

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393347 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.29

(22) Дата подачи заявки
2022.06.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

(31) 21179336.9

(32) 2021.06.14

(33) EP

(86) PCT/EP2022/066235

(87) WO 2022/263476 2022.12.22

(71) Заявитель:

ФАРМАВАКС АС (NO)

(72) Изобретатель:

Пёульсбо Морген, Пёульсбо Магнус
(NO)

(74) Представитель:

Нагорных И.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинации местных анестетиков для усиления обезболивания у пациентов.

A1

202393347

202393347

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
КОМБИНАЦИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к применению комбинаций местных анестетиков для усиления анестезирующего действия у пациентов, которые имеют или имели натуральные рыжие волосы или натуральные темные волосы, особенно пациентов с мутацией в гене рецептора меланокортина-1 (MC1R).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Местные анестетики используются для того, чтобы вызывать отсутствие чувствительности в конкретной части тела, и полезны в ряде ситуаций, таких как хирургические процедуры и стоматологические процедуры. Хорошо известны составы как для наружного применения, так и для инъекций.

Эффективное устранение боли очень важно для проведения хирургических или стоматологических процедур. Типичными примерами местных анестетиков являются местные анестетики сложноэфирного типа, такие как бензокаин, новокаин, тетракаин, и амидного типа, такие как бупивакаин, лидокаин, ропивакаин и прилокаин.

Исследования показали, что местная анестезия неэффективна в 10% случаев блокады нижнего альвеолярного нерва и в 7% всех случаев местной анестезии в общей практике. Блокада нижнего альвеолярного нерва представляет собой процедуру, которая обычно используется для местной анестезии при стоматологических процедурах. Rev Belge Med Dent (1984) PMID: 11039282

Страх боли (алгофобия) часто коренится в предыдущем опыте, когда пациенту было проведено недостаточное обезболивание, когда он в нем нуждался. Алгофобия может приводить к избегающему поведению, когда пациент не в состоянии обратиться за помощью по поводу первопричинного заболевания. Это может приводить к прогрессированию указанного заболевания.

Тревога, связанная с лечением зубов (одонтофобия), является проблемой, от которой страдают многие. Обычно она связана со страхом перед зубной болью и часто приводит к избеганию лечения зубов, что, в свою очередь, приводит к дальнейшим проблемам с зубами. Страх перед зубной болью часто коренится в предыдущем неудачном опыте, связанном с лечением зубов, из-за недостаточного обезболивания.

Известно, что одонтофобией чаще страдают люди с рыжими волосами. Рыжие волосы связаны с мутацией рецептора меланокортина-1 (MC1R) у людей. MC1R человека экспрессируется на поверхности меланоцитов и является ключевым регулятором

внутриклеточной передачи сигналов на пути биосинтеза меланина, регулируя образование пигмента. В общем баланс пигментов феомеланина (желто-красный) и эумеланина (темно-коричневый) определяет цвет волос и кожи у европеоидной популяции.

Мутация MC1R вызывает избыток феомеланина, что приводит к появлению фенотипа рыжих волос. Фенотип рыжих волос является рецессивным: оба родителя должны передать рецессивный генетический признак их ребенку, чтобы у него были рыжие волосы. Если человек наследует мутацию MC1R только от одного родителя, у него, как правило, не будет фенотипа рыжих волос, а будут волосы другого цвета, такие как светлые, каштановые или темные. Он наследует мутации рецептора меланокортина-1 на хромосоме 16.

Binkley C.J. et al J AM Dent Assoc. 2009 Jul; 140(7):896-905. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0283. «Genetic variations associated with red hair color and fear of dental pain, anxiety regarding dental care and avoidance of dental care» («Генетические вариации, связанные с рыжим цветом волос и страхом перед зубной болью, тревогой, связанной с лечением зубов, и избеганием лечения зубов»).

Было установлено, что у рыжеволосых людей наблюдается повышенная чувствительность к боли и резистентность к анестезирующему действию местных анестетиков, таких как новокаин и лидокаин, вводимых подкожно.

MC1R отвечает не только за цвет волос и кожи, но и за функцию среднего мозга, которая определяет реакцию на боль. Носители мутации MC1R без натуральных рыжих волос, т. е. с другим цветом волос, таким как светлые, каштановые или темные волосы, также будут испытывать недостаточную местную анестезию.

Liem. E.B. et al; Anesthesiology. 2005 Mar; 102(3): 509–514. «Increased Sensitivity to Thermal Pain and Reduced Subcutaneous Lidocaine Efficacy in Redheads» («Повышенная температурно-болевая чувствительность и сниженная эффективность подкожного введения лидокаина у рыжеволосых людей»).

В US6075059A были предприняты усилия по обеспечению местных анестетиков с большей эффективностью. Была предложена фармацевтическая композиция, содержащая воду, один местный анестетик, такой как лидокаин, и сахарный спирт в концентрации по меньшей мере 0,1 М, для усиления местной анестезии в области рта. В этом документе не рассматриваются мутации MC1R и сниженное действие местных анестетиков.

Cook и др. провели исследование по использованию комбинации первого картриджа с 4% прилокаина в чистом виде со вторым картриджем с 2% лидокаина и адреналином 1:100000 или комбинации 2 картриджей с 2% лидокаина и адреналином 1:100000. Две комбинации были случайным образом применены на двух отдельных

приемах у 118 субъектов. В этом исследовании цель заключалась в сравнении боли, связанной с депонированием соответственных растворов анестетиков, и степени анестезии пульпы, полученной при использовании блокады нижнего альвеолярного нерва. Теория заключалась в том, что прилокаин может вызывать меньшую боль при введении из-за его высокого рН. Боль, связанная с депонированием раствора анестетика из первого картриджа с 4% прилокаина в чистом виде, была значительно меньше по сравнению с первым картриджем с 2% лидокаина и адреналином 1:100000. Не было обнаружено каких-либо значительных различий в эффективности анестезии пульпы между двумя комбинациями.

