



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110248644 A

(43)申请公布日 2019.09.17

(21)申请号 201780082443.1

(22)申请日 2017.12.06

(30)优先权数据

2017931 2016.12.06 NL

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.07.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/NL2017/050814 2017.12.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/106107 EN 2018.06.14

(71)申请人 托皮高尔创新有限公司

地址 荷兰阿姆斯特丹

申请人 扬·马里乌斯·凯佩尔赫瑟林克

(72)发明人 大卫·乔斯·科普什基

扬·马里乌斯·凯佩尔赫瑟林克

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 蔡胜有

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/00(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61P 25/02(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书39页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗外周神经性疼痛的局部苯妥英

(57)摘要

本发明涉及包含用于局部疼痛缓解的苯妥英或苯妥英钠的药物组合物。本发明的所述药物组合物的所述用途降低了外周神经性疼痛。根据本发明,包含苯妥英或苯妥英钠的本发明的所述局部药物组合物令人惊讶地显著降低了外周神经性疼痛,特别地并且优选在以低度至中度外周神经源性炎症为特征的病症中,诸如小纤维神经病变、糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变。

1. 一种用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,所述用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体,其中所述止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述可药用载体为供局部使用的可药用载体。

3. 根据权利要求1或2所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述药物组合物为药物局部用组合物,并且其中所述用途为局部用于治疗外周神经性疼痛。

4. 根据权利要求3所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述用途为通过患者皮肤局部用于治疗外周神经性疼痛。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述用途为治疗人。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述止痛剂为苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述外周神经性疼痛是由于选自以下任一种或多种的低度至中度的神经源性炎症:小纤维神经病变、1型和2型糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述药物组合物包含供局部使用的可药用载体,所述载体选自乳膏、凝胶、分散体、乳剂、泡沫、雾剂、漱口剂、洗剂、软膏、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油、硬膏剂、贴剂、混悬剂或栓剂,优选地供局部使用的可药用载体为乳膏。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述外周神经性疼痛选自小纤维神经病变、1型和2型糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变,或它们的组合。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述外周神经性疼痛为低度至中度。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述外周神经性疼痛为低度至中度的外周神经源性炎症。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述疼痛至少由在所述皮肤中的感觉传入物、伤害感受器和所述传入物周围的组织中和周围的局部低度至中度的外周神经源性炎症引起。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述疼痛至少由在所述皮肤中的感觉传入物、伤害感受器和所述传入物周围的组织中和周围的中度至低度的外周神经源性炎症引起。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述药物组合物每天施用八次至每隔一天一次,优选地每天四次、三次、两次或一次,更优选地每隔一天一次。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物, 其中所述药物组合物施用至少一天, 优选地至少一周, 更优选地至少一个月, 最优选地至少一年, 优选地所述药物组合物长期施用。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物, 其中所述止痛剂的单位剂量为0.0005克至1.0克, 优选地0.005克至0.6克, 更优选地0.01克至0.4克, 最优选地约0.25克。

17. 根据权利要求1至15中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物, 其中所述止痛剂的单位剂量为0.0005克至2.0克, 优选地0.005克至1.2克, 更优选地0.01克至0.8克, 最优选地约0.3克。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物, 其中所述药物组合物包含0.5重量%至20重量%的止痛剂, 优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合, 优选地5重量%至10重量%, 并且其中施用0.1克至4克的所述药物组合物, 优选地0.5克至3.6克。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物, 其中所述药物组合物包含0.5重量%至40重量%的止痛剂, 优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合, 优选地5重量%至30重量%, 并且其中施用0.1克至4克的所述药物组合物, 优选地0.5克至3.6克。

