

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/14
A61K 31/715 A61K 31/56
A61K 31/505 A61K 31/24
A61K 31/19

[21] 申请号 96190640.5

[43]公开日 1997年8月13日

[11] 公开号 CN 1156961A

[22]申请日 96.6.7

[30]优先权

[32]95.6.9 [33]US[31]60/000,105

[86]国际申请 PCT/US96/10439 96.6.7

[87]国际公布 WO96/41616 英 96.12.27

[85]进入国家阶段日期 97.2.9

[71]申请人 欧罗赛铁克股份有限公司

地址 卢森堡彼特罗茜

[72]发明人 M·蔡辛 P·戈登海姆 R·萨克勒

J·蒂格纳 R·M·伯奇

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 白益华

权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 产生长效局部麻醉的制剂和方法

[57]摘要

在患者体内诱导持续的局部麻醉作用的制剂和方法,包括含局部麻醉剂和有效量的生物相容的可生物降解的控释材料的基质,该材料能够延长局部麻醉剂从基质中的释放,从而在植入或注射入患者体内后获得可逆的局部麻醉作用,还包括药学上认可的即无毒的非糖皮质激素类增强剂,该增强剂能够延长局部麻醉剂的作用时间使之比不加增强剂时由基质获得的作用要长。

权 利 要 求 书

1.一种在患者中诱导持续的局部麻醉作用的制剂，包括

5 包含局部麻醉剂和有效量的生物相容的可生物降解的控释材料的基质，该材料能够延长所述局部麻醉剂从所述基质的释放，从而在植入或注射于患者体内时获得可逆的局部麻醉作用，

以及无毒的增强剂，该增强剂能够有效地延长所述局部麻醉剂的作用时间使之比不加增强剂时由基质获得的要长，其中所述的增强剂不是糖皮质激素类药。

10 2.根据权利要求 1 所述的制剂，其中所述的基质包括微球，所述的微球被悬浮在药学上认可的注射用介质中。

3.根据权利要求 1 和 2 所述的制剂，其中至少一部分所述的增强剂加在所述的基质中。

4.根据权利要求 1 和 2 所述的制剂，其中至少一部分所述的增强剂是速释形式的。

15 5.根据权利要求 1 所述的制剂，其中的生物相容性材料包括选自聚酞类，酸与乙醇酸的共聚物，聚乳酸，聚乙醇酸，聚酯，聚原酸酯，蛋白质，多糖的聚合物及它们的混合物，该材料在植入患者体内后不到 2 年内至少能够降解 50 %。

6.根据权利要求 1 所述的制剂，其中基质的形式选自板、棒、球、丸、微粒、微球、微囊、扁球和糊剂。

20 7.根据权利要求 1 所述的制剂，其中局部麻醉剂以 0.1 % 至 90 % (重量)的载量加入所述的控释材料中。

8.根据权利要求 7 所述的制剂,其中的局部麻醉剂选自布比卡因,罗哌卡因,地布卡因,衣替卡因,丁卡因,利多卡因和赛罗卡因,它们的混合物,和它们的盐。

25 9.根据权利要求 1 所述的制剂，其中的增强剂是有效量的选自下组的药物：
alphaxalone(羟基-5 α -孕烷二酮)、别四氢可的松、氨基比林、benzamil、氯压定、米诺地尔、去氢表雄酮、葡聚糖、安定、氯甲苯噻嗪、哇巴因、地高辛、spantide、紫杉醇、四乙铵、丙戊酸、长春新碱、控释形式的儿茶酚胺、1-[6-[[17- β -3-甲氧基雌-1,3,5(10)-三烯-17-基]氨基]己基]-1-H-吡咯-2,5-二酮，其活性衍生物，类似物和它们的混合物。

30 10.根据权利要求 1 所述的制剂，其中至少一部分所述增强剂以约 0.001 % 至约 30 % (重量)，最好以约 0.005%至约 15 % (重量)的装量加在所述基质中。

11.根据权利要求 14 所述的制剂，其中所述的增强剂能够使局部麻醉剂的作用时间比不加增强剂的控释局部麻醉剂诱导的局部麻醉作用时间延长约 15 % 至约 1400 %。

35 12.根据权利要求 14 所述的制剂，其中的增强剂是神经活性甾体，较好的是

alphaxalone(羟基-5 α -孕烷二酮)和/或去氢表雄酮。

13.根据权利要求 21 所述的制剂，其中的增强剂是分子量约 20 千道尔顿至约 200 千道尔顿的葡聚糖，而且是以 0.01%至 30 % (重量)的装量加在所述基质中。

14.根据权利要求 1 所述的制剂，其中的增强剂是有效量的药学上认可的控释形式的血管收缩剂。

15.根据权利要求 14 所述的制剂，其中的血管收缩剂选自氯压定、胍法辛、胍那苄和多巴、甲基多巴、麻黄碱、苯丙胺、甲基苯丙胺、哌醋甲酯、乙基去甲肾上腺素、利他林，匹莫林、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺，间羟胺、苯福林、甲氧明、美芬丁胺、美西麦角、麦角胺、麦角毒、双氢麦角胺、sumatriptan 及类似物，包括上述药物的活性代谢物、衍生物及其混合物。

16.一种用于患者诱导持续的局部麻醉作用的制剂，包括

包含局部麻醉剂和有效量的生物相容的可生物降解的控释材料的基质，该材料能够延长所述局部麻醉剂从所述基质的释放，从而在植入或注射于患者体内时获得可逆的局部麻醉作用，

15 以及无毒的非糖皮质激素增强剂，该增强剂能够有效地延长所述局部麻醉剂的作用时间，所述制剂产生的局部麻醉剂体外释放为 24 小时后约 10 至 60 %，48 小时后约 20 至 80 %，72 小时后约 40 至 100 %，体内施用，所述制剂在施用部位提供至少约 24 小时的可逆的局部麻醉作用。

17.在患者某部位诱导持续的局部麻醉作用的控释制剂，包括

20 加在控释制剂中的局部麻醉剂，制剂主要由生物相容性材料和有效量的能够延长局部麻醉作用时间的非糖皮质激素类增强剂构成，所述的材料在植入患者体内 6 个月内至少降解 50 %，其中的局部麻醉剂浓度能够在患者体内产生局部麻醉作用。

18.适于在病人需要局部麻醉的部位沉积的冻干颗粒，包括

25 包含局部麻醉剂和有效量的生物相容的可生物降解的控释材料的基质，该材料能够延长所述局部麻醉剂从所述基质的释放，从而在植入或注射于患者体内时获得可逆的局部麻醉作用，还包括无毒性的非糖皮质激素增强剂，该增强剂能够延长所述局部麻醉剂的作用时间使之比不加增强剂时由基质获得的要长，其中所述的基质是经冷冻干燥的。

30 19.根据权利要求 18 所述的冻干颗粒的单位剂型，经灭菌后灌装于一容器内，容器中包含有效量的所述冻干颗粒，该量足以在所述控释剂型悬浮于可接受的溶液中沉积在患者体内时对至少一个患者诱导长时间的局部麻醉作用。

35 20.根据权利要求 18 所述的冻干颗粒的单位剂型，其中所述冻干颗粒的量足以对至少一个患者诱导局部麻醉作用，该单位剂型是经灭菌的，而且被密封在易于使用的容器中。

说明书

产生长效局部麻醉的制剂和方法

5 发明背景

本发明涉及局部作用的药物尤其是局部麻醉剂给药用可生物降解的控释制剂，以及增加其效力和持续时间的组合物和方法。

10 用作全身麻醉剂的化合物通过使人失去知觉来减轻痛感，局部麻醉剂则通过使机体给药的局部区域丧失感觉来起作用。局部麻醉剂的药效机理虽然还不很明确，但通常被认为是基于其干扰神经冲动引发和传递的能力。局部麻醉剂的作用时间与其与神经组织的实际接触时间成正比。所以，能够使药物局限于神经部位的方法或制剂将大大延长麻醉作用。

所有的局部麻醉剂都是有毒性的，即潜在地存在毒性，所以，很重要的是在使用过程中考虑药物的选择、浓度、给药部位和速度，以及其它因素。另一方面，15 局部麻醉剂必需在原位保持足够长的时间以减轻局部疼痛。

在局部麻醉剂给药领域有几种已知的不同装置与制剂。例如美国专利 4,725,442 和 4,622,219(Haynes)是有关通过声处理法制备的外包磷脂的含甲氧氟烷的微滴，适用于给病人皮内或静脉注射以诱导局部麻醉作用。这类微滴据说在皮内注射时能产生长期的局部麻醉作用，麻醉时间比最长效的常规局部麻醉剂20 (布比卡因)长得多。

美国专利 5,188,837(Domb)是有关一种微悬浮系统，其中含有表面埋有一层磷脂的脂质微球。脂质微球的核心是固体的待释放物质，或者，被分散在某种惰性载体中的待释放物质。待释放物质可以是例如非甾体抗炎化合物，局部麻醉剂，水不溶性化疗剂和甾体。

25 还有一些已知的可注射的微囊等的其他制剂。例如美国专利 5,061,492 是有关水溶性药物分散在可生物降解的聚合物基质中的可长时间释药的微囊，聚合物基质由乙醇酸和乳酸的共聚物构成。微囊被制成分散在某种药学上认可的载体中的注射剂。水溶性药物颗粒被保留在保留药物的物质中，该物质分散在分子量 5,000 至 200,000 的 100/1 至 50/50 的乳酸/乙醇酸共聚物基质中。通过制备以药物和保留药物的物质为水层，以聚合物为油层的油包水乳液，增稠，然后用水代替有机溶剂来制备注射剂。30

