

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/04 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680023458.2

[43] 公开日 2009 年 9 月 16 日

[11] 公开号 CN 101534805A

[22] 申请日 2006.10.16

[21] 申请号 200680023458.2

[30] 优先权

[32] 2005.10.24 [33] US [31] 60/729, 844

[86] 国际申请 PCT/US2006/040576 2006.10.16

[87] 国际公布 WO2007/050369 英 2007.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.28

[71] 申请人 帝国制药美国公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 J·舒多 町田裕治 川畑诚一郎

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 梁 谋

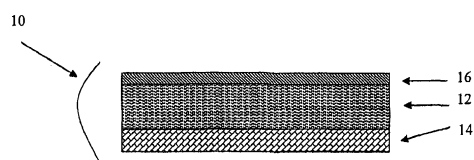
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 1 页

[54] 发明名称

包含 N, 2, 3 - 三甲基 - 2 - 异丙基丁酰胺的
局部止痛组合物及其使用方法

[57] 摘要

本申请提供包含 N, 2, 3 - 三甲基 - 2 - 异丙基丁酰胺的局部止痛组合物及其使用方法。所述组合物包括在局部用制剂中含有止痛有效量的 N, 2, 3 - 三甲基 - 2 - 异丙基丁酰胺, 所述制剂例如是贴、凝胶、乳剂、喷雾或泡沫。本发明还提供使用所述组合物用于止痛的方法。



- 1, 一种局部止痛组合物, 包括止痛有效量的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 2, 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述局部组合物包括约 0.1 至 30% 的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 3, 如权利要求 2 所述的组合物, 其中所述局部组合物包括约 2 至 20% 的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 4, 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述局部组合物是局部用贴。
- 5, 如权利要求 4 所述的组合物, 其中所述局部用贴是水凝胶贴。
- 6, 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述局部组合物是凝胶。
- 7, 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述局部组合物乳剂。
- 8, 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述局部组合物是泡沫。
- 9, 在遭受痛苦的对象中治疗疼痛的方法, 所述方法包括向所述对象局部施用局部止痛组合物, 该组合物包含一定量的有效治疗所述对象的所述疼痛的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 10, 如权利要求 9 所述的方法, 其中向所述对象在靠近所述疼痛的位置处局部给药所述局部组合物。
- 11, 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述局部组合物包括约 0.1 至 30% 的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 12, 如权利要求 11 所述的方法, 其中所述局部组合物包括约 0.2 至 20% 的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺。
- 13, 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述局部组合物是局部用贴。
- 14, 如权利要求 13 所述的方法, 其中所述局部用贴是水凝胶贴。
- 15, 如权利要求 9 所述的方法, 其中局部组合物是凝胶。
- 16, 如权利要求 9 所述的方法, 其中局部组合物是乳剂。
- 17, 如权利要求 9 所述的方法, 其中局部组合物是泡沫。
- 18, 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述疼痛选自背痛、不严重的运动损伤、偏头痛、肩膀僵硬、类风湿关节炎、腕骨通道综合症、关节炎、擦伤、肌肉疲劳、骨折、反射交感神经营养障碍和糖尿病疼痛。
- 19, 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述对象是哺乳动物。

20, 如权利要求 19 所述的方法,其中所述哺乳动物是人类。

21, 一种药盒, 包括

(a) 一种局部止痛组合物, 该组合物包括止痛有效量的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺;和

(b) 使用所述组合物向需要的对象提供止痛作用的说明。

22, 如权利要求 21 所述的药盒,其中所述药盒包括多种所述组合物。

23, 如权利要求 22 所述的药盒,其中所述多种组合物存在于独立的容器中。

24, 如权利要求 23 所述的药盒,其中所述独立容器为密封的小药袋。

包含 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺 的局部止痛组合物及其使用方法

与相关申请的交叉参考

依照 35 U. S. C. §119 (e), 本申请要求 October 24, 2005 提交的美国临时专利申请号 60/729,844, 的优先权, 其公开内容引入本申请作为参考。

