



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106456827 B

(45)授权公告日 2020.10.02

(21)申请号 201580025119.7

A.肖尔茨 J.范尼尔

(22)申请日 2015.05.13

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106456827 A

代理人 刘楨 谭祐祥

(43)申请公布日 2017.02.22

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61L 15/44(2006.01)

61/993675 2014.05.15 US

A61K 45/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.11.14

A61K 31/167(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/000989 2015.05.13

(56)对比文件

CN 203724320 U,2014.07.23

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/172885 EN 2015.11.19

EP 1782831 A1,2007.05.09

EP 1782831 A1,2007.05.09

(73)专利权人 格吕伦塔尔有限公司  
地址 德国阿兴

US 6468557 B1,2002.10.22

WO 2006014693 A1,2006.02.09

WO 03045412 A1,2003.06.05

(72)发明人 A.迪米诺 M.帕帕加洛  
M.理查德森 F.格斯泰默  
E.G.克格拉斯 J.德尔夫加乌

CN 1379688 A,2002.11.13

CN 203724320 U,2014.07.23

审查员 高欣

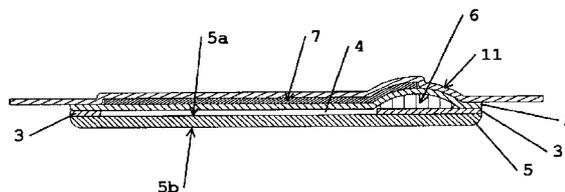
权利要求书2页 说明书11页 附图2页

(54)发明名称

用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置和制剂

(57)摘要

本发明涉及用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置、在根据本发明的装置中使用的制剂以及包括根据本发明的装置的套件。另外,本发明涉及用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区的疼痛的方法,所述方法使用根据本发明的装置。所述装置是分层物品,其被成形为在使用中被置于女性内衣内侧并且至少部分地与女性外阴区域进行皮肤接触,所述装置包括外用制剂。



1. 一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置,其中所述装置(1)是分层物品,其被成形为在使用中被置于女性内衣内侧并且至少部分地与女性外阴区域进行皮肤接触,所述物品具有纵向方向(L)、横向方向(T)、前端(F)、后端(B)和两个纵向侧面(S、S'),并且所述装置(1)至少包括:

a) 具有外表面(2a)和内表面(2b)的不可渗透制剂的外部层(2);

b) 具有内部载体表面(5a)和皮肤接触表面(5b)的载体层(5),其中所述内部载体表面(5a)面向所述不可渗透制剂的外部层(2)的所述内表面(2a)的方向;以及

c) 包括用于治疗影响所述女性生殖器官的所述外阴区域的疼痛的至少一种活性剂的外用制剂;

d) 不可渗透制剂的边沿层(3),其中所述边沿层(3)叠加在不可渗透制剂的外部层(2)的所述内表面(2b)上并且不覆盖其内部区段,从而限定沿所述物品的所述纵向方向(L)延伸的通道(4);以及

e) 具有内部载体表面(5a)和皮肤接触表面(5b)的载体层(5),所述载体层(5)叠加在所述不可渗透制剂的边沿层(3)和所述通道(4)上,使得所述内部载体表面(5a)面向所述不可渗透的边沿层(3)和所述通道(4)的方向;

其中所述载体层(5)至少部分浸渍有所述外用制剂,并且/或者至少一个分配单元(6)被插在所述不可渗透制剂的外部层(2)和所述不可渗透制剂的边沿层(3)之间、邻近所述通道(4),并且所述分配单元(6)包含要被释放到所述通道(4)内的外用制剂。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述通道(4)具有面向所述装置(1)的所述后端(B)且沿基本横向方向延伸的下端(9),并且所述分配单元(6)被置于邻近所述通道(4)的所述下端(9)。

3. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述分配单元(6)是被压力激活的。

4. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述分配单元包括贮液器,该贮液器包括被包含在可破坏袋内的外用制剂。

5. 根据权利要求2所述的装置,其中所述通道(4)具有面向所述装置(1)的所述前端(F)的上端(10),并且相比于所述通道(4)在所述下端(9)处的宽度,所述通道(4)的宽度至少在所述通道的沿其长度在至所述前端(F)的方向上的区段内增加。

6. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述装置包括被紧固到所述外部层(2)的所述外表面(2a)的可移除的第一释放衬里(11)。

7. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述不可渗透制剂的外部层(2)包括第一不可渗透液体的材料,其选自由非多孔材料、呈现不可渗透液体的多孔材料、微孔材料和闭孔泡沫或其组合构成的组。

8. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述不可渗透制剂的边沿层(3)包括第二不可渗透液体的材料,其选自由非多孔材料、呈现不可渗透液体的多孔材料、微孔材料和闭孔泡沫或其组合构成的组。

9. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述载体层(5)包括至少一种多孔或半多孔材料。

10. 根据权利要求1或2所述的装置,其中在所述外用制剂中的活性剂是当被局部使用时具有镇痛脱敏效果的药剂。

11. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述外用制剂包括:

- a) 至少一种电压门控钠通道阻滞剂;
- b) 至少一种肥大细胞稳定剂和/或皮肤脱敏非组胺碱或碱土金属化合物;以及
- c) 至少一种药物载体或赋形剂;

其中所述外用制剂具有在60 RPM在25°C时由Brookfield LVT粘度计#1转子测量的在5至600cps的范围内的粘性以及在3.5至4.5的范围内的pH值。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述外用制剂中的所述电压门控钠通道阻滞剂选自由如下构成的组:利多卡因、苯佐卡因、普莫卡因、多虑平、苄达明、达克罗宁、普鲁卡因、丁卡因、布比卡因、普鲁卡因或地布卡因;阿米替林、GTX2,3和GTX1,4、新蛤蚌毒素和河豚毒素,或它们的组合。

13. 根据权利要求11所述的装置,其中在所述外用制剂中的所述肥大细胞稳定剂选自由色甘酸钠和奈多罗米构成的组,并且所述皮肤脱敏非组胺碱或碱土金属化合物是钾或铯盐。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述皮肤脱敏非组胺碱或碱土金属化合物是硝酸钾或氯化铯。

## 用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置和制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置、在根据本发明的装置中使用的制剂以及包括根据本发明的装置的套件。另外，本发明涉及用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区的疼痛的方法，所述方法使用根据本发明的装置。

