

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61F 13/00
A61B 19/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817763.5

[43] 公开日 2003 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 1413100A

[22] 申请日 2000.10.18 [21] 申请号 00817763.5
[30] 优先权
[32] 1999.10.25 [33] US [31] 09/425,925
[86] 国际申请 PCT/US00/28775 2000.10.18
[87] 国际公布 WO01/30287 英 2001.5.3
[85] 进入国家阶段日期 2002.6.24
[71] 申请人 埃皮塞普特有限公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 R·D·卡塞尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 手术闭合伤口疼痛的局部预防或缓解

[57] 摘要

本发明公开了一种用于皮内预防或缓解手术闭合伤口疼痛的非侵入性非系统性方法。所述方法包括将一种局部麻醉药表面传递到手术闭合伤口的外部至外表面。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种预防或缓解受治疗者手术闭合伤口疼痛的方法，所述方法包括在所述伤口的外表面或邻近所述伤口的外表面，应用一种包含
5 治疗有效量的局部麻醉药或其药学上可接受的盐的药学上可接受的表面药物制剂。
2. 权利要求1的方法，其中所述伤口产生于外科手术。
3. 权利要求2的方法，其中所述外科手术选自腹腔镜检查、疝整复术、乳房活组织检查和皮下肿瘤的切除。
- 10 4. 权利要求2的方法，其中所述外科手术选自疝整复术和腹腔镜检查。
5. 权利要求1的方法，其中所述局部麻醉药选自利多卡因、丁卡因、布比卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、普鲁卡因、氯普鲁卡因、罗哌卡因、辛可卡因、依替卡因和苯佐卡因或其混合物。
- 15 6. 权利要求1的方法，其中所述局部麻醉药是利多卡因。
7. 权利要求1的方法，其中所述药学上可接受的表面药物制剂含有至少两种局部麻醉药。
8. 权利要求7的方法，其中所述局部麻醉药是利多卡因和丙胺卡因。
- 20 9. 权利要求7的方法，其中所述局部麻醉药是利多卡因和丁卡因。
10. 权利要求1的方法，其中所述药学上可接受的表面药物制剂不包含渗透促进剂。
11. 权利要求1的方法，其中所述药学上可接受的表面药物制剂
25 还包含一种有效延长局部麻醉药效应的持续时间的药物。
12. 权利要求1的方法，其中所述药学上可接受的表面药物制剂在应用步骤后用一种敷料覆盖。
13. 权利要求1的方法，其中所述药学上可接受的表面药物制剂

包含在一种贴剂中。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述贴剂是选自胶粘剂包药物整体型贴剂、胶粘剂包药物多层型贴剂、基质型贴剂和储库型贴剂的一种类型的贴剂。

5 15. 权利要求 13 的方法，其中所述贴剂是胶粘剂包药物型贴剂。

16. 权利要求 13 的方法，其中所述贴剂是胶粘剂包药物整体型贴剂。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述贴剂包含背衬和含有所述麻醉药的胶粘剂。

10 18. 权利要求 13 的方法，其中所述贴剂是基质型贴剂。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述贴剂包含含有麻醉药的基质和胶粘背衬膜覆盖层。

20. 权利要求 13 的方法，其中所述麻醉药占所述贴剂重量的约 10%至约 30%。

15 21. 权利要求 13 的方法，其中所述麻醉药占所述贴剂重量的约 15%至约 25%。

22. 权利要求 13 的方法，其中所述麻醉药占所述贴剂重量的约 18%至约 22%。

23. 权利要求 13 的方法，其中在外科手术后约每 18 小时至约每
20 48 小时敷用所述贴剂。

24. 权利要求 13 的方法，其中在外科手术后每天敷用所述贴剂。

25. 一种贴剂，所述贴剂包含在罹患手术闭合伤口疼痛的哺乳动物中预防或缓解所述疼痛的治疗有效量的局部麻醉药，所述贴剂与说明书一起包装，所述说明包括：在所述手术闭合伤口处应用所述贴剂。