美国专利 4,293,539(Ludwig 等)是有关由微生物药物分散于乳酸和乙醇酸共聚物中构成的控释制剂。共聚物由 60 - 95 % (重量)乳酸和 40 - 5 % (重量)乙醇酸构成，分子量为 6,000 至 35,000。有效量的共聚物制剂通过皮下注射或肌肉注射35 给药。

WO94/05265 描述了改进后的可生物降解的控释系统，由加有局部麻醉剂的聚合物基质构成，可延长局部麻醉剂的给药时间。这种装置的选择以其降解特性为基础：在以两周为宜的时间内以一种线性的、可控的方式释放局部麻醉剂，同时在体内降解，半衰期少于 6 个月，以 2 周为宜，这是为了避免局部炎症。公开内容指出：可在加有局部麻醉剂的聚合物中加入抗炎药以减少使用胶囊包衣从而使药物更好地到达其作用部位。被认为有用的抗炎药物有通常口服或注射给药的地塞米松、可的松、强的松等甾体及其它。

已报道了几种非糖皮质激素可延长局部麻醉剂的作用。速释型肾上腺素是一项已知技术，可通过诱导注射部位邻近处的血管收缩来略微延长速释局部麻醉剂的作用时间。但是，速释的肾上腺素提供的药效延长在高度血管化的组织中最多约近 1 小时。该方法还因为长时间阻碍血液流向局部组织而有造成坏疽的危险而受到严格限制。葡聚糖和碱化剂也被建议作为使局部麻醉长效的物质，但此前已被报道对此目的无效（Bonica 等，1990，“Regional Analgesia With Local Anesthetics” THE MANAGEMENT OF PAIN, 第 2 版，卷 II，Lea&Febiger 出版，第 94 章，第 1890 - 1892 页）。

秋水仙碱利用受损伤的神经的慢性疼痛模型系统已证明会抑制损伤诱导的异位神经冲动发放（Wall 等编，1995，Textbook of Pain, 第 3 版，Churchill Livingstone 出版，p.94-98; Devol 等，1991，A Group Report: Mechanisms of neuropathic pain following peripheral injury. 见 Basbaume A I 等编，TOWARDS A NEW PHARMACOTHERATY OF PAIN, Dahlem Konferenzen, Wiley, Chichester pp.417-440; Devor 等，1985，Pain, 22:127-137,在 128 和 Devor, 1983, Pain, 16:73-86)。有研究报道曾将秋水仙碱用于治疗下背疼痛，但已证明口服秋水仙碱对同一适应症无效（Schnebel 等，1988，Spine13(3):354-7)。然而，迄今还从未曾获知用秋水仙碱来延长局部麻醉作用。

所以，以前不了解可将控释局部麻醉剂和非糖皮质激素混合或用其他方法给药来延长局部麻醉作用的技术。

发明目的及概述

本发明目的之一是提供一种可生物降解的控释剂型以在人体或动物的局部区域提供长效的局部麻醉处理。更具体地说，本发明目的之一是一种生物相容的、可生物降解的控释形式的局部麻醉剂，它能够延长局部麻醉作用。

本发明目的之二是提供一种在所要求的处理部位延长局部麻醉剂的效果的方法，该方法安全有效，而且可有效地控制手术后的疼痛。

本发明目的之三是通过局部给予本发明的局部麻醉剂之前、过程中或之后，或在浸润、注射或植入本发明组合物之后给予增强剂来延长局部麻醉作用。

根据上述及其它目的，本发明涉及可生物降解和/或可生物腐蚀的控释制剂，



5 该制剂用于给予能够在体内延长药效的局部麻醉剂和一种药学上认可的增强剂，该增强剂可有效地延长局部麻醉剂的药效时间，该时间比只给予控释形式的局部麻醉剂本身（无增强剂）长，同时还揭示了其生产方法。控释制剂可制成软膏、棒状、药丸、微粒（例如微球和微囊）、扁球体和糊剂。较好的是，制剂的形式适于悬浮在等渗盐水、生理缓冲液或其它被认可的给病人注射的溶液中。

本发明还提供诱导局部麻醉的方法，它们通过将控释制剂，例如以装有缓释形式的局部麻醉剂的可注射微球的形式植入、插入或注射入支配机体某一区域的神经所在或邻近位置，由此刺激机体部分区域产生局部麻醉效果。所以，本发明的控释制剂必须敷用、注射、浸润或植入在病人需要释放局部麻醉剂的部位。

10 本发明还涉及一种对需要手术治疗的病人的处理方法，该方法包括将控释形式的局部麻醉剂用于待麻醉部位，即手术部位的神经周围，并在此之前、同时和/或在此之后在大体相同部位给予前述增强剂，以达到仅用局部麻醉剂无法获得的长效局部麻醉作用。

15 本发明还提供控释制剂的单位剂型，即在一容纳物中的至少能在一个病人诱导和/或延长局部麻醉作用数量足够的制剂。在一种实施方式中，单位剂型是经灭菌和冻干的。或者，将单位剂型灭菌后制备成被认为可给病人注射的溶液中的悬浮液。

20 本发明还部分涉及提供局部麻醉作用的新制剂，它含有控释形式的一种药学上认可的局部麻醉剂或多种不同局部麻醉剂的混合物，所述制剂能被引入待麻醉的神经的附近，还有有效量的增强剂，该增强剂能够延长控释形式的局部麻醉剂产生的局部麻醉作用。增强剂可以与局部麻醉剂一起包括在控释形式中，或者，至少部分剂量的增强剂可在局部麻醉剂的同一位置的附近给药。至少此分开给予的剂量中有一部分可在局部麻醉剂之后给予，以进一步增加局部麻醉剂作用的强度和/或时间。局部麻醉剂中一部分可以速释的形式给予要求的部位，只要也有一部分局部麻醉剂是以控释形式给予的。另一方面，增强剂可以与局部麻醉剂用于大体相同的位置，在相同时间，或稍后的时间，或一部分同时一部分稍后给予，只要与仅用局部麻醉剂相比能显著延长局部麻醉剂的神经阻滞作用。

在本发明的某些优选实施例中，局部麻醉剂用可生物降解的控释注射微球的基质制备。还可以将增强剂与局部麻醉剂一起加入这些基质中。

30 在其它实施例中，本发明涉及一种悬浮液，其中含有许多含局部麻醉剂的生物相容的可生物降解的控释微球，和增强剂，增强剂是结合在控释微球中的或溶解或悬浮在微球悬液中。该悬浮液适于例如通过注射来给予微球。

在本发明其它实施例中，局部麻醉剂加在控释基质中，再在其表面涂以增强剂。

35 在本发明其它实施例中，制剂具有局部麻醉剂内核；内核中的增强剂其量足以在使用环境中延长局部麻醉剂的作用，内核上有生物相容的可生物降解的涂

层，该涂层在使用环境中可使局部麻醉剂和/或增强剂缓慢释放。

在其它实施例中，部分或全部局部麻醉剂加在被包衣的基质的外表面，而部分或全部增强剂可任意地加在内核中，增强剂由此可在局部麻醉剂从控释材料中分散后继续释放。

- 5 当局部麻醉剂被外用于表皮和/或粘膜表面时，也可以在此之前、之后或同时涂敷增强剂。

增强剂可以通过注射或浸润、滴注、口服或其它方法体内给药以按要求延长效用。体内给药（如口服或静脉注射）虽然有效，但与在局部麻醉剂附近局部使用相比需要较大的增强剂总剂量。

- 10 控释局部麻醉剂可用于在需要麻醉剂释放的部位注射或浸润，可加有或不加增强剂。这可以在手术前，手术时或在撤去（中断）或逆转全身麻醉之后。

在一优选实施例中，制剂被制成微球形式。可将微球制成局部麻醉剂和可生物降解控释材料的均匀基质，其中可加可不加增强剂。最好将微球制成适于浸润和/或注射的大小，并且在手术前、手术时或在撤去（中断）或逆转全身麻醉之后

- 15 在需要麻醉剂释放的部位注射。

本发明的增强剂是药学上认可的，包括碱化剂，神经活性甾体等非糖皮质激素甾体， γ -氨基丁酸受体的调节剂，透细胞膜离子转运的调节剂，解热药，肾上腺素受体的激动剂或拮抗剂，微管蛋白结合剂，能渗透的多糖，钾-ATP通道的激动剂和拮抗剂，Na、K-ATP酶的抑制剂和增强剂，神经激肽拮抗剂，磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C（“PLC”）抑制剂，白细胞糖代谢抑制剂，抗惊厥药，回苏剂，镇定剂，抗抑郁药，惊厥药，白三烯（leukotriene）和前列腺素激动剂和拮抗剂，磷酸二酯酶激动剂和抑制剂，缓释形式的血管收缩剂，以及上述增强剂的组合物。

- 20 实施例证明了局部麻醉剂的作用时间的延长，将局部麻醉剂与非糖皮质激素类增强剂合用可进一步延长药效。

详细说明

所以，本发明提供了药学上认可的增强剂，当在病人某部位将其与控释剂型的局部麻醉剂合用时可显著延长局部麻醉作用的时间。

- 30 使用增强剂产生的增强作用不可根据控释型局部麻醉剂的体外释放（溶出）来估计：将增强剂包含在本发明的控释制剂中不会显著改变或延长局部麻醉剂在体外从制剂中溶出的速率；但是，同一制剂在体内给药时，却能够在给药部位显著延长局部麻醉剂的作用时间。在此所述的增强剂是非糖皮质激素类药，可以在给予（例如涂敷，浸润和/或注射）控释型局部麻醉剂之前，同时或之后给予，
- 35 均能在体内显著延长局部麻醉作用时间。