### 背景技术

[0002] 外阴痛是影响女性生殖器官的外阴区域的慢性疼痛综合症。外阴痛主要发生在没有可识别的原因或可见的病理学的情况下。情况能够是从轻微到严重，并且能够显现于外阴的特定区域或其全部区域，不过已经有报道表明在外阴的前庭区内存在较高患病率，其被称为外阴前庭炎综合征(VVS)。虽然外阴痛还没有已知的疗法，但是典型的治疗是多学科的，并且除其他治疗方法和方式之外还包括使用外用软膏、药霜、凝胶、啫喱和润肤霜以实现润滑和舒缓效果以及使用外用镇痛、麻醉、消炎和激素类药物以阻断、减轻或消除疼痛。例如WO 2008/110872，描述了包含钠通道剂、胆碱能剂和氧化氮供体的组合的可发泡组合物。在这个参考文献中外阴痛被称为该可发泡组合物被认为适于治疗的大量情况中的一种。用于向治疗区域施用前述外用制剂的当前方法是将一定量的外用制剂放置在手上并且之后将该制剂涂覆在疼痛的外阴区域的皮肤表面上。这种方法是低效的并且在日常事务期间对于病人实施而言是不卫生且尴尬的，从而必须存在提供足够的隐私以进行敷用的地点。

[0003] 将药物直接敷用到女性生殖器官的表面皮肤区域已经被提出了很长时间。例如已经建议使用一次性吸收性物品，例如卫生巾、护垫、唇内吸收性装置或棉条来施用药用物质。

[0004] WO 99/47121提出了通过使用一次性吸收性物品(例如棉条)来施用治疗剂，但是没有教导任何特定用于这样的施用的装置，并且也没有给出何种药用物质可以被使用或者通过使用这样的吸收性装置可以治疗何种医学情况的信息。

[0005] WO 02/102424描述了一种一次性吸收性物品，例如适用于经前期综合症的治疗和/或预防的卫生巾、护垫、阴唇月经保护装置。为了实现适于治疗经前期综合症的药用物质的系统施用，建议至少部分通过适于向身体输送活性剂的透皮治疗系统来覆盖常规吸收性物品。

[0006] US2005095232A 1提出了用于保护阴道粘膜的阴道护理组合物，所述合成物包括选定的能活或非活细菌/微生物。除了施用这种护理组合物的其他方法之外，还建议经由将护理组合物结合到棉条或者护垫内来实现这种施用。类似地，美国专利3,521,637提出了包含维生素A来治疗和/或预防与阴道感染有关的各种疾病的棉条或卫生巾。维生素A以棉条/卫生巾的纤维基底内的微胶囊形式或者以这种基底内被封装在一个或多个可破裂膜或胶囊内的形式被结合到吸收性物品内。类似地，美国专利3,902,493描述了一种用于控制和/或治疗例如阴道炎的阴道区域失调的含药月经棉条。棉条包括弹性泡沫原体和载药的疏水无

纱布包装件,该包装件可渗透月经流体,并且适于非经期或经期递送药物来控制和治疗阴道区域失调。

[0007] 上述装置或者建议使用常规吸收性物品经由女性生殖器官的皮肤表面递送药剂或将该药剂递送到所述皮肤表面,或者提出使用专用棉条来用于此目的。均没有建议这些装置来治疗女性身体的外阴区域内的疼痛。

[0008] 需要一种被专门设计用于局部治疗女性生殖器官的外阴区域内的疼痛的装置。

## 发明内容

[0009] 因此,本发明的目标是提供一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的装置。此外,本发明的目标是提供一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的方法。

[0010] 在本发明的第一方面,提出一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的装置,其中所述装置是分层物品,其被成形为在使用中被置于女性内衣内侧并且至少部分地与女性外阴区域进行皮肤接触,所述物品具有纵向方向、横向方向、前端、后端和两个纵向侧面,并且所述装置至少包括:

[0011] a) 具有外表面和内表面的不可渗透制剂的外部层;

[0012] b) 具有内部载体表面和皮肤接触表面的载体层,其中所述内部载体表面面向所述不可渗透制剂的外部层的内表面的方向;以及

[0013] c) 包括至少一种用于治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的活性剂的流体外用制剂。

[0014] 在根据本发明的装置的一种实施例中,载体层至少部分被流体外用制剂浸渍。

[0015] 在本发明的第二方面,提出一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域的装置,其中所述装置是分层物品,其被成形为在使用中被置于女性内衣下并且至少部分地与女性外阴区域进行皮肤接触,所述物品具有纵向方向、横向方向、前端、后端和两个纵向侧面,并且所述装置至少包括:

[0016] a) 具有外表面和内表面的不可渗透制剂的外部层;

[0017] b) 不可渗透制剂的边沿层,其中所述边沿层被叠加在不可渗透制剂的外部层的内表面上并且不覆盖其内部区段,从而限定沿物品的纵向方向延伸的通道;

[0018] c) 具有内部载体表面和皮肤接触表面的载体层,所述载体层被叠加在不可渗透制剂的边沿层和通道上,使得内部载体表面面向不可渗透制剂的边沿层和通道的方向;

[0019] 其中所述载体层至少部分被外用制剂浸渍,并且/或者至少一个分配单元被插在不可渗透制剂的外部层和不可渗透制剂的边沿层之间、邻近通道,并且所述分配单元包含要被释放到通道内的外用制剂。

[0020] 根据本发明的装置使得能够容易地、高效地且卫生地局部施用止痛活性剂至受影响的皮肤区域。该装置的形状是使得装置能够被放置在病人内衣内侧的形式,即装置被成形为基本符合使用中的生殖区域内的女性解剖特征。因此,物品可以具有覆盖外阴区域的基本细长形状。这样的形状的示例是通常用于一次性私人卫生物品(例如特别是在月经期间被女性使用的卫生巾或护垫)的那些形状。

[0021] 该装置被简单地置于病人的内衣内侧,恰如常规的吸收性物品(例如卫生巾或者

护垫),使得载体层面向病人皮肤的方向。在使用期间,载体层的接触皮肤的表面被置于在受影响皮肤区域内接触病人的皮肤,从而导致被浸渍在载体层上或从分配单元释放到通道内且从而释放到载体层的外用制剂将被施用到病人的皮肤。在本发明的包括分配单元的那些实施例中,通道限定外用制剂被分配单元释放到载体层处的装置的区域。通道能够被成形为最大化外用制剂至载体层的选定区域的分布。显而易见的是,当通道具有使得在疼痛情况影响最甚的那些区域内向病人皮肤施用外用剂的形状时局部施用制剂将最有效。

