



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102196819 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 30

(21) 申请号 200980143285. 1

(22) 申请日 2009. 10. 29

(30) 优先权数据

2008-279142 2008. 10. 30 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/005718 2009. 10. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02010/050211 JA 2010. 05. 06

(73) 专利权人 国立大学法人冈山大学

地址 日本冈山县

(72) 发明人 宫胁卓也 吉富达志

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 苗堃 金世煜

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

MEMIS, D. et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. 《Anesth Analg》. 2004, 第 98 卷 (第 3 期), 835-840.

Kayoko TAKAHASHI et al. Yotsui Tsuikyu Setsujo Jutsu o Sekizui Kumomakuka Masui to Dexmedetomidine Chinsei de Kanri shita Ichi Shorei. 《Masui》. 2007, 第 56 卷 (第 8 期), 980.

JENSE, R. J. et al. Dexmedetomidine sedation for laryngeal framework surgery. 《Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology》. 2008, 第 117 卷 (第 9 期), 659-664.

YOSHITOMI, T. et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. 《Anesth Analg》. 2008, 第 107 卷 (第 1 期), 96-101.

GOKSU, S. et al. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. 《European Journal of Anaesthesiology》. 2008, 第 25 卷 (第 1 期), 22-28.

审查员 尹瑶菲

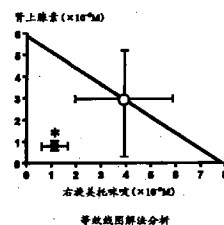
权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 2 页

(54) 发明名称

局部麻醉用组合物

(57) 摘要

本发明涉及添加到局部麻醉药中的局部麻醉用组合物, 本发明的课题是提供局部麻醉效果持续且安全性高的局部麻醉用组合物。该局部麻醉用组合物含有与肾上腺素全身性作用拮抗的药剂, 即  $\alpha_2$  受体激动剂。通过将  $\alpha_2$  受体激动剂与肾上腺素或其盐一起添加到局部麻醉剂中, 与肾上腺素或其盐的单剂相比能够降低肾上腺素添加量, 其结果是局部麻醉效果持续、能够进行安全性高的局部麻醉。



O: 原治E0510值	
肾上腺素:	$2.96 \times 10^{-6} M$ ( $0.30 \times 10^{-6} - 5.21 \times 10^{-6} M$ )
右旋美托咪啶:	$3.92 \times 10^{-7} M$ ( $1.98 \times 10^{-7} - 8.21 \times 10^{-7} M$ )
●: 本发明所得E0510值	
肾上腺素:	$7.88 \times 10^{-7} M$ ( $5.99 \times 10^{-7} - 1.04 \times 10^{-6} M$ )
右旋美托咪啶:	$1.13 \times 10^{-7} M$ ( $7.64 \times 10^{-8} - 1.66 \times 10^{-7} M$ )
* 相对于原治E0510值具有显著性差异 $p < 0.05$ (T-test)	
范围表示平均数 $\pm$ 95% 置信区间	

CN 102196819 B

1. 一种局部麻醉用组合物,其特征在于,是添加到局部麻醉剂中的局部麻醉用组合物,含有  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂和肾上腺素或其盐,  
所述局部麻醉剂含有利多卡因或其盐作为有效成分,  
所述  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂是右旋美托咪啶或其盐。
2. 如权利要求 1 所述的局部麻醉用组合物,其中,右旋美托咪啶或其盐的浓度是  $1 \times 10^{-15} \text{M} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$ 。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的局部麻醉用组合物,其中,肾上腺素或其盐的浓度是  $1 \times 10^{-20} \text{M} \sim 2.7 \times 10^{-5} \text{M}$ 。
4. 一种调配局部麻醉剂,含有局部麻醉剂和权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的局部麻醉用组合物,所述局部麻醉剂含有利多卡因或其盐作为有效成分。
5. 一种局部麻醉用试剂盒,含有局部麻醉剂和权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的局部麻醉用组合物作为构成物,所述局部麻醉剂含有利多卡因或其盐作为有效成分。

## 局部麻醉用组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及添加到局部麻醉剂中的局部麻醉用组合物,更具体而言,涉及以含有 $\alpha_2$ 肾上腺素受体(以下,简称为“ $\alpha_2$ 受体”)激动剂为特征的局部麻醉用组合物。

[0002] 本申请要求通过参照而援引到此的日本申请特愿 2008-279142 号的优先权。

### 背景技术

[0003] 麻醉的历史始于公元 1846 年牙科医生 E. G. T. Morton 所采用的乙醚全身麻醉。局部麻醉比它晚了 38 年,始于 1884 年在眼科中的临床应用。如此,局部麻醉的历史比全身麻醉短。在第二年 1885 年,也应用于牙科处理,伴随着应用于多样的外科手术,主要逐渐需要长时间持续作用以及强效的局部麻醉,但它仍是发展中的技术。即使相同的局部麻醉剂,效果也是与使用量成比例,所以如果大量使用时效果也增强,但是因大量使用导致的中毒会引起生命危险,因此自然对使用量有限制。

[0004] 因此,临床中,有时使用添加了局部麻醉用组合物(主要是收缩血管)的局部麻醉剂,其目的是延长局部麻醉作用的持续时间、增强麻醉。例如,牙科治疗中,需要强效的局部麻醉以对埋入骨中的牙根前端的神经进行麻醉,另外,需要长时间的局部麻醉作用以拔掉埋入骨中的智齿(親知らず)。因此,普遍使用添加了局部麻醉用组合物的局部麻醉剂。

[0005] 添加局部麻醉用组合物的目的是:(1) 增强局部麻醉的效果,(2) 使局部麻醉剂贮留在局部、延长麻醉持续时间,(3) 延迟局部麻醉的吸收、防止出现中毒,(4) 减少局部麻醉剂的使用量,(5) 抑制来自手术部位的出血、得到充分的视野等(参照牙科麻醉学第 6 版、第 4 章局部麻醉法)。这样,局部麻醉用组合物不仅具有延长作用持续时间、增强麻醉作用,而且还具有各种各样的优点。近来,作为局部麻醉用组合物,已使用肾上腺素类(包括肾上腺素、酒石酸肾上腺素或其它的儿茶酚胺)、苯赖加压素等多肽等。通常可使用的物质中,肾上腺素或其盐最有效,多使用  $2.73 \sim 7.6 \times 10^{-5} \text{M}$  的浓度。