介绍

发明背景

正在进行的一些研究领域正在发展更安全和有效的减轻或消除疼痛的经皮止痛制剂。随着时间的过去, 发展了许多这样的止痛制剂。这些包括洗剂或油膏, 包含阿司匹林或许多非甾体类抗炎剂中的任何一种。

然而, 现今许多局部止痛剂并不完全安全。例如, 镇静剂 (opioids) 可能导致对象强烈上瘾。NSAIDs 可能导致各种不期望的副作用例如恶心、呕吐、便秘和血液凝结。局部麻醉药也可导致各种不期望的副作用例如皮肤水泡、缓慢心率和头晕。

同样地, 有很多目前可用的止痛制剂可将疼痛降低至某些程度, 尽管如此, 人们仍对开发出能在短时间内提供更长效的止痛作用的新制剂抱有持续的兴趣。

因此, 人们对开发新的局部止痛药物有持续兴趣。

相关文献

美国专利 No. 4,296,255、4,296,093、4,230,688、4,226,988、4,193,936、4,153,679、4,150,052、4,070,496、4,070,449、4,060,091、4,059,118、4,034,109、4,033,994、4,032,661、4,020,153、5,266,592、4,459,425、5,773,410、6,267,974、6,592,884、5,959,161、6,328,982、6,359,168、6,214,788、5,608,119、6,769,428、6,455,080、6,656,456、6,821,507、6,740,311、6,677,391、6,497,859、6,769,428 和 6,719,995; 日本专利 No. 2004059474; 美国专利申请 No. 20040067970。

发明简述

本发明提供包含 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺的局部止痛组合物及其使用

方法。所述组合物包括在局部制剂中含有止痛有效量的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺，所述制剂例如是贴、凝胶、乳剂、喷雾或泡沫。本发明还提供使用所述组合物用于止痛的方法。

附图说明

图 1 提供了本发明局部用贴的横截面视图。

具体实施方案说明

本申请提供包含 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺的局部止痛组合物及其使用方法。所述组合物包括在局部制剂中含有止痛有效量的 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺，所述制剂例如是贴、凝胶、乳剂、喷雾或泡沫。本发明还提供使用所述组合物用于止痛的方法。

在详细描述本发明之前，应当理解的是本发明不受描述的具体实施方案限制，而且可以变化。还应当理解的是，本文中所使用的术语仅用于描述具体的实施方式，而不是对本发明的范围进行限制，因为本发明的范围仅受其后的权利要求的限制。

当涉及数值范围时，应当理解每个插入数值到下限单位的十分之一，除非上下文另有说明，在该范围上限和下限之间以及在该提及的范围内任何其他说明的数值或插入的数值，都在本发明的范围之内。涉及在提及的范围内任何明确排除界限值的情况，这些较小范围的上限和下限独立地包含于该较小范围，也在本发明的范围内。当提及的范围包括一个或两个界限值，除去界限值的范围和界限值本身都在本发明范围之内。

除非另有定义，所有本文使用的科技和科学术语与本发明所属领域普通技术人员普遍理解的含义相同。尽管任何与本文描述相同或相似的方法或材料都可以用于实践或检验本发明，现将说明具有代表性的方法和材料。

本说明书中引用为参考的所有出版物和专利，如同每个单个出版物或专利特别地单独地说明其被引用作为参考，并且在本文引用作为参考公开并描述与所引用出版物有关的方法和/或物质。任何出版物的引用因为其公开早于申请日，并且不应解释为承认本申请没有资格根据优先发明提早公开日期。此外，出版物的日期可能与实际出版日期不同并且需要独立确定。

应注意，在本文中和后附的权利要求中，单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指示物除非上下文清楚地另有说明。还应注意权利要求排除了任何任

选元素。同样地，该声明目的为提供使用排他的与权利要求要素有关的术语如“单独的”、“唯一的”等等，或“否定的”限制的用法在先基础。

本领域技术人员阅读本公开后都将明白，本文中描述和说明的每个单独的实施方式具有个别的组分和特征，其可以轻易地与其他任意实施方式中的特征分离或结合，而不背离本发明的范围或精神。文中叙述的任何方法都可按事件中的顺序执行，或按任何其他逻辑上可能的顺序执行。