20. 一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

a. 提供20°C至95°C的油溶性组分, 并分别提供供局部使用的可药用载体的水溶性组分;

b. 提供止痛剂, 所述止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合, 优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合;

c. 通过搅拌混合步骤a的20°C至95°C的所述油溶性组分, 并分别将步骤a的所述水溶性组分溶解在水中, 其中在溶解步骤a的所述水溶性组分的同时, 任选地将所述水加热至20°C至95°C, 从而提供水溶液;

d. 将步骤c的所述混合油溶性组分与步骤c的所述水性溶液合并, 其中所述混合油溶性组分和所述水性溶液的温度大致相同, 优选地约70°C, 并通过搅拌混合, 从而提供供局部使用的所述可药用载体; 以及

e. 通过将所选止痛剂加入所述载体中以混合步骤b的所选止痛剂与步骤d的所述可药用载体, 同时搅拌5至20分钟, 优选地在约20°C; 以及

f. 任选地将所述水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

21. 一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

a. 提供供局部使用的可药用载体, 其中所述可药用载体是乳膏;

b. 提供止痛剂, 所述止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合, 优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合;

c. 在高剪切混合器中, 在15°C至30°C、优选地约18°C的温度下混合步骤a和步骤b的所述组分, 优选地在前半分钟和3分钟在500rpm至1000rpm下混合, 随后1至4分钟在1000rpm至2000rpm下混合;

d. 重复步骤c 1次至8次、优选地3次, 其中在每轮混合之间的8至12分钟、优选地10分钟

暂停,以使所述乳膏冷却至室温;以及

e. 任选地将所述水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

22. 根据权利要求20或21所述的方法,其中所述药物组合物为药物局部用组合物,并且其中所述用途为局部用于治疗外周神经性疼痛。

23. 根据权利要求20或21所述的方法,其中所述药物组合物为药物局部用组合物,并且其中所述用途为通过患者皮肤局部用于治疗外周神经性疼痛。

24. 根据权利要求22或23所述的方法,其中所述用途为治疗人。

25. 根据权利要求20至24中任一项所述的方法,其中在将步骤e.中的所述止痛剂与供局部使用的所述可药用载体混合之前,通过30目至50目、优选地约40目的细筛网过滤所述止痛剂。

26. 根据权利要求20至25中任一项所述的方法,其中供局部使用的所述可药用载体为乳膏、凝胶、分散体、乳剂、泡沫、雾剂、漱口剂、洗剂、软膏、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油、硬膏剂、贴剂、混悬剂或栓剂,优选地供局部使用的所述载体为乳膏。

27. 根据权利要求20至26中任一项所述的方法,其中供局部使用的所述可药用载体包括至少一种皮肤渗透促进剂。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述至少一种皮肤渗透促进剂选自癸基油酸酯、聚乙二醇十六十八烷基醚、十六十八醇,或它们的任何组合。

29. 根据权利要求20至28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含0.5重量%至20重量%的所述止痛剂,优选地3重量%至15重量%的所述止痛剂,更优选地5重量%至10重量%的所述止痛剂。

30. 根据权利要求20至28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物为供局部使用的药物组合物,并且包含0.5重量%至20重量%的所述止痛剂,优选地3重量%至15重量%的所述止痛剂,更优选地5重量%至10重量%的所述止痛剂。

31. 根据权利要求20至28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含0.5重量%至40重量%的所述止痛剂,优选地3重量%至30重量%的所述止痛剂,更优选地5重量%至20重量%的所述止痛剂。

32. 根据权利要求20至28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物为供局部使用的药物组合物,并且包含0.5重量%至40重量%的所述止痛剂,优选地3重量%至30重量%的所述止痛剂,更优选地5重量%至20重量%的所述止痛剂。

33. 根据权利要求20至32中任一项所述的方法,其中供局部使用的所述可药用载体具有4.0至6.5、优选地4.5至6.2、更优选地约5.5的pH,或者具有10.0至12.0、优选地约11.3的pH。

34. 根据权利要求20至33中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含约5重量%或约10重量%的苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

35. 根据权利要求20至33中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含约5重量%或约10重量%或约15重量%或约20重量%的苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

36. 能够通过根据权利要求20至35中任一项所述的方法获得的药物组合物。

37. 能够通过根据权利要求20至35中任一项所述的方法获得的药物组合物,其中所述药物组合物包含3重量%至15重量%的所述止痛剂,所述止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍

生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

38.能够通过根据权利要求20至35中任一项所述的方法获得的药物组合物,其中所述药物组合物包含3重量%至40重量%的所述止痛剂,所述止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

39.根据权利要求36或38中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物包含苯妥英或苯妥英钠或它们的组合,并且还包含液态石蜡、白凡士林、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇,或者包含蜂蜡乳化西土马哥(cera cetomacrogolis emulsificans)、癸基油酸酯、药用山梨糖醇,并且其中供局部使用的所述可接受载体为乳膏。