[0006] 作为局部麻醉用组合物, $2.73 \sim 7.6 \times 10^{-5} \text{M}$  浓度的肾上腺素或其盐作为血管收缩剂是有效的,所以从过去到现在使用最多。但是,经过给予添加有含肾上腺素或其盐的局部麻醉用组合物的局部麻醉剂,局部麻醉用组合物中的肾上腺素不仅在注射部位起作用而且也作用于全身,报道有使血压上升或者对心脏有不良影响等特有的重大的副作用。因此,需要对高龄人慎重给药(局部麻醉剂:盐酸利多卡因·肾上腺素注射剂,参照所附文件)。另外,对于高血压、动脉硬化、心率不齐、甲状腺功能亢进、糖尿病等患者,担心会使这些病症恶化,所以原则上禁止使用添加有肾上腺素或其盐等血管收缩剂的局部麻醉剂(局部麻醉剂:盐酸利多卡因·肾上腺素注射剂,参照所附文件)。另外,在患者常用 $\beta$ 受体阻断剂、三环系抗抑郁剂、丁酰苯系药物、 $\alpha$ 受体阻断剂、洋地黄制剂、ジキニン、 $\beta$ 受体作用剂、抗糖尿病药等时,必需注意并用时的药物相互作用(局部麻醉剂:盐酸利多卡因·肾上腺素注射剂,参照所附文件)。

[0007] 已进行了替代肾上腺素或其盐的局部麻醉用组合物的开发,属于多肽的苯赖加压素是除肾上腺素以外通常使用的局部麻醉用组合物,但效力比肾上腺素或其盐弱、不多用。

另外,酸性粘多糖类、纤维素衍生物、麦芽糖基- $\beta$ -环糊精、水杨酸、抗组胺药等具有该作用,但现在还没达到实用化、一般化(专利文献1-5)。可认为对单体而言均没有达到代替肾上腺素或其盐这种程度的优势。另一方面,也在研究基于通过减少肾上腺素或其盐的量来抑制副作用的观点的组合物,但这些也因药物的特殊性、复杂程度等而无法实用(专利文献6、7)。

[0008] 作为新型局部麻醉用组合物,报道了通过将属于 $\alpha_2$ 受体激动剂的右旋美托咪啶添加到局部麻醉剂中来增强局部麻醉作用(非专利文献1)。另外,作为 $\alpha_2$ 受体激动剂( $\alpha_2$  receptor agonist)的可治疗领域之一,可举出作为用于疼痛的控制和神经源性炎症的麻醉剂的辅剂(专利文献8)。很多报道显示麻醉前给药时 $\alpha_2$ 受体激动剂具有镇静、抗焦虑作用,使手术期的镇痛药需要量减少。但是,对于局部麻醉剂,至今没有报道含有肾上腺素和 $\alpha_2$ 受体激动剂的局部麻醉用组合物。肾上腺素是作用于 $\alpha_1$ 受体和 $\alpha_2$ 受体两者的激动剂,但右旋美托咪啶是对 $\alpha_2$ 受体选择性强的激动剂。对于 $\alpha_1$ 受体激动剂与 $\alpha_2$ 受体激动剂的作用,通常在交感神经反应中认为 $\alpha_1$ 受体激动剂的效果是相加的, $\alpha_2$ 受体激动剂减小该效果(Starke K: $\alpha$ -Adrenoceptor subclassification. :非专利文献2),另外,在调查与受体结合的研究(Wright IK, et al. :非专利文献3)中,与大血管的 $\alpha_1$ 受体和 $\alpha_2$ 受体结合仍然显示出是相加或弱抵消作用。另外,对于肾上腺素的局部麻醉增强作用报道有,即使提前给药属于 $\alpha_2$ 受体拮抗剂的育亨宾也不影响其增强效果(后藤吉平:关于作为局部麻醉作用增强物质的血管收缩剂的作用机理的研究:非专利文献4)。

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:日本特开2002-275093号公报

[0011] 专利文献2:日本特开2005-255663号公报

[0012] 专利文献3:日本特开2002-69006号公报

[0013] 专利文献4:日本特开平11-315029号公报

[0014] 专利文献5:国际公开小册子W02004/052399号公报

[0015] 专利文献6:日本专利第406884号公报

[0016] 专利文献7:国际公开小册子W097/07794号公报

[0017] 专利文献8:国际公开小册子W02004/010894号公报(日本特表2006-504661号公报)

[0018] 非专利文献

[0019] 非专利文献1:Anesth Analg 107:96-101(2008)

[0020] 非专利文献2:Physiol Biochem Pharmacol 88:199-236(1981)

[0021] 非专利文献3:Br J Pharmacol 114:678-688(1995)

[0022] 非专利文献4:东北大学齿学杂志7:1-12(1988)

## 发明内容

[0023] 本发明是添加到局部麻醉剂中的局部麻醉用组合物,课题是提供局部麻醉效果持续且安全性高的局部麻醉用组合物。

[0024] 本发明人等为了解决上述课题进行了认真研究,结果发现通过使局部麻醉用组合物中含有与肾上腺素的全身性作用拮抗的制剂、即 $\alpha_2$ 受体激动剂,从而能解决上述课题,

完成本发明。

[0025] 即,本发明如下构成。

[0026] 1. 一种局部麻醉用组合物,其特征在于,是添加到局部麻醉剂中的局部麻醉用组合物,含有  $\alpha_2$  受体激动剂。

[0027] 2. 如前项 1 所述的局部麻醉用组合物,其中,  $\alpha_2$  受体激动剂是右旋美托咪啶或其盐。

[0028] 3. 如前项 1 或 2 所述的局部麻醉用组合物,其中,  $\alpha_2$  受体激动剂的浓度是  $1 \times 10^{-15} \text{M} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$ 。

[0029] 4. 如前项 1 ~ 3 中任一项所述的局部麻醉用组合物,其中,还含有肾上腺素或其盐。

[0030] 5. 如前项 4 所述的局部麻醉用组合物,其中,肾上腺素或其盐的浓度是  $1 \times 10^{-20} \text{M} \sim 2.7 \times 10^{-5} \text{M}$ 。