25

手术闭合伤口疼痛的局部预防或缓解

5 发明领域

本发明涉及通过表面给予局部麻醉药来预防或缓解与手术切口相关的疼痛的局部方法。

发明背景

10 皮肤是一个复杂的多层器官，其总厚度为 2-3mm。真皮下是厚度可变的脂肪层—脂膜。真皮是一层支持表皮的致密结缔组织。表皮由一层上皮细胞构成，其厚度约为 100 μm 。表皮还可分为许多层，其中最外层是角质层(15-20 μm 厚)。角质层由高度致密的角化组织构成，并且是皮肤穿透阻力和通透阻力的主要来源(Montagna, W.和 Parakkal, P.F. (1974) *The Structure and Function of Skin*, Academic Press, New York 以及 Holbrook, K.A.和 Wolf K. (1993) *The Structure and Development of Skin*, 载于: *Dermatology in General Medicine*, 第 1 卷, 第 4 版, T.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolff, I.M. Feedberg 和 K.F. Austen 编辑, McGraw Hill, Inc., New York, 第 97-145 页)。

20 因为皮肤对药物有通透阻力,所以皮肤科制剂中仅仅约 1%药物而通常不超过约 15%药物为生物有效(Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. 第 7 页)。

25 外科手术后,疼痛源自痛感受器的刺激。手术后疼痛或创伤后疼痛由皮下感觉神经感受器(即伤害性感受器)的刺激引起。并且在 24-48 小时内由于反应性水肿期以及细胞因子和化学活性剂的释放而增加创伤。

在职业外科医师缝合伤口后,疼痛预防性选择有限,尤其对门诊

病人疼痛的控制和处置是有限的。通常,对于伤口闭合后疼痛的预防,经典方法为系统(即通过循环系统全身)给予阿片制剂和 NSAID。表面皮内疼痛的预防很少见到应用,可能是因为预期手术闭合伤口呈现与完整皮肤相似的药物通透屏障。

- 5 系统给予疼痛缓解药物通常经口服或静脉内实现。AHCPR Guidelines 提出的疼痛控制选择包括:采用经典的“按需”时间表或全天给药,系统给予非甾体类消炎药(NSAID)或阿片制剂(American Pain Society, 1989)。

10 然而,系统药物治疗伴有毒副作用,尤其是连续用药时。使用 NSAID,有胃功能失调、胃内衬和肠粘膜糜烂和出血的高风险。给予阿片制剂和麻醉药除其它不希望有的效应(像呼吸抑制、镇静作用、头晕、恶心和便秘)外还存在高依赖性危险。此外,当服用其它药物时,系统使用这些物质可以导致有害的药理性交互作用。当然,药理性交互作用对于必需多味给药的手术后不卧床的病人更为重要。

- 15 与用系统药物预防疼痛相反,疼痛也可进行局部治疗,也就是说,通过将疼痛缓解药直接传递至疼痛区。因此,例如可以在疼痛区注射局部麻醉药或 NSAID。

20 如同潜在产生第一种作用方式一样,局部麻醉药可逆地阻断冲动沿着神经轴突和利用钠通道作为动作电位产生的主要工具的其它可兴奋膜传导。这种阻滞作用在临床上可用来阻断机体特定部位的痛觉(Strichartz, G.R. (编辑) Local Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology, 第 81 卷, Springer, Berlin/New York, 1987)。此外,局部麻醉药一般具有良好的组织耐受性,并且在某些情况下,局部麻醉药具有杀菌特性,并且可能对伤口愈合期间或其多个事件的区域血管神经支配产生正面影响。

- 25 通常,用局部麻醉药缓解疼痛—至少用于较痛的伤口,例如手术闭合伤口—包括将其注射到需阻断的神经纤维区(Jones M. Gregg AK, Anaesthesia 1999 年 2 月; 54(2):200)。但是采用这种疗法,职业医师面

临系统吸收的负面效应与在疼痛部位达到疼痛缓解浓度之间的风险/利益比的考虑。注射的局部麻醉药的系统吸收可由数种因素来改善，包括剂量、注射部位、药物组织结合。例如，注射到高血管区的局部麻醉药引起更为快速的系统吸收，因此不利的是达到较高的血药浓度。与注射类似，也一直将局部麻醉药在手术闭合前直接输注到开放性伤口内(例如，美国专利第 5,272,139 号和第 5,922,340 号)。

除系统吸收的危险外，局部注射相当痛并伴有侵害性，并且也需要职业医务人员给予。当然，对于手术闭合伤口，由于它非常敏感，如果可能的话应避免注射。

尽管局部麻醉药的表面应用可以克服与注射有关问题中的某些问题(尤其是系统危险)，但是这种方法一直未被广泛采用，如上所讨论的，主要是难以透过皮肤屏障达到有效浓度。表面给药的其它优点包括改善病人顺应性和可逆作用(即所述作用可以通过去除敷用部位的麻醉药而逆转) (Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc.第 33-112 页)。