在对本申请各种典型的实施方式的进一步描述中，首先考察典型的局部组合物的细节，其后是对典型方法和本组合物施用方法的讨论，以及可用于本发明方法的本组合物的典型药盒。

局部止痛组合物

如上所述，本发明涉及局部止痛组合物及其在治疗需要止痛，即正遭受痛苦的个体中的使用方法。本局部止痛组合物的特征为含有局部止痛有效量的N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺（也称为WS-23；CAS#51115-67-4）。WS-23 活性物质可由任何常规工艺制备，其中典型的工艺被记载在 U.S. 专利号 4,296,255 中。止痛有效量是指组合物中含有 WS-23 活性物质的量，当根据本发明方法局部施用时，施用对象感觉疼痛缓解，其中此处止痛不仅指完全消除疼痛，也指疼痛程度的可测量到的减轻，例如，使用试验部分中记载的等级测量。在典型的实施方式中，WS-23 活性物质在局部组合物中的含量为约 0.1 至 30%(w/w)，或约 2 至 20%(w/w)。

局部组合物可为各种不同的局部施用形式，包括但不限于，贴，例如，包括水凝胶贴、凝胶、乳剂、泡沫、洗剂、喷雾剂、软膏剂、带状贴 (tape)、膏剂等。

在感兴趣的典型的实施方式中，局部制剂是局部用贴。在某个实施方式中，本发明的局部用贴特征为存在凝胶粘附基质，并可以被看作是水凝胶贴。如本领域所知，局部用贴，如图 1 所示的实施方式 10，一般包括凝胶粘附基质 12，背衬层 13 和释放层 16。在典型的实施方式中，凝胶粘附基质是（除了活性物质外）由聚合物、粘附树脂、增溶剂、增稠剂、增塑剂、pH 调节剂、交联剂、保水剂、防腐剂等等组成的混合物。此外，局部用贴还可包含其他生理学上可接受的载体或其他次要的添加剂，尤其是与感官性质相关的，例如芳香剂、染料、乳化剂、缓冲剂、抗生素、稳定剂等。

背衬层通常由能够配合人体运动的柔韧的材料制成，包括例如，塑料膜、各种无纺布、织物、斯潘德克斯弹性纤维等等。

释放层通常由任何常规材料制成，其中典型的释放膜包括聚酯，例如 PET 或 PP 等。

这些典型实施方式中的局部用贴可使用任何常规制备工艺制造。制备本贴的一个常规工艺包括均匀混合前述成分来制备凝胶粘附基质，然后将糊状物涂在背衬层上，最后将所得产品切割成指定尺寸而得到期望的局部用贴。更具体的制备工艺的描述，参见 U.S. 专利号 5,827,529 和 U.S. 专利申请号 60/615,320、WO 02/078757 和 WO 02/078756 和 U.S. 专利号: 5,120,544; 5,160,328; 5,270,358; 5,423,737; 5,476,443; 5,489,262; 5,501,661; 5,827,529; 6,039,940; 6,096,333; 6,214,374; 6,296,869; 6,348,212; 6,455,065; 上述文献公开的内容均被引入本文作为参考。

应注意的是，上述制备工艺仅仅是代表性的。任何常规的制备工艺，只要能够生产本局部用贴，如上所述，均可使用。

在感兴趣的典型的实施方式中，局部制剂是凝胶和乳剂。如本领域所知，凝胶、乳剂通常是由（除活性物质外）水、水溶性聚合物、防腐剂、乙醇、多元醇、乳化剂、VASELINE™ 矿物油、蜡、溶剂、增稠剂、增塑剂、pH 调剂、保湿剂等等组成的混合物。此外，凝胶和乳剂还可包含其他生理学上可接受的载体或其他次要的添加剂，尤其是与感官性质相关的，例如芳香剂、染料、乳化剂、缓冲剂、抗生素、稳定剂等。