Anesthetic Efficacy of a Combination of 4% Prilocaine/2% Lidocaine with Epinephrine for the Inferior Alveolar Nerve Block: A Prospective, Randomized, Double-blind Study, Cook et. al. 2018

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.01.004>

(Анестезирующая эффективность комбинации 4% прилокаина/2% лидокаина с адреналином при блокаде нижнего альвеолярного нерва: Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, Cook и др., 2018 г.)

Ни один из цитируемых выше документов не показывает, что были предприняты усилия, нацеленные на людей с мутациями MC1R, для обеспечения их более эффективной местной анестезией.

В связи с этим задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической лекарственной формы для использования в эффективной местной анестезии у пациентов с мутациями MC1R.

Пациенты, которые имели негативный опыт, такой как недостаточное обезболивание, в ситуациях лечения, когда используются местные анестетики, подвержены риску развития алгофобии и одонтофобии.

В связи с этим задачей настоящего изобретения также является обеспечение фармацевтической композиции для использования в профилактике алгофобии и одонтофобии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эксперименты и раскрытия, обеспеченные здесь, основаны на 9 тематических исследованиях, проведенных на пациентах, которые имеют или ранее имели фенотип рыжих волос. Авторы настоящего изобретения проводили одонтологические процедуры на пациентах и сравнивали обезболивание с прежним опытом с местными анестетиками.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение комбинаций первого местного анестетика типа аминоамида или сложного аминоэфира,

который не является прилокаином, со вторым местным анестетиком, который представляет собой прилокаин, является особенно предпочтительным и эффективным в качестве местного анестетика у пациентов с мутациями MC1R и, таким образом, также особенно предпочтительно при использовании для профилактики алгофобии и одонтофобии.

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для использования в профилактике у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

Второй аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для использования в лечении боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

и причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту фармацевтическая композиция предназначена для инъекций.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из бутакaina, бензокаина, хлорпрокаина, гексилкаина, пиперокаина, прокаина, пропоксикаина, тетракаина, артикаина, бупивакаина, дибукаина, этидокаина, лидокаина, мепивакаина или ропивакаина и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту фармацевтическая композиция содержит сосудосуживающее средство.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту сосудосуживающее средство выбрано из группы, состоящей из адреналина и фелипрессина.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту пациент ранее получал недостаточную местную анестезию, когда он в ней нуждался, при получении одного местного анестетика, выбранного из группы, состоящей из аминоамидов, аминоэфиров и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту пациент имеет по меньшей мере одну мутацию в по меньшей мере одной аллели гена рецептора меланокортина-1 (MC1R), причем по меньшей мере одна мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту пациент имеет фенотип рыжих волос.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в одном и том же контейнере.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в одном и том же контейнере и в растворе вместе.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту фармацевтическая композиция предназначена для инъекций в ротовую полость.

В одном примере фармацевтической композиции для использования согласно первому или второму аспекту фармацевтическая композиция предназначена для инъекций в область рта.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для инъекций для использования в способе профилактики у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и

одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем первый местный анестетик отличен от прилокаина, причем первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах и причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для инъекций для использования в способе лечения боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем первый местный анестетик отличен от прилокаина, причем первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах и причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

В одном примере фармацевтической композиции для использования в способе первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном примере фармацевтической композиции для использования в способе первый местный анестетик вводят до второго местного анестетика.

В одном примере фармацевтической композиции для использования в способе пациент ранее получал недостаточную местную анестезию, когда он в ней нуждался, при получении одного местного анестетика, выбранного из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном примере фармацевтической композиции для использования в способе пациент имеет по меньшей мере одну мутацию в по меньшей мере одной аллели гена MC1R, причем по меньшей мере одна мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для инъекций, содержащей комбинацию первого местного анестетика и

второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминоэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемые соли и сосудосуживающее средство, и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

В одном примере фармацевтической композиции для инъекций первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из бутакаина, бензокаина, хлорпрокаина, гексилкаина, пиперокаина, прокаина, пропоксикаина, тетракаина, артикаина, бупивакаина, дибукаина, этидокаина, лидокаина, мепивакаина или ропивакаина и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном примере фармацевтической композиции для инъекций первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном примере фармацевтическая композиция для инъекций содержит сосудосуживающее средство.

В одном примере фармацевтической композиции для инъекций сосудосуживающее средство представляет собой адреналин или фелипрессин.

В одном примере фармацевтической композиции для инъекций первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном примере фармацевтической композиции для инъекций первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль, второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль, а сосудосуживающее средство представляет собой адреналин и/или фелипрессин.

В одном примере фармацевтическая композиция предназначена для выполнения инъекций в область рта или ротовую полость.

В одном примере фармацевтическая композиция предназначена для инъекций, причем первый местный анестетик и второй местный анестетик предназначены для одновременного введения.

Понятно, что все примерные варианты выполнения могут быть применены в разных аспектах настоящего изобретения.

Определения

В настоящей заявке термин «контейнер» используется для обозначения любого

контейнера, подходящего для содержания фармацевтической композиции для инъекций, такого как флакон или картридж.

В настоящей заявке под термином «фармацевтическая композиция для инъекций» следует понимать композицию, которая предназначена для инъекционного использования у пациента.

В настоящей заявке термин «мутация с потерей функции», также называемая инактивирующими мутациями, представляет собой мутации, приводящие к тому, что генный продукт имеет меньшую функцию или не имеет ее вообще, т.е. частично или полностью инактивирован.