因此，局部麻醉药的表面给予总的来讲仅用来治疗过不严重的疼痛，其中低浓度的麻醉药就已足够。例如，用以缓解由于擦伤、皮肤刺激引起的不严重疼痛。对于针插入(例如，取血样、接种疫苗、变态反应测试)和浅表外科手术前的表面麻醉，表面给予局部麻醉药也适用 (Zook 等美国专利第 5,415,866 号; Royds, R.B.美国专利第 5,466,465 号; Zhange 等美国专利第 5,919,479 号; 和 Berkovitch 等 *J. Clin. Pharmacol.* 35: 295-297)。

除经典局部麻醉药—即酰胺型和酯型外—已经将几种更为有效的 NSAID 开发成为用于局部应用于不严重的疼痛部位的表面制品—例如 Cordran® Tape 传递氟氢缩松，用以缓解炎症和 pruritic conditions (Oclassen (1995) Cordon Tape Package Insert, Oclassen Pharmaceutical, San Rafael, CA)。

但是，简单地说，局部麻醉药的表面应用对于治疗与手术闭合后

伤口相关的更为剧烈的疼痛是未知的。这可能是因为预期手术闭合伤口呈现与完整皮肤相同的通透性的难题。

5 手术闭合伤口紧密结合。用于开放性伤口闭合最常用的技术是缝合(用或者不吸收性材料或者吸收性材料)和钉合。这些机械闭合方法在伤口边缘皮肤组织上提供张力,这促进上皮组织朝向伤口迁移并将其覆盖。如同皮肤愈合一样,尽管疼痛仍旧持续,但是伤口甚至变得更透不过药物。另外,通过利用合适的附加材料(例如组织胶和胶粘剂),以加速止血以及使伤口闭合的条件和控制最优化,已经大大地改进了现代手术缝合技术和手术中的止血法、伤口处理。已经证明纤维蛋白型生物胶与非生物胶粘剂相比尤其有利,这是因为纤维蛋白型胶模拟天然凝固级联并促进愈合过程。

10 总之,一旦手术中所用的原始麻醉药(系统或局部注射)逐渐减弱,预期手术闭合伤口将出现难以克服的阻止透过足以缓解强烈疼痛的浓度的表面所应用疼痛缓解药物的屏障。

15 迄今还未获得用于由手术闭合伤口—例如闭合的伤口引起的疼痛的非侵入性非系统性治疗,其中所述伤口由外科手术(例如腹腔镜检查)或任何非手术事件(例如偶然性刀伤)产生。

发明概述

20 本发明涉及用于预防或缓解由手术闭合伤口引起的切口性疼痛的非侵入性非系统性方法。本发明人已经发现,表面应用的局部麻醉药可用于治疗与手术闭合伤口相关的疼痛。

在一个实施方案中,本发明包括一种预防受治疗者由手术闭合伤口引起的疼痛的方法,所述方法包括在所述伤口外表面上或毗连所述伤口的外表面应用一种包含治疗有效量的一种局部麻醉药或其药学上可接受的盐的药学上可接受的表面药物制剂。所述伤口可以是任何伤口,例如偶然性刀伤,所述最好是由外科手术造成的伤口。

在一个优选的实施方案中,本发明的方法可用于预防由手术闭合

伤口引起的疼痛，所述手术闭合伤口由腹腔镜检查、疝整复术、乳房活组织检查或皮下肿瘤的切除造成。

任何局部麻醉药都可供本发明使用。优选的局部麻醉药包括利多卡因、丁卡因、布比卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、普鲁卡因、氯普鲁卡因、罗哌卡因、辛可卡因、依替卡因、或苯佐卡因或它们的任何混合物。最优选的局部麻醉药是利多卡因。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种贴剂，所述贴剂包含对于预防或缓解罹患手术闭合伤口疼痛的哺乳动物的所述疼痛为治疗有效量的局部麻醉药，所述贴剂与说明书一起包装，所述说明书包括：将所述贴剂贴在手术闭合伤口上，使得所述贴剂覆盖所述手术闭合伤口区的至少一部分。