在这些典型的实施方式中局部凝胶和乳剂可用任何常规的工艺制造。

在感兴趣的典型的实施方式中，局部制剂是软膏剂。如本领域所知。软膏剂通常是除活性物质外，由蜡、VASELINE™ 矿物油、防腐剂、高级醇、多元醇、乳化剂、溶剂、增稠剂、增塑剂等等组成的混合物。此外，软膏剂还可包含其他生理学上可接受的载体或其他次要的添加剂，尤其是与感官性质相关的，例如芳香剂、染料、乳化剂、缓冲剂、抗生素、稳定剂等。

这些典型实施方式中的软膏剂可使用任何常规工艺制备。

WS-23 局部组合物的使用方法

发现本局部组合物可用于在对象中治疗疼痛。同样地，发现本组合物可在对象中治疗疼痛的方法，其中，已知对象遭受疼痛并且将组合物用于治疗疼

痛。

在本方法的实践中，局部组合物被施用于任何便利的局部部位。感兴趣的局部部位包括但不限于，手臂、腿、躯干、头部等。施用后被局部组合物覆盖的表面面积必须足够提供期望的药物给药量，在典型的实施方式中，该表面面积为约 1 至 200cm²，在许多实施方式中为约 10 至 180cm²，通常为约 100 至 150cm²，例如，140cm²。

在典型的实施方式中，组合物保持在施用部位的时间不超过约 48 小时，在典型的实施方式中不超过约 24 小时。但是，在典型的实施方式中，制剂保持在施用部位的时间至少为约 15 至 30 分钟，通常为至少约 1 小时。

在执行本方法时，局部组合物的给定剂量可在给定的时间范围内单次给药或多次给药，例如在疼痛病症治疗的过程中，其中当多数组合物在给定的时间范围内给药时，剂量方案可以是每天、每周、每两周、每月给药等等。

在本方法中，包含 WS-23 活性物质的局部组合物被施用在对象靠近疼痛部位的角质化皮肤上，其中此处短语“疼痛部位”涉及对象感知到的疼痛的位置。疼痛部位可为各种身体部位。施用组合物的皮肤部位（即施用部位）必须足够靠近疼痛部位，例如，皮肤部位能覆盖住疼痛部位，这样通过组合物与皮肤表面的接触，WS-23 活性物质可轻易达到疼痛部位并发挥作用。局部组合物被施用的具体皮肤部位必然取决于疼痛部位的位置。例如，治疗头痛时，将局部组合物施用于对象的太阳穴。同样地，治疗背痛时，将局部组合物施用于对象的局部背部位置。在典型的实施方式中，疼痛部位和给药部位的距离不超过 3cm，在典型的实施方式中，不超过 1cm。

本组合物通常被施用于皮肤部位并保持一段时间使其达到期望的疼痛缓解效果，其中在典型的实施方式中，局部组合物被施用于目标皮肤部位并保持 0.25 至 24 小时，例如约 0.5 至 10 小时，包括约 1 至 8 小时，在这段时间内，由于 WS-23 活性物质的作用，对象将感觉疼痛缓解。

如果除去局部组合物后疼痛复发，可使用新的局部组合物。这个过程可根据需要进行重复，并期望达到疼痛的缓解。在典型的实施方式中，对象在施用后立刻感觉到缓解。在某些实施方式中，对象在施用局部组合物后的约 0.25 至 30 分钟，通常在约 5 至 30 分钟后，将至少感觉有一些疼痛缓解。施用的组合物的量通常应足够覆盖疼痛部位区域的大部分皮肤，使对象感觉疼痛缓解。

施用的局部组合物的准确用量可由经验决定。例如，施用的组合物的量应足够覆盖该区域的至少约 50%，更通常至少约 75%。对于溶液、分散体、凝胶、洗剂、乳剂等等，可将组合物涂布在区域上，并任选地在其上盖上覆盖物。对于贴，可将合适大小的贴放置在该区域的皮肤部位。便利地，该组合物可以以本领域公知的单位剂量形式提供。