В настоящей заявке под термином «лечение боли» понимают облегчение боли, онемение части тела, обезболивание, облегчение неприятных ощущений или обеспечение анестезии, лечение для того, чтобы помочь пациенту или человеку справиться с неприятными ощущениями, лечение также может быть предназначено для избежания боли, возникающей при выполнении практикующим врачом хирургических процедур, стоматологических процедур или других неприятных процедур.

В настоящей заявке под термином «профилактика» понимают меры по сохранению здоровья, действия, предпринимаемые для предотвращения определенных состояний или проблем, таких как фобии, меры, которые следует предпринимать заранее для избежания определенных проблем.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если здесь конкретно не определено иное, все используемые технические и научные термины имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в области генетики, биохимии и молекулярной биологии.

Все способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы на практике или при испытании настоящего изобретения, при этом подходящие способы и материалы описаны здесь. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, включены сюда посредством ссылки во всей их полноте. В случае конфликта настоящее описание, включающее в себя определения, будет иметь преимущество.

Там, где указан числовой предел или диапазон, конечные точки включены. Также все значения и поддиапазоны в пределах числового предела или диапазона конкретно включены, как если бы были явно прописаны.

Как рассмотрено выше, у пациентов с мутациями MC1R наблюдается повышенная чувствительность к боли и резистентность к действию местных анестетиков, таких как новокаин и лидокаин, при их подкожном введении. Мутации MC1R являются

рецессивными. Если субъект имеет мутацию MC1R в обеих аллелях, они будут иметь фенотип рыжих волос, который является четким маркером мутаций MC1R. Однако если субъект наследует мутацию только в одной аллели, субъект может иметь фенотип светлых волос, каштановых волос, темных волос, но по-прежнему будет испытывать недостаточное действие местных анестетиков. Учитывая, что мутации MC1R присутствуют у субъектов со всеми цветами волос, невозможно с легкостью предсказывать, какой пациент будет испытывать недостаточное обезболивание.

В настоящее время решением для лечения не реагирующих на терапию пациентов является введение более высоких доз местных анестетиков, чем пациентам, которые нормально реагируют на местные анестетики. Эта практика во многих случаях не была успешной в обеспечении эффективного обезболивания, и она может также приводить к нежелательным побочным эффектам из-за более высоких доз, которые могут получать не реагирующие на терапию пациенты.

У пациентов, которые испытывают недостаточное обезболивание в ситуациях лечения, может развиваться алгофобия и/или одонтофобия.

В связи с этим существует потребность в эффективном местном анестетике для пациентов с мутациями MC1R. Также существует потребность в профилактическом лечении недостаточного обезболивания, алгофобии и одонтофобии.

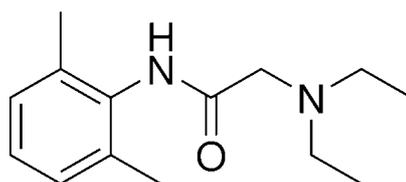
Настоящие изобретатели неожиданно обнаружили, что введение комбинации лидокаина и прилокаина оказывает предпочтительное и желательное действие на местную анестезию у пациентов с мутациями MC1R.

Местные анестетики включают в себя препараты сложноэфирного типа, такие как бензокаин, новокаин, тетракаин, и амидных типов, такие как бупивакаин, лидокаин, ропивакаин и прилокаин. Эти неограничивающие примеры используются в контексте хирургических операций, стоматологических процедур и других вмешательств у млекопитающих, таких как человек, когда желательно отсутствие болевых ощущений. Местный анестетик создает отсутствие болевых ощущений в месте введения в тело. Это полезно, когда желательно не давать пациенту спать во время процедуры, в отличие от общего анестетика, который часто приводит к потере сознания. При использовании на определенных нервных путях местный анестетик может быть использован для блокады нерва, которая приводит к потере болевых ощущений. Одним примером этого является блокада альвеолярного нерва, которая обычно достигается путем инъекции местного анестетика в область альвеолярного нерва. Это общепринятая практика, когда пациенту предстоит пройти лечение зубов, которое вызывает боль, такое как сверление, удаление, установка коронки, обработка корневых каналов и т. д.

Механизм действия разных местных анестетиков аналогичен. Ионизированная форма местных анестетиков связывается с открытыми потенциалзависимыми Na^+ -каналами обратимым и зависимым от концентрации образом. Место связывания местных анестетиков расположено в домене IV, петле S6 и доступно только тогда, когда канал открыт. Связывание местных анестетиков с открытыми Na^+ -каналами увеличивается с частотой деполяризации нерва. Связанный местный анестезирующий препарат стабилизирует инактивированное состояние рецептора, предотвращая дальнейшую нейрональную передачу. Блокада нерва с помощью местных анестетиков зависима от концентрации. При повышении концентрации местного анестетика снижается пик потенциала действия, повышается порог срабатывания, ослабляется проведение импульса и удлиняется рефрактерный период. Повышенные концентрации ингибируют всю нервную проводимость.

Два обычно используемых местных анестетика представляют собой лидокаин и прилокаин.

Лидокаин также известен как лигнокаин и продается под торговой маркой Ксилокаин (Xylocaine). Лидокаин является местным анестетиком аминокамидного типа и имеет следующую структуру:



Лидокаин

Лидокаину присвоен регистрационный номер CAS 137-58-6. При использовании для местной анестезии или блокады нервов лидокаин обычно демонстрирует действие в течение нескольких минут, который длится от 0,5 до 3 часов. Пути введения лидокаина включают в себя инъекции, нанесение на слизистую оболочку или непосредственно на кожу для достижения отсутствия болевых ощущений.