[0031] 6. 如前项 1 ~ 5 中任一项所述的局部麻醉用组合物,其中,局部麻醉剂含有利多卡因或其盐作为有效成分。

[0032] 7. 一种调配局部麻醉剂,含有局部麻醉剂和前项 1 ~ 6 中任一项所述的局部麻醉用组合物。

[0033] 8. 一种局部麻醉用试剂盒,含有局部麻醉剂和前项 1 ~ 6 中任一项所述的局部麻醉用组合物作为构成物。

[0034] 在局部麻醉剂中添加肾上腺素或其盐来使用时,通过使用本发明含有  $\alpha_2$  受体激动剂的局部麻醉用组合物,从而能够减少肾上腺素或其盐的使用量。其结果在使用肾上腺素或其盐的单剂时,可减轻令人害怕的血压上升或对心脏的不良影响等。肾上腺素在生物体内与  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体结合,起到各种各样的作用。 $\alpha$  受体有  $\alpha_1$  受体和  $\alpha_2$  受体 2 种,  $\alpha_1$  受体引起血管收缩作用,不仅使局部血管收缩、而且也使全身血管收缩,所以有使血压上升的作用。另一方面,  $\alpha_2$  受体在局部具有血管收缩作用,但在全身具有血管扩张作用,作为基于反馈的调节功能,与  $\alpha_1$  受体的作用拮抗。因此,本发明局部麻醉用组合物所含  $\alpha_2$  受体激动剂能够抑制因肾上腺素或其盐导致的全身性血压上升作用,能够减轻因肾上腺素或其盐导致的副作用。

[0035] 另外,通过将  $\alpha_2$  受体激动剂与肾上腺素或其盐并用,由于可得到比将肾上腺素或其盐、或者  $\alpha_2$  受体激动剂以单剂形式添加到局部麻醉剂时更有效的局部麻醉效果,所以能够减少肾上腺素或其盐的使用量,其结果能够减轻因肾上腺素或其盐导致的副作用。

#### 附图说明

[0036] 图 1 是表示利用等效线图解法 (isobologram) 的分析结果的图。(实施例 1)

[0037] 图 2 是表示本发明局部麻用组合物对血管收缩施加的作用的图。(实施例 4)

#### 具体实施方式

[0038] 本发明中,所谓局部麻醉用组合物是指添加到局部麻醉剂中的组合物,使用目的是:(1) 增强局部麻醉的效果,(2) 使局部麻醉剂贮留在局部、延长麻醉持续时间,(3) 延迟局部麻醉的吸收、防止出现中毒,(4) 减少局部麻醉剂的使用量,(5) 抑制来自手术部位的

出血、得到充分的视野等。

[0039] 本发明的局部麻醉用组合物至少含有  $\alpha_2$  受体激动剂。 $\alpha_2$  受体是对  $\alpha$  受体中的  $\alpha_1$  受体作用具有拮抗作用的物质。相对于以血管收缩作用为代表的  $\alpha_1$  受体与全部收缩反应相关,  $\alpha_2$  受体在中枢中存在于神经末梢, 通过抑制肾上腺素的游离来抑制交感神经兴奋传递。本发明中,  $\alpha_2$  受体激动剂没有特别限定, 但具体可以举出右旋美托咪啶或其药学上允许的盐。本发明中, 期待通过并用肾上腺素或其盐与  $\alpha_2$  受体激动剂来减轻因肾上腺素导致的副作用。因此, 在使用本发明的局部麻醉剂时, 除  $\alpha_2$  受体激动剂以外, 还需要使用肾上腺素。由此, 本发明的局部麻醉用组合物中除  $\alpha_2$  受体激动剂以外, 还可以含有肾上腺素或其盐。局部麻醉用组合物中仅含有  $\alpha_2$  受体激动剂而不含肾上腺素或其盐时, 优选在局部麻醉剂中另外添加肾上腺素或其盐来使用。

[0040] 本发明的局部麻醉用组合物所含的  $\alpha_2$  受体激动剂可以含有  $1 \times 10^{-15} \text{M}$  以上、优选是  $1 \times 10^{-10} \text{M}$  以上。另外, 对  $\alpha_2$  受体激动剂的使用浓度的上限没有特别限定, 但以  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  以下的浓度可以充分发挥效果。

[0041] 本发明的局部麻醉用组合物所含的肾上腺素或其盐可以微量含有, 没有特别地限定, 例如可以含有  $1 \times 10^{-20} \text{M}$  以上。另外, 肾上腺素或其盐可以使用比以往使用的量、即  $2.7 \sim 7.6 \times 10^{-5} \text{M}$  低的浓度, 也可以是  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  以下。

[0042] 通过添加  $\alpha_2$  受体激动剂, 可以减少肾上腺素或其盐的使用量。对于局部麻醉用组合物所含的肾上腺素或其盐和  $\alpha_2$  受体激动剂的浓度, 各自为  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  以下和  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  以下的组合可得到效果, 即使各自为  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  和  $1 \times 10^{-7} \text{M}$  的组合、各自为  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  和  $1 \times 10^{-8} \text{M}$  以下的组合、以及各自为  $1 \times 10^{-7} \text{M}$  和  $1 \times 10^{-7} \text{M}$  以下的组合也可充分地得到效果。

[0043] 本发明中, 作为局部麻醉剂所含的有效成分的局部麻醉药只要是可以与肾上腺素或其盐一起使用的局部麻醉药即可, 没有特别地限定, 具体可举出利多卡因或其药学上允许的盐。

[0044] 在背景技术一栏也进行了说明, 根据多数报道  $\alpha_2$  受体激动剂在麻醉前给药具有镇静、抗焦虑作用, 显示可减少手术期的镇痛药需要量。但是, 局部麻醉剂中, 对含有肾上腺素与  $\alpha_2$  受体激动剂的局部麻醉用组合物至今没有报道。其理由是由于  $\alpha_1$  受体与  $\alpha_2$  受体的关系, 所以不能预测这些激动剂的合剂具有协同效果。肾上腺素是作用于  $\alpha_1$  受体和  $\alpha_2$  受体两者的激动剂, 但右旋美托咪啶是对  $\alpha_2$  受体选择性强的激动剂。对于  $\alpha_1$  受体激动剂和  $\alpha_2$  受体激动剂的作用, 通常认为在交感神经反应中  $\alpha_1$  受体激动剂的效果是相加的,  $\alpha_2$  受体激动剂减小其效果 (Starke K:  $\alpha$ -Adrenoceptor subclassification. :非专利文献 2), 另外, 在调查与受体结合的研究 (Wright IK, et al. :非专利文献 3) 中, 在大血管中与  $\alpha_1$  受体和  $\alpha_2$  受体结合仍然显示出是相加或弱抵消作用。