在施用局部组合物之后，WS-23 活性物质穿过皮肤表面，对象感觉疼痛缓解。结果，对象至少感觉到疼痛强度的部分减轻，在某些情况下可能感觉疼痛完全消失。所以，根据本方法施用局部组合物可治疗遭受疼痛的对象。

可根据本方法治疗各种对象。通常这样的对象为“哺乳动物”或“哺乳类动物”，其中这些术语广泛地指属于哺乳类的有机体。使用本方法治疗灵长类是特别感兴趣的，（例如，人类、猩猩和猴子），其中该方法特别适组合使用用于治疗遭受疼痛的人类。

在典型的实施方式中，本方法用于治疗以出现疼痛为特征的病症。治疗指至少改善对象感觉到的疼痛，其中所述的改善广泛地指至少是参数大小的减少，例如，疼痛等级评定，伴随的被治疗的病理学病症、伴随其的副作用。同样地，治疗也包括完全抑制疼痛，例如预防发生或中止，例如结束，如此对象不再遭受疼痛，或至少代表病理学病症的症状。在典型的实施方式中，本方法导致测量的疼痛等级至少改变约 1 个点，如下文的试验部分报告，例如至少改变约 2 个点或更多，包括至少改变 3 个点或更多，等等。同样地，治疗包括治愈和维持疼痛病症。

在典型的实施方式中，根据本方法治疗的疼痛病症为下列中的一种或多种：背痛、偏头痛、肩膀僵硬、风湿性关节炎、腕骨通道综合症（carpal tunnel syndrome）、关节炎、擦伤、肌肉疲劳、骨折、反射交感神经营养障碍、糖尿病疼痛，将在下文具体描述。

典型的特殊用途

通过如上所述本组合物被局部施用于疼痛区域，可用于治疗伴随许多病症的疼痛。特别地，本组合物可用于治疗疼痛，包括但不限于，关节炎、颈部疼痛、肩膀疼痛、背痛、手术疼痛、手术前和手术后疼痛、太阳穴下颌骨关节综合症、腕骨通道综合症和骨损伤疼痛。

本组合物还可用于治疗伴随下列病症的疼痛：骨关节炎、自身免疫疾病

如类风湿关节炎和牛皮癣关节炎、痛风、强直性脊椎炎、少年关节炎、全身性红斑狼疮、伴随感染的关节炎、硬皮病和纤维肌瘤。

此外，本组合物还可用于治疗肌肉疼痛、伴随肌肉紧张、疲劳、脊柱弯曲、未成年人和成年人脊柱圆盘压迫、紧缩的神经、紧张或扭伤的肌肉以及神经紧张的疼痛。

进一步地，本组合物可用于治疗伴随下列病症的疼痛：外伤、血肿、肌炎、背下部综合症（lower back syndromes）、脊柱狭窄、关节痛、骨痛和由后胸（metastatic）癌引起的骨折，例如乳腺癌，肺癌。本组合物还可用于治疗伴随癌症的肌肉、骨头和关节疼痛。

本组合物可用于治疗伴随下列病症的疼痛：腰部脊柱和其他部位的骨质疏松性（osteoporotic）断裂，和外伤性骨折，包括骨盆骨折。在关节痛方面，本组合物可用于降低所有关节僵硬并增强关节的灵活性。

本组合物还可用于治疗伴随手术前和手术后整形手术过程中的疼痛。例如，本组合物可在关节镜检查前或后施用治疗疼痛，尤其是在肩部和膝盖。

此外，本组合物可用于治疗手术后整形恢复时的疼痛，例如腱、肌肉和骨的修复，以及关节置换，包括髋或膝盖置换。例如，骨折需要使用平板、螺钉或其他附件保持骨骼在一起。替换这些装置需要手术，由此导致的手术后疼痛可由本组合物治疗。