40.根据权利要求39所述的药物组合物,所述药物组合物包含3重量%至15重量%的苯妥英或苯妥英钠或它们的组合,优选地5重量%至10重量%,更优选地约5重量%或约10重量%。

41.根据权利要求39所述的药物组合物,所述药物组合物包含0.5重量%至40重量%的苯妥英或苯妥英钠或它们的组合,优选地3重量%至30重量%,更优选地约5重量%或约10重量%或约20重量%。

42.根据权利要求1至19中任一项所述的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述药物组合物通过根据权利要求20至35中任一项所述的方法提供,或者其中所述药物组合物为根据权利要求36至41中任一项所述的组合物。

用于治疗外周神经性疼痛的局部苯妥英

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物。更具体地讲,本发明涉及用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中所述外周神经性疼痛以低度至中度外周神经性炎症为特征,并且其中所述药物组合物是局部施用的。此外,本发明涉及对患有外周神经性疼痛的患者的分层,以此提高药物组合物用于治疗外周神经性疼痛的功效。

背景技术

[0002] 疼痛是由神经末梢的伤害性刺激引起的。外周神经性疼痛是由外周神经系统的神经结构损伤诸如皮肤(例如,伤害感受器)的外周神经末梢损伤造成的。这些受损的神经末梢可能在没有刺激的情况下产生冲动,可能对正常刺激过敏,并且/或者可以通过剩余的局部炎症刺激来触发。表皮中即使极少数受损和过度活跃的小神经纤维也足以触发外周神经性疼痛。由于糖尿病性神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、慢性特发性轴突多发性神经病变和化疗诱导的多发性神经病变引起的外周神经性疼痛就是例子。

[0003] 外周神经损伤最初导致如下病理状态:疼痛阈值降低(导致诸如异常性疼痛的临床症状),对伤害性刺激的反应(痛觉过敏)增加,并且/或者响应持续时间(持续性疼痛)增加。患有外周神经性疼痛的患者通常用口服止痛剂来治疗,诸如抗抑郁药(例如,阿米替林和度洛西汀)或加巴喷丁类似物(例如,加巴喷丁和普瑞巴林)。遗憾的是,口服神经性疼痛药物的响应速率低,药物与药物会相互作用,具有副作用以及耐受性问题和依从性问题。这一切都导致神经性疼痛缓解效果不佳。

[0004] 治疗神经性疼痛的两种最常用的局部化合物是辣椒素(香草素受体激动剂和反刺激剂)和利多卡因(膜稳定剂)。然而,敷用局部辣椒素0.025%至0.075%以及辣椒素8%贴剂的缺点是经常会引发难以忍受的副作用,诸如烧灼感增加,并且通常需要将治疗与局部麻醉剂结合才能中和该副作用(Jay GW和Barkin RL (2014))。美国专利申请2014/0141056和美国专利申请2013/0184351中公开的局部利多卡因5%贴剂需要每12小时更换一次,不能用于伤口、溃疡、受损或发炎的皮肤,常见于患有糖尿病性神经病变的患者,并且在应用于脚趾时,特别是在老年人中,可能会出现使用问题,因为必须切割贴片。市场上还有其他局部形式的利多卡因,其中含有高达8%的乳膏和凝胶(Derry S等人,(2014))。但是还没有优质随机对照试验能够证明可以使用局部利多卡因来治疗神经性疼痛,但是一些个别研究似乎表明局部利多卡因可能有效缓解神经性疼痛(Derry S等人,(2014))。然而,患者和他们的医生之间的共识是,患有神经性疼痛的患者对局部利多卡因以及更普遍而言对任何神经性疼痛药物(局部和口服)的响应速率仍然相当不满意。

[0005] 越来越多的人认为“神经性疼痛”是一个不充分的容器概念。“神经性疼痛”是以各种致病过程为特征的不同病理状态的集合。期望一种药物对一系列不同的神经性疼痛综合征有效显然不切实际。因此,迫切需要针对患有特定神经性疼痛综合征的患者的个体化治疗策略。此外,强烈需要在长期施用(例如,每天或每周或每月几次,持续数天、数周、数月、数年)副作用减小或者甚至更好没有副作用的治疗选择。

