因在 80 位受试者中的效力。如下进行 EPT 测试:使电流穿过要测试的牙齿,其中最低的电流水平是“0”,最高的电流水平是“80”。将受试者暴露于递增量的电流(从 0 开始,逐渐增大至 80)。如果受试者感受到任何疼痛,停止实验,并记录 EPT 读数。当在给药后,受试者一直到 80 的读数没有报告任何牙痛时,认为组合物成功地麻醉了牙齿。

[0094] 受试者接受 4-16mg 的丁卡因剂量。如 80 的 EPT 评分所指示的,盐酸丁卡因的鼻给药没有在任何测试的受试者中导致上颌弓麻醉。

[0095] 实施例 2:用于麻醉上颌牙的盐酸丁卡因和盐酸羟甲唑啉的剂量范围研究

[0096] 该研究的目的是,鉴别为了麻醉上颌牙而通过鼻喷雾施用的盐酸丁卡因和盐酸羟甲唑啉的有效且安全的剂量。使用 BD Accuspray™ 装置,将两种制剂施用给人患者 - 一种含有 3%丁卡因和 0.05%羟甲唑啉;另一种含有 4%丁卡因和 0.05%羟甲唑啉。

[0097] 在所有情况下,如下施用初次制剂喷雾:在相对于水平面大约 0 度的喷雾装置角度,将尖放入鼻孔内 0-2cm,受试者向前平视。对于需要超过一次喷雾的剂量,遵循上述的精确操作,但是将喷雾角度改变为大约 42 度。通过在电齿髓测试 (EPT) 中监测疼痛水平,测量制剂的效力。

[0098] 评价了 3 个定量给药方案,它们由不同量的盐酸丁卡因:羟甲唑啉组成:
a) 12 : 0.2 ;b) 16 : 0.2 ;和 c) 18 : 0.3mg 盐酸丁卡因:盐酸羟甲唑啉。在测试的牙中,a) 组中的 60%、b) 组中的 22%和 c) 组中的 73%实现了齿髓麻醉(定义为:在至少一次实验中在最大 EPT 刺激(即,在试髓器上 80 的读数)时没有牙齿知觉)。此外,c) 组中 60%的受试者表现出深度麻醉(定义为:在给药后 30 分钟内开始齿髓麻醉,并在测试的第一个小时中在 2/3 的测试牙上持续至少 20 分钟)。

[0099] 实施例 3:表 1 制剂的包装

[0100] 将盐酸丁卡因 + 盐酸羟甲唑啉鼻喷雾剂批次包装进 0.5ml BD Accuspray™ 注射器系统中,填充量为 0.1ml。对包装的注射器进行微生物限度测试 (MLT) 和化学测试。由于该制剂是光和空气/氧敏感的,使与光和氧的接触最小化。在加工、保持和填充过程中,使用氮来覆盖体表面积 (bulk surface)。

[0101] 实施例 4:用 BD Accuspray™ 递送的表 1 制剂的粒度的评价

[0102] 评价了当用 BD Accuspray™ 装置分配时,表 1 制剂的平均微滴大小。在离装置尖 3cm 和 6cm 的距离,评价微滴大小。来自这些实验的数据总结在下面的表 2 中。如数据所证实的,平均而言,小于 1% 的分配的微滴的直径小于 10 微米。

[0103] 表 2 :粒度测试的结果

[0104]

离装置尖的距离	直径 < 10 μm 的颗粒的平均百分比 *
3cm	0.97%
6cm	0.85%

[0105] * 平均 10 次

[0106] 实施例 5 :表 1 制剂用于麻醉健康受试者的上颌牙的评价

[0107] 评价了表 1 制剂,以确定它是否 :a) 会提供足以进行牙科操作的上颌牙麻醉,并提供软组织麻醉 ;和 b) 与 BD Accuspray™ 装置中的等渗盐水的假鼻喷雾剂、2% 盐酸利多卡因牙局部麻醉剂渗入注射的活性对照注射剂和假注射剂相比,是安全的且可耐受的。

[0108] 实验受试者

[0109] 在活性对照研究中,登记了共 45 位人受试者 (30 人接受表 1 制剂,15 人接受利多卡因)。所有受试者需要在除了上颌第二磨牙或第三磨牙以外的单个上颌牙上进行手术修复操作,预期治疗时间不超过 60 分钟。