[0022] 根据本发明在物品内设置分配单元结合了多种优点。首先,在使用物品之前外用制剂能够被限制在分配单元内,这对于装置的制造、包装和随后处理方面是有利的。另外,分配单元能够被设计成使得能够有助于在使用物品期间由病人便利地进行外用制剂的相继给药。这使得能够向病人按需提供活性剂,这是特别有用的,因为外阴痛导致的疼痛是慢性性质的并且通常强度随时间变化。分配单元例如能够是压力激活的,并且附加的外用制剂能够经由在装置被使用的同时在分配单元上施加压力(例如简单地使用手指在贮液器上按压)从单元被释放到通道内。这具有如下优点,即病人不需要脱掉她的衣服来接收外用制剂的附加给药,从而使得在日常活动中相继给药更加容易且较不尴尬。

[0023] 不可渗透制剂的外部层能够由被处理或已经被处理成使其基本不可渗透外用制剂的任意起作用材料制成,其能够例如由常规在卫生巾或护垫中被用作所谓的“背片”的任意一种材料制成,假设该材料关于外用制剂提供足够的不可渗透性以便防止外用制剂泄漏到内衣上。不可渗透制剂的外部层可以选自包括聚合物膜、机织物或无纺织物及其组合和复合物的材料。例如,不可渗透制剂的外部层可以包括被层合到机织或无纺织物的聚合膜。合适的聚合膜材料能够例如由聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚氯乙烯、尼龙等以及其组合构成。适当地,不可渗透制剂的外部层由可透气材料制成,该材料例如是微孔性膜材料,其在使用中允许空气和湿气充分通过物品但是阻挡外用制剂通过。如果机织或无纺织物或者其组合物被用作不可渗透制剂的外部层,则这些层中的至少一个必须已经被处理成使得其操作地不可渗透外用制剂。用作不可渗透制剂的外部层或在该外部层中使用的另一合适的材料是闭孔聚烯烃泡沫。通常,不可渗透制剂的外部层能够是由低密度聚乙烯(“LDPE”)或者双轴取向聚丙烯(“BOPP”)制成的背片。这样的液体不可渗透的材料例如是一次性物品的领域所公知的并且容易在商业上获得的。除了不渗透外用制剂之外,所用材料还应该足够柔性以便使得装置能够符合用户的解剖特征。优选地,材料具有允许压敏粘合剂的粘附的表面能量,且优选地,材料是可印刷的。因此,在本发明的实施例中,不可渗透制剂的外部层包括第一不可渗透制剂的材料,其选自由非多孔材料、呈现不可渗透液体的多孔材料、微孔材料和闭孔泡沫或其组合构成的组。

[0024] 不可渗透制剂的外部层的外表面可以被处理成增强穿戴舒适性。增强这样的表面的特性的适当处理例如被描述于W02013/175322中。替代性地或者附加地,为皮肤提供更柔软感觉的材料层能够被提供作为用作不可渗透制剂的外部层的层叠复合材料的一部分。

[0025] 可选地,不可渗透制剂的外部层能够被微浮雕,具有印制设计,或者能够在其外表面上具有传递给消费者的印制消息,或者该层能够至少部分被涂色。

[0026] 用于不可渗透制剂的边沿层的材料应该是足够柔性的以便允许装置在使用中符合用户的解剖特征并且应该适合于经由粘合剂被粘结到相邻材料层,例如该材料应该呈现使用粘合剂所需的适当表面能量。用于不可渗透制剂的边沿层的材料能够例如选自与能够

用于不可渗透制剂的外部层相同的材料。

[0027] 载体层由允许外用制剂浸渍和/或吸收到载体层的材料上且从而允许将外用制剂递送到治疗区域的多孔或半多孔材料制成。如果装置中不包括分配单元,则材料必须能够吸收预定量的外用制剂以便将其以受控方式存储在载体层内直到使用并且必须能够在装置被置于使用位置时向治疗区域的皮肤表面释放至少部分外用制剂。关于术语“载体层”,词“浸渍”将在其含义上被理解为,载体层的多孔或半多孔材料已经被置于接触一定量的外用制剂并且该一定量的外用制剂的至少一部分被形成载体层的材料吸收,例如通过由于与材料的多孔或半多孔性质有关的毛细力被吸收到层内。合适的材料包括由棉花、纸或者纤维素材料制成的多孔或半多孔材料。因此,在本发明的进一步实施例中,载体层包括从由聚合材料、棉花、纸或纤维素材料构成的组中选择的多孔或半多孔材料。这样的多孔或半多孔材料包括机织、无纺或泡沫材料,例如开孔泡沫材料。这种材料的示例是:纺粘聚合无纺材料,例如由高密度聚乙烯制成的纺粘无纺织物,如可从杜邦公司获得的Tyvek<sup>®</sup>;卫生产品聚合无纺材料,例如可从Polymer Group, Inc.获得的那些材料;或者如棉絮无纺材料,例如具有如3毫米厚度的全棉絮无纺布。通过由于材料的多孔性质导致的芯吸作用来驱动外用制剂向载体层内的吸收。在一些实施例中,制造载体层的材料在材料内具有优选的液体制剂输送方向,特别是沿与载体层的外表面垂直的方向。这促进外用制剂基本上被容纳在外用载体层的预定区域内,即在与外用制剂直接接触的那些区域内以利于其吸收。这样材料例如是在其在卫生产品的使用中是公知的,该卫生产品例如是尿布、卫生巾等。如果分配单元被设置在装置内,则多孔载体材料应该能够将分配到通道内的外用制剂有效地输送到载体层的接触皮肤的表面,以致外用制剂能够被置于在治疗区域内接触皮肤表面。同样,如果材料被设计成呈现用于液体材料的优选输送方向,则这将有利地最大化外用制剂向治疗区域的输送,如通道的设计所限定的。

[0028] 在根据本发明的包括至少一个分配单元的装置的那些实施例中,分配单元包括用于外用制剂的贮液器。这个贮液器可以例如被提供作为被形成在不可渗透制剂的外部层和边沿层之间的腔室。这样的腔室可以例如通过如下方式被形成,即在装置内提供不可渗透制剂的外部层和边沿层不被粘附到彼此的区域使得形成腔室。替代性地,单独的袋可以被插入到不可渗透制剂的外部层和边沿层之间。例如如果要避免在制剂与外部和边沿层的材料之间的长时间直接接触,可以使用这样的袋。在根据本发明的装置的进一步实施例中,贮液器可以采取袋、安瓿或者管的形式。因为腔室、袋、安瓿或管均作用于外用制剂的贮液器,所以它们必须以如下方式被形成,即使得预定量的外用制剂能够被填充到其内并且可以由其向通道内释放外用制剂。这可以例如通过提供液体制剂能够通过其流动至通道内的开口或出口而被实现。同样,这个开口可以通过在其中要形成连接腔室/袋和通道的开口的区域内在不可渗透制剂的外部层和边沿层之间不提供任何粘附而被提供。替代性地,能够通过提供以使得在通道和腔室或袋之间形成连接的方式被插入在不可渗透制剂的外部层和边沿层之间的管(例如塑料管)来形成这样的开口或者出口。在根据本发明的装置的又一步实施例中,分配单元是被压力激活的,即在施加足够量的压力到贮液器上时释放外用制剂到通道内。所需的压力的量经由被用于形成分配单元的贮液器的材料的选择而被控制。通常,贮液器将被构造成使得装置的用户能够通过简单地使用她的手指在贮液器上施加压力而从贮液器释放外用制剂。为此目的,不可渗透制剂的外部层的外表面能够被标记以便