参照以下详细说明、实施例和所附权利要求书，会加深理解本发明的这些和其它特征、方面和优点。

15 优选实施方案的详细描述

本发明可用于通过表面应用药学上可接受的表面药物制剂中的局部麻醉药，预防或缓解由任何手术闭合伤口引起的疼痛。所述药学上可接受的表面药物制剂可以包含在贴剂中。

按照本发明，术语“受治疗者”是指任何哺乳动物，包括驯养的哺乳动物，像狗和猫。所述受治疗者最好是人。

本文所用的术语“局部麻醉药”是指达到局部感觉缺失或痛觉缺失的任何药物或达到伤害性途径(传入和/或传出)的区域阻滞的任何药物。“局部麻醉药”的含义也包括传统上与局部麻醉特性无关但具有局部麻醉效应的药物，像 NSAID (例如阿司匹林、酮洛芬、吡罗昔康、双氯芬酸、吲哚美辛、酮咯酸、Vioxx®和 Celebrex®)、美国专利第 5,589,480 号中介绍的阿片类药物(例如吗啡或硫酸吗啡)和其它药物。

所述局部麻醉药可以是任何已知或即将开发的局部麻醉药。优选酰胺型和酯型局部麻醉药。酰胺型局部麻醉药的特征在于酰胺官能

团，而酯型局部麻醉药含有酯官能团。优选的酰胺型局部麻醉药是：利多卡因、布比卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、依替卡因、罗哌卡因、辛可卡因及其混合物。优选的酯型局部麻醉药是：丁卡因、普鲁卡因、苯佐卡因、氯普鲁卡因及其任何混合物。最优选的局部麻醉药是利多卡因。

如果所述局部麻醉药含有碱性官能团，则它可以以酸加成盐形式或作为游离碱存在。优选的盐是盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐或硫酸盐。而局部麻醉药最好为游离碱形式。更优选的是利多卡因以游离碱形式使用。

此外，为了改善本发明的表面有效疗法的有效性和耐受性，具有不同的药效学和药物动力学的局部麻醉药可以组合在药学上可接受的表面药物制剂中。局部麻醉药的一种优选的组合是利多卡因和丙胺卡因，另一种优选的组合是利多卡因和丁卡因。

本文所用的术语“手术闭合伤口”是指已经闭合使得皮肤的相反边缘—它包括所述伤口—已经通过装置或材料连接在一起的任何伤口。所述伤口最好由职业医务人员例如外科医师、医生、助理医生、急诊医务人员或护士闭合。

手术闭合伤口包括但不限于已经用以下材料闭合的伤口：缝线(吸收性缝线或不吸收性缝线、合成缝线或天然缝线)、钉皮钉(staple)和生物胶。

术语“表面药物制剂”是指设计用于表面皮肤应用并含有药物的制剂，例如以聚合物基质、乳膏、凝胶、乳剂或软膏形式的制剂。

在手术闭合伤口的外表面或邻近手术闭合伤口的外表面，通过使用表面药物制剂完成应用。所述表面药物制剂最好直接应用于手术闭合伤口表面。应用本发明的药学上可接受的表面药物制剂应采用无菌技术。

术语“药物”是指用于诊断、治疗或预防疾病或医学病症的物质或药物的有效成分。当然，术语“药物”包括局部麻醉药。

本文中所用的“贴剂”包含至少一种表面药物制剂和一层覆盖层，使得所述贴剂可以置于手术闭合伤口上，由此使所述贴剂/药物制剂接近伤口的表面定位。所述贴剂最好设计为使药物最大化透过角质层、上表皮，传递入真皮中，而最大限度地减少吸收到循环系统中，减少
5 滞后时间，促进均匀吸收以及减少机械擦掉。

按照本发明的表面药物制剂和贴剂系统最好提供局部麻醉药控制释放到手术闭合伤口。

在本发明的一个实施方案中，表面药物制剂包含载体系统。药学上有有效的载体包括缓冲溶液(例如低渗盐水或缓冲盐水)、脂质体等或
10 本领域已知的任何其它药学上可接受的表面载体。更优选的载体包括乳膏、软膏、油、膏药和乳剂。本领域的标准教科书提供了本领域已知载体的更加完整的目录，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版，1980年和第17版，1985年，均由Mack Publishing Company, Easton, PA出版，所述文献的公开内容通过引用全部结合到
15 本文中。