增强剂可在同一控释制剂中制成局部麻醉剂复方，或配制在单独的控释制剂

(例如另外的可注射微球)中,或配制成非控释制剂(即速释制剂)。增强剂可在要求的部位注射或浸润、植入或插入控释型局部麻醉剂之前、同时或之后给予。

在本发明涉及将增强剂和局部麻醉剂同时包含在内的制剂的实施例中,增强剂可以以控释形式或速释形式包含在内。增强剂可加在各种药学上认可的载体中,较好的是用于控释的载体,例如加有局部麻醉剂的控释基质;加入控释装置或制剂外的控释涂层;或作为局部麻醉制剂外的速释涂层。另一方面,增强剂可以控释或速释形式加入药学上认可的适于浸润或注射的水性介质中。

定义

本发明的控释制剂和方法可以与本领域已知的各种涂敷、浸润、植入、插入或注射系统联用,其中包括但不限于微粒(如微球或微囊)、凝胶、糊剂、植入棒、丸剂、片剂或纤维等(统称为“基质”)。

本文中,“缓释”和“控释”是本领域所熟知的,可交替使用。

本文中,“局部麻醉剂”指各种产生局部麻木和/或镇痛作用的药物。它还包括但不限于各种局部给予(例如外用或浸润或注射)后能产生局部的感觉和/或运动功能完全或部分抑制的药物。在两种定义中,由此产生的局部情况也称“局部麻醉”。可以使用的局部麻醉剂包括例如布比卡因,罗哌卡因,地布卡因,普鲁卡因,氯普鲁卡因,丙胺卡因,甲哌卡因,衣替卡因,丁卡因,利多卡因和赛罗卡因,以及它们具麻醉活性的衍生物、类似物和混合物。局部麻醉剂可以盐的形式使用,例如盐酸盐,溴化物,乙酸盐,柠檬酸盐,碳酸盐或硫酸盐。更好的是,局部麻醉剂是游离碱形式的。游离碱的最初释放较慢因而可避免早期局部麻醉剂在注射部位的“倾倒”。较好的局部麻醉剂包括例如布比卡因。通常体内给药的局部麻醉剂也可以用于给药方法只产生局部而非全身作用的情况。根据本文中的定义,“局部麻醉”还包括另一类不同的药物,不同于通常与局部麻醉性能有关的药物,包括但不限于吗啡,芬太尼,和例如对伤害感受途径(传入和/或传出)产生区域性阻滞的药物。

本文中,“患者”广义地指用本发明的组合物和方法处理的各种动物。本发明的局部麻醉剂剂型能够对任何需麻醉的动物,例如脊椎动物提供局部痛感阻滞。尤其是,在此公开的方法和组合物还可用于兽医实践和鸟和哺乳动物等的动物饲养,具有方便或理想的长效局部麻醉作用。在较好的实施方案中,该术语包括需要或希望长效局部麻醉的人。

增强剂

本发明的增强剂是组合物或化合物,在局部麻醉部位在施用局部麻醉剂之前、同时或之后施用后可延长局部麻醉剂的作用时间和/或加强局部麻醉剂的效

果。增强剂是非糖皮质激素类药。

5 在一种实施方式中，增强剂是碱化剂。在此所用的碱化增强剂最好能够使控释型局部麻醉剂所处的介质（例如，注射液介质或注射部位环境）的 pH 提高至约 6.0 至约 8.5，约 7.5 至约 8.5 更好。较好的是，碱化剂可以是例如碳酸盐缓冲液，例如碳酸钠。当然，使用其它药学上认可的局部注射或浸润用的碱化剂也是有效的。

增强剂还包括非糖皮质激素类甾体，例如雄激素，例如睾酮及其活性衍生物、类似物和代谢物；雌激素，例如雌二醇及其活性衍生物、类似物和代谢物；和孕激素，例如孕酮及其活性衍生物、类似物和代谢物，以及它们的混合物。

10 在另一实施方式中，增强剂是神经活性甾体，例如一种或多种麻醉甾体。可用作本发明增强剂的神经活性甾体包括调节 GABA 受体的甾体。较好的神经活性甾体包括例如安泰酮(althesin,二羟基孕烷二酮-21-乙酸酯及羟基-5 α -孕烷二酮的复合剂)及其主要组分， alphazalone (羟基-5 α -孕烷二酮)及其活性衍生物、类似物和它们的混合物，以及 5 α -孕烷-3 α -21-二醇-20-酮（四氢脱氧皮质甾酮或
15 THDOC）和/或别四氢可的松（17 - β 构型）；和脱氢表雄酮（“DHE”）及其活性类似物、衍生物和它们的混合物。较好的是，神经活性甾体作为添加剂存在于携带微球的载体中，其浓度为约 0.01 至约 1 %（重量），最好约 0.05 至约 0.5 %（重量）。

20 增强剂还包括非甾体类 GABA 受体调节剂，包括能够强化 GABA 对受体的抑制作用的那些。较好的是，它们是苯二氮草类，例如安定及其活性衍生物、类似物和代谢物以及它们的混合物。更好的是，安定作为添加剂存在于载体中其浓度为约 0.01 至约 1 %（重量），最好为约 0.05 至约 0.5 %（重量）。当然，熟练技术人员会知道，苯二氮草类的药效差别很大，因而要根据相对于安定的效力来调整其它苯二氮草类的浓度范围。

25 在本发明的其它内容中，增强剂是离子透膜转运的调节剂。它们可调节单价或多价金属离子的转运。这些药包括例如钠、钾和钙通道调节剂（例如硝苯吡啶、尼群地平，戊脉安等）。在较好的实施方式中，这类药还包括但不限于氨基吡啶， benzamil， 氯甲苯噻嗪， 5,5-苯妥英，米诺地尔，四乙铵和丙戊酸。较好的是，离子转运调节剂作为添加剂存在于携带微球的载体中，其浓度为约 0.01 至约 5 %
30 （重量），最好约 0.05 至约 1.5 %（重量）。

增强剂还包括例如解热剂，例如氨基比林，安替比林，安乃近，阿扎丙宗，保泰松及其衍生物和类似物。氨基比林在含微球的载体中的浓度约为 0.01 至约 0.5 %（重量），最好为约 0.05 至约 0.5 %（重量）。

35 其它较好的增强剂包括例如肾上腺素受体调节剂，例如 α 2 受体激动剂，也可用作增强剂。例如， α 2 受体激动剂氯压定可强化局部麻醉作用，但也可使用其它已知能够根据本发明增强局部麻醉作用的 α 2 受体调节剂。氯压定在含微球

的载体中的浓度约为 0.01 至约 0.5 % (重量), 最好约 0.05 至约 1.0 % (重量)。

根据本发明, 可将能够促进细胞质微管形成或裂解的微管蛋白结合剂用作增强剂。这类增强剂包括例如秋水仙碱和长春花生物碱(长春新碱和长春碱)及其活性衍生物、类似物、代谢物和它们的混合物。当然, 有些药物可以归入不止一类, 例如秋水仙碱又被认为是白细胞糖代谢的抑制剂。秋水仙碱在含微球的载体中的浓度约为 0.01 至约 1.0 % (重量), 最好约 0.05 至约 0.5 % (重量)。

渗透性多糖也可用作增强剂。在一种较好的实施方式中, 渗透性多糖为葡聚糖。更好的是, 本发明的葡聚糖增强剂其分子量为 20kDa 至 200kDa, 或更大。适于在患者要求部位浸润或注射的葡聚糖溶液最好缓冲至 pH3.0 至 8.5, 但优选缓冲至 7.0 至 8.5。

本发明的其它较好实施方式提供了用作增强剂的钾 - ATP 通道激动剂。较好的钾-ATP 通道激动剂, 例如氯甲苯噻嗪及其活性衍生物、类似物、代谢物和它们的混合物可用作增强剂。

钠/钾 ATP 酶抑制剂也是本发明较好的增强剂。较好的是, 钠/钾 ATP 酶抑制剂是可增强局部麻醉作用的强心苷类。本发明可用的强心苷包括哇巴因, 地高辛, 洋地黄毒苷及其活性衍生物、类似物和代谢物和它们的混合物。

此外, 本发明的增强剂包括例如神经激肽拮抗剂, 例如本领域熟知的 spantide 和其它 P 物质受体的肽抑制剂, 例如在 *Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement, Trends in Pharmacological Sciences* 18:64-65 中所开列的那些, 其公开内容在此全面引用参考。PLC 抑制剂, 例如 1-[6-[[17- β -3-甲氧基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-基]氨基]己基]-1-H-吡咯-2,5-二酮, 和能够稳定细胞膜电位的抗癫痫剂, 例如苯二氮草类, 巴比妥类, 脱氧巴比妥类, 氨甲酰氮草, 琥珀酰亚胺类, 丙戊酸, oxazolidinones, 苯乙酰脲及其活性衍生物、类似物和代谢物, 和它们的混合物。较好的抗癫痫剂类增强剂是苯妥英, 最好是 5,5-苯妥英。