Для того, чтобы продлевать действие, сохранять действие местным или предотвращать или уменьшать кровотечение в лидокаин часто добавляют адреналин. В этом случае адреналин будет действовать как сосудосуживающее средство, оказывая агонистическое действие на α_1 -рецепторы. Сужение сосудов помогает удерживать лидокаин в месте введения за счет снижения сосудистого кровотока.

Лидокаин изменяет проводимость сигнала в нейронах, связываясь с быстрыми потенциалзависимыми Na^+ -каналами в мембране нейрональных клеток, ответственными за распространение потенциала действия, и продлевая их инактивацию. При достаточном

блокировании потенциалзависимые натриевые каналы не будут открываться и не будет генерироваться потенциал действия. Осторожное титрование обеспечивает высокую степень избирательности при блокировании сенсорных нейронов, тогда как более высокие концентрации также влияют на другие типы нейронов. Понятно, что более высокие дозы могут приводить к более высокому риску побочных эффектов.

Лидокаин для инъекций доступен, например, в упаковках по 20 мл в концентрациях 10 мг/мл и 20 мг/мл.

Лидокаин с адреналином для инъекций доступен, например, в виде картриджей по 1,8 мл, содержащих 20 мг/мл лидокаина и 12,5 мкг/мл адреналина, что также обозначается как 2% концентрация. Также доступны другие концентрации, такие как 0,5% и 1%. Также доступны другие концентрации адреналина, такие как 5 мкг/мл и 10 мкг/мл.

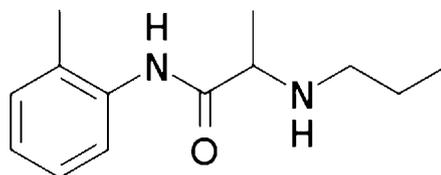
Концентрация адреналина может составлять 3 мкг/мл - 30 мкг/мл, 5 мкг/мл - 20 мкг/мл, 10 мкг/мл - 20 мкг/мл.

Концентрация лидокаина может составлять 0,1%-10%, 0,2%-5%, 0,3%-3%.

Общая доза лидокаина варьируется в зависимости от типа желаемой блокады нерва. Дозировка лидокаина обычно ниже для местного анестезирующего действия, когда необходима блокада отдельных нервов, и дозировка лидокаина может быть больше, когда необходимо анестезирующее действие на больших площадях. Общая дозировка может составлять 5-1000 мг, 10-700 мг, 15-500 мг, 20-400 мг, 30-300 мг, 40-200 мг, 50-150 мг, 60-100 мг, 70-90 мг или 80 мг.

Следует понимать, что настоящее изобретение обеспечивает использование лидокаина с адреналином или без него для всех вариантов выполнения, описанных здесь.

Прилокаин представляет собой местный анестетик аминокамидного типа и продается под торговой маркой Цитанест (Citanest), который содержит прилокаин и фелипрессин. Прилокаин имеет следующую структуру:



Прилокаин

Прилокаину присвоен регистрационный номер CAS 721-50-6. Инъекционная форма прилокаина часто используется в стоматологии. Прилокаин имеет клинический профиль, аналогичный лидокаину, и используется для инфильтрации, блокады периферических нервов, спинальной и эпидуральной анестезии. Метаболизм прилокаина аналогичен метаболизму лидокаина: он быстро метаболизируется в печени и выводится с

мочой в виде о-толуидина.

Прилокаин для инъекций доступен, например, в упаковках по 5 мл в концентрации 20 мг/мл. Также могут быть использованы другие концентрации, такие как 5 мг/мл или 10 мг/мл.

Фелипрессин, синтетический аналог вазопрессина, иногда используется в комбинации с прилокаином в качестве сосудосуживающего средства для уменьшения всасывания прилокаина и локализации его действия.

Прилокаин с фелипрессином для инъекций доступен, например, в картриджах по 1,8 мл, содержащих прилокаина HCL (гидрохлорид) 30 мг/мл и фелипрессин 0,54 мкг/мл, что также обозначается как 3% концентрация. Другие концентрации, такие как 4% и 2%, также могут быть использованы для той же цели.

Концентрация фелипрессина может составлять 0,2-5 мкг/мл, 0,3-4 мкг/мл, 0,4-2 мкг/мл.

Концентрация прилокаина может составлять 0,1%-10%, 0,2%-5%, 0,5%-3%.

Общая доза прилокаина варьируется в зависимости от типа желаемой блокады нерва. Дозировка прилокаина обычно ниже для местного анестезирующего действия, когда необходима блокада отдельных нервов, и дозировка прилокаина может быть больше, когда необходимо анестезирующее действие на больших площадях. Общая дозировка может составлять 5-1000 мг, 10-700 мг, 15-500 мг, 20-400 мг, 30-300 мг, 40-200 мг, 50-150 мг, 60-100 мг, 70-90 мг или 80 мг.

Авторы настоящего изобретения вводили лидокаин и прилокаин путем инъекции.

Генетические вариации, связанные с рыжими волосами

Рыжие волосы почти всегда являются результатом мутаций в гене рецептора меланокортина-1 (MC1R). MC1R экспрессируется на поверхности меланоцитов и является ключевым регулятором образования пигмента. Фенотип рыжих волос является результатом избыточной выработки феомеланина из-за дисфункции MC1R. Мутации потери функции в MC1R связаны с этим переключением с выработки эумеланина на выработку феомеланина. И наоборот, нормальная экспрессия MC1R приводит к преобладающей выработке пигментов эумеланина, которые имеют темно-коричневый цвет. Фенотип рыжих волос является рецессивным и проявляется только в том случае, если обе аллели имеют мутацию. Таким образом, нельзя определить, что пациент не имеет мутации MC1R, на основании того, что пациент не имеет фенотипа рыжих волос. Пациенты с каштановыми, темными и светлыми волосами также могут иметь мутацию MC1R.