发明内容

[0006] 本发明提供了外周神经性疼痛、优选地以低度至中度外周神经性炎症为特征的外周神经性疼痛综合征的治疗。

[0007] 本发明的第一方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性药物成分的止痛剂和可药用载体,其中该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,用于治疗外周神经性疼痛。

[0008] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物中的可药用载体是供局部使用的可药用载体。

[0009] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物中的供局部使用的可药用载体是供在皮肤上局部使用的可药用载体。

[0010] 在一个实施方案中,包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体的药物组合物是用于治疗外周神经性疼痛的药物局部组合物,其中所述用途是局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0011] 在一个实施方案中,包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体的药物组合物是用于治疗外周神经性疼痛的药物局部组合物,其中所述用途是在受治疗人的完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0012] 在一个实施方案中,根据本发明使用的药物组合物用于治疗外周神经性疼痛,其中该外周神经性疼痛是由于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的:小纤维神经病变(SFN)、1型和2型糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变(CIAP)、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变(CIPN)、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变。

[0013] 在一个实施方案中,根据本发明使用的药物组合物用于治疗外周神经性疼痛,其中该外周神经性疼痛是由于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的:小纤维神经病变(SFN)、1型和2型糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变(CIAP)、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变(CIPN)、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变。

[0014] 本发明的第二方面涉及一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0015] a.提供20℃至95℃的油溶性组分,并分别提供供局部使用的可药用载体的水溶性组分;

[0016] b.提供选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合的止痛剂,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合;

[0017] c.通过搅拌混合步骤a的20℃至95℃的油溶性组分,并分别将步骤a的水溶性组分溶解在水中,其中在溶解步骤a的水溶性组分的同时,任选地将水加热至20℃至95℃,从而提供水溶液;

[0018] d.将步骤c的混合油溶性组分与步骤c的水性溶液合并,其中所述混合油溶性组分和所述水性溶液的温度大致相同,优选地约70℃,并通过搅拌混合,从而提供供局部使用的可药用载体;以及

[0019] e.通过将所选止痛剂加入所述载体中以混合步骤b的所选止痛剂与步骤d的所述

可药用载体,同时搅拌5至20分钟,优选地在约20℃;以及

[0020] f.任选地将水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

[0021] 本发明的另一方面涉及一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0022] a.提供供局部使用的可药用载体,该可药用载体是乳膏;

[0023] b.提供选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合的止痛剂,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合;

[0024] c.在高剪切混合器中,在15℃至30℃、优选地约18℃的温度下混合步骤a和步骤b的组分,优选地在前半分钟和3分钟在500rpm至1000rpm下混合,随后1至4分钟在1000rpm至2000rpm下混合;

[0025] d.重复步骤c 1次至8次、优选地3次,其中在每轮混合之间的8至12分钟之间、优选地10分钟暂停,以使乳膏冷却至室温;以及

[0026] e.任选地将水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

[0027] 在一个实施方案中,在根据本发明的方法中,该药物组合物是药物局部组合物,并且所述用途是局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0028] 在一个实施方案中,在根据本发明的方法中,该药物组合物是药物局部组合物,并且所述用途是在受治疗人的完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0029] 本发明的第三方面涉及可通过本发明的方法获得的药物组合物。

[0030] 在一个实施方案中,可通过本发明的方法获得的药物组合物含有3重量%至15重量%的止痛剂,该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

[0031] 在一个实施方案中,可通过本发明的方法获得的药物组合物含有3重量%至40重量%的止痛剂,该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

[0032] 本发明的第四方面涉及一种根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中该药物组合物通过本发明的方法提供,或者其中该药物组合物是本发明的组合物。

[0033] 定义

[0034] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的常规含义。

[0035] 术语“组分”具有其常规含义,这里是指例如供局部使用的例如可药用载体的组分或类似成分。

[0036] 如本文所用的术语“包含”具有其常规含义,这里意味着接下来的列出项是非详尽的并且可包括或不包括任何其他另外的合适项,例如视情况而定一个或多个其他特征、组分和/或成分。

[0037] 如本文所用的术语“大约”具有其常规含义,这里意味着可以在技术人员知道如何获得公差的特定公差内获得某种效果或结果,并且这里表示所确定参数值的合理的容忍偏差量,使得不会显著改变最终结果。这种合理的偏差量应被理解为包括所确定参数值的至少±5%的偏差,只要该偏差不否定最终结果即可。