令人惊奇的是, 具局部活性的血管收缩药也具有有效的局部麻醉增强作用, 其作用出乎意料地高于速释的血管收缩药。排除有关缓释型血管收缩剂如何显著延长局部麻醉作用的理论约束, 血管收缩药的持续释放据信可产生可控的无毒性的血管收缩作用, 这种作用降低了局部麻醉剂从被处理的组织区域被洗出的速度, 从而延长了局部麻醉剂在该组织中存在有效浓度的时间。本领域已知的是, 血管收缩药, 例如肾上腺素可延长局部麻醉作用最多约 1 小时, 如果为了进一步延长局部麻醉作用而施用过量的肾上腺素或其它血管收缩药, 会损害局部血液循环以致造成组织坏死和坏疽。

令人惊奇的是, 控释的血管收缩剂能够达到安全有效的局部组织浓度, 从而产生有效的血管收缩作用以显著延长局部麻醉作用。更令人惊奇的是, 局部循环床, 即血管, 在长时间内仍保持着对血管收缩剂的应答性, 例如, 受体脱敏作用或平滑肌疲劳或耐受性并不影响延长作用。药物从缓释制剂中逐渐释放还能够大

大减少毒性作用例如局部组织坏死的危险。

5 作为上述增强剂，血管收缩性增强剂可以在施用局部麻醉剂之前、同时或之后施用。在本发明的一种实施方案中，至少有一部分的血管收缩剂与局部麻醉剂一起配制在缓释制剂中。在另一实施例中，全部血管收缩剂配制在同一或另外的缓释制剂中。应该认为，通过调节装有血管收缩剂的微球的装入量，技术人员可以确定施用给定剂量所需的微球数量。这样，例如，施用预定剂量时需要的装有约 75 %（重量）血管收缩剂的微球数量是装有约 45 %（重量）血管收缩剂的微球数量的一半。

10 血管收缩剂可配制在同时含局部麻醉剂例如布比卡因游离碱和血管收缩剂的缓释微球中。血管收缩剂也可以配制成例如只含局部麻醉剂而不含血管收缩剂的缓释微球中。

15 在一种实施方案中，局部麻醉剂和血管收缩剂以悬浮在适于注射或浸润的一种介质中的分开的微球的形式，或以分开的注射用微球的形式，例如在同一部位同时施用。在另一实施例中，施用了同时含局部麻醉剂和血管收缩剂的缓释微球后，可以再施用一次或多次这种合剂和/或单独以局部麻醉剂和血管收缩剂为有效成份的微球。在缓释剂型中作为增强剂的血管收缩剂包括但不限于儿茶酚胺类，例如肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺，以及例如间羟胺、苯福林、甲氧明、美芬丁胺、美西麦角、麦角胺、麦角毒、双氢麦角胺、sumatriptan 及类似物，和 α -1 和 α -2 肾上腺素能激动剂，例如氯压定、胍法辛和多巴（即二羟基苯丙氨酸）、
20 甲基多巴、麻黄碱、苯丙胺、甲基苯丙胺、哌醋甲酯、乙基去甲肾上腺素、利他林、匹莫林和其它拟交感剂，包括上述药物的活性代谢物、衍生物及其混合物。

在更好的实施方式中，各种上述增强剂至少有部分与局部麻醉剂一起被包含在控释制剂中，其浓度为制剂重量的约 0.01 至约 30 %。

25 技术人员还应知道，本发明的其它增强剂还广泛地包括了本领域已知的任何其它种类药物。通过常规筛选法，例如下文所述的本领域熟知的动物感觉与运动定量实验可方便地鉴别出这类增强剂。

30 也可将本发明局部麻醉剂与至少一种本发明的血管收缩剂一起配制在可注射微球中。在另一种实施方式中，可将血管收缩剂包含在携带微球体的适于注射的载体中。在另一种实施方式中，还可将至少部分血管收缩剂与局部麻醉剂一起配制在例如可注射的微球之类的缓释制剂中。在另一种实施方式中，可将至少部分血管收缩剂制备成单独的缓释制剂。

35 可将血管收缩剂包含在单一或复方制剂中，其含量为制剂总重量的约 0.001 至约 90 %。最好，将血管收缩剂包含在控释制剂中，含量为制剂总重量的约 0.005 至 20 %，约 0.05 至 5 % 更好。当血管收缩剂存在于速释剂型的注射载体中时，其含量约为可注射的载体的 0.01 至约 5 % 或更多。血管收缩剂还可与局部麻醉剂成一定比例，例如布比卡因对血管收缩剂之比约为 10:1 至 20000，约 100:1 至约

2000:1 和约 500:1 至约 1500:1 更好。

当然，技术人员应该知道，增强剂和局部麻醉剂的含量将随所选药物的效力，要求局部麻醉的深度和时间而不同。

当然，技术人员应该知道，各种具体的增强剂的最佳浓度和/或用量，不论是
5 存在于在施用局部麻醉之前、同时或之后分开施用的注射载体中，还是包含在微
球制剂中，都可以进行调节以适应处理参数的改变。这种处理参数包括具体的微
球制剂中的聚合物组成，具体使用的局部麻醉剂，制剂的临床用途、局部麻醉剂
处理的部位、患者类型（例如人还是动物，成人还是儿童）以及需要麻醉的感觉
刺激的类型。

10 此外，利用在动物（例如大鼠）中进行的常规筛选，如利用下文所述的热板
足退缩测试和/或运动功能测试对一定的浓度和/或用量范围进行筛选，可方便地
确定对于一给定制剂而言，特定增强剂的浓度和/或用量。本领域已知的一些方法
还可用于测试在使用了本发明的局部麻醉制剂之前及之后的局部组织浓度，从微
球扩散的速度和局部血流量。这类方法之一是微量透析，其综述见 T. E. Robinson
15 等，1991，MICRODIALYSIS IN THE NEUROSCIENCES，Techniques，第 7
卷，第 1 章，第 1 - 64 页。可如下文简述使用 Robinson 综述的方法。在供试动
物原位设置一微量透析回路。利用泵使透析液流过透析回路。在回路的附近注射
本发明的微球后，在与药物的局部组织浓度成比例的透析液中收集释出的药物，
例如布比卡因和血管收缩性增强剂。由此利用已知的有效药物浓度进行适当校
20 正，可测定有效药物的扩散进程。对血管收缩性增强剂而言，通过标记物质如来
自微球的亚甲蓝和放射性标记的白蛋白从局部组织中的清除速率，以及局部血
流，可测定血管收缩作用的减小及其持续时间。

利用下文所述的常规动物筛选，再根据日常临床经验加以所述的进一步调
整，可方便地测定人临床使用增强剂的最佳浓度。

25

制剂

为了按要求延长局部麻醉作用时间可使用各种药学上认可的载体或制剂，只
要它们适合于在神经附近局部植入、浸润或注射，并能够提供局部麻醉剂和/或增
强剂的可控释放。本领域已知的缓释制剂具体包括包衣小丸、手术插入用或作为
30 控释微粒的聚合物制剂和基质，例如适用于植入、插入或注射的微球或微囊，其
中，有效治疗剂的缓慢释放是通过其从基质中的可控扩散和/或制剂涂层的选择性
崩解或聚合物基质的选择性崩解。适用于使药物向病人的局部位置可控或迅速释
放的其它制剂或载体还包括例如悬浮液、乳液、脂质体和本领域已知的其它适用
的释药载体或制剂。

35 在一较好的实施例中，缓释制剂被制备成大小分布范围适合于局部浸润或注
射的微球。可改变微球或其它颗粒的直径及形状来改变释放特性。例如，直径较



大的微球其释放速度慢，组织穿透性弱，而组成相同平均直径不同的微球，如直径较小微球体其效果则相反。此外，其它颗粒形状，例如柱状也可以改进释放速度，因为相对于球形，这种不同的几何形状提高了表面积与固有质量之比。可注射微球的直径在例如约 5 微米至约 200 微米之间。在一更好的实施例中，微球的直径约为 20 至 120 微米。

有许多可生物降解的材料可用于局部麻醉剂的可控释放。各种药学上认可的、本领域熟练技术人员已知的可生物降解的聚合物均可使用。较好的是，可生物降解的控释材料于体内在少于约 2 年的时间内降解，而且其中至少 50 % 的控释材料在约 1 年内降解，6 个月或以下更好。更好的是，控释材料在 1 至 3 个月内显著降解，而且至少 50 % 的材料降解为可由机体排除的无毒废物，而 100 % 的药物在约 2 周至约 2 个月的时间内释放。控释材料最好是通过水解降解的，最好是表面腐蚀而不是整体腐蚀，这样不仅延长了释放还可产生要求的释放速度。但是，为了在所要求的时间内产生要求的可逆的局部麻醉作用，这些制剂的药物动力学释放曲线可能是一级、零级、双相或多相的。