[0045] 从这些见解可以预测, 当认为增强局部麻醉药的作用的一大因素为血管收缩作用时, 则含有属于  $\alpha_1$  受体和  $\alpha_2$  受体两者的激动剂的肾上腺素与属于  $\alpha_2$  受体激动剂的右旋美托咪啶的合剂发挥相加或相抵 (拮抗) 的作用。另外, 对于肾上腺素的局部麻醉增强作用, 有文献报道即使提前给予属于  $\alpha_2$  受体拮抗剂的育亨宾也对增强效果产生影响 (后藤吉平: 关于作为局部麻醉作用增强物质的血管收缩剂的作用机理的研究: 非专利文献 4), 显示出介由  $\alpha_1$  受体的血管收缩作用比介由  $\alpha_2$  受体的作用大。因此, 如果从到此为止的见解、文献考虑, 则认为即使在局部麻醉剂中追加含有肾上腺素和右旋美托咪啶的局部麻醉

用组合物来使用,不仅不能期待协同作用甚至也不能期待相加作用。但是,将本发明实施方式的肾上腺素与右旋美托咪啶用作局部麻醉用组合物时,有抑制单独用肾上腺素时的血管收缩作用的趋势(参照实施例4),认为不是因血管收缩作用而得到的局部麻醉增强效果,而是利用新的机制而得到的麻醉增强效果,十分难以预测。

[0046] 本说明书中,所谓药学上允许的盐,可举出药理学和药剂学上允许的通常的盐。作为这种盐,具体地如下所示。

[0047] 作为碱性添加盐,可举出例如钠盐、钾盐等碱金属盐;例如钙盐、镁盐等碱土类金属盐;例如氨盐;例如三甲胺盐、三乙胺盐;二环己基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐等脂肪族胺盐;例如N,N-二苄基乙二胺等烷基胺盐;例如吡啶盐、甲基吡啶盐、喹啉盐、异喹啉盐等杂环芳香族胺盐;例如四甲基铵盐、四乙基铵盐、苄基三甲基铵盐、苄基三乙基铵盐、苄基三丁基铵盐、甲基三辛基铵盐、四丁基铵盐等季铵盐;精氨酸盐;赖氨酸盐等碱性氨基酸盐等。

[0048] 作为酸添加盐,可举出例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、过氯酸盐等无机酸盐;例如乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐等有机酸盐;例如甲磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐;例如天冬氨酸盐、谷氨酸盐等酸性氨基酸等。

[0049] 本发明也包含在局部麻醉剂中添加有上述局部麻醉用组合物的调配局部麻醉剂。调配局部麻醉剂的制备方法没有特别限制,例如可通过将局部麻醉药的有效浓度的2倍浓缩溶液与上述局部麻醉用组合物等量混合来制备。

[0050] 另外,本发明也包括含有局部麻醉剂和上述的局部麻醉用组合物作为构成物的局部麻醉用试剂盒。对于试剂盒的情况,可以使用时或者预先使适当量的局部麻醉用组合物混合到局部麻醉剂中来使用。此时,根据需要,可以适当改变局部麻醉剂与局部麻醉用组合物的配合比。可以在试剂盒中适当包括其它溶液、盒(カートリッジ)、注射用注射器或注射针等器具等。

[0051] 实施例

[0052] 以下,利用实施例进一步具体地说明本发明,但本发明不限于下述实施例的范围。

[0053] [实施例1] 局部麻醉用组合物

[0054] 本实施例中,确认将各种浓度的 $\alpha_2$ 受体激动剂(右旋美托咪啶)和肾上腺素混合作为局部麻醉用组合物,将其添加到以利多卡因为有效成分的局部麻醉剂中时的局部麻醉增强效果。当进行本实施例的实验时,在以下的实验1和2中,首先评价以右旋美托咪啶或肾上腺素各自的单体添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强作用。之后,在实验3中,确认将根据各制剂的50%有效量(Effective dose 50:ED50)混合各制剂所得到的物质作为局部麻醉用组合物,将其添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强效果。

[0055] <实验1> 在局部麻醉剂中以单体添加右旋美托咪啶时的局部麻醉增强作用

[0056] 试剂:

[0057] • 盐酸右旋美托咪啶(Precedex<sup>®</sup>:丸石制药株式会社)

[0058] 1瓶2ml中含有236 $\mu$ g

[0059] • 盐酸利多卡因(Sigma Aldrich公司)

[0060] • 生理食盐水（大冢制药株式会社）

[0061] 试剂的调制：

[0062] 在盐酸右旋美托咪啉 (Precedex<sup>(R)</sup>) 1.0ml 中加入生理食盐水 123.6ml, 制备成  $4 \times 10^{-6} \text{M}$  的溶液 (a)。用生理盐水将该溶液稀释 10 倍、100 倍、1000 倍, 制备出  $4 \times 10^{-7} \text{M}$  的溶液 (b)、 $4 \times 10^{-8} \text{M}$  的溶液 (c)、 $4 \times 10^{-9} \text{M}$  的溶液 (d)。接着, 将盐酸利多卡因 200mg 溶解到生理食盐水 10ml 中制备出 2% 的溶液 (e)。使用以上的溶液, 按照表 1 调制试剂。

[0063] [表 1]

	溶液1	溶液2	溶液3	溶液4	溶液5 (对照)
[0064] 盐酸右旋美托咪啉	溶液 (a) 1.0ml	溶液 (b) 1.0ml	溶液 (c) 1.0ml	溶液 (d) 1.0ml	无
盐酸利多卡因	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml
生理盐水	2.0ml	2.0ml	2.0ml	2.0ml	3.0ml

[0065] 实验方法：

[0066] 使用豚鼠丘疹法。将体重 500 ~ 600 克的 Hartley 系雄性豚鼠的背部剃毛后, 将上述配合得到的溶液 1 ~ 5 的各溶液以每个 0.1ml 注射到皮内, 用万能笔 (マジック) 在皮内生成的丘疹的周围实施标记。用定量知觉针刺刺激丘疹内部的 6 个位置, 测定未发生收缩反应的次数、即判断有麻醉效果的次数。每隔 5 分钟进行该刺激直到 60 分钟, 将有麻醉效果的次数的合计作为得分, 判定局部麻醉作用的持续性。由溶液 1 ~ 5 的各自得分算出右旋美托咪啉的 50% 有效量 (Effective dose 50 :ED50)。其结果, 如表 2 所示, 盐酸右旋美托咪啉的 ED50 值是  $7.83 \times 10^{-8} \text{M}$ 。