Ген MC1R расположен на хромосоме 16 (16q24.3) и содержит один экзон длиной

951 п.н. Ген кодирует типичный сопряженный с G-белком рецептор, связанный с мембраной меланоцитов, и его активация повышает уровень цАМФ. Некоторые аллели MC1R, описываемые как аллели со сниженной функцией, или аллели, которые влияют на экспрессию рецептора на мембране меланоцитов, в значительной степени связаны с избыточной выработкой феомеланина, что проявляется в рыжих волосах и светлой коже. Вариация гена MC1R исключительно высока среди европеоидов и имеет значительное влияние на пигментный фенотип в этой этнической группе.

Одним способом, известным специалисту в данной области техники для идентификации индивидуумов с мутациями потери функции гена MC1R, является генотипирование MC1R, которое описано у Kanetsky, P. A., et al: «Assessment of Polymorphic Variants in the Melanocortin-1 Receptor Gene with Cutaneous Pigmentation Using an Evolutionary Approach, *Cancer Epidemiology Biomarkers* 2004; 13(5)» («Оценка полиморфных вариантов гена рецептора меланокортина-1 с кожной пигментацией с использованием эволюционного подхода», *Биомаркеры эпидемиологии рака*, 2004 г.; 13(5)»), что включено сюда посредством ссылки.

Генотипирование MC1R выполнялось Kanetsky и др. следующим образом: Из собранных образцов буккальных мазков экстрагировали геномную ДНК. Для амплификации всей кодирующей области MC1R из 951 нуклеотида использовали один из двух протоколов ПЦР. Вкратце общий реакционный объем в 50 μ l содержал 10 μ l ДНК-матрицы, 5 μ l каждого прямого 5V-GCAGCACCATGAACTAAGCA-3V и обратного 5V-CAGGGTCACACAGGAACCA-3V праймеров, по 200 мкл каждого dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 5 мкл ДМСО, 5 мкл полимеразного буфера 10x Herculase Taq (содержащего MgCl₂; Stratagene, Ла-Хойя, Калифорния), 1,0 мкл (5 единиц) полимеразы Herculase Taq (Stratagene) и ddH₂O. Термоциклирование происходило в Robocycler 96 (Stratagene). ДНК-матрицу денатурировали при 94°C в течение 3 минут и циклически проводили 35 раз через этапы денатурации при 94°C в течение 1 минуты, отжига при 55°C в течение 1 минуты и удлинения при 72°C в течение 3 минут; окончательное удлинение ДНК происходило при 72°C в течение 7 минут. В исходном протоколе для амплификации MC1R использовали три набора перекрывающихся пар олигонуклеотидных праймеров и его заменили на более эффективный протокол с одним праймером. Независимо от протокола амплификации все продукты ПЦР секвенировали непосредственно на ABI Prism 377 или 3100 (Applied Biosystems, Фостер-Сити, Калифорния) с использованием Big Dye Terminators (Applied Biosystems) согласно спецификациям производителей.

Были высказаны предположения, что MC1R участвует в модуляции боли. Экспрессия MC1R была идентифицирована в ткани гипофиза человека, глиальных

клетках и в околосредоводном сером веществе человека. Однако центральная нервная система (ЦНС) не является основным местом экспрессии MC1R, и в связи с этим не совсем ясно, почему мутации MC1R должны изменять болевые ощущения и требования к местным анестетикам.

Не ограничиваясь теорией, возможное объяснение состоит в том, что мутации MC1R повышающе регулируют выработку первичных лигандов рецепторов, меланокортинов, в том числе α -меланоцитстимулирующий гормон, который также стимулирует другие рецепторы меланокортина, такие как рецепторы меланокортина-4, которые модулируют холодовую и механическую аллодинию на нейропатических моделях крыс. (Liem, EB и др., 2005 г., *Анестезиология* 2005, 102:509-14)

Однако было много сообщений о рыжеволосых людях, в которых утверждалось, что местная анестезия либо часто не дает результата, либо что для достижения достаточной местной анестезии нужно использовать необычно большие дозы местных анестетиков.

Идентификацию пациентов, которые ранее испытывали недостаточное действие местного анестетика при введении одного местного анестетика, выбранного из группы, состоящей из аминоамидов и аминоэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, можно осуществлять, например, попросив пациента выполнить оценку боли, испытанной во время предыдущей процедуры, выполненной под местной анестезией, по «шкале боли», такой как визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где «шкала боли» представляет собой шкалу от 0 до 10, иллюстрирующую субъективное ощущение боли пациентом, где 0 - нет боли, а 10 - самая сильная боль, которую только можно себе представить. Пациенты, сообщающие о боли, могут, например, сообщать о значении ВАШ 1-10, 2-10, 3-10 или 4-10.

Также была обнаружена корреляция между фенотипом рыжих волос и страхом перед зубной болью и лечением зубов в целом. Считается, что эта повышенная тревожность может приводить к алгофобии и/или одонтофобии, которые, в свою очередь, являются известными причинами избегающего поведения. Когда пациенты начинают избегать лечения зубов, вскоре необходимость лечения зубов возрастает, что, возможно, делает необходимые процедуры более сложными и болезненными.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение комбинации лидокаина и прилокаина особенно предпочтительно при лечении боли у пациентов с мутациями MC1R. Указанная комбинация лидокаина и прилокаина неизменно приводила к превосходной местной анестезии по сравнению с одним лидокаином при введении указанным пациентам с мутациями MC1R, нуждающимся в

местной анестезии.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение комбинации лидокаина и прилокаина особенно предпочтительно при лечении пациентов, у которых развилась алгофобия и одонтофобия из-за предыдущего недостаточного обезболивания во время предыдущего опыта с местными анестетиками. Это особенно актуально для пациентов с мутациями MC1R, поскольку они будут испытывать достаточное обезбоживание при использовании комбинации лидокаина и прилокаина. Пациенты, которые, наконец, испытают достаточное обезбоживание, преодолеют свою алгофобию и одонтофобию.