将表面药物制剂应用到手术闭合伤口后，该伤口可以用敷料覆盖。本文所用的术语“敷料”是指设计用来保护先前所用药物制剂的覆盖物。“敷料”包括诸如绷带的覆盖物，所述覆盖物可以是有孔或无孔和各种惰性覆盖物，例如塑料薄膜包裹物或其它不吸收性薄膜。
20 术语“敷料”也包括可供用于传热和传蒸汽的非织造覆盖物或织造覆盖物、特别是弹性覆盖物。这些敷料可供用于冷却疼痛部位，以达到更加舒适。

在本发明的一个优选的实施方案中，含有局部麻醉药的表面药物制剂包含在贴在邻近手术闭合伤口表面的贴剂中。所述贴剂成分最好
25 类似皮肤的粘弹性特性，使得皮肤在运动期间感到舒适，防止过度剪切和离层(delamination)。

含有表面药物制剂的贴剂具有优于简单的单独表面药物制剂的优点。一个优点是剂量由贴剂的表面积控制。贴剂的其它优点是恒定的

传递速率、较长的作用时间(可以在皮肤上粘附 1 天、3 天、7 天或更长时间);改善病人顺应性,非侵入性给药和可逆作用(即所述贴剂可以简单地去掉)。

5 适用于本发明的贴剂应该至少含有:(1)背衬层和(2)与局部麻醉药一起配制的载体。

优选的贴剂包括(1)基质型贴剂;(2)储库型贴剂;(3)胶粘剂包药物多层型贴剂;和(4)胶粘剂包药物整体型贴剂;和(Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. 第 249-297 页,该文献通过引用结合到本文中)。10 这些贴剂是本领域众所周知的,并且一般是市售的。

为了实施本发明,尤其优选基质型贴剂和胶粘剂包药物型贴剂。更优选的胶粘剂包药物贴剂是整体型贴剂。

15 基质型贴剂包括含有麻醉药的基质、胶粘背衬膜覆盖层,而最好是释放内衬。在某些情况下,它可能必须包括一个不透层,以使药物最少迁移到背衬膜中(例如美国专利第 4,336,243 号,该专利通过引用结合到本文中)。所述含有麻醉药的基质被粘胶剂覆盖层保持紧贴皮肤。合适的麻醉药基质材料的实例包括但不限于亲脂聚合物(例如聚氯乙烯、聚二甲基硅氧烷)和亲水聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、基于明胶的水凝胶或聚乙烯吡咯烷酮/聚环氧乙烷混合物)。

20 储库型贴剂设计的特征在于涂有胶粘剂的背衬膜和最好以溶液或悬浮液形式含有药物制剂的储库区室,通过一个半透膜(例如美国专利第 4,615,699 号,该专利通过引用结合到本文中)使储库区室与皮肤隔开。涂有胶粘剂的背衬层在储库的边界周围延伸,与皮肤一起提供同心密封。保持储库贴近皮肤。

25 胶粘剂包药物整体型贴剂设计的特征在于在接触皮肤的胶粘剂层、背衬膜、最好是释放内衬中包括药物制剂。胶粘剂的作用是释放麻醉药并且使麻醉基质粘附至皮肤。胶粘剂包药物系统不需要胶粘覆盖层,因此使贴剂规格最小化。另外,胶粘剂包药物型贴剂薄且舒服(例

如美国专利第 4,751,087 号, 该专利通过引用结合到本文中)。

5 多层胶粘剂包药物贴剂设计还在一个背衬膜之下两个不同的胶粘剂包药物层或多胶粘剂包药物层之间加入额外的半透膜(Peterson, T.A. 和 Dreyer, S.J. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 21: 477-478, 该文献通过引用结合到本文中)。

可与储库型贴剂或多层型贴剂一起使用的半透膜包括用于微层固态储库型贴剂中薄又无孔的乙烯乙酸乙烯酯薄膜或薄而有微孔的聚乙烯薄膜。

10 与胶粘剂包药物型贴剂一起使用的胶粘剂是本领域众所周知的, 一般技术人员可容易地完成选择。三种常用的基本类型是聚异丁烯类、硅氧烷类和丙烯酸酯类。可用于本发明的胶粘剂可以在各种各样的条件(例如高湿度和低湿度、洗澡、出汗等)下起作用。所述胶粘剂最好是基于以下的复合材料: 天然或合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸丁酯、聚丙烯酸甲酯、聚二甲基硅氧烷和水凝胶(例如高分子量聚乙烯吡咯烷酮和低聚聚环氧乙烷)。最优选的是聚丙烯酸酯。