控释材料必须是生物相容的。如果是聚合物材料，利用标准技术使构成聚合物的单体和/或聚合物重结晶可加强其生物相容性。

可将合适的可生物降解聚合物用作控释材料。这种聚合物材料可以含有聚交酯、聚乙交酯、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚酞、聚原酸酯、聚己内酯、polyphosphazene，多糖、蛋白质聚合物、多糖的可溶性衍生物、蛋白质聚合物的可溶性衍生物、多肽、聚酯和聚原酸酯，或上述各种的混合物。多糖可以是聚-1,4-葡聚糖，例如淀粉糖原、直链淀粉、支链淀粉及其混合物。可生物降解的亲水性或疏水性聚合物可以是聚 1,4-葡聚糖的水溶性衍生物，包括水解的支链淀粉，水解的支链淀粉的羟烷基衍生物，例如羟乙基淀粉 (HES)，羟乙基直链淀粉，二醛淀粉等。可用于本发明制剂中的较好的控释材料包括聚酞类、乳酸和乙醇酸的共聚物(其中乳酸对乙醇酸之比不大于 4:1 (即小于等于 80 % (重量) 的乳酸与大于等于 20 % (重量) 的乙醇酸)) 和含有催化剂或降解促进剂的聚原酸酯，例如含至少 1 % (重量) 例如马来酸酞之类酞类催化剂。其它有用的聚合物包括例如明胶和血纤维蛋白之类的蛋白质聚合物和例如透明质酸之类的多糖。由于聚乳酸在体内降解需要至少 1 年，所以这种聚合物只有在要求这样的降解速度或可接受这样的速度时才单独使用。

可利用各种本领域熟练技术人员已知的任何方法来制备聚合物材料。例如，如果聚合物材料是乳酸和乙醇酸的共聚物，可按照美国专利 4,293,539(Ludwig 等) 中的方法来制备，其公开内容在此全面引用参考。简而言之，Ludwig 是通过在一种易于去除的聚合催化剂(例如 Dowex HCR-W2-H 之类的强酸性离子交换树脂) 存在下将乳酸和乙醇酸缩合来制备这种共聚物的。催化剂的用量对聚合反应来说并不重要，但通常相对于乳酸和乙醇酸的总重为约 0.01 至约 20 份(重量)。

聚合反应可以不加溶剂在约 100 °C 至约 250 °C 的温度下进行约 48 至 96 小时，最好在减压下进行以便于水和副产物的去除。然后过滤此熔融的反应混合物以基本去除全部催化剂，或者冷却后将此反应混合物溶解在有机溶剂（例如二氯甲烷或丙酮）中，然后再过滤去除催化剂，由此回收共聚物。

5 用于本发明的药学上认可的聚酐类具有水不稳定性酸酐键。药物释放速度可利用具体使用的聚酐聚合物及其分子量来控制。聚酐聚合物可以是支链或直链的。用于本发明的聚合物的实例有聚（乳酸）和/或聚（乙醇酸）的均聚物和共聚物，聚[二(对羧基苯氧基)丙酸酐]（PCPP）、聚[二(对羧基)甲酸酐]（PCPM）、寡聚不饱和脂肪酸的聚酐、由经修饰后包含了另一个羧酸的氨基酸制备的聚酐聚
10 合物、芳香族聚酐组合物和聚酐与其它物质例如以脂肪酸为末端的聚酐类（如不饱和脂肪酸单体、二聚体和/或三聚体聚合而成的聚酐）的共聚物。可以按照美国专利 4,757,128 中的方法来制备聚酐类，其公开内容在此全面引用参考。例如，高纯二羧酸单体于乙酸酐中回流转化为混酐，将其熔融缩聚，分离，然后重结晶纯化所分离的预聚物，然后在低压下（ 10^{-4} mm）利用一干冰/丙酮阱 (trap) 在
15 140 °C 至 250 °C 之间熔融聚合 10 至 300 分钟，可由此合成聚酐。将可提高酐链间交换速度的催化剂包括在内可制得高分子量的聚酐，催化剂为例如 CaO、BaO 之类的碱土金属氧化物和 CaCO₃。聚原酸酯聚合物可按照在此引用参考的美国专利 4,070,347 中的方法来制备。

还可以使用蛋白质聚合物。蛋白质聚合物和它们的可溶性衍生物包括凝胶化
20 可生物降解的合成多肽，弹性蛋白，烷基化胶原，烷基化弹性蛋白等。可生物降解的合成多肽包括聚-(N-羟烷基)-L-天冬酰胺，聚-(N-羟烷基)-L-谷氨酰胺，N-羟烷基-L-天冬酰胺、N-羟烷基-L-谷氨酰胺和其它氨基酸的共聚物。提出的氨基酸包括 L-丙氨酸、L-赖氨酸、L-苯丙氨酸、L-缬氨酸、L-酪氨酸等。

在可生物降解聚合物为凝胶的实施例中，这样的聚合物是一种热凝胶化聚合
25 物，例如 BASF Wyandotte 的 Pluronic[®] F 127 之类的聚环氧乙烷、聚环氧丙烷 (PEO-PPO) 嵌段共聚物。此时，局部麻醉制剂作为可自由流动的液体可由注射器进行注射，它在 30 °C 以上（如注射进入病者体内后）会迅速凝胶化。然后，凝胶化系统在施用部位释放出稳定剂量的局部麻醉剂。

在其它实施例中，起着局部麻醉剂和/或增强剂载体作用的控释材料还可以含
30 有一种生物粘性聚合物，例如果胶（聚半乳糖醛酸），粘多糖（透明质酸，粘蛋白）或无毒外源凝集素，或者聚合物本身可能具生物粘性，例如聚酐或脱乙酰几丁质之类多糖。

上述术语的定义和进一步说明是本领域所熟知的，并可以在各种标准生物化学参考书中找到，例如 Albert L. Lehninger, Worth Publishers, Inc. 的
35 “Biochemistry” 和 Lubert Stryer, W.H.Freeman and Company 的 “Biochemistry”，两书均在此参考引用。

上述可生物降解的疏水性和亲水性聚合物尤其适合于本发明的方法和组合
物，因为其具有对人的毒性低和实际上可完全被生物降解的特点。

5 在某些较好的实施例中，在此所述的制剂的基质是使用可将局部麻醉剂均匀
分散于制剂中的方法而不是压模之类的方法来制造的，例如乳液制备法，溶剂铸
模，喷雾干燥或热熔。理想的释放特性可通过使用具有不同释放速度的聚合物及
/或不同装量百分比的局部麻醉剂及/或增强剂的混合物来获得，例如在 1 天内、3
天内和 1 周内释放的聚合物。此外，可使用具有一种或多种不同局部麻醉剂，具
有相同或不同控释特性的微球的混合物，它具有在处理过程中产生不同的强度和
活性谱的优点。

10 微球的制造方法是众所周知的，在以下实施例中作为典型进行说明。合适的
制造微球的方法实例包括溶剂蒸发，相分离和流化床涂层。

在溶剂蒸发法中，如果是可溶于有机溶剂的局部麻醉剂，可如下将其加入可
生物降解的聚合物中，将聚合物溶解在挥发性有机溶剂中，将药物加入有机相，
15 在含 2 % 以下聚乙烯醇的水中乳化有机相，最后于真空中去除溶剂，由此形成分
离的、硬化的、均一的微球。

相分离微包封法适用于将水溶性药物包封在聚合物中制备成微囊或微球。相
分离涉及通过加入硅油之类的非溶剂来从有机溶剂中凝聚聚合物。在一较好的实
施例中，可按照 Ramstack 等 1995 年公开的国际专利申请 WO95/13799 中的方法
制备微球，其公开内容在此全面参考引用。Ramstack 等的方法主要产生第一相，
20 该相含有有效药物和聚合物，和第二相，该相被泵经静态混合器送入骤冷液中形
成含有有效药物的微粒。第一相和第二相是基本上不互溶的，第二相最好不含有
可溶聚合物和有效药物的溶剂而且含有乳化剂的水溶液。

在流化床涂层法中，药物和聚合物一起溶解在有机溶剂中。然后对溶液进行
处理，例如通过 Wurster 空气悬浮涂层装置，形成最终的微球产物。

25 为了制备控释局部麻醉剂植入剂，可使用可生物降解的控释材料。可通过例
如压模、注模和螺杆挤塑将局部麻醉剂加入聚合物中来制造植入剂。例如将局部
麻醉剂与控释材料混合，然后将混合物在例如压力下挤塑制成可生物降解的纤
维，由此可制造植入纤维。在某些较好的实施例中，可将增强剂加在植入剂内或
涂在植入剂的表面。

30 在本发明的其它实施例中，控释材料包括人造脂质囊或脂质体。将脂质体用
作药物释放系统是已知的，可找到有关其特性和临床应用的全面的综述文章；参
见例如 Barenholz 和 Amselem, "Liposome Technology", 第 2 版, G. Gregoriadis
编, CRC 出版社, 1992; Lichtenberg 和 Barenholz, Methods for Biochemical
Analysis, 33 D. Glick 编, 1988。脂质体的定义为由水或缓冲水溶液隔室隔开
35 的一个或多个同心的脂质双层构成的结构。这些具有内部含水隔室的空心结构其
直径可制成 20nm 至 10 μ m。根据它们的最终大小和制备方法将它们分为：

SUV, 单层小囊 (0.5-50nm); LUV, 单层大囊 (100nm); REV, 反相蒸发囊 (0.5 μ m); 和 MLV, 多层大囊 (2 - 10 μ m)。

在此所述的脂质体其大小是不同的。较好的是, 脂质体的直径在 100nm 至 10 微米之间或以上。可使用许多脂质材料来制成脂质体, 其中包括天然卵磷脂, 例如来自鸡蛋和大豆的, 以及合成的卵磷脂, 条件是这些脂质材料最好是非免疫原性的而且是可生物降解的。同时, 也可使用与聚合物混合而成的以脂质为基础的材料, 例如 Domb 的美国专利 5,188,837 (在此参考引用) 中所述的那些。