[0067] [表 2]

	溶液1	溶液2	溶液3	溶液4	溶液5
[0068] 盐酸右旋美托咪啉 (M)	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	0
得分	44.3±4.0*	33.2±4.7*	26.0±3.0	20.6±3.3	20.1±2.9
ED50	$7.83 \times 10^{-8} \text{M}$				

[0069] \* 相对于对照值具有显著性差别  $P < 0.05$  (Dunnet 法)

[0070] < 实验 2 > 在局部麻醉剂中以单体添加肾上腺素时的局部麻醉增强作用

[0071] 试剂：

[0072] • 日本药典肾上腺素注射液 (Bosmin 注<sup>(R)</sup>: 第一制药株式会社)

[0073] 1ml 中含有 1mg

[0074] • 盐酸利多卡因 (sigma aldrich)

[0075] • 生理食盐水 (大冢制药株式会社)

[0076] 试剂的调制：

[0077] 在日本药典肾上腺素注射液 (Bosmin 注 (R)) 1.0ml 中加入生理食盐水 12.7ml, 制备成  $4.0 \times 10^{-4} \text{M}$  的溶液 (f)。将溶液 (f) 稀释 10 倍、100 倍、1000 倍, 制备出  $4 \times 10^{-5} \text{M}$  の溶液 (g)、 $4 \times 10^{-6} \text{M}$  の溶液 (h)、 $4 \times 10^{-7} \text{M}$  的溶液 (i), 如下调制试剂以研究肾上腺素的效果。



盐酸利多卡因使用与上述实验 1 同样的溶液 (e)。使用以上的溶液,如下调制试剂。

[0078] [表 3]

	溶液6	溶液7	溶液8	溶液9	溶液10 (对照)
[0079] 日本药典 肾上腺素 注射液	溶液 (f) 1.0ml	溶液 (g) 1.0ml	溶液 (h) 1.0ml	溶液 (i) 1.0ml	无
盐酸 利多卡因	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml
生理盐水	2.0ml	2.0ml	2.0ml	2.0ml	3.0ml

[0080] 实验方法：

[0081] 与上述实验 1 同样地使用豚鼠丘疹法。由溶液 6 ~ 10 的各自得分算出肾上腺素的 ED<sub>50</sub> 值。其结果,如表 4 所示,肾上腺素的 ED<sub>50</sub> 值是  $5.91 \times 10^{-6} M$ 。

[0082] [表 4]

	溶液6	溶液7	溶液8	溶液9	溶液10
[0083] 肾上腺素 浓度 (M)	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	0
得分	58.3±6.5*	42.1±5.9*	24.1±3.6	25.6±6.0	18.4±4.5
ED <sub>50</sub>	$5.91 \times 10^{-6} M$				

[0084] \* 相对于对照值具有显著性差别  $P < 0.05$  (Dunnet 法)

[0085] <实验 3> 评价在混合各浓度的右旋美托咪啶和肾上腺素作为局部麻醉用组合物,将其添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强作用。

[0086] 作为试剂,使用与上述实验 1 和 2 相同的盐酸右旋美托咪啶、日本药典肾上腺素注射液、盐酸利多卡因以及生理食盐水。对于各试剂,以经过上述实验 1 和 2 而得到的盐酸右旋美托咪啶和肾上腺素各自的 ED<sub>50</sub> 值为基础,按照溶液的最终浓度是各自药物的 ED<sub>50</sub> 值的 1/2、1/4、1/8、1/16 的浓度,如下所示调制试剂。盐酸利多卡因溶液与上述实验 1 和 2 同样地使用溶液 (e)。

[0087] [表 5]

	溶液11	溶液12	溶液13	溶液14	溶液15 (对照)
[0088] 日本药典 肾上腺素 注射液	1.0ml 1/2 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/4 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/8 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/16 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	无
盐酸 利多卡因	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml
生理盐水	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	2.0ml
盐酸右旋 美托咪啶	1.0ml 1/2 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/4 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/8 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	1.0ml 1/16 x ED <sub>50</sub> (最终浓度)	无

[0089] 实验方法：

[0090] 与上述实验 1 和 2 同样地使用豚鼠丘疹法。确认溶液 11 ~ 15 的各自得分 (表 6)。

[0091] [表 6]

[0092]

	溶液 11	溶液 12	溶液 13	溶液 14	溶液 15
得分	44.6±6.9*	37.5±9.1*	29.5±7.4	25.2±4.9	18.3±2.8

[0093] \* 相对于对照值具有显著性差别  $P < 0.05$  (Dunnet 法)

[0094] 从溶液 11 ~ 15 的各自得分以及由实验 1 和 2 得到的 ED50 值出发, 利用等效线图解法 (Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45 :947-961, 1989) 分析右旋美托咪啉 (制剂 1) 与肾上腺素 (制剂 2) 的相互作用。将并用时 ED50 值的实测值与理论值之比作为协同效果评价价值 (Total dose fraction value), 使用以下的式子算出 (Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice :relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 :603-608, 1988)。

[0095] 协同效果评价价值 (Total dose fraction value) = [ 并用时 ED50 值的实测值与理论值之比 ] = [ 制剂 1 的并用量的 ED50/ 制剂 1 的单独量的 ED50 ] + [ 制剂 2 的并用量的 ED50/ 制剂 2 的单独量的 ED50 ]

[0096] 如下评价 : 协同效果评价价值 (Total dose fraction value) 为 1 时两制剂的相互作用是相加的、小于 1 时是协同的、大于 1 时是相抵的 (拮抗的) (Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45 :947-961, 1989 ; Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice :relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 :603-608, 1988 ; Tallarida RJ : Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman&Hall/CRC, Florida, USA, 2000)。