清楚地指示贮液器在装置中的位置。在根据本发明的装置的又一实施例中,分配单元包括可压力破坏的袋,其用作容纳外用制剂的贮液器。在其上施加足够量的压力时该袋破裂,以便将制剂释放到通道内。破坏袋所需的压力的量同样能够被形成袋的材料的选择所控制。不可渗透外用制剂的薄的聚合物膜例如能够被用于形成袋,例如具有非常薄的厚度、例如大约1.5mil(密尔)或更小的LDPE膜。

[0029] 根据本发明的装置能够被设计成将单个剂量的外用制剂释放到通道内且因而释放至病人或者允许释放附加剂量。这可以通过在装置内提供将保持一次以上剂量的外用制剂的足够大的贮液器或者通过在装置内提供一个以上的分配单元(即两个、三个或更多个分配单元)来实现。

[0030] 在根据本发明的装置的另一一些实施例中,通道具有面向装置的后端的下端,所述下端沿基本横向方向延伸,并且分配单元被置于邻近通道的下端。通过将分配单元定位在通道的下端且因而在通道的下端和装置的后端之间(这在使用中将是装置内与前庭区域相反的位置),通道能够被定位成覆盖表现出外阴痛的最大患病可能的那些外阴部分,即前庭区域。

[0031] 在根据本发明的装置的又一些实施例中,通道具有面向装置的前端的上端,并且相比于通道在下端处的宽度,通道的宽度至少在通道的沿其长度在至前端的方向上的区段内增加。通道的宽度因而能够适于最佳地符合外阴区域的解剖特征,使得在需要治疗时最大化向那些区域的外用制剂的递送。

[0032] 在本发明的一些实施例中,装置包括至少一个内衣紧固件。内衣紧固件在使用期间保持装置就位。内衣紧固件可以例如是被施加到不可渗透制剂的外部层的外表面的一个或更多区域的压敏粘合剂。压敏粘合剂用于使得装置可靠地粘附到内衣织物的内侧并且阻止装置在使用期间离开其位置。压敏粘合剂允许通过简单地将装置拉离衣服而从内衣容易地移除装置。合适的压敏粘合剂是通常被用作卫生巾或衬垫上的内衣紧固件的那些粘合剂。粘合剂的性质并不是严格的,只要其呈现出在用作不可渗透制剂的外部层的材料表面上的合适的粘附水平且可进行皮肤接触(例如与人的皮肤生物相容)即可。

[0033] 在本发明的另一一些实施例中,装置的外部层在其每个纵向侧面处包括翼型区域,其中每个所述翼型区域均包括至少一个内衣紧固件。恰如卫生巾,翼型区域在使用期间围绕内衣织物被折叠,使得内衣紧固件能够被附接到内衣织物的外侧。这提供了装置在使用期间在所需位置的附加固定。同样,内衣紧固件能够被提供作为在装置的不可渗透制剂的外部层的外表面上的压敏粘合剂的区域。

[0034] 在本发明的又一些实施例中,装置包括被紧固到不可渗透制剂的外部层的外表面的可移除的第一释放衬里。该释放衬里保护衣服紧固件并且在使用前从装置移除。释放衬里的材料能够是通常用作一次性吸收性物品(例如卫生巾、护垫或透皮给药装置)中的释放衬里的任意材料。这样的释放衬里的示例例如是由3M公司提供的那些衬里,例如3M释放衬里4996、4997、4986、4935、4998和7526;以及可从Fox River Associates, LLC获得的释放衬里,例如Fox River衬里S1S、S2S等等。

[0035] 在本发明的又一些实施例中,装置包括被紧固到第一释放衬里并且覆盖载体层的皮肤接触表面的可移除的第二释放衬里。第二释放衬里保护外用试剂载体的皮肤接触表面并且在使用前从装置移除。在一些实施例中,第二释放衬里与第一释放衬里一起可以形成

袋,装置在使用前被存储在该袋内,即第一和第二释放衬里具有比装置更大的尺寸并且被连接到彼此以便形成保护袋。为了形成这样的袋,第一和这第二释放衬里可以被制成例如通过使用压敏粘合剂等被可靠地粘附到彼此。使用压敏粘合剂允许通过将这两个释放衬里拉开而使得它们彼此分离。用于制造第一释放衬里的相同材料也可以被用于制造可移除的第二释放衬里。

[0036] 根据本发明的装置被设计成递送外用制剂以用于治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛,特别是用于治疗外阴痛。外用制剂能够是装置的一体部分或者能够形成套件的一部分,该套件包括作为单独的部件且在使用装置前被组合的装置和制剂。在本发明中使用的外用制剂包括活性剂,当被局部使用时其应该具有镇痛脱敏的效果。适当的活性剂可以选自由如下材料构成的组:VG钠通道阻滞剂或新VG钠通道阻滞剂,如利多卡因、苯佐卡因、普莫卡因、多虑平、苄达明、达克罗宁、普鲁卡因、丁卡因、布比卡因、普鲁卡因或地布卡因;阿米替林、多虑平、GTX2,3和GTX1,4(膝沟藻毒素)、新蛤蚌毒素和河豚毒素;肥大细胞稳定剂,如奈多罗米或色甘酸钠;非辛辣TRPV-1受体激动剂,如N-棕榈酰-香草酰胺(palvanil)、丁香通标准抗体(arvanil)、奥伐尼;内源性大麻素和大麻,如十六酰胺乙醇(PEA)、内源性大麻素和大麻;巴喷丁类,如加巴喷丁或普瑞巴林;钾通道开放剂和调节剂,如双氯芬酸、瑞替加滨、氟吡汀或克罗卡林或巴氯芬; $\alpha$ -2肾上腺素受体激动剂,如可乐定或右美托咪啶,或NMDA受体拮抗剂如氯胺酮;或它们的组合等。另外,外用制剂可以可选地包括脱敏非组胺碱或碱土金属化合物,例如钾盐或者铯盐。这些盐中的阴离子可以是有机或无机阴离子。