此外，本组合物还可用于治疗由下列病症导致的疼痛：髓核突出(椎间盘突出)、肌肉骨骼疼痛、关节错位、椎间盘突出、椎间盘脱出（包括腰部和颈部）、破裂型椎间盘、急性颈部扭伤、纤维肌炎、肋间痛、肌肉撕裂、腱炎、滑囊炎、半月板撕裂、腱撕裂和骨刺。本组合物还可用于治疗疼痛例如颈部肌肉活动过度（痉挛）、一种非常普通的可由许多原因导致的病症，包括紧张、对发炎或半脱位关节的反应、关节炎变化、不好的姿势或工作习惯、创伤、系统疾病和相邻部位的病状。

本发明的组合物还可用于治疗由与运动相关的损伤导致的疼痛。这些与运动相关的损伤包括但不限于，血肿、撞伤、扭伤（例如，踝关节扭伤）、肌肉痉挛（例如，肌肉牵拉伤）、部分腱撕裂、腱炎、滑囊炎、肌炎、外伤性关节炎和关节脱节后插入。治疗与运动相关的损伤导致的疼痛时，将本组合物如本文所述施用于疼痛区域。本组合物可与运动损伤疗法技术结合，例如物理治疗、

针灸、力量训练、生物反馈技术等等。

本组合物还可治疗年长者特有的疼痛。年长者遭受的许多骨、关节或肌肉疼痛可由许多原因导致。其中一些原因是已知的，其他的还未知。在某些情况下，这些疼痛是老化过程中导致的疾病的自然结果，其包括伴随运动功能衰退、萎缩、饮食改变等等伴随的疼痛。结果，年长者的疼痛控制是困难的。通常，年长者被要求每天服用多种药物来有效地控制他们的疼痛。这对年长者有很多显著的缺点，例如这些药物的副作用、混合药物的不良反应、以及过多的费用和花费在坚持每日服药的努力。

因此，使用本组合物治疗年长者的骨、关节或肌肉疼痛可有效地将他们每天服用，或未来将要服用止痛药的数量减低至最小。并且，年长者的疼痛可导致该年龄组的抑郁、不活动和不运动。通过使用本组合物减少疼痛可使年长的对象具有更强的独立性、增强的活动性、社会性、食欲和全面的良好状态。

此外，本发明的组合物可辅助物理治疗。通常，物理治疗包括被动和主动治疗或强壮和/或治愈肌肉、腱、关节的方法。物理治疗的缺点包括对象感觉疼痛和不舒服。本发明的制剂可用于治疗该疼痛。例如，可在每次物理治疗的同时和/或之后，将本制剂施用于疼痛区域（如前文所述）。

本组合物还可用于治疗伴随固定组织的疼痛。治疗受损肌肉、骨骼、腱和关节时常常需要将组织固定一段时间。在这些情况下，组织通过各种装置固定，这些装置包括但不限于支架、吊带、模型、绷带和夹板。时常地，当除去这些装置并且之后，对象将在固定区域或其周围继续感觉肌肉、骨骼、腱和/或关节疼痛。本制剂可用前述方法施用于疼痛区域用于治疗该疼痛。

TENS 或经皮电神经刺激的特征为高电压，感觉电流并用于阻断疼痛。本组合物可与电神经肌肉刺激联合使用来增强治疗疼痛的效果。例如，在电神经肌肉刺激之前或之后，可将本组合物用前述方法施用于作用部位。

本组合物可与局部或其他注射麻醉剂组合使用，例如利多卡因（含或不含有类固醇）。例如，可将含有利多卡因（含或不含有类固醇）的注射针剂注入疼痛区域。在注射之前或之后，可将本组合物施用在注射部位上或其周围，进一步麻醉该皮肤区域。