[0097] 图 1 是涉及用于评价两制剂的相互作用的等效线图解法 (Isobologram) 的图。图 1 中, 图中直线与纵轴的截距表示单独使用肾上腺素的 ED50, 与横轴的截距表示单独使用右旋美托咪啉的 ED50。并用肾上腺素和右旋美托咪啉时的理论 ED50 值, 如图中直线上所示 (白圈), 分别是  $2.96 \times 10^{-6} \text{M}$  ( $0.30 \times 10^{-6} \sim 5.21 \times 10^{-6} \text{M}$ ) 和  $3.92 \times 10^{-8} \text{M}$  ( $1.98 \times 10^{-8} \sim 5.21 \times 10^{-8} \text{M}$ )。相对于该理论值, 实验中得到的 ED50 值分别是  $7.88 \times 10^{-7} \text{M}$  ( $5.99 \times 10^{-7} \sim 1.04 \times 10^{-6} \text{M}$ ) 和  $1.13 \times 10^{-8} \text{M}$  ( $7.64 \times 10^{-9} \sim 1.66 \times 10^{-8} \text{M}$ ) (黑圈)。该结果相对于理论 ED50 值具有显著性差异 ( $P < 0.05$  (T-test))。范围表示平均值  $\pm 95\%$  置信区间。根据等效线图解法分析, 如果并用 2 制剂时实验所得 ED50 在连接各自单独的 ED50 的直线上时, 则协同效果评价价值 (Total dose fraction value) 是 1, 可以判断该并用制剂是相加作用 (两制剂的作用是简单加和作用), 如果是比直线大的值 (在直线上方的区域), 则协同效果评价价值 (Total dose fraction value) 大于 1, 可以判断该并用制剂是相抵作用 (拮抗作用 : 两制剂的作用是减小作用), 如果是比直线小的值 (在直线下方的区域), 则协同效果评价价值 (Total dose fraction value) 小于 1, 可以判断并用药物是协同作用 (比两制剂的作用加和更大的作用) (Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45 :947-961,

1989 ;Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice :relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 :603-608,1988 ;Tallarida RJ :Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman&Hall/CRC, Florida, USA, 2000)。

[0098] 本实验结果中,相对于肾上腺素和右旋美托咪啉的理论的ED<sub>50</sub>值分别是 $2.96 \times 10^{-6} \text{M}$ ( $0.30 \times 10^{-6} \sim 5.21 \times 10^{-6} \text{M}$ )和 $3.92 \times 10^{-8} \text{M}$ ( $1.98 \times 10^{-8} \sim 5.21 \times 10^{-8} \text{M}$ ),实验所得ED<sub>50</sub>值分别是 $7.88 \times 10^{-7} \text{M}$ ( $5.99 \times 10^{-7} \sim 1.04 \times 10^{-6} \text{M}$ )和 $1.13 \times 10^{-8} \text{M}$ ( $7.64 \times 10^{-9} \sim 1.66 \times 10^{-8} \text{M}$ )。这些结果对于理论的ED<sub>50</sub>值有显著性差异( $P < 0.05$ (T-test))。应予说明,上述各浓度范围表示平均值 $\pm 95\%$ 置信区间。另外,肾上腺素和右旋美托咪啉的协同效果评价价值(Total dose fraction value)是0.55。

[0099] 从以上的结果可知,协同效果评价价值(Total dose fraction value)小于1,如图1所示,具有统计学意义地在连接肾上腺素和右旋美托咪啉的各自单独所得ED<sub>50</sub>(纵轴截距:肾上腺素的ED<sub>50</sub>;横轴截距:右旋美托咪啉的ED<sub>50</sub>)的直线的下方区域,所以肾上腺素和右旋美托咪啉的并用、即合剂具有协同作用。

[0100] 如上所述,等效线图解法分析的结果,在将混合肾上腺素和右旋美托咪啉的局部麻醉用组合物添加到以盐酸利多卡因为有效成分的局部麻醉剂时,确认了局部麻醉增强作用是协同的。因此,调整肾上腺素和右旋美托咪啉的配合比后的局部麻醉用组合物(肾上腺素和右旋美托咪啉的合剂)与以往相比能够减少添加到局部麻醉剂中的肾上腺素,并且确认有同等或其以上的局部麻醉增强作用。

[0101] [实施例2] 局部麻醉用组合物2

[0102] 本实施例中,比较将肾上腺素的单体作为局部麻醉用组合物添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强效果、与将在肾上腺素中混合 $\alpha_2$ 受体激动剂(右旋美托咪啉)而成的组合物作为局部麻醉用组合物添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强效果。本实施例中,与实施例1同样地,使用日本药典肾上腺素注射液(Bosmin注<sup>(R)</sup>:第一制药株式会社)、盐酸右旋美托咪啉(Precedex<sup>(R)</sup>:丸石制药株式会社)1瓶2ml中含有236 $\mu\text{g}$ 、盐酸利多卡因(Sigma Aldrich社)以及生理盐水(大冢制药株式会社)来进行实验。将不含肾上腺素和右旋美托咪啉的溶液(溶液21、27)作为对照,将仅含肾上腺素、不含右旋美托咪啉的溶液(溶液16、22)作为比较例。

[0103] 作为试剂,盐酸利多卡因使用与实施例1的实验1同样的溶液(e),肾上腺素使用同一实施例的实验2的溶液(h)和溶液(i)。右旋美托咪啉使用同一实施例实验1的溶液(b)、溶液(c)、溶液(d)以及再将溶液(d)稀释10倍后的 $4 \times 10^{-10} \text{M}$ 的溶液(j),如下所述制备试剂。

[0104] [表7]

[0105]

	溶液16	溶液17	溶液18	溶液19	溶液20	溶液21 (对照)
日本药典 肾上腺素 注射液	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	无
盐酸 利多卡因	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理盐水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
盐酸右旋 美托咪啉	无	溶液(b) 1.0ml	溶液(c) 1.0ml	溶液(d) 1.0ml	溶液(j) 1.0ml	无

[0106] [表 8]

[0107]

	溶液22	溶液23	溶液24	溶液25	溶液26	溶液27 (对照)
日本药典 肾上腺素 注射液	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	无
盐酸 利多卡因	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理盐水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
盐酸右旋 美托咪啉	无	溶液(b) 1.0ml	溶液(c) 1.0ml	溶液(d) 1.0ml	溶液(j) 1.0ml	无

[0108] 实验方法：

[0109] 与上述实施例 1 的实验 1 ~ 3 同样地,使用豚鼠丘疹法。算出溶液 16 ~ 21、和溶液 22 ~ 27 的各自得分,判断局部麻醉效果。其结果如表 9 和表 10 所示,向肾上腺素混合低浓度的右旋美托咪啉的本发明局部麻醉用组合物,与肾上腺素单体(比较例)相比,确认局部麻醉效果进一步增强。