合适的释放内衬包括但不限于具有压敏性释放内衬薄涂层的吸留性不透明或透明聚酯薄膜(例如硅氧烷-氟化硅氧烷聚合物和全氟化碳型聚合物)。

20 背衬膜可以是吸留性或可透性背衬膜, 并且由合成聚合物(如聚烯烃油类聚酯、聚乙烯、聚偏 1,1-二氯乙烯和聚氨酯)或天然材料(如棉花、羊毛等)制成。吸留性背衬膜(例如合成聚酯)引起角质层外层发生水合作用, 而非吸留性背衬膜允许所述区域呼吸(即促进皮肤表面的水气散发)。更优选背衬膜是吸留性背衬膜, 并且由聚烯烃油构成。

25 另外, 为了使本疗法安全, 应用专一的并且总的来讲更易处理, 本贴剂可以具有这样的几何形状, 使它适应于应用领域的特殊情况。因此, 所述贴剂的形状可以是平面或立体, 圆形、椭圆形、正方形, 并且具有凹形或凸形的外形, 或所述贴剂或绷带也可以由使用者用或

不用额外的辅助手段剪成相应的形状。

用于应用部位的合适剂量的选择是一个重要的要考虑的问题。来自表面药物制剂或贴剂的皮内麻醉药传递的速率随皮肤通透性而变化，已经表明根据角质层的厚度皮肤通透性在解剖学部位之间是不同的。例如，通透性一般按以下顺序增加：足底弓、外踝、掌、腹侧前臂、背侧前臂、背、胸、大腿、腹部、头皮、腋、额和阴囊(Wester, R.C. 和 Maibach, H.I. (1989) *Regional variation in Percutaneous Absorption*: 载于 *Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery*, 第2版, R.L. Bronaugh 和 H.I. Maibach 编辑, Marcel Dekker, Inc., New York, 第111-119页(该文献通过引用结合到本文中))。当然，剂量和给药频率将由受过训练的医务人员确定，并且取决于多种因素，例如伤口位置、大小、严重程度和手术闭合的类型。

含有局部麻醉药的凝胶、乳膏或软膏形式的表面制剂可以应用于手术闭合伤口周围，以便覆盖所述伤口及其周围区的一部分。表面药物制剂中局部麻醉药的量一般在约1%至约25% (百分比为重量百分比) 的范围内，优选在约2%至约20%的范围内，最优选约3%至约5%。

关于凝胶、乳膏或软膏，通常每天需要涂抹1-4次。一般而言，将约0.5 g/cm²至约5 g/cm²表面药物制剂、优选1 g/cm²至约2 g/cm²表面药物制剂涂抹在伤口上和伤口周围。在手术闭合伤口区和手术闭合伤口周围，最好是将利多卡因表面制剂—其中利多卡因浓度为约1%至约10%，更优选约2%至约5%—以约1 g/cm²至约2 g/cm²的量涂抹在所述伤口上。涂抹后，所述伤口最好用敷料覆盖。

当使用局部麻醉药的组合时，优选的组合是利多卡因和丙胺卡因的低共熔混合物。在这种混合物中，利多卡因的量的范围可以为约1%至约40%、优选约2%至约20%、更优选约3%至约5%，丙胺卡因的量的范围可以为约0.5%至约40%、优选约2%至约20%、更优选约3%至约5%。所述混合物最好配制为水包油乳剂。

另一种优选的局部麻醉药的组合是利多卡因和丁卡因的混合物。

在这种混合物中，利多卡因的量的范围可以为约 1%至约 40%、优选约 2%至约 20%、更优选约 3%至约 5%，丁卡因的量的范围可以为约 0.5%至约 40%、优选约 2%至约 20%、更优选约 3%至约 5%。所述混合物最好配制为水包油乳剂。

5 如果贴剂用来缓解手术闭合伤口的疼痛，则达到疼痛缓解所需的局部麻醉药的剂量由与皮肤直接接触时贴剂含药部分的有效表面积确定。根据伤口的严重程度，几种剂量强度是有利的。一般而言，医师可以开始给予低或中等强度贴剂，然后根据有效性，通过给予较高或较低麻醉药浓度的贴剂或更大或更小表面积的贴剂，或者在某些情况
10 下，使用多个贴剂，向上或向下调整剂量。