[0037] 在本发明的又一些实施例中,外用制剂包括作为活性剂的至少一种或更多种VG钠通道阻滞剂或者新VG钠通道阻滞剂。这些能够被单独使用或者与来自另一药物种类的活性剂结合使用,所述另一药物种类例如肥大细胞稳定剂和/或脱敏非组胺碱土金属盐。例如,外用制剂可以包括选自由利多卡因、普莫卡因、苯佐卡因、达克罗宁、多塞平、阿米替林、GTX2,3和新蛤蚌毒素构成的组中的一种或更多种VG钠通道阻滞剂或者新VG钠通道阻滞剂。另外,外用制剂可以包括选自由色甘酸钠、奈多罗米、十六酰胺乙醇(PEA)、大麻和N-棕榈酰-香草酰胺(palvanil)构成的组中的一种或更多种药剂。另外,外用制剂可以包括选自由优选盐形式的铯、加巴喷丁、双氯芬酸、巴氯芬、可乐定和氯胺酮构成的组中的一种或更多种药剂。

[0038] 在又一些实施例中,外用制剂包括至少一种电压门控钠通道阻滞剂(特别是利多卡因、普莫卡因和苯佐卡因)结合肥大细胞稳定剂(特别是色甘酸钠)和脱敏非组胺碱或碱土金属化合物(特别是钾或铯,优选地是铯盐,例如氯化铯)。

[0039] 外用制剂必须具有适当的流变性质和适当的粘性以用于预期的局部使用。如果在使用物品前外用制剂仅作为载体层上的浸渍物存在或者如果外用制剂额外地或唯一地存在于分配单元中,则这些性质可以是不同的。优选地,外用制剂是具有在5至600cps的范围内的粘性的流体,该粘性是在60 RPM在25°C (77°F)时由Brookfield LVT粘度计#1转子测量的。另外,制剂应该在39°C的温度是稳定的且不会分离、絮凝或者沉淀。优选地,制剂应该在干燥时不留下刚性或粗糙表面以避免病人不适。另外,制剂应该对于阴道使用是pH平衡的,优选地具有3.5至4.5的pH值。

[0040] 在本发明的又一方面,提出一种用于治疗影响女性生殖器官的外阴区域疼痛的外

用制剂,其中所述外用制剂包括:

[0041] a) 至少一种电压门控钠通道阻滞剂;

[0042] b) 至少一种肥大细胞稳定剂和/或皮肤脱敏非组胺碱或碱土金属化合物;以及

[0043] c) 至少一种药物载体或赋形剂;

[0044] 其中外用制剂具有在60 RPM在25°C时由Brookfield LVT粘度计#1转子测量的在5至600cps的范围内的粘性以及在3.5至4.5的范围内的pH值。

[0045] 在本发明的这个方面的具体实施例中,外用制剂包括选自由如下构成的组的至少一种电压门控钠通道阻滞剂:利多卡因、苯佐卡因、普莫卡因、多虑平、苄达明、达克罗宁、普鲁卡因、丁卡因、布比卡因、普鲁卡因或地布卡因;阿米替林、多虑平、GTX2,3和GTX1,4、新蛤蚌毒素和河豚毒素,或它们的组合。在一些实施例中,电压门控钠通道阻滞剂选自由利多卡因、苯佐卡因和普莫卡因构成的组。

[0046] 在根据本发明的外用制剂的实施例中,肥大细胞稳定剂选自由色甘酸钠和奈多罗米构成的组,并且皮肤脱敏非组胺碱或碱土金属化合物是钾或铯盐,优选地是硝酸钾或氯化铯。

[0047] 用于装置的外用制剂的量取决于要被分配单元递送的剂量的数量。优选地,外用制剂的量将在0.5至5 ml、更优选地从1.0至3.0 ml、再优选地从1.5至2.5 ml的范围内。

[0048] 除了活性剂之外,外用制剂还包括至少一种赋形剂,其选自由如下构成的组:溶剂,例如水、苯甲基酒精、乙醇、SD-酒精40-B USP(美国药典);润滑油和皮肤调理剂,例如芦荟叶汁(真芦荟制品)、卡波姆、甘油、甘油基月桂树叶和加州希蒙得木油;外用杀菌剂,例如氯化苄基毒芹;防腐剂和杀菌剂,例如辛乙二醇、丙二醇、尼泊金甲酯和丙酯;乳化剂和表面活性剂,例如泊洛沙姆、依地酸二钠、羟乙基纤维素和三乙醇胺;以及缓冲和柔软剂,例如氢氧化钠和磷酸氢钾。优选地,外用制剂包括在制剂的0.1至20wt%的范围内、优选地在0.5至10wt%的范围内、优选地在1至8wt%的范围内的活性剂。在一些实施例中,制剂包括2至8wt%的至少一种电压门控钠通道阻滞剂、1至6wt%的至少一种肥大细胞稳定剂和/或1至6wt%的脱敏非组胺碱或碱土金属化合物。

[0049] 在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在40至99wt%之间、具体是在50至90wt%之间,特别是在50至80wt%之间的至少一种溶剂。在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在0.01至30 wt%之间、具体在0.01至25 wt%之间的至少一种润滑油和/或皮肤调理剂。在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在0.01至3%之间、具体在0.01至1 wt%之间的至少一种外用杀菌剂。在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在0.01至30wt%之间、具体是在0.01至20wt%之间、特别是在0.01至10wt%之间的至少一种防腐剂和/或杀菌剂。在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在0.01至40wt%之间、具体是在1至30wt%之间、特别是在10至30wt%之间的至少一种乳化剂和/或表面活性剂。在本发明的一些实施例中,外用制剂包括在0.01至20wt%之间、具体是在0.1至15wt%之间、特别是在1至10wt%之间的至少一种缓冲和/或柔软剂。

[0050] 在本发明的又一方面,提出一种用于局部治疗影响女性生殖器官的外阴区域疼痛的套件,其中所述套件包括装置(1),所述装置是分层物品,其被成形为在使用中被置于女性内衣内侧并且至少部分地与女性外阴区域进行皮肤接触,所述物品具有纵向方向(L)、横向方向(T)、前端(F)、后端(B)和两个纵向侧面(S,S'),并且所述装置(1)至少包括:

- [0051] a) 具有外表面(2a)和内表面(2b)的不可渗透制剂的外部层(2)；
- [0052] b) 具有内部载体表面(5a)和皮肤接触表面(5b)的载体层(5)，其中所述内部载体表面(5a)面向所述不可渗透制剂的外部层(2)的内表面(2a)的方向；以及
- [0053] 其中所述套件进一步包括在使用所述装置前要被施用到所述载体层的所述皮肤接触表面的外用制剂，所述外用制剂包括至少一种用于治疗影响女性生殖器官的外阴区域的疼痛的活性剂。
- [0054] 用于被包括在套件内的装置的外用制剂和材料对应于上文公开的本发明的其他方面的装置的那些外用制剂和材料。
- [0055] 在又一方面，本发明涉及治疗外阴痛的方法，其中所述方法包括借助于使得根据本发明的装置的载体层的皮肤接触表面与女性外阴区域进行皮肤接触将活性剂局部施用到女性外阴区域的步骤。所述装置可以是根据本发明各方面的那些实施例的装置，且其中外用制剂是装置的一体部分，即或者作为装置的载体层上的浸渍物和/或被提供在分配单元内，或者所述装置可以是根据本发明的套件的一部分。

## 附图说明

- [0056] 在下文中，将借助于选定示例并参照图1-4来进一步描述本发明。这些示例和附图仅为了说明目的被包括并且不以任何方式限制权利要求所限定的本发明的范围。
- [0057] 图1示出根据本发明的装置的第一实施例的分解图。
- [0058] 图2示出通过图1所示的装置截取的纵向截面图。
- [0059] 图3示出不可渗透制剂的外部层(2)的替代性设计，其在其每个纵向侧面处具有翼型区域。
- [0060] 图4示出截取通过包括第二释放衬里的本发明的装置的另一实施例的纵向截面图。
- [0061] 附图中所用的附图标记列表：
- [0062] (1) 装置
- [0063] (L) 装置(1)的纵向方向
- [0064] (T) 装置(1)的横向方向
- [0065] (F) 装置(1)的前端
- [0066] (B) 装置(1)的后端
- [0067] (S, S') 装置(1)的纵向侧面
- [0068] (2) 不可渗透制剂的外部层
- [0069] (2a) 不可渗透制剂的外部层(2)的外表面
- [0070] (2b) 不可渗透制剂的外部层(2)的内表面
- [0071] (3) 边沿层
- [0072] (4) 通道
- [0073] (5) 载体层
- [0074] (5a) 载体层(5)的内部载体表面
- [0075] (5b) 载体层(5)的皮肤接触表面
- [0076] (6) 分配单元

- [0077] (7) 内衣紧固件
- [0078] (8) 翼型区域
- [0079] (9) 通道(4)的下端
- [0080] (10) 通道(4)的上端
- [0081] (11) 第一释放衬里
- [0082] (12) 第二释放衬里
- [0083] (13) 压敏粘合剂。

### 具体实施方式

[0084] 图1示出了根据本发明的装置的第一示例。装置(1)具有常规护垫的形式,其具有纵向方向(L)和横向方向(T)。图2示出沿根据图1所示的示例的装置的纵向方向(L)截取的横截面视图。装置(1)具有前端(F)、后端(B)和纵向侧面(S,S')。装置包括载体层5,其外表面限定皮肤接触表面(5b)。这是装置在使用期间将至少部分与用户进行皮肤接触的表面。不可渗透制剂的边沿层(3)在载体层(5)的内部载体表面(5a)(即在与皮肤接触表面(5b)相反的表面)上叠覆载体层(5)。形成不可渗透制剂的边沿层(3)的材料的内部区段已经被切除以形成通道(4)。不可渗透制剂的外部层(2)叠覆于不可渗透制剂的边沿层(3),一条压敏粘合剂已经被施加到不可渗透制剂的外部层(2)的外表面(2a)上以用作衣服紧固件(7)。在装置被放置就位以便使用之前,通过释放衬里(11)来保护衣服紧固件(7),当装置以待使用时移除该释放衬里(11)。在不可渗透制剂的边沿层(3)内的通道(4)沿纵向方向延伸,并且具有面向装置的后端(B)的方向的下端(9)和面向装置(1)的前端(F)的方向的上端(10)。通道(4)的宽度变化使得在装置的前端(F)附近形成基本圆形区段。通道(4)的形式适于外阴区域的解剖特征,使得外阴的前庭区域被载体层(5)的对应于通道(4)的区域覆盖。分配单元(6)在装置(1)的后端(B)的方向上邻近通道(4)的下端(9)而被插在不可渗透制剂的边沿层(3)和不可渗透制剂的外部层(2)之间,在本示例中分配单元(6)是袋的形式且其由能够通过施加压力被破坏且也不能渗透制剂的膜材料制成。载体层(5)、不可渗透制剂的边沿层(3)、不可渗透制剂的外部层(2)和分配单元(6)在需要处通过例如一次性吸收性物品领域中通常使用的常规方法被粘附到彼此。不可渗透制剂的外部层(2)和载体层(5)在由边沿层(3)的通道(4)限定的区域内不被粘附到彼此,从而在这两层之间留下空隙空间,从而形成通道(4),外用制剂能够被释放到该通道(4)内并且将在其内容易地分布。通过被置于直接邻近通道(4)的下端(9),当足够高压被施加到其上时形成分配单元(6)的袋将在这个区域内破裂并且将其内容纳的一定量的制剂释放到通道(4)内,因为这是袋的没有被不可渗透制剂的外部层(2)和边沿层(3)的上层和底层材料额外增强或仅被其小程度额外增强的区段。由分配单元(6)释放到通道(4)内的制剂在其内分布并且经由内部载体表面(5a)的位于通道(4)下方的区域被吸收到载体层(5)内。外用制剂被输送到层(5)的皮肤接触表面(5b)并且因此被施用到治疗区域。因为通道(4)的形式已经适于外阴区域的解剖特征,所以外用制剂被有效地施用到外阴的需要被治疗的那些区域。

[0085] 不可渗透制剂的外部层(2)和不可渗透制剂的边沿层(3)能够例如由白色LDPE箔制成,载体层(5)由具有3毫米厚度的全棉絮无纺布制成。对于分配单元,能够使用具有1.5密尔或更小厚度的LDPE箔。能够通过从相应材料片材冲切出不同层并且通过使用一次性个

人卫生物品(例如卫生巾和护垫)领域中通常使用的常规粘结技术将它们粘附到彼此来组装所述装置。被预先制造并填充的袋能够被粘附在不可渗透制剂的外部层和边沿层之间。

[0086] 图3示出用于根据本发明的装置中的不可渗透制剂的外部层(2)的替代性设计。外部层(2)额外地在其每个纵向侧面(S,S')处包括翼型区域(8)。这些翼型区域(8)均包括在其外部表面上的一条附加压敏粘合剂,其也用作衣服紧固件(7)。当装置被置于病人的内衣内侧以便使用时,居中地位于外部层(2)的外部表面(2a)上的衣服紧固件(7)被粘附到内衣的内侧。之后翼型区域在腿部开口处围绕内衣被折叠并且经由位于翼型区域(8)上的衣服紧固件(7)被粘附到内衣的外侧,以便在使用期间额外地支持将装置(1)保持在内衣的预定位置。