[0110] [表 9]

[0111]

	溶液16	溶液17	溶液18	溶液19	溶液20	溶液21
肾上腺素浓度 (M)	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	0
盐酸右旋 美托咪啉浓度 (M)	0	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	$10^{-10}$	0
得分	18	32	25	24	23	11

[0112] [表 10]

[0113]

	溶液22	溶液23	溶液24	溶液25	溶液26	溶液27
肾上腺素浓度 (M)	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	0
盐酸右旋美托咪啉浓度 (M)	0	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	$10^{-10}$	0
得分	27	40	34	30	29	23

[0114] [ 实施例 3] 局部麻醉用组合物 3

[0115] 本实施例中, 比较将作为局部麻醉组合物所通常使用的浓度的肾上腺素单体添加到局部麻醉剂时的局部麻醉增强效果、与添加在低浓度的肾上腺素中混合  $\alpha_2$  受体激动剂 (右旋美托咪啉) 后的本发明局部麻醉组合物作为局部麻醉剂时的局部麻醉增强效果, 确认得到了与以往同等的局部麻醉增强效果。本实施例中, 与实施例 1 同样地, 使用日本药典肾上腺素注射液 (Bosmin 注<sup>(R)</sup>: 第一制药株式会社)、盐酸右旋美托咪啉 (Precedex<sup>(R)</sup>: 丸石制药株式会社) 1 瓶 2ml 中含有 236  $\mu$ g、盐酸利多卡因 (Sigma Aldrich 公司) 以及生理盐水 (大冢制药株式会社) 来进行实验。将不含肾上腺素和右旋美托咪啉的溶液 (溶液 31) 作为对照, 将仅含肾上腺素、不含右旋美托咪啉的溶液 (溶液 28) 作为比较例。

[0116] 作为试剂, 盐酸利多卡因使用与实施例 1 的实验 1 同样的溶液 (e), 肾上腺素使用实验 2 的溶液 (h) 和溶液 (i)。右旋美托咪啉使用相同实验 2 的溶液 (b) 和溶液 (c), 另外, 为比较例准备临床所使用的肾上腺素浓度为  $4 \times 7.6 \times 10^{-5}$ M 的溶液 (k), 按照以下表 11 制备试剂。

[0117] [ 表 11]

[0118]

	溶液28	溶液29	溶液30	溶液31 (对照)
日本药典肾上腺素注射液	溶液(k) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	无
盐酸利多卡因	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理盐水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
盐酸右旋美托咪啉	无	溶液(c) 1.0ml	溶液(b) 1.0ml	无

[0119] 实验方法:

[0120] 与上述实施例 1 的实验 1 ~ 3 同样地, 使用豚鼠丘疹法。对溶液 28 ~ 31 算出得分, 判断局部麻醉效果。其结果如表 12 所示, 即使是比临床所使用的肾上腺素浓度 ( $7.6 \times 10^{-5}$ M) 低约 70 ~ 700 倍的浓度的肾上腺素浓度, 也通过混合低浓度的右旋美托咪啉, 确认了有同等程度的局部麻醉增强效果。

[0121] [ 表 12]

[0122]

	溶液28	溶液29	溶液30	溶液31
肾上腺素浓度 (M)	$7.6 \times 10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	0
盐酸右旋美托咪啉浓度 (M)	0	$10^{-8}$	$10^{-7}$	0
得分	38	35	35	18

[0123] [ 实施例 4] 局部麻醉用组合物对血管收缩的效果

[0124] 在局部麻醉剂中添加肾上腺素时的、肾上腺素的局部麻醉增强效果通过因末梢血管收缩导致阻碍局部麻醉剂的吸收而产生。因此,为了评价是通过右旋美托咪啉进一步增强肾上腺素的末梢血管增强作用来实现协同效果、还是通过别的机制来实现协同效果,研究右旋美托咪啉对肾上腺素的末梢血管收缩作用的影响。

[0125] 作为试剂,使用与上述实施例 1 的实验 1 和 2 相同的盐酸右旋美托咪啉、日本药典肾上腺素注射液、盐酸利多卡因以及生理盐水。盐酸利多卡因使用与上述实验 1 同样的溶液 (e),肾上腺素使用实验 2 的溶液 (h)。右旋美托咪啉使用实验 1 的溶液 (b),按照表 13 制备试剂。

[0126] [ 表 13]

[0127]

	溶液32 (对照)	溶液33	溶液34
日本药典 肾上腺素 注射液	无	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml
盐酸 利多卡因	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理盐水	3.0ml	2.0ml	1.0ml
盐酸右旋 美托咪啉	无	无	溶液(b) 1.0ml

[0128] 实验方法：

[0129] 对体重 500 ~ 600 克的 Hartley 系雄性豚鼠,腹腔内注射属于全身麻醉药的戊巴比妥钠注射液 (Nembutal 注射液、大日本住友制药、大阪) 20mg,使其成为不动状态。将背部剃毛后,在背部中央附近充分分开间隔的 3 个位置用万能笔进行标记,固定 Doppler 血流计 (ALF21RD ;ADVANCE 公司、东京) 的探头来测定血流值,作为基线值 (时间 0)。此时,确认 3 个位置的血流值没有差别。将配合而得到的溶液 32、33、34 各溶液分别在 3 个位置皮内注射 0.1ml,在同部位固定 Doppler 血流计的探针,测定注射后每隔 5 分钟直到 30 分后的随时间变化的血流值。将血流值与基线值的比例 (0 ~ 1.0) 表示为末梢血流量,求出各自的注射部位的随时间的变化。

[0130] 其结果如图 2 所示,相对于溶液 32 (0.5%利多卡因 :对照),确认了溶液 33 (添加有最终浓度  $1 \times 10^{-6}$ M 的肾上腺素的 0.5%利多卡因) 显著地使血流下降。但是溶液 34 (向添加有最终浓度  $1 \times 10^{-6}$ M 的肾上腺素的 0.5%利多卡因中混合最终浓度  $1 \times 10^{-7}$ M 的右旋美托咪啉而得到的溶液) 抑制了肾上腺素的末梢血管收缩,表示右旋美托咪啉抑制了肾上腺素的末梢血管收缩作用。