此外，本组合物可与口服麻醉剂或抗炎剂（例如，NSAIDS 和 Cox-2 抑制剂）组合使用减轻疼痛。当这样使用时，例如，本组合物可提供增强的和/或

额外的止痛效果。

本组合物还可与加热治疗装置组合使用，所述加热治疗装置包括但不限于热贴例如热垫或热毛巾。该装置还可包括透热疗法，一种深层组织加热疗法，其中通过高频率电流、超声波或微波辐射使受损组织的温度升高。透热疗法用于降低疼痛、缓解肌肉痉挛、减少软组织挛缩、消退炎症、并且促进愈合。本组合物可与热贴或透热疗法联合使用来提供增强和/或额外的止痛效果。

此外，本组合物可与吗啡类物质，例如可待因、阿片、oxy-cotcontin、Percocet、Demorol 和 Vicadin 组合使用。当这样使用时，例如，吗啡类物质与本发明任意制剂组合使用时可达到更高剂量阿片类物质才能达到的麻醉效果，而具有较少的副作用。

此外，本组合物可与生物反馈技术组合使用。生物反馈是一种有用的技术，其可通过监控和控制某些生理学过程来减少紧张状态、降低焦虑并缓解受心理影响的症状。生物反馈技术和本组合物的组合使用可使对象在他或她的生理学过程中得到更好的控制，并通过使用该技术达到更好的止痛作用。

本组合物还可与针灸疗法组合使用。针灸疗法通常涉及将很小的针插入身体表面的某个特殊的穴位。已证实针灸可有效缓解疼痛。针灸还可用于治疗骨关节炎、腰背痛、腕骨通道综合症、纤维肌瘤和其他导致慢性疼痛的病症。本组合物与针灸联合使用可提供增强和/或加成的止痛效果。

药盒

本申请还提供药盒，其中所述药盒至少包括一种或多种如前述的局部组合物或制剂。药盒中的局部制剂可如下文所述存在于包装中。当需要时，药盒中的局部组合物可存在于独立的小药袋或类似的容器中，保存组合物直到被使用。

目标药盒还可包括关于符合使用贴的说明，其中该说明典型地包括关于在何处施用贴、剂量表等信息。说明通常记录在合适的记录介质上。例如，说明印刷在基质上，例如纸或塑料等。同样地，说明也可作为包装插入物存在于药盒中，药盒中容器的标签或其组成部分（例如，伴随包装或次级包装（subpackaging））等。在其他的实施方式中，该说明可以电子存储数据文件的形式存在于合适的电脑可读存储介质中，例如 CD-ROM、软盘等。

下列实用性的对比的实施例用于说明本发明而不对其产生任何限制。

实施例

下文记载实用性的对比的实施例，但是制备方法不受其限制。

实施例 1，用 WS-23 局部用贴治疗背痛

A. 贴-

5%WS-23 贴可如下制备：将 5%WS-23 与 12%蓖麻油、0.15%尼泊金甲酯、8%聚丙烯酸钠、0.4%酒石酸、3%聚乙烯醇、0.04%铝交联剂、4%纤维素胶、20%丙三醇和 47.41 %水混合制成凝胶粘附基质。

将所得的凝胶粘附基质涂在 PET 无纺布上，重量为 1000g/m²。在所得产品上压上 PP 膜并剪切成 10cm X 14cm 大小。

B. 试验计划

将局部用贴施用于对象的腰背处，8 小时/每天，共 4 周。

C. 结果

	疼痛等级				
对象姓名 首字母	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
Y. M.	06	05	05	04	04
M. S.	04	03	04	02	02
A. N.	04	03	02	02	01

*疼痛等级：

- 10：失去能力的，必须照顾疼痛。
- 08：剧烈的，不能集中精神，只能做简单的事情。
- 06：中度的，但可继续进行某些身体活动。
- 04：可忍受的，有时可忽略。
- 02：轻微的，感觉到轻微的隐痛。
- 00：无痛

实施例 2，治疗肩膀僵硬

A. 局部凝胶-

20%WS-23 局部透皮凝胶如下制备：将 20%WS-23 与 20%避蚊胺 (deet)、0.15%尼泊金甲酯、20%水、5%卡波姆和 34.85%乙醇混合。将所得混合物放入软管密封。