[0087] 图4示出根据本发明的装置的第二实施例的纵向切口的纵截面图。根据这种示例的装置基本上相同于前一示例,只不过包括附加第二释放衬里(12),当装置不被使用时该附加第二衬里保护载体层(5)的皮肤接触表面(5b)。第二释放衬里通过使用压敏粘合剂(13)被可释放地粘附到第一释放衬里,由此这两个释放衬里(11,12)形成用于装置的在使用中被置于用户的内衣内侧的那些部分的保护袋。

[0088] 示例1:

[0089] a) 28岁的白人女性已经诉说了18个月历史的外阴疼痛。她描述了局限在其阴唇和前庭处且通常通过碰触、与紧身衣服接触和性交所触发的普遍的剧烈刺痛。她也抱怨了对前庭内的触碰的过敏感觉。平均而言,在疼痛数字表0-10中,她将其整体外阴疼痛标定在6-7,其中10对应于可想象到的最疼而0对应于不疼。

[0090] 妇产科医学评估和成像研究(包括骨盆的MRI)无法发现例如感染、皮肤炎症和盆腔病变结构的任意特定病因。她被诊断为具有外阴痛。多种治疗尝试(包括:1)口服药物,例如三环类抗抑郁药、加巴喷丁、普瑞巴林、度洛西汀;2)各种OTC乳膏;3)阴部神经阻滞)会导致难以忍受的副作用和/或没有显著有益效果。

[0091] 她报告说,从施用被浸泡在液体利多卡因复合制剂中的棉球开始短期(大约20分钟)内具有稍温和的缓解(大约25%)。但是她不愿意使用棉球治疗法。首先,因为施用液体利多卡因之后在发生任意显见的疼痛缓解之前具有持续大约3-5分钟的局部烧灼感觉。其次,她在日常活动中多次施用棉球是尴尬的。之后她接收了女性卫生巾形式的一组垫。向每个垫施加复合凝胶,在每100ml凝胶中具有4 g利多卡因、4 g色甘酸钠和0.2 g真芦荟制品、0.05 g对羟基苯甲酸甲酯NF、0.253 g丙烯酸酯NF和适量的纯净水,USP。她尝试了这些垫并且她每个垫使用几个小时。她报告说随时间具有改进的好处。在每次使用新垫时缓解是更加显著的。总体上她报告说通过使用垫可以具有75%的疼痛缓解并且没有刺激的不适感。

[0092] b) 32岁的白人女性已经诉说了12个月以上历史的外阴疼痛。也得知她忍受肛门裂与溃疡性结肠炎。她描述了她的外阴疼痛是持续且剧烈的。她抱怨还存在与位于其前庭内的真实感觉相关联的过敏。性交会导致疼痛更加剧烈。她接受了多次医疗评估。并没有发现她的前庭疼痛的具体原因。平均而言,在疼痛数字表0-10中,她将其整体外阴疼痛标定在8-9,其中0对应于不疼并且10对应于可想象的最疼。她的疼痛对于抗抑郁药、抗惊厥药和盆底肌治疗均没有做出响应。施用被浸泡在液体利多卡因内的棉球导致在外阴区域内的无法忍受的灼烧感觉且仅具有短期的温和缓解。她接收了处于女性卫生巾形式的一组垫,其具有复合凝胶且针对外阴使用是pH平衡的(pH在3.5-4.5之间),每100 ml凝胶包含4g苯佐卡因、

1g普莫卡因、2.6 g锶氯化物和30 g泊洛沙姆407、0.05 g对羟基苯甲酸甲酯、0.253 g对羟基苯甲酸丙酯、0.03 g EDTA和适量纯净水,USP。她尝试了垫和凝胶的组合,并且她很高兴地报告说着具有长期的令人满意的有益效果。她感受到一些局部麻木,不过施用垫没有导致灼烧或不可忍受的副作用。总体上,她报告了大于50%的疼痛缓解。