可使用的合成卵磷脂的实例及其相应的相变温度如下: 二-(十四烷酰)卵磷脂 (DTPC) (23 $^{\circ}$ C), 二-(十六烷酰)卵磷脂 (DHPC) (41 $^{\circ}$ C) 及 二-(十八烷酰)卵磷脂 (DOPC) (55 $^{\circ}$ C)。较好的是将二-(十六烷酰)卵磷脂作为唯一或主要的卵磷脂, 同时可加可不加少量的二-(十八烷酰)或二-(十四烷酰)化合物。可用的其它合成卵磷脂是不饱和的合成卵磷脂, 例如, 二(油酰)卵磷脂和二(亚油酰)卵磷脂。除了主要的形成脂质体的脂质(通常是磷脂)之外, 还可以包括其它脂质(例如占脂质总量的 5 - 40 % w/w), 例如胆固醇或硬脂酸胆固醇酯, 来调整脂质体膜的结构, 根据主要的形成脂质体的脂质的特性使它更具有流动性或更硬。

在某些实施例中, 增强剂与局部麻醉剂一起加在脂质中。在其它较好的实施例中, 含有局部麻醉剂的脂质被分散在某种药学上认可的水性介质中。可将增强剂加入这种水性介质。在另一实施例中, 将局部麻醉剂剂量的一部分以速释剂型加入水性介质中。形成的制剂是水性悬浮液, 它包括分配在游离水相和脂质体相中的局部麻醉剂和/或增强剂。

作为更好的实施方式, 可将含有局部麻醉剂的脂质体混合在水相中, 其中的脂质体含有增强剂, 由此形成可在病者的待麻醉部位施用的水性药物悬浮液。这种施用可通过注射或植入来进行。脂质体的制备可以通过将适量的一种磷脂或混合磷脂, 与其它所要求的可溶于脂质的成份(例如胆固醇, 硬脂酸胆固醇酯)溶解在合适的溶剂(如乙醇)中, 然后蒸发至干。然后可加入局部麻醉剂水溶液(可含可不含增强剂)并混合, 直至脂质膜被分散。形成的悬浮液中将含有不同大小的脂质体, 如有必要可进行分级以去除大小不合要求的脂质体。分级可用本领域熟知的凝胶柱色谱法、离心、超速离心或透析来进行。

上述制备脂质体的方法只代表了一种可能的方法。本领域熟练技术人员应该知道, 有许多不同的方法可制备脂质体, 这些都应被认为包括在本发明的公开内容中。

在本发明的其它实施例中, 基质包括很多装有局部麻醉剂(同时加有或没有增强剂)的微囊。微囊的制备可以是, 例如, 将局部麻醉剂溶解或分散在有机溶剂中, 并将成壁材料(聚苯乙烯, 烷基纤维素, 聚酯, 多糖, 聚碳酸酯, 聚(甲基)丙烯酸酯, 乙酸纤维素酯, 邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素酯, 二丁基氨基

羟基丙醚，聚乙烯醇缩丁醛，聚乙烯醇缩甲醛，聚乙烯醇缩乙醛-二乙基氨基乙酸酯，2-甲基-5-乙基吡啶甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物，聚丙烯，氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，二硬脂酸甘油酯等）溶解在该溶剂中；然后将含有局部麻醉剂和成壁材料的溶剂分散在连续相的处理介质中，然后蒸发一部分溶剂得到悬浮液中
5 含局部麻醉剂的微囊，最后从微囊中提取除剩余溶剂。在此参考引用的美国专利 4,389,330 和 4,530,840 中对该方法有更为详细的说明。

本发明的控释剂型能够较好地局部处理部位产生持续的作用。例如，这样的制剂在某部位产生的局部麻醉作用可持续一天，两天，三天或更长，这将是较为理想的。由此当然可以为了达到这种要求的结果对制剂进行改变。

10 可将有效量的在此所述的微球及其它可注射基质加入某种药学上认可的注射用溶液（例如水）或悬浮液中。最终再配成的产品的粘度将在对该给药途径来说合适的范围内。在某些情况中，最终再配成的产品的粘度可能是例如约 35cps。可以通过皮下或肌内途径给药。但是，也可以考虑使用其它途径，可以以任何一种本领域熟练技术人员熟知的方式将制剂用于局部位置，从而获得局部作用。
15 可将本发明的基质制剂植入处理部位。由此，可将含有局部麻醉剂的本发明制剂用于手术后疼痛的控制。

局部麻醉剂在聚合物或其它控释制剂中的加入量在 0.1%（重量）至 90 %（重量）之间或以上，以 5%（重量）至 80 %（重量）之间或以上为佳，更好的是 65%（重量）至 80 %（重量）之间或以上。在一更好的实施例中，局部麻醉剂的加入量为约 75 %（重量）。

除了调整局部麻醉剂的形式（例如是游离碱还是盐）和生产方法之外，还可以通过调节加入聚合物中的药物的百分比以及基质或制剂的形状来调整系统，以释放特定的负荷量以及其后的维持剂量。药物的每日释放量正比于药物在制剂例如基质中的百分含量（例如，从 5 % 至 10 % 至 20 %）而增加。在较好的实施方式中，使用的是约含 75 % 药物的聚合物基质或其它制剂，但也可以加入远多于
25 此的药物，这取决于具体的药物，装置的制造和装量方法以及聚合物。

在将增强剂包括在含有局部麻醉剂的控释基质中时，已发现，有用的增强剂加入量为基质重量的约 0.001%（重量）至约 30 %（重量）之间，以约 0.01 %（重量）至 5 %（重量）为佳。在将增强剂包括在不含局部麻醉剂的控释基质中时，
30 已发现，有用的增强剂加量为基质重量的约 0.001%（重量）至约 90 %（重量）之间或更大，以约 0.001 %（重量）至 30 %（重量）为佳，约 0.01 %（重量）至 5 %（重量）更好。

在增强剂被作为（水性）注射介质的一部分而包括在内时，增强剂含量约为局部麻醉剂的 0.01 %（重量）至约 15 %（重量）。

35 控释微球制剂的剂量取决于施用的药物的种类和用量，接受处理的动物和处理目的。例如，包含在本发明微球中的局部麻醉剂是布比卡因时，制剂的剂量可

以是约 0.5 至 2mg/kg 体重。布比卡因的有效量，或另一局部麻醉剂足以产生成正比效力的量可以是在每一要求释放局部麻醉剂的部位注射或插入布比卡因约 1 至 50mg。在某些较好的实施方式中，本发明控释剂型中的布比卡因的剂量足以在释放部位控释至少 1 至 4 天，每日约 1 至 4mg。由于本发明的制剂是控释的，所以可考虑在制剂中包含比常用的速释剂量多得多的布比卡因，例如 120mg/kg 或更多。

在某些较好的实施方式中，含有局部麻醉剂和/或增强剂的控释基质在 24 小时后释放约 10 至 60 % 的药物（例如局部麻醉剂），在 48 小时后释放约 20 至 80 %，72 小时后约 40 至 100 %。更好的是，含有局部麻醉剂的控释基质在 24 小时后释放约 25 至 40 % 的局部麻醉剂，在 48 小时后释放约 40 至 50 %，在 72 小时后释放约 45 至 55 %，约 280 小时后累计约 80 至 100 %。

为了在如本文所述在并用增强剂时获得至少约 40 小时的体内局部麻醉作用，在病者（例如人或家畜）某部位施用局部麻醉剂之前、同时或之后在同一部位附近施用增强剂。增强剂在控释制剂中的存在并不显著影响局部麻醉剂的体外释放速度。

在一较好的实施方式中，使用增强剂可使局部麻醉作用的持续时间与不加增强剂的相同制剂相比至少延长约 15 % 或更多，例如约 15 % 至约 1400 %，约 300 % 至 1000 % 或以上更好，约 300 % 至约 500 % 或以上还要好。由增强剂延长的局部麻醉作用持续时间为约 30 分钟至约 150 小时或更久，以约 1 小时至约 24 小时或以上为佳，约 1 小时至约 12 小时或以上更好。

加在制剂中的局部麻醉药或其它药物的释放速度还取决于局部麻醉剂或其它药物的溶解度特性。如果其它参数都不改变，其在水中的溶解度越大，在组织中的释放速度就越快。例如，溶解度具有 pH 依赖性的局部麻醉剂在它们的最适 pH 时，释放得较快。所以，可以通过选择在组织中具有符合要求的溶解度（例如在组织 pH 下）的局部麻醉剂来优化制剂以达到要求的局部麻醉剂释放速度。所以，在酸性 pH 下更易溶的局部麻醉剂在相对酸性的组织（例如 pH 低于约 7.2）中具有较快的释放速度。例如，在某实施方式中，制剂在约 pH6 时，在 48 小时后，在体外至少释放 70 % 的局部麻醉剂，在 pH7.4 至 8 时，在 48 小时后至少释放 40 % 的局部麻醉剂。其它组合物就其释放而言也是 pH 依赖性的。

实施例表明，上述增强剂在体内延长了局部麻醉剂的作用时间，但不在体外显著改变布比卡因的释放时程。

应用

可能的应用包括各种需要局部神经阻滞的情况。这包括为了缓解疼痛及运动症状的局部麻醉作用和为了其它医疗目的的局部麻醉作用。本发明的制剂和方法可为胸廓造口术提供 2 至 5 天的肋间阻滞，或为胸廓治疗后神经痛提供更久的肋