[0110] 操作

[0111] 操作计划如表 3 所示。

[0112] 表 3 :操作计划

[0113]

0 min	施用第一剂量的鼻喷雾剂, 并进行注射(或假注射), 随后啜饮水
4 min	施用第二剂量的鼻喷雾剂, 随后啜饮水
8 min	施用第三剂量的鼻喷雾剂, 随后啜饮水
15 min	开始牙科操作

[0114]

20 min*	软组织评估, VAS
30 min	软组织评估
40 min	软组织评估
50 min	软组织评估
60 min**	总 VAS, 软组织评估
1 小时 20 min	软组织评估
1 小时 40 min	软组织评估
2 hr	软组织评估

[0115] * 如果受试者在 15 分钟时没有充分麻醉到足以进行牙科操作,在 20 分钟开始,紧随在生命体征和 VAS 之后

[0116] ** 在牙科操作结束后进行 VAS, 无论时间点。

[0117] 缩写:VAS = 视觉模拟评分

[0118] 操作概要

[0119] 给受试者随机地指定治疗组和治疗次序。活性药物给药(鼻内相对于注射)的次序也是随机的。在给药前,和在给药后 20、30、40、60、80、100 和 120 分钟,评估软组织麻醉。在 0min 时, a) 施用利多卡因 + 肾上腺素的单次口内注射和等渗盐水假鼻喷雾剂;或 b) 假注射(取决于随机化组)和施用表 1 制剂的喷雾。在 4 和 8 分钟,施用额外剂量的鼻喷雾。在每次活性剂或安慰剂鼻喷雾给药以后,受试者啜饮大约 2 盎司水。在开始给药后 15 和 20 分钟,施用 Heft-Parker 视觉模拟评分(VAS)。在最后一次给药后 4 分钟,开始牙科治疗。如果患者报告疼痛,在 20 分钟标志之前,牙科治疗没有开始,并进行额外的 VAS 实验。在给药之前、开始给药后 15 分钟和开始给药后 20、30、40、50、60 和 120 分钟,测定生命体征(心率、血压、脉搏血氧测定法)。在治疗结束后,进行总效力评估。

[0120] 实验产品、剂量和给药模式

[0121] 在具有托架的 BD **Accuspray**®单剂量鼻喷雾装置(BD Medical-Pharmaceutical Systems, Franklin Lakes, New Jersey)中,递送表 1 制剂。通过每个注射器含有的溶液浓度和体积,控制递送剂量。填充所有单位以递送 0.1mL。共施用表 1 制剂的 6 次喷雾(每个鼻孔 3 次),在每次鼻喷雾剂量之间间隔 4 分钟。总给药时间跨度为 8 分钟。表 1 制剂的总剂量是 18mg 丁卡因和 0.3mg 羟甲唑啉。

[0122] 假鼻喷雾剂由等渗盐水溶液组成。

[0123] 活性对照注射剂由 2% 盐酸利多卡因和肾上腺素(1 : 100,000)USP(LolliCaine 一次性使用的涂药器, Centrix)组成。使用在粘膜下插入要治疗的牙的顶点附近的 30- 号短针,进行注射。对于治疗前牙或前磨牙,在 30 秒内,递送二分之一药筒(0.9mL)剂量的 2% 盐酸利多卡因 + 1 : 100,000 肾上腺素注射剂,对于治疗第一磨牙,在 60 秒内递送一药筒(1.8mL)。

[0124] 假注射由牙科注射器和利多卡因 + 肾上腺素药筒组成,但是 30- 号短针尖上有帽。针帽靠在粘膜层的适当位置处,对于前牙和前磨牙,注射 30 秒,对于磨牙,注射 60 秒。不注射溶液。

[0125] 对于所有受试者,使用小量 20% 苯佐卡因凝胶,以在活性或假针插入之前 1 分钟提供外部麻醉。

[0126] 救援疗法由 4% 盐酸阿替卡因 + 1 : 100,000 肾上腺素注射剂(Septocaine, Septodont)组成。

[0127] 给药方法包括:

[0128] ●在施用假或活性注射剂之前 1min,施用局部用苯佐卡因凝胶

[0129] ●施用注射剂量或鼻喷雾的初始剂量(T = 0min)