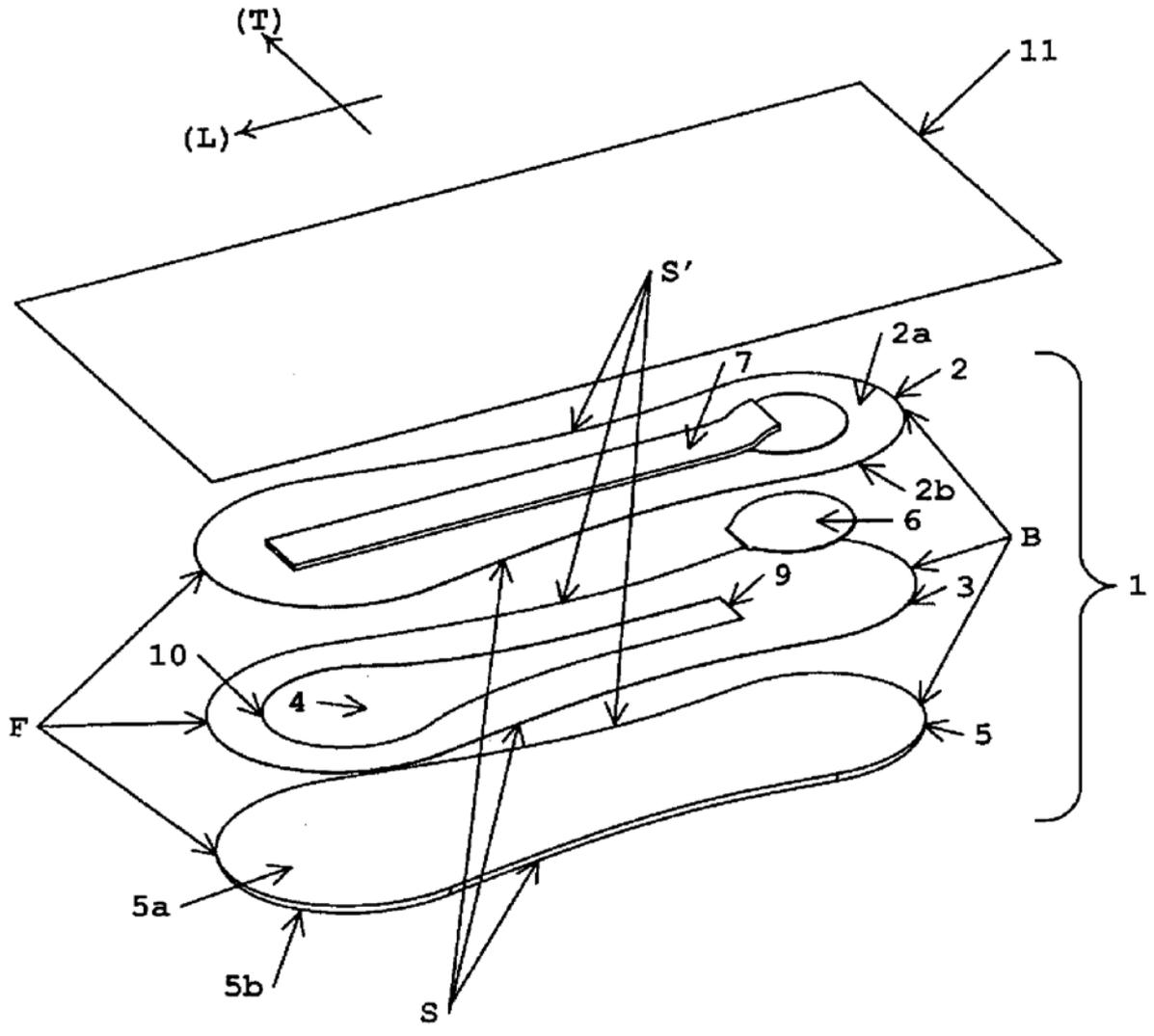


图 1

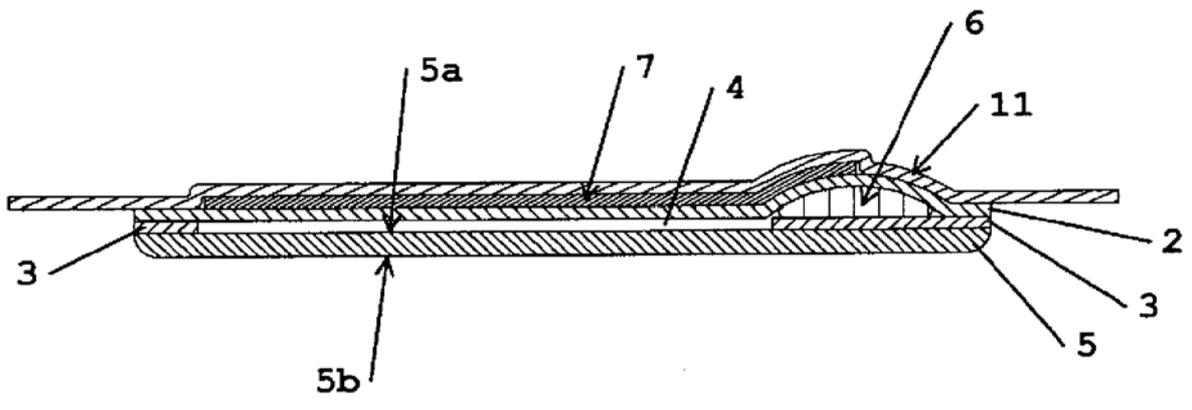


图 2

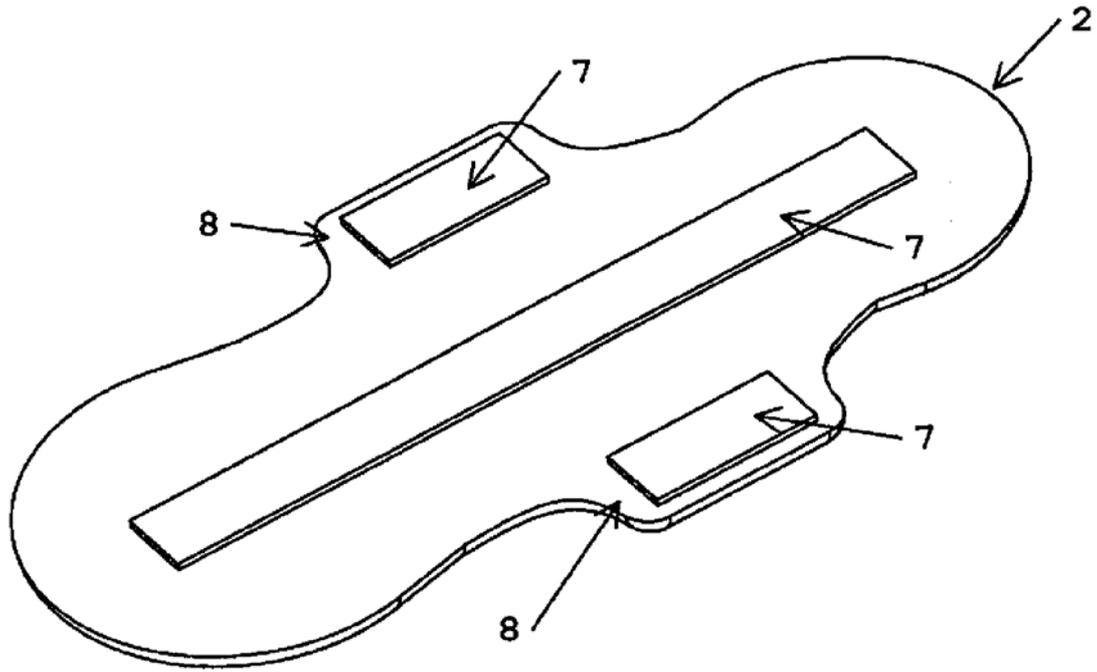


图 3

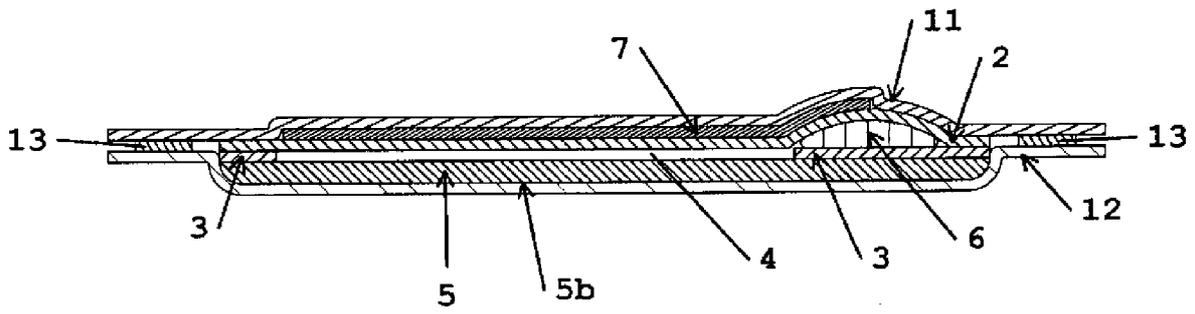


图 4