间阻滞，为反射性交感神经营养不良提供更久的腰交感神经阻滞，或为疝修复术提供 3 天的髂腹股沟/髂下腹阻滞。其它可能的应用包括产科或妇科手术。还有其它可能的应用，包括提供局部的暂时的交感神经阻滞，例如阻断交感或副交感神经节来治疗多种自律性疾病，包括循环系统机能障碍和心脏节律障碍。制剂还可用于治疗三叉神经痛和其它颅神经疾病，以及用于为治疗局部肌肉痉挛和眼球后病症，例如为治疗眼痛提供暂时的神经阻滞。其它用途包括为了减少手术过程中或手术后疼痛的手术中施用，尤其是成形手术，这类手术中延长局部麻醉作用可以加强排出。这些系统还可以用于缓解各种形式的持续疼痛，例如术后疼痛，交感性持续疼痛或某种形式的慢性疼痛，例如与许多种癌症相关的疼痛。这些系统还可以用于急性胰腺炎、肠梗阻或其它内脏疾病患者阻滞感受伤害的途径（传入或传出）。这些只是举例，对本领域熟练的技术人员来说，其它人用及畜用用途是显而易见的。

给药方法

15 在一种较好的某种剂型例如微球的给药方法中，通过注射将其施用于需要释放局部麻醉剂的部位。微球可利用注射器或套针进行注射。药丸和药板可通过手术放置在需要释放局部麻醉剂的部位。控释凝胶、糊剂或悬浮液，包括含有微球的凝胶、糊剂或悬浮液，也可在机体的皮肤或粘膜表面外用，以获得外用的局部麻醉作用。

20 如下所述，本发明的微球可以单独施用或与含有能有效地延长局部麻醉作用的剂量的非糖皮质激素固醇增强剂的溶液合用。或者，可在微球中包括能有效地延长局部麻醉作用的非糖皮质激素类固醇增强剂。

再或者，在施用控释局部麻醉剂之前、同时或之后可以施用一种或多种增强剂，其中的增强剂配制在另外的控释微球制剂中。增强剂的控释速度可以与局部麻醉剂的控释速度相同或不同。这些另外的微球可以同时在一次注射即在同一注射介质中给药，或在另一次注射中或不同时刻在另一次注射中给药。在另一实施例中，已发现，为了重新激活初次的局部麻醉而不合用另外的局部麻醉剂，也可以在控释局部麻醉减弱后，对要阻滞的神经施用在可注射载体中或控释载体中的注射液形式的另一次剂量的增强剂。

30 可由 PLGA 聚合物来制备微球，例如比例为 50/50，65/35 或 75/25 的 PLGA。已确定，最佳组合物是 PLGA65/35。用 PLGA65/35 配制的微球其施用剂量为例如 2 至 450mg 微球/kg 病人，微球中装有 75%(w/w)布比卡因之类的局部麻醉剂。在一较好的实施例中，剂量为 5 至 450mg/kg。在更好的实施例中，若使用的是 PLGA65/35，剂量为约 10 至 150mg/kg。当然，本领域熟练技术人员应该知道，上述剂量是以布比卡因的强度为基础的，确切的有效剂量将随每一种局部麻醉剂的具体相对强度和药物动力学而不同，而且可根据病者经历的不同阻滞程度方便

地予以调整。

在施用控释局部麻醉剂之前、同时或之后施用上述增强剂将延长麻醉作用。

上述制剂还可用于施用会产生给药方式特异性阻滞的局部麻醉剂，如 Schneider 等在 Anesthesiology, 74 : 270 - 281 (1991) 中所述，或其理化特性使它们比一次注射阻滞更适用于缓释的局部麻醉剂，如 Masters 等在 Soc. Neurosci. Abstr., 18 : 200 (1992) 中所述，上述文献均在此参考引用。

优选实施方式的详细说明

以下非限制性实施例说明了本发明制剂的制备方法，以及局部麻醉剂和增强剂单用及并用的效果。

实施例 1 - 3 (溶剂萃取过程)

在实施例 1 - 3 中，通过将布比卡因碱和聚合物溶解在乙酸乙酯中来制备布比卡因微球。聚合物是 50:50 的聚 (D , L) 乳酸共乙醇酸，其中含 50 % (摩尔百分比) 的丙交酯和 50 % (摩尔百分比) 的乙交酯。然后将此分散相在搅拌下加入聚乙烯醇 (PVA) 的水溶液 (连续相) 。检测形成的乳液中的液滴大小，这是由搅拌速度控制的。然后将乳液加入水中以萃取溶剂并使微球硬化。然后过滤此混合物，于室温下真空干燥微球。然后筛分收集大小合乎要求的颗粒。

实施例 1 - 3 的制备法均可使微球具有相对高的药物含量。在实施例 1 中，理论药物含量约为 60 % ，微球的大小在约 45 至 90 微米之间。在实施例 2 中，理论药物含量约为 61 % ，微球的大小在约 45 至 63 微米之间。在实施例 3 中，理论药物含量约为 65 % ，微球的大小在约 45 至 63 微米之间。

然后将实施例 1 - 3 的微球悬浮在合适的注射用介质中，在这一情况中是水。然后，对微球进行体外溶出测试。使用的是利用 USP/NF 桨法 II 的自动溶出试验法。溶出介质为 900ml Tris 缓冲液，其中加有 0.05% 十二烷基硫酸钠，pH7.4，温度为 37 °C，搅拌速度约为 50rpm。加入表面活性剂是为了防止微球飘浮在溶出介质的表面。有关这些制剂的其它信息见下文表 1。

制剂	微球大小 范围	理论药物 含量	实际药物 含量	50:50 的 dl-PLGA 的分子量	体外释放	
					24 小时	72 小时
实施例 1	45-90 μ m	62%	47%	--	28 %	68 %
实施例 2	45-63 μ m	61%	56%	50K	52 %	91 %
实施例 3	45-63 μ m	65%	59%	50K	22 %	46 %

根据表 1 中的结果，在药物含量与释放速度之间不易得出相关性。

曾预期实施例 3 制剂的释放速度比实施例 1 的快, 因为其药物含量较高。但是, 实施例 3 的体外释放比预计的慢。可以假设, 这是因为药物含量高使得聚合物的玻璃化温度降低 (低于约 37 °C)。在体内结果中, 这种情况可能存在也可能不存在。

5

实施例 4 - 9 (喷雾干燥)

在实施例 4 - 9 中, 仍将实施例 1 - 3 中使用的布比卡因碱和聚合物溶解在乙酸乙酯中, 但这次是通过溶液喷雾干燥来获得微球。实施例 4 使用了相对高的药物含量, 实施例 5 则使用了相对低的药物含量。在实施例 7 - 9 中, 利用实施例 1 - 3 所用的溶剂萃取技术来制备微球, 其中的药物含量与实施例 4 - 5 相近。制剂的详细情况见下文表 2。

10

制剂	药物含量 (理论值)	得率	方法
实施例 4	49 %	55 %	喷雾干燥
实施例 5	29 %	64 %	喷雾干燥
实施例 6	45 %	--	喷雾干燥
实施例 7	47 %	62 %	溶剂萃取
实施例 8	28 %	74 %	溶剂萃取
实施例 9	60 %	60 %	溶剂萃取

有关实施例 9, 布比卡因碱在微球中的实际含量为 51 %, 50 : 50dl-PLGA 聚合物的分子量为 18,000, 微球直径约 45 - 63 微米, 如实施例 1 - 3 进行的体外溶出显示, 在 22 小时内释放了 61 % 的布比卡因。

15 将实施例 6 至 9 中的微球悬浮在合适的注射介质 (如水) 中, 然后通过实施例 1 至 3 中所述的方法进行体外溶出测试。测定的是 22 小时的体外溶出结果。

如上述各实施例测定实施例 4 - 5 和 7 - 8 的体外溶出, 并与布比卡因游离碱和布比卡因盐酸盐剂型的溶出进行比较。与纯布比卡因碱相比, 实施例 4 - 5 和 7 - 8 在其溶出曲线中均显示出明显的延缓作用。此外, 本发明的这四个实施例 20 都表现出最初有少量的药物爆发性释放, 与通过溶剂萃取法制备的实施例相比, 这种效应在通过喷雾干燥制备的微球中更突出。

然后比较溶剂萃取法和喷雾干燥法制备的制剂的微球的扫描电子显微镜照片。喷雾干燥法制得的微球比溶剂萃取法制得的小。

25

实施例 10

在注射液中并用葡聚糖增强剂延长了控释微球诱导的局部麻醉作用

制备含 75 % (重量) 布比卡因的微球。用大鼠坐骨神经模型进行定位局部麻醉, 测试由含布比卡因微球体诱导的局部麻醉持续时间, 微球体由 PLGA65 : 35 制备, 同时给予或不给予增强剂。在此过程中, 在试验前至少一周, 挑选几组在腿缩回潜伏测试中行为表现正常的大鼠。潜伏测试测定的是大鼠的后爪从热板上缩回前的时间, 以秒为单位, 热板温度设定在一安全但不舒服的温度 (56 °C)。

挑选出的大鼠在一侧注射含有含布比卡因的微球的悬浮液和一起给予的增强剂的溶液, 另一侧注射对照液, 由此, 每只大鼠都成自身对照。注射都靠近坐骨神经。对照液是不含增强剂的含布比卡因的微球, 和不含布比卡因的微球。

A. 感觉测试

如前所述, 通过测定潜伏时间来测定感觉局部麻醉深度, 潜伏期时间以秒为单位, 是每一大鼠的后爪从温度安全但不舒适的热板上缩回之前的时间。最大坐骨神经感觉阻滞的定义为具有约 12 秒或更长的潜伏期。