[0130] ●如果初始剂量是鼻喷雾,在 4min 时,施用第二剂量的鼻喷雾

[0131] ●如果初始剂量是鼻喷雾,在 8min 时,施用第三剂量的鼻喷雾

[0132] ●在 15min 时,进行牙科治疗

[0133] 在每次剂量的鼻喷雾以后 1 分钟(即,在大约 2 和 5min,和在 10min),受试者啜饮大约 2 盎司水。如果受试者在开始牙科治疗时报告疼痛,牙医停止治疗,并等待 5 分钟(至开始给药后共 20 分钟)。在恢复牙科治疗时继续报告疼痛的受试者视为“治疗失败”,并施

用救援疗法。

[0134] 治疗管理

[0135] 对于每次喷雾,受试者就坐,他们的下颚轻微下垂。在每次喷雾期间,指示受试者屏住呼吸。在每次喷雾后,让受试者轻轻用鼻吸气。

[0136] 对于第一次喷雾,以相对于水平面 0 度的角度,将喷雾装置的尖放入鼻内大约 0-2cm;受试者向前平视。对于第二次和第三次喷雾,以相对于水平面 42 度的角度,将喷雾装置的尖放入鼻内大约 0-2cm,如在下图中所示;受试者仍然向前平视。

[0137] 第 2 次和第 3 次喷雾的喷雾角度如附图 3 所示

[0138] 效力的评估

[0139] 为了评估软组织麻醉,牙科专业人员使用压力敏感的机械探头(即, **Rotadent®**),并测试下述区域的软组织麻醉:在颊前庭的最深点处,在上颌第一个前磨牙的位置,牙的远端至顶点;在唇前庭的最深点处,顶点至上颌侧门牙;切牙乳突;和在上颌第二个前磨牙(邻近腭大孔)中间的牙槽突和硬腭汇合处。对于测试的每个部位,询问受试者是否感到疼痛。通过在不需要救护药物的情况下完成牙科操作的能力,确定制剂的效力。

[0140] 结果

[0141] 在 25 位接受表 1 制剂并成功地完成研究的患者中,22 位在不需要救援疗法的情况下完全完成了操作/测试,成功率为~88%。在 15 位接受注射的利多卡因并成功地完成研究的患者中,14 位在不需要救援疗法的情况下完全完成了操作/测试,成功率为~93%。因此,在它们的麻醉受试牙能力方面,在鼻内表 1 制剂和对照、局部注射的利多卡因制剂之间没有统计差异。因而,表 1 制剂提供了在不需要疼痛注射操作的情况下麻醉牙的有效方法。

[0142] 实施例 6:表 1 制剂喷雾的鼻内给药之间的时间效应的评价

[0143] 评价了喷雾之间的间隔时间的效应。具体地,评价了约 1、2、3、4 和超过 4 分钟的间隔时间。观察到,与约 4 分钟的间隔时间相比,在喷雾给药之间更短的间隔时间(即,喷雾之间约 1、2 或 3 分钟的间隔时间)导致更快的麻醉作用开始,但是更短的麻醉作用持续时间。还观察到,在喷雾给药之间等待超过 4 分钟,不会影响麻醉开始时间,但是导致麻醉作用持续时间缩短。