Идентификация пациентов, которые страдают алгофобией и/или одонтофобией, может быть осуществлена, например, с использованием анкеты, содержащей вопросы, которые позволяют выявить, страдает ли пациент алгофобией и/или одонтофобией.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение комбинации лидокаина и прилокаина особенно предпочтительно для профилактики алгофобии и одонтофобии у общей популяции пациентов, поскольку использование указанной комбинации уберезет пациентов с мутациями MC1R от испытания того первого эпизода недостаточного обезбоживания. Это могло бы помочь пациентам с мутациями MC1R с фенотипом рыжих волос и пациентам с другим цветом волос, которые все равно могут иметь мутацию MC1R.

Не ограничиваясь теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что синергетические эффекты, наблюдаемые при введении комбинации лидокаина и прилокаина, обусловлены усиленным воздействием на натриевые каналы, ответственные за болевые ощущения. Местные анестетики действуют в основном путем ингибирования притока натрия через специальные ионные каналы натрия в мембране нейрональных клеток, в частности через потенциалзависимые натриевые каналы. При прерывании притока натрия потенциал действия не может возникать и проводимость сигнала по нейрону ингибируется. Связывание лидокаина и прилокаина с натриевыми каналами, по-видимому, вызывает синергетический и благоприятный эффект для пациентов с мутациями MC1R. Более того, предполагается, что наблюдаемый благоприятный эффект обусловлен местными анестетиками.

Используемый здесь термин «рыжие волосы» относится к множеству оттенков и тонов красного цвета. Мутации в MC1R могут приводить к возникновению множества вариаций красного цвета, включающих в себя светло-красный, ярко-красный, темно-красный, красно-коричневый, оранжево-красный, желтовато-красный, томатный, оранжево-красный, желто-красный, красный, кирпичный, пурпурный, светло-коралловый,

темно-гранатовый и многие другие.

Цвет рыжих волос, возникающий в результате мутаций MC1R, может быть определен по цветовой системе Манселла как имеющий цвет от красного до желто-красного и переменное значение светлоты и насыщенности. (Munsell color system (цветовая система Манселла))

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для использования в профилактике по меньшей мере одного состояния у пациента, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В общем лидокаин предпочтителен в качестве первого местного анестетика, а прилокаин предпочтителен в качестве второго местного анестетика, хотя первым местным анестетиком могут быть другие местные анестетики, отличные от лидокаина, предпочтительно местные анестетики сложноэфирного типа или амидного типа с аналогичными лидокаину свойствами.

Фармацевтическая композиция для использования согласно первому аспекту представляет новое средство для профилактики алгофобии и одонтофобии, помогающее пациентам, которые подвержены риску развития избегающего поведения.

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для использования в лечении боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

Фармацевтическая композиция для использования согласно второму аспекту представляет улучшенный и более эффективный вариант обеспечения пациента местной анестезией, в частности для пациентов с мутациями MC1R и пациентов с фенотипом рыжих волос.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для инъекций для использования в способе профилактики по меньшей мере одного состояния у пациента, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем первый местный анестетик не является прилокаином, причем первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах и причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

В четвертом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для инъекций для использования в способе лечения боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем первый местный анестетик не является прилокаином, причем первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах и причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

В пятом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для инъекций, содержащую комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин, его фармацевтически приемлемые соли и сосудосуживающее средство, и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для использования в лечении у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и

второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для использования в профилактике у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем пациент предрасположен к развитию одонтофобии и/или алгофобии, причем фармацевтическая композиция содержит комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, путем обеспечения пациента фармацевтической композицией, содержащей комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения боли у пациента путем обеспечения пациента фармацевтической композицией, содержащей комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения по меньшей

мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, путем обеспечением пациента фармацевтической композицией, содержащей комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

и причем первый местный анестетик не является прилокаином.

Варианты выполнения:

В общем для аспектов настоящего изобретения лидокаин предпочтителен в качестве первого местного анестетика, а прилокаин предпочтителен в качестве второго местного анестетика, хотя первым местным анестетиком могут быть другие местные анестетики, отличные от лидокаина, предпочтительно местные анестетики сложноэфирного типа или амидного типа с аналогичными лидокаину свойствами.

В одном примере аспектов настоящего изобретения первый местный анестетик не является прилокаином, т.е. первый местный анестетик представляет собой местный анестетик, отличный от прилокаина.

В примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит сосудосуживающее средство, такое как адреналин или фелипрессин, для сохранения действия локализованным и его продления.

В примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту внутривенно, внутримышечно, трансдермально, наружно, с замедленным высвобождением, с контролируемым высвобождением, с отсроченным высвобождением, в виде суппозитория, подкожно, с помощью катетера, наружно или сублингвально.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый местный анестетик и второй местный анестетик в одной смеси.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый местный анестетик и второй местный анестетик в отдельных смесях в отдельных контейнерах.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как растворители, агенты, регулирующие pH, или поверхностно-активные вещества.

В одном примере аспектов настоящего изобретения в фармацевтической композиции необходим консервант для того, чтобы обеспечивать достаточный срок

годности продукта. Например, могут подойти парабены.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция поставляется в картриджах. Объем картриджей может составлять, например, 1-10 мл, 2-9 мл, 3-8 мл, 4-7 мл, 5-6 мл или 1,8 мл.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция может иметь концентрацию лидокаина и/или прилокаина 0,1-10, 0,5-5, 1-7, 2-5, 3-4 вес.%.