[0131] 以上的结果表明,右旋美托咪啉具有抑制肾上腺素的末梢血管收缩作用的倾向。原来,右旋美托咪啉作为进行特异性结合的  $\alpha_2$  肾上腺素受体的作用,已知道是以负反馈机制对介由  $\alpha_1$  肾上腺素受体而产生的作用发挥作用。由结果可认为,因右旋美托咪啉和肾上腺素而产生的局部麻醉增强作用的协同效果不是基于血管收缩作用的增强效果,而是基于设想以外的机制。

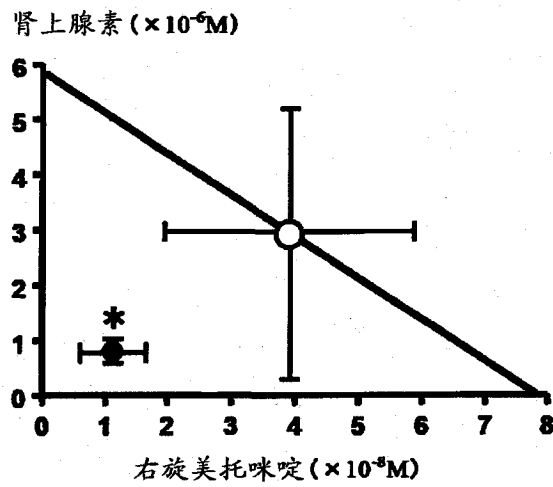
[0132] 产业上的可利用性

[0133] 如以上详述,对于将肾上腺素或其盐添加到局部麻醉剂中来使用的情况,通过使用本发明的含  $\alpha_2$  受体激动剂的局部麻醉用组合物,从而可以将肾上腺素或其盐的使用浓度稀释 5 倍以上,可以减少使用量。通过认真研究本发明的局部麻醉用组合物的  $\alpha_2$  受体激动剂(例如,右旋美托咪啉)与肾上腺素或其盐的混合比例,从而与使用肾上腺素或其盐的单体相比,在不增加副作用的情况下发挥了强效的局部麻醉增强作用。由此,可以期待能以局部麻醉来进行的外科手术和处置的适用扩大。如果迄今为止以全身麻醉进行的手术和处置能以局部麻醉来进行、甚至能以门诊进行手术的话,则也能减少医疗费。

[0134] 根据本发明的局部麻醉用组合物,由于增强了局部麻醉产生的麻醉作用,所以能够应用于需要长时间局部麻醉作用的外科手术、处置、牙科治疗。另外,除上述以外也能应用于临床疼痛。例如也可以期待用于癌性疼痛的控制、缓和医疗。

[0135] 本发明的局部麻醉用组合物与使用肾上腺素或其盐单体的以往的添加量相比,即使降低肾上腺素或其盐也可得到同等的局部麻醉增强作用,所以可以既保持充分的局部麻醉作用,又提供安全的局部麻醉。对于高龄人或在以往的使用浓度下会带来不希望的作用的患者等,本发明的局部麻醉用组合物可以提供安全的局部麻醉。因为本发明的局部麻醉用组合物对于这些人具有很大优点,所以不仅可以对高龄人·患者日益增加的长寿国家的日本社会,而且可以对世界的医疗作出很大贡献。

[0136] 另外,从不需要在医疗现场调制局部麻醉剂和局部麻醉用组合物这方面来看,将局部麻醉剂和局部麻醉用组合物预先配合好的调配局部麻醉剂是方便的。另外,含有局部麻醉剂和局部麻醉用组合物作为构成物的局部麻醉用试剂盒尽管需要用时调制,但从根据需要能调整成适当的配合比这方面看是方便的。



等效线图解法分析

○: 理论ED50值

肾上腺素:  $2.96 \times 10^{-6} \text{M}$  ( $0.30 \times 10^{-6} - 5.21 \times 10^{-6} \text{M}$ )

右旋美托咪啉:  $3.92 \times 10^{-8} \text{M}$  ( $1.98 \times 10^{-8} - 5.21 \times 10^{-8} \text{M}$ )

●: 实验所得ED50

肾上腺素:  $7.88 \times 10^{-7} \text{M}$  ( $5.99 \times 10^{-7} - 1.04 \times 10^{-6} \text{M}$ )\*

右旋美托咪啉:  $1.13 \times 10^{-8} \text{M}$  ( $7.64 \times 10^{-9} - 1.66 \times 10^{-8} \text{M}$ )\*

\*相对于理论ED50值具有显著性差异  $p < 0.05$  (T-test)

范围表示平均值  $\pm$  95%置信区间

图 1



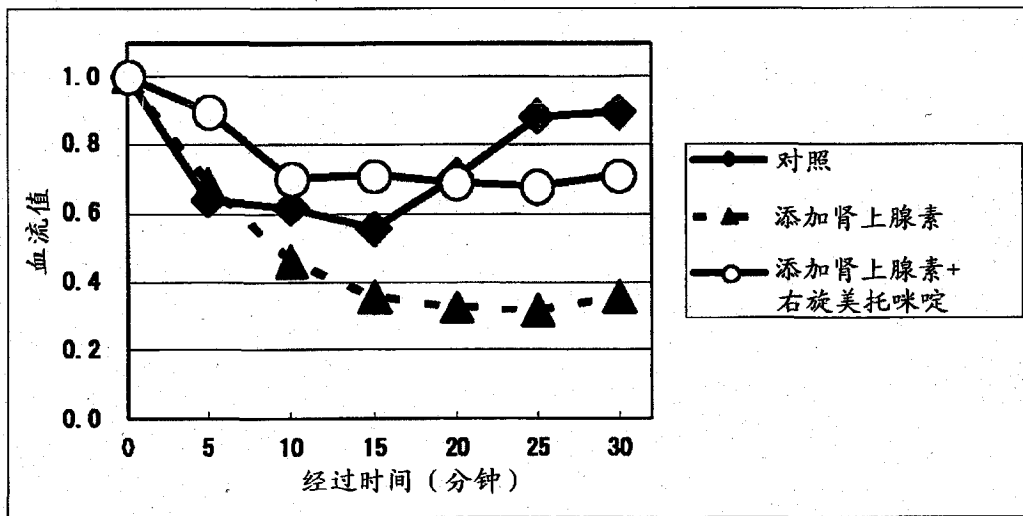


图 2