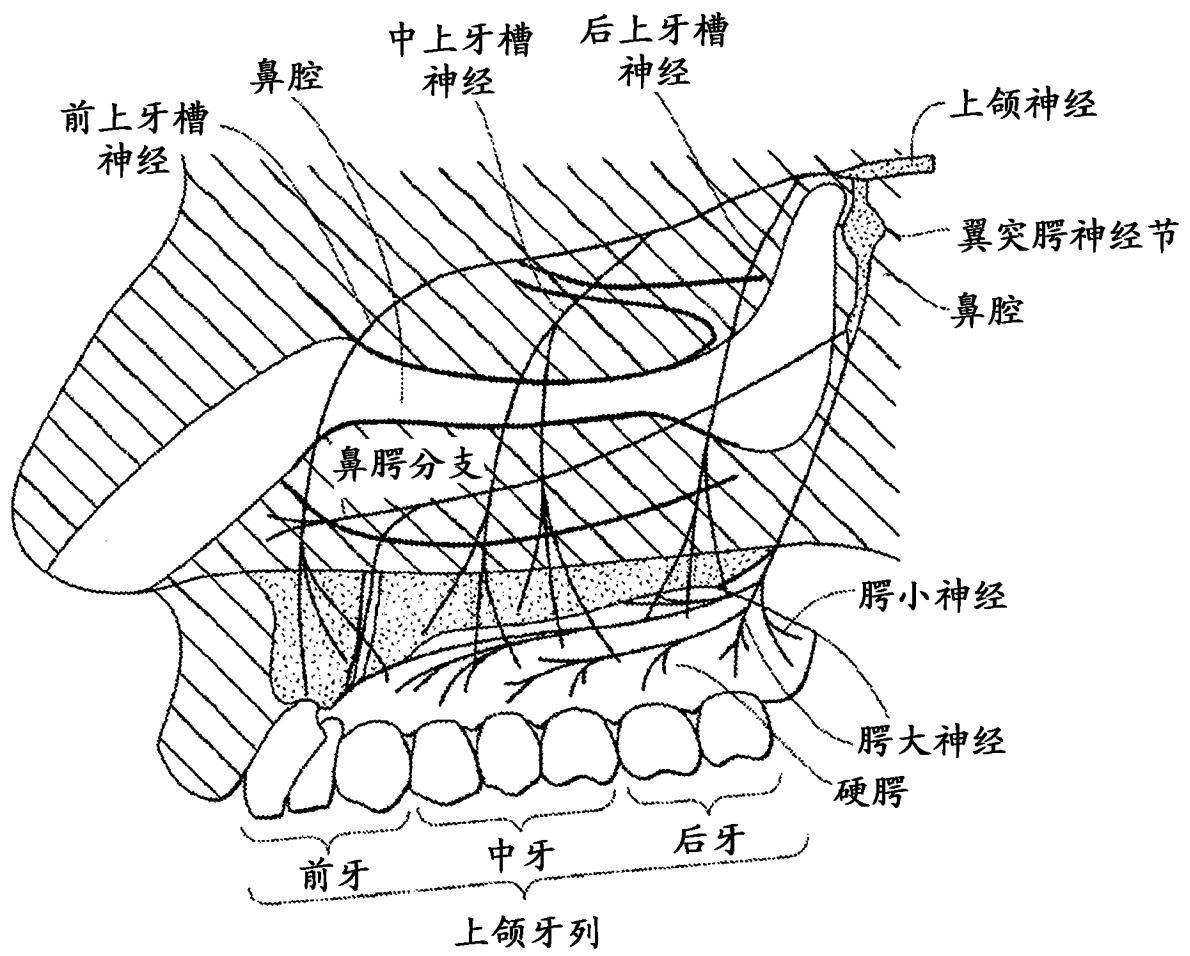


图 1

无针牙科工作
作为替代针的鼻喷雾剂来递送,所述鼻喷雾剂会为牙科操作麻醉上牙.