В одном примере аспектов настоящего изобретение используется для блокады альвеолярного нерва.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция предназначена для инъекций в ротовую полость.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция предназначена для инъекций в область рта.

В одном примере фармацевтическая композиция для использования согласно первому или второму аспекту предназначена для инъекций в область рта.

В одном примере аспектов настоящего изобретение предназначено для использования для периферической анестезии.

В одном примере аспектов настоящего изобретение используется для блокады периферических нервов, в том числе плечевого, межреберного, паравerteбрального и/или пудендального.

В другом примере аспектов настоящего изобретение используется для чрескожной инфильтрации, внутривенной местной инфильтрации, парацервикальной акушерской анальгезии, блокады симпатических нервов, таких как шейный и поясничный, блокады центральных нервов, такой как эпидуральная, торакальная и хирургическая анестезия.

В одном примере аспектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция используется для местной анестезии в другой части тела, отличной от ротовой полости, например, кожи, суставов, костей или мышц субъекта. Если сужение сосудов не является важным для сохранения действия местным, фармацевтическая композиция не включает в себя сосудосуживающее средство.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что особенно предпочтительные технические результаты настоящего изобретения наблюдаются, когда первый местный анестетик представляет собой местный анестетик, отличный от прилокаина, а второй местный анестетик представляет собой прилокаин.

В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что предпочтительные технические результаты настоящего изобретения наблюдаются, когда первый местный анестетик представляет собой лидокаин, а второй местный анестетик представляет собой

прилокаин.

Вышеупомянутые примеры применимы ко всем описанным аспектам настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Способ:

9 пациентов с недостаточным обезболиванием в анамнезе после введения только одного местного анестетика получали комбинацию лидокаина и прилокаина перед выполнением различных стоматологических процедур. Болевые ощущения пациентов отмечали в тематических исследованиях, проведенных в клинике авторов изобретения.

Следует отметить, что авторы изобретения ранее наблюдали случаи, когда только один прилокаин, а также только один лидокаин не обеспечивали достаточного анестезирующего действия у пациентов.

Коммерчески доступный Xylocain Dental Adrenaline (лидокаина гидрохлорид 20 мг/мл с адреналином 12,5 мкг/мл) и Citanest Dental Octopressin (прилокаина гидрохлорид 30 мг/мл и фелипрессин 0,54 мкг/мл) вводили путем инъекции в область рта пациента для обезболивания. И Xylocain Dental Adrenaline, и Citanest Dental Octopressin поставлялись в картриджах, содержащих 1,8 мл раствора, содержащего активные ингредиенты в указанных концентрациях.

Пример 1

Пациент 24154: женщина 1974 г.р.

Фенотип: рыжеволосая.

Выраженная одонтофобия.

Испытывала неудовлетворительное действие местной анестезии как в детстве, так и во взрослом возрасте. Первый раз, когда она испытала хорошее действие местной анестезии, произошел в клинике авторов изобретения.

Введенная комбинация:

½ картриджа лидокаина с адреналином.

½ картриджа прилокаина с фелипсином.

Ранее было проведено несколько одонтологических процедур, когда вводили один картридж лидокаина с адреналином, а затем вводили второй картридж лидокаина с адреналином. Удовлетворительный эффект получили только при введении комбинации лидокаина и прилокаина.

Пример 2

Пациент 24248: женщина 1957 г.р.

Фенотип: ранее каштановые волосы, сейчас седые.

Выраженная одонтофобия.

Испытывала неудовлетворительное действие местной анестезии как в детстве, так и во взрослом возрасте. Первый раз, когда она испытала хорошее действие местной анестезии, произошел в клинике авторов изобретения.

Пациенту провели два сеанса лечения в один день.

На первом сеансе лечения для местной анестезии вводили следующее:

Введенная комбинация:

½ картриджа лидокаина с адреналином.

½ картриджа прилокаина с фелипрессином.

Получили эффективное обезболивание и без боли установили коронки на 2 зуба.

Для второго сеанса лечения вводили 1 картридж лидокаина с адреналином, и при подаче воздуха на зубы возникало ощущение холода. После введения ½ картриджа прилокаина с фелипрессином получили эффективное обезболивание.

Пример 3

Пациент 20314: мужчина 1953 г.р.

Фенотип: каштановые волосы.

Испытывал неудовлетворительное действие местной анестезии как в детстве, так и во взрослом возрасте. Первый раз, когда он испытал хорошее действие местной анестезии, произошел в клинике авторов изобретения. Пациент сообщил, что ему было очень приятно испытать эффективное обезболивание.

Введенная комбинация:

½ картриджа лидокаина с адреналином.

½ картриджа прилокаина с фелипрессином.

Пример 4

Пациент 24457: мужчина 1946 г.р.

Фенотип: рыжеватые волосы.

Выраженная одонтофобия. Сильная тревога по поводу лечения зубов, поскольку он никогда не испытывал эффективной местной анестезии и, кроме того, очень чувствителен к боли. Выраженная потребность в лечении, но при входе в клинику был крайне встревожен.

Введенная комбинация:

½ картриджа лидокаина с адреналином.

½ картриджа прилокаина с фелипрессином.

Получили превосходное обезболивание. Лечение корневых каналов, удаление и пломбирование выполняли без боли на протяжении многих сеансов лечения.

Последующие попытки введения только лидокаина с адреналином не привели к успешному обезболиванию.

Пример 5

Пациент 192293: мужчина 1960 г.р.

Фенотип: ранее каштановые волосы, сейчас седые.