 一般而言，麻醉药占所述贴剂的约 0.5%至约 40% (重量)、优选约 10%至约 30% (重量)、更优选约 15%至约 25% (重量)、最优选占所述贴剂的约 18%至约 22% (重量)。新贴剂每天可以使用多次，但最好是约每 18 小时至约每 48 小时敷用新贴剂。更优选的是每天敷用所述贴
15 剂。

 在本发明的另一个实施方案中，表面药物制剂和贴剂中所用的局部麻醉药为能够转运到真皮中的形式。给予按照本发明的这些药物制剂，可以包括应用赋形剂。任何药学上可接受的赋形剂都是合适的。例如，渗透促进剂、增塑剂、抗氧化剂、着色剂、防腐剂、抗生素等。

20 本发明的方法可与其它常规系统性疼痛缓解疗法联合应用，包括但不限于止痛药、阿片制剂和麻醉药。

 当实施本发明时，药剂或其盐可以掺入到表面药物制剂或所述贴剂的合适部分或合适层中。例如，可以掺入抗真菌药诸如环吡酮、氯二甲酚、三醋汀、硫康唑、制霉菌素、十一烯酸、托萘酯、咪康唑、
25 克霉唑、奥昔康唑、灰黄霉素、益康唑、酮康唑和两性霉素 B。可以掺入抗生素类药诸如莫匹罗星、红霉素(erythromycin)、克林霉素、庆大霉素、多粘菌素 E、杆菌肽、磺胺嘧啶银等。可以在所述表面药物制剂或贴剂中掺入消毒防腐药例如碘、聚维酮碘(povidine-iodine)、苯扎

氯铵、苯甲酸、氯己定、呋喃西林、过氧苯甲酰、过氧化氢、六氯酚、苯酚、间苯二酚和西吡氯铵等。此外，可以掺入消炎药诸如氢化可的松、泼尼松、曲安西龙、倍他米松、地塞米松等。

5 在另一个实施方案中，在所述表面药物制剂或贴剂中可以包括渗透促进剂，以优化局部麻醉药传递到皮肤内和透过皮肤(Ghosh, T.K.等(1993), *Pharm. Tech.* 17(3): 72-98; Ghosh, T.K.等(1993), *Pharm. Tech.* 17(4): 62-89; Ghosh, T.K.等(1993), *Pharm. Tech.* 17(5): 68-76)。渗透促进剂在药理学上应是惰性、无毒和无变应原的，快速和可逆地发生的作用，并且可与所述药物制剂相容(Pfister 等, *Pharm. Tech.* 14(9): 132-10 140, 该文献通过引用结合到本文中)。

有效的渗透促进剂包括但不限于乙醇、异丙醇或辛基苯基聚乙二醇。更优选的渗透促进剂包括油酸、聚乙二醇 400、丙二醇、*N*-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(例如肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯)和 *N*-甲基吡咯烷酮。

15 在本发明的再一个实施方案中，可以包括延长麻醉效应的药物，例如糖皮质类固醇(参见美国专利第 5,922,340 号)或血管收缩药(例如 catecholamine)。

根据以上所述，将了解本发明及其许多所附优点，并且在不偏离本发明的精神和范围或牺牲所有本发明材料优点的情况下，显然可以对本发明部分的形式、结构和布置进行各种变化，本文中的前述形式20 仅仅是本发明的示例性实施方案。

实施例 1

对大约 300 名患有腹股沟疝的男性和女性患者进行无张力网式疝25 修复(Tension free mesh hernia repair)。产生约 3 英寸长的切口，疝的修复如下进行：用吸收性缝线(vicril 缝线)表皮下分层缝合，然后贴上 4% 利多卡因储库型贴剂(参见美国专利第 4,765,986 号，该专利通过引用结合到本文中)。手术后前 48 小时约每 6 小时敷用新贴剂，并且病人

自行决定给予补充的口服止痛药(布洛芬, Darvocet®, Toradol®或 Vicodin®)。对病人的疼痛缓解和病人所需口服止痛药的量进行会诊。约所述病人中的 85%报道最小疼痛并且几乎不需要口服止痛药。