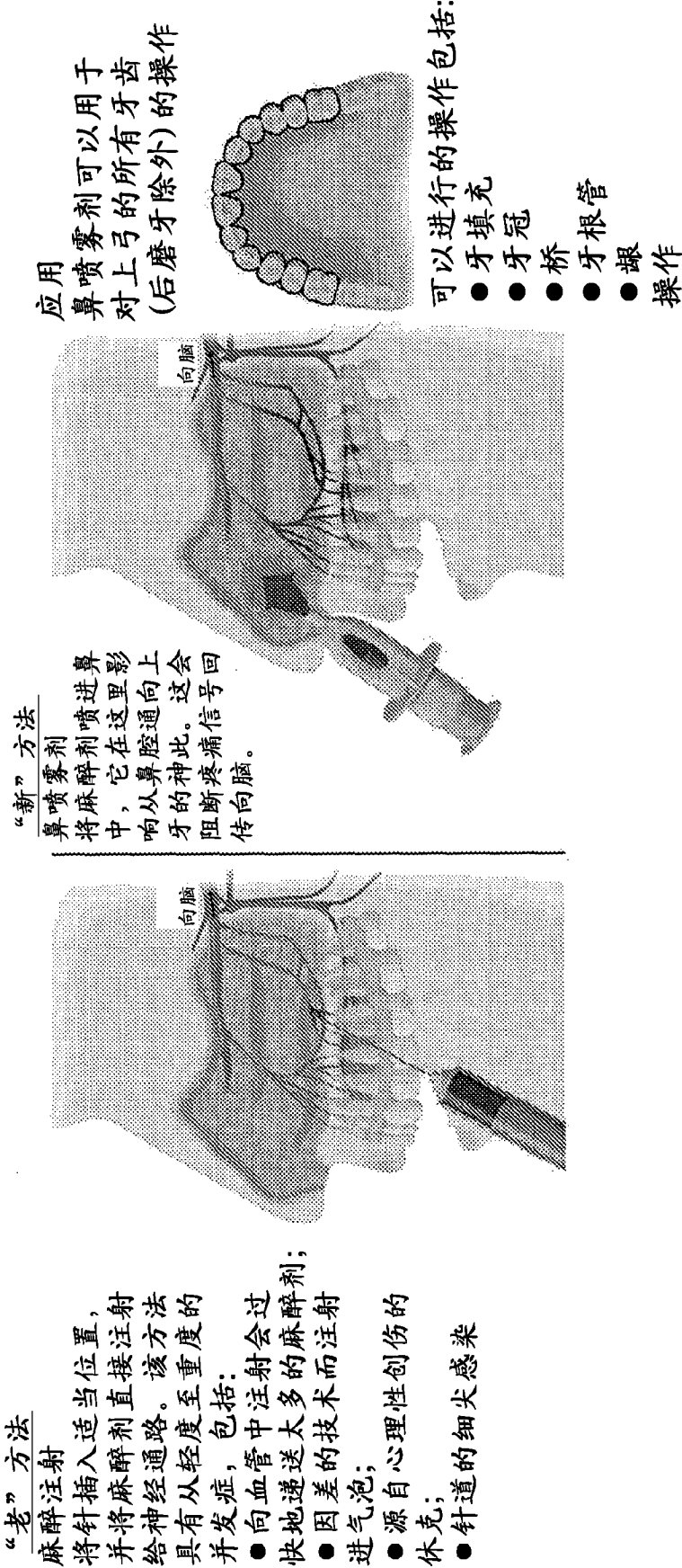


图 2

19

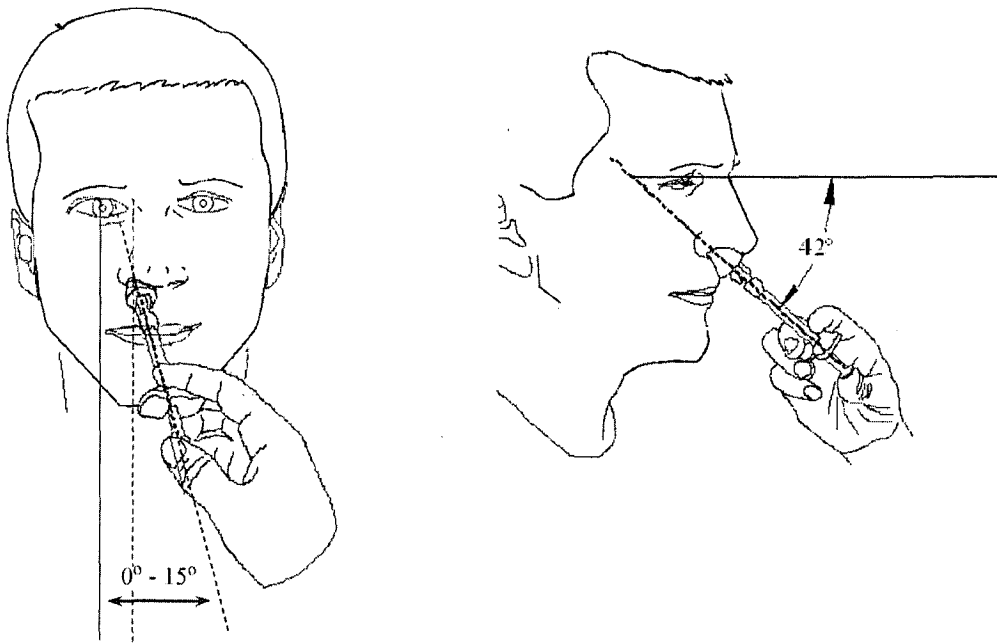


图 3