B. 运动测试

对受作用的足丧失运动紧张性的表现进行评分, 由此测定运动阻滞程度。根据目测, 按照以下 4 级进行评分: (1) 正常, (2) 足背屈能力完好, 但在提升其尾部时的足趾伸展能力受损, (3) 趾与足保持跖曲, 没有伸展能力, (4) 丧失背屈能力, 足趾弯曲能力、步态受损。

C. 实验方案

24 只大鼠, 各在左侧或右侧注射含布比卡因的控释微球并加有葡聚糖的注射液。对侧注射相同剂量的含布比卡因的微球或与葡聚糖注射液一起给予不含药的微球。

从注射时刻起测定感觉到热板的潜伏期, 直至潜伏期下降至 2 秒以下。

对运动阻滞情况进行评分, 直至运动阻滞大鼠的后爪恢复正常表现。

每次坐骨神经注射时所含布比卡因剂量在 5 至 450mg/kg 大鼠, 或每一注射部位 1.5 至 50mg。

试验用葡聚糖的分子量为 20kDa 至 200kDa。含有葡聚糖的注射液被缓冲成 pH7.0 至 8.3。

D. 结果

与接受控释的含布比卡因的微球但不并用葡聚糖的一侧相比, 并用葡聚糖增强剂的一侧表现出明显较长的感觉阻滞的持续时间, 而且显著提高运动阻滞的持

续时间。只有葡聚糖的无药微球不产生感觉阻滞。

实施例 11

在注射液中并用碱化剂延长了控释微球诱导的局部麻醉作用

- 5 微球的制备和测试过程均如上所述。在此实验中显示，在注射液中并用碱化剂显著延长了在大鼠坐骨神经附近注射控释布比卡因微球诱导的局部麻醉作用时间。

A.实验方案

- 10 24 只大鼠，均在左侧或右侧靠近坐骨神经处注射含布比卡因的控释微球在碳酸盐缓冲液中形成的注射液。对侧注射 pH7.4 的同剂量的含布比卡因微球，或该缓冲液与处理侧相同的无药微球。实验注射液的 pH 在 7.0 至 8.3 之间。

B.结果

- 15 感觉和运动的局部麻醉作用持续时间显示出明显的正比于碳酸盐缓冲注射液碱性的增加，pH 接近 8 时可达到最佳效果。

实施例 12

并用具不同药理活性的药物延长了控释微球诱导的局部麻醉作用

- 20 在本实施例中，对大量药物就其延长局部麻醉作用持续时间的活性进行了测试。在坐骨神经周围注射装有约 75 % (重量) 布比卡因的微球，剂量为 150mg/kg (微球重量/大鼠体重)，即约 50mg/神经。为了进行注射，间歇地以低振幅电流刺激靶神经 (利用注射针) 以产生肢屈，从而使注射针最靠近目标神经。为了进行注射，微球被悬浮在适于注射的载体介质中。虽然任何一种药学上认可的载体
- 25 介质都是可用的，但这些实验的载体介质是 1 % 羧甲基纤维素钠加 1 % Tween 80 水溶液。

待测化合物以一系列浓度与含布比卡因的微球同时注射 (即作为添加剂混合在载体介质中)。结果的表示为持续时间相对于用同一动物模型获得的未增强的持续时间的延长百分比。

- 30 按照实施例 10 中所述的热板足缩回法测定麻醉作用的持续时间，其为动物由最大神经潜伏期 (12 秒) 恢复至 7 秒潜伏期，即约恢复 50 % 所需的时间。结果列于表 3，其为相对于对照值的百分比。

35

表 3
添加剂对 LAB 的作用
相对于无添加剂对照值的百分比

添加剂	% 添加剂浓度	麻醉时间(为对照值的%)	添加剂的主要药理活性
别四氢可的松	0.05	100	甾体, GABA 受体调节剂
别四氢可的松	0.5	117	
羟基-5 α -孕烷二酮	0.05	169	甾体, GABA 受体调节剂 及麻醉剂
羟基-5 α -孕烷二酮	0.5	123	
氨基吡啶(4-AP)	0.05	77	钾通道阻滞剂
氨基吡啶(4-AP)	0.11	92	
氨基吡啶(4-AP)	1.09	131	
氨基比林	0.05	146	镇痛剂
氨基比林	0.5	62	
Benzamil	0.05	83	钠通道阻滞剂
Benzamil	0.5	154	
氯压定	0.05	122	部分 α 2 肾上腺素能激动 剂和血管收缩剂
氯压定	0.5	71	
秋水仙碱	0.1	677, 1308	微管抑制剂, 抑制白细胞中的糖代谢 (还有其它性能)
秋水仙碱	1.0	277	
秋水仙碱	10	有毒	
秋水仙碱(安慰剂)	0.1	0	
秋水仙碱(无 LAB)	10	0	
去氢表雄酮 ⁺	0.05		甾体, GABA 受体调节剂
去氢表雄酮 ⁺	0.5		
葡聚糖	3	46-144	渗透性多糖
葡聚糖	6	麻醉作用持续至测试结束 之后	
安定	0.05	231	调节 GABA 受体
安定	0.5	203	
氯甲苯噻嗪	0.05	138	钾-ATP 通道激动剂
氯甲苯噻嗪	0.5	109	
5,5-苯妥英	0.05	145, 119	钠通道抑制剂
5,5-苯妥英	0.11	152	
5,5-苯妥英	1.09	138	

米诺地尔	0.05	54	钾通道酶抑制剂
米诺地尔	0.5	218-265	
哇巴因	0.05	154	Na,K-ATP 酶抑制剂
哇巴因	0.5	178	
Spantide	0.05	119	神经激肽抑制剂
Spantide	0.5	172	
紫杉醇	0.05	188, 138	微管组装促进剂
紫杉醇	0.11	104	
紫杉醇	0.5	82	
紫杉酚	1.09	108	
四乙铵	0.05	95	钾通道阻滞剂
四乙铵	0.5	123	
U - 73,122*	0.05	106	PLC 抑制剂
U - 73,122*	0.5	115	
丙戊酸	0.05	152	钾通道阻滞剂
丙戊酸	0.5	138	
长春碱	0.05	158	微管抑制剂
长春碱	0.11	37	
长春碱	1.09	40	

*1-[6-[[17-β-3-甲氧基雌-1,3,5(10)-三烯-17-基]氨基]己基]-1-H-吡咯-2,5-二酮

实施例 13

以肾上腺素作为增强剂

- 5 使用前文实施例 1 - 3 或实施例 4 - 9 中所述的方法，制备加有 0.05 %（重量）肾上腺素和不加肾上腺素的约含 75 %（重量）布比卡因的微球。

按照实施例 10 中的方法，挑选出的大鼠近右侧坐骨神经处注射含布比卡因微球的悬浮液的溶液，在左侧注射同时含 0.05 % 肾上腺素的含布比卡因的微球的悬浮液的溶液。

- 10 按照实施例 10 的 A 和 B 节，分别进行感觉和运动测试。使用实施例 10 的 C 节的实验方法，测试了 24 只大鼠。

与仅注射控释的含布比卡因的微球而不注射控释的肾上腺素的一侧相比，以含布比卡因和肾上腺素的控释微球注射的一侧获得了明显较长时间的感觉阻滞和运动阻滞。

实施例 14

以苯丙胺作为增强剂

5 在根据前文实施例 13 进行的实验中，以苯丙胺代替肾上腺素，各种药物的浓度均与前文相同。与仅注射控释的含布比卡因的微球体而不注射控释的苯丙胺的一侧相比，以含布比卡因和苯丙胺的控释微球注射的一侧获得了明显较长时间的感觉阻滞和运动阻滞。

实施例 15

以麻黄碱作为增强剂

10 使用实施例 1 - 3 或 4 - 9 中的方法，制备含约 75 % (重量) 布比卡因和约 0.05%(重量)麻黄碱的微球。此外，根据实施例 1 - 3 或 4 - 9 的方法制备含 0.001, 0.05 和 1 % (重量) 麻黄碱而不含布比卡因的微球。

15 按照实施例 10 的方法，挑选出的大鼠近右侧坐骨神经处注射含布比卡因的微球的悬浮液的溶液，在左侧注射同时含每一剂量水平的麻黄碱的微球和含布比卡因的微球的悬浮液的溶液。

按照实施例 10 的 A 和 B 节，分别进行感觉和运动测试。使用实施例 10 的 C 节的实验方法，测试了 24 只大鼠，在施用含布比卡因的微球的大致同一时间注射含三种剂量肾上腺素的肾上腺素微球（根据动物体重进行调整，使每一大鼠的微球数量相等）。

20 与仅注射控释的含布比卡因的微球而不注射控释的肾上腺素的一侧相比，以含布比卡因的微球和肾上腺素的微球注射的一侧获得了明显较长时间的感觉阻滞和运动阻滞，结果显示一随浓度而异的量效曲线。

25 正如可以理解的，许多药物能够延长局部麻醉作用的持续时间。此外，这些化合物是被作为悬浮微球的介质中的添加剂来进行测试的。在控释制剂中加入增强剂本身被认为通过延长增强剂在麻醉部位的存在时间而显著延长了局部麻醉作用。

上述实施例不是排他性的。对本领域的熟练技术人员来说，本发明的许多其它改变形式是显而易见的，它们都在后文权利要求的范围之内。在此引用了许多公开文献，其公开内容均在此被全面引用。

30