[0038] 如本文所用的术语“约”具有其常规含义,这里意味着可以在技术人员知道如何获

得公差的特定公差内获得某种效果或结果。

[0039] 术语“冷”与“混合(mixed)”、“混合(mix)”、“混合(mixing)”等组合是指在混合两种或更多种产品、组分、赋形剂等步骤开始时的初始温度。因此,这里术语“冷”是指15℃至30℃、优选地15℃至25℃的温度,诸如约18℃、室温、环境温度。

[0040] 如本文所用的术语“外周神经性疼痛”具有其常规含义,这里被定义为作为影响外周体感系统的损伤或疾病的直接或间接后果而引起的疼痛。如本文所用的外周神经性疼痛包括由例如以下各项引起的所有类型的外周神经性疼痛:1型或2型外周糖尿病神经病变;各种伤害性物质,诸如酒精;各种缺乏,诸如维生素B1、B6和/或B12缺乏;各种中毒,如维生素B6过多症;甲状腺机能减退症;化疗诱导的多发性神经病变(CIPN)(由例如紫杉醇或其他紫杉烷衍生物、长春新碱或其他长春花生物碱、顺铂或其他铂衍生物引起);药物诱导的神经病变;用于治疗传染病的化合物(例如,链霉素、地达诺新或扎西他滨);或任何其他化学毒性化合物。可能引起外周神经性疼痛的其他外周神经病变包括以下各项:小纤维神经病变(SFN)、遗传性运动和感觉神经病变(HMSN)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变(CIDP)、三叉神经痛、疱疹后神经痛、肋间神经痛、诱捕神经病变(例如,腕管综合征、跗管综合征、腹部皮神经卡压综合征)、坐骨神经痛、慢性特发性轴突多发性神经病(CIAP)、外阴痛、肛部痛、由于传染病病症引起的神经病变(诸如,脊髓灰质炎后综合征、AIDS或HIV相关的、莱姆相关的、Sjögren相关的淋巴瘤性神经病变)、骨髓性神经病变、癌性神经病变、血管炎/缺血性神经病变以及其他单发性和多发性神经病变。

[0041] 如本文所用的术语“神经性炎症”具有其常规含义,这里被定义为由传入神经元产生的或由与这些传入神经元紧密接触的组织产生的炎症介质的局部释放引起的炎症。

[0042] 如本文所用的术语“表皮制剂”是指局部制剂,其中活性药物成分在血浆中不可检测,或者与局部施用表皮制剂之外的不同施用途径相比,在血浆中可检测到的程度较小。

[0043] 如本文所用的术语“个体化药物”具有其常规含义,这里是将患者分成不同组的医疗程序,其中基于个体患者对疾病的预测响应或疾病来调整针对他们的医学决定、实践、干预和/或产品。

[0044] 如本文所用的术语“前辅助(ex juvantibus)”具有其常规含义,这里在医学背景中是指从观察到的疾病对治疗的响应来推断疾病因果关系的过程。

[0045] 如本文所用的术语“治疗”具有其常规含义,这里在其最广泛的背景下加以考虑。术语“治疗”旨在包括局部施用根据本发明的活性化合物以减轻不希望的病症,并且治疗性施用以消除或减少病症的程度或症状。治疗并不一定意味着治疗受试者直至完全康复。

[0046] 如本文所用的术语“止痛剂”具有其常规含义,这里是指在其最广泛的背景下减轻疼痛的化合物、药剂、药物或物质。

[0047] 如本文所用的术语“局部制剂”具有其常规含义,这里是指可应用于皮肤或粘膜的制剂,其目的在于治疗活性化合物渗透和/或渗透皮肤。

[0048] 如本文所用的短语“衍生物、前药、立体异构体和/或盐”具有其常规含义,这里是指在施用给受试者时能够(直接或间接)提供所关注的活性化合物或其代谢物或残余物的任何可药用互变异构体、盐、前药、水合物、溶剂合物、代谢物或其他化合物。

[0049] 如本文所用的术语“溶剂化物”具有其常规含义,这里是指溶质(例如,活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的络合物。