B. 试验计划

将局部凝胶施用于对象的左肩或右肩，一天两次，8小时一次，共一周。

C. 结果:

	疼痛等级	
对象姓名首字母	0 天	7 天
H.T.	08	05
T.S.	06	05
M.H.	06	04

上述等级和 1.C. (前述) 中所用等级相同。

实施例 3, 治疗腕骨通道综合症

A. 局部乳剂

20% WS-23 透皮乳剂如下制备: 将 20%WS-23 与 40%丙烯乙二醇、7%水、0.2%尼泊金甲酯、0.1%尼泊金丙酯、3%蜡、1.7%单硬脂酸甘油酯、1.3%氢化蓖麻油、1%聚山梨酯 80、2%异丙基肉豆蔻酸酯、7%硬脂酰醇和 16.7% VASELINE™ 矿物油胶状物混合。将所得混合物放入软管并密封。

B. 方法

将局部乳剂施用于对象的手背，一天两次，8小时一次，共两周。

C. 结果

	疼痛等级			
对象姓名首字母	0 天	7 天	14 天	21 天
M.I.	06	05	05	05
S.T.	05	04	04	03
H.M.	07	04	04	04

上述等级和 1.C. (前述) 中所用等级相同。

实施例 4, 治疗偏头痛

A. 局部软膏剂

20% WS-23 局部软膏剂如下制备: 将 20%WS-23 与 25%避蚊胺、10%硬脂酰醇、10%蜂蜡和 60% VASELINE™ 矿物油胶状物混合。将所得混合物放入软管并密封。

B. 方法

将局部软膏剂施用于对象的每边太阳穴，8 小时/天，共 2 天。

C. 结果

	疼痛等级		
对象姓名首字母	0 天	1 天	2 天
A.O.	04	01	00
Y.K.	05	03	01
M.O.	05	02	00

上述等级和 1.C.（前述）中所用等级相同。

从上述结果和讨论可明白地看出，本发明提供一种重要的新局部止痛活性物质，其组分提供比目前使用的局部活性物质更多的益处，包括没有副作用。同样地，本发明对本领域作出显著贡献。

尽管前述为了说明而对发明进行了细节描述，为了能清楚地理解而描述了实施例，本领域普通技术人员容易明白在本发明的教导下，可进行某些改变或修饰而不超出后附权利要求的精神或范围。

相应地，前文仅仅描述了本发明的原理。应当理解本领域技术人员可以设计各种布置，虽然在本文中并没有明确说明或记载，但体现本发明的原理并在其精神和范围以内。此外，所有本文中叙述的例子和假定的措词其目的为帮助读者理解本发明的原理和发明者贡献的对本领域有贡献的概念，并且其不能被解释限定为该具体叙述的例子和假设的。此外，本文叙述原理、方面和实施方式的语句以及具体的实施例，目的为包含其结构的和功能的类似物。另外，该类似物包括目前已知的类似物和将来发展的类似物，即，任何发展的元素具有相同的功能，而不考虑结构。本发明的范围，因此不限制于文中记载和描述的可效仿实施方式。相反，本发明的范围和精神体现于后附的权利要求。

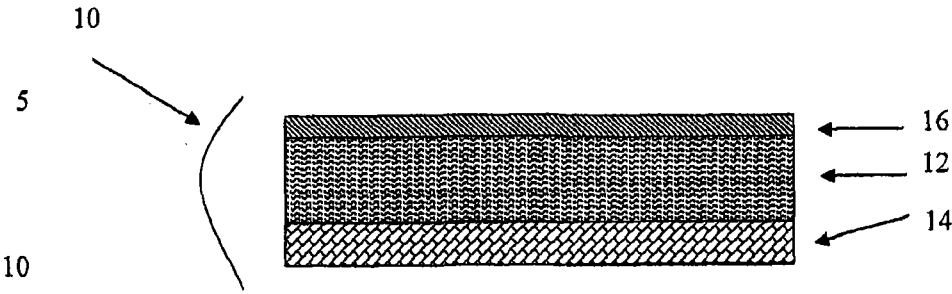


图 1