Одонтофобии нет, но ранее испытывал недостаточное действие местной анестезии при сверлении зубов. Всегда чувствовал «небольшую боль», несмотря на введение больших доз местной анестезии.

Введенная комбинация:

½ картриджа лидокаина с адреналином.

½ картриджа прилокаина с фелипрессином.

Сверление зубов и операция по установке зубных имплантатов стали возможны без боли.

Пациент также описывает случай, когда он вывихнул плечо. Были выполнены три попытки введения лидокаина без получения достаточного обезбоживания. Плечо было вывихнуто еще следующие 3 дня, прежде чем пациент был введен в наркоз и прооперирован. Пациенту потребовались дальнейшие операции в результате осложнений, которых можно было бы избежать, если бы при первой попытке лечения вывихнутого плеча была введена комбинация лидокаина и прилокаина.

Пример 6

Пациент 120512: женщина 1969 г.р.

Фенотип: рыжие волосы.

Выраженная одонтофобия вследствие недостаточного действия местной анестезии. Лечение зубов проводили под наркозом, но дальнейшие сеансы лечения проводили под местной анестезией с введением комбинации лидокаина и прилокаина.

Пример 7

Пациент 21484: мужчина 1957 г.р.

Фенотип: рыжие волосы.

Легкая одонтофобия. Предыдущие опыты с местной анестезией были неудовлетворительны. При введении комбинации лидокаина и прилокаина получали хорошее обезбоживание. Один лидокаин был не эффективен.

Пример 8

Пациент 20388: женщина 1975 г.р.

Фенотип: рыжие волосы.

Получали слабое действие при использовании одного лидокаина.

Введение комбинации лидокаина и прилокаина обеспечивает эффективное обезболивание.

Пример 9

Пациент 23371: мужчина 1992 г.р.

Фенотип: рыжие волосы.

Пациент имел повышенную потребность в лечении зубов и демонстрировал избегающее поведение в отношении лечения зубов. На протяжении всей жизни испытывал слабое действие местной анестезии.

Сначала пациенту вводили лидокаин с адреналином, при этом действие было слабое. При введении прилокаина с фелипрессином получали эффективную местную анестезию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для использования в профилактике у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит:

- комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем
- первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминоэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а

- второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль, и

необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

и причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

2. Фармацевтическая композиция для использования в лечении боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит:

- комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем
- первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминоэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, и

- второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль, и

необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

и причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

3. Композиция по п. 1 или 2, где фармацевтическая композиция предназначена для инъекций.

4. Композиция по п. 1, 2 или 3, в которой первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из бутакаина, бензокаина, хлорпрокаина, гексилкаина, пиперокаина, прокаина, пропоксикаина, тетракаина, артикаина, бупивакаина, дибукаина, этидокаина, лидокаина, мепивакаина, ропивакаина и их фармацевтически приемлемых солей.

5. Композиция по п. 4, в которой первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой лекарственная форма содержит сосудосуживающее средство.

7. Композиция по п. 6, в которой сосудосуживающее средство выбрано из группы,

состоящей из адреналина и фелипрессина.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, причем пациент ранее получал недостаточную местную анестезию, когда он в ней нуждался, при получении одного местного анестетика, выбранного из группы, состоящей из аминокамидов, аминокэфиров и их фармацевтически приемлемых солей.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, причем пациент имеет по меньшей мере одну мутацию в по меньшей мере одной аллели гена рецептора меланокортина-1 (MC1R), причем по меньшей мере одна мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, причем пациент имеет фенотип рыжих волос.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах.

12. Фармацевтическая композиция для инъекций для использования в способе профилактики у пациента по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из алгофобии и одонтофобии, причем фармацевтическая композиция содержит:

- комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем
- первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных местных анестетиков, аминокэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, а

- второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль, и

необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

причем первый местный анестетик отличен от прилокаина,

причем

- первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах, и

- причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

13. Фармацевтическая композиция для инъекций для использования в способе лечения боли у пациента, причем фармацевтическая композиция содержит:

- комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем

- первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминокамидных

местных анестетиков, аминоэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, и

- второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль и

необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

причем первый местный анестетик отличен от прилокаина,

причем

- первый местный анестетик и второй местный анестетик содержатся в отдельных контейнерах и

- причем первый местный анестетик вводят до, во время или после второго местного анестетика.

14. Композиция по п. 12 или 13, в которой первый местный анестетик представляет собой лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Композиция по любому из п.п. 12-14, причем первый местный анестетик вводят до второго местного анестетика.

16. Композиция по любому из п.п. 12-15, причем пациент ранее получал недостаточную местную анестезию, когда он в ней нуждался, при получении одного местного анестетика, выбранного из группы, состоящей из аминоамидов, аминоэфиров и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Композиция по любому из п.п. 12-16, причем пациент имеет по меньшей мере одну мутацию в по меньшей мере одной аллели гена MC1R, причем по меньшей мере одна мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

18. Фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая:

- комбинацию первого местного анестетика и второго местного анестетика, причем

- первый местный анестетик выбран из группы, состоящей из аминоамидных местных анестетиков, аминоэфирных местных анестетиков и их фармацевтически приемлемых солей, и

- второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемые соли, и

- сосудосуживающее средство, и

необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и

причем первый местный анестетик отличен от прилокаина.

19. Композиция по п. 18, в которой первый местный анестетик представляет собой

лидокаин или его фармацевтически приемлемую соль, и второй местный анестетик представляет собой прилокаин или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Композиция по любому из п.п. 18-19, в которой сосудосуживающее средство представляет собой адреналин или фелипрессин.