[0050] 如本文所用的术语“衍生物”具有其常规含义,这里是指通过化学反应衍生自类似化合物的化合物。衍生物包括这些试剂的酯、酰胺和质子化形式。苯妥英的衍生物在本领域中是已知的,并且例如包括苯妥英-3-组氨酸(IUPAC名称为(S)-3-(2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基)-5,5-二苯基咪唑烷-2,4-二酮);苯妥英衍生物,诸如美国专利US5,306,617中公开的那些、苯妥英和氨基硫脲之间的杂化物、1,3,4-恶二唑、1,3,4-噻二唑或1,2,4-三唑;具有选自以下的任何一个或多个取代基的苯妥英:二苯基甲烷、5-苯基乙内酰脲、苯基咪唑烷、 α -氨基酸或衍生物、5-单取代乙内酰脲、N-酰基脲、酰脲、单环苯部分、苯环、二羧酰亚胺、碳酸衍生物、羧酸衍生物、氮杂环、烃衍生物、有机氧化物、有机金属氧化合物、有机金属氮化合物、有机金属氮族元素化合物、有机氧化合物、羰基、有机氮化合物和芳族杂单环化合物(参见例如www.drugbank.ca/drugs/DB00252);以及本领域普通技术人员已知的苯妥英衍生物等。

[0051] 如本文所用的术语“前药”具有其常规含义,这里在其最广泛的含义中是指可以在体内转化为感兴趣的化合物(例如,通过酶促或水解裂解)的那些化合物。其例子包括酯(诸如,羟基或硫醇基的乙酸酯)以及磷酸盐和磺酸盐。酰化羟基或硫醇基团的方法在本领域中是已知的,例如通过使醇(羟基基团)或硫醇基团与羧酸反应。

[0052] 如本文所用的术语“苯妥英”和“5,5-二苯基咪唑烷衍生物”具有其常规含义,这里是指苯妥英、磷苯妥英、羟基苯妥英、5-(3-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、5-苯基-5-(4-羟基苯基)乙内酰脲葡萄糖苷酸、罗匹妥英、盐酸罗匹妥英、5-(2-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、5-(3,4-二羟基-1,5-环己二烯-1-基)-5-苯基乙内酰脲、N-氨基二苯基乙内酰脲、5-(3,4-二羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、PC-796、5-对甲基苯基-5-苯基乙内酰脲、1-乙酰基-3-乙酰氧基-5',5-二苯基乙内酰脲、3-羟甲基苯妥英N,N-二甲基甘氨酸酯、3-(羟甲基)苯妥英N,N-二甲基氨基乙基碳酸酯、5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-苯基乙内酰脲、3-戊酰基-5,5-二苯基乙内酰脲、3-(2-丙基戊酰基)-5,5-二苯基乙内酰脲、5,5-双(4-羟基苯基)乙内酰脲、3-(羟甲基)苯妥英、苯妥英二氢二醇、4-氨基苯妥英、N,N-二氯苯妥英、二苯基硫代乙内酰脲、二苯基乙内酰脲-3-苯基三羰基铬乙酸乙酯、5,5-二苯基乙内酰脲-3-戊酸盐-牛血清白蛋白、苯妥英-1-甲基烟酸盐、2-氰基胍基苯妥英、苯妥英-双-羟基异丁酸盐、N-乙酰基苯妥英、二苯基脲乙酸、N'-3-氧甲基葡萄糖苷酸苯妥英、二苯基乙内酰脲、5-(4'-氟苯基)-5-苯基乙内酰脲、阿珠莫林、5,5-双(4-三氟甲基苯基)乙内酰脲、5,5-双(4-甲基苯基)乙内酰脲、5,5-双(4-甲氧基苯基)乙内酰脲、5-(4-甲氧基苯基)-5-苯基乙内酰脲和5-(4-二甲基氨基苯基)-5-苯基乙内酰脲和其他5,5-二苯基咪唑烷或其他5,5-二苯基咪唑烷的衍生物、前药、立体异构体和/或盐。

[0053] 外周神经性疼痛的外周神经性炎症的分级

[0054] 神经性炎症被认为是了解某些患者群体中神经性疼痛和痛觉过敏的模型和侵袭。外周神经损伤导致许多促炎介质的释放,包括许多自体有效物质,诸如促炎白细胞介素(IL)(例如,IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、缓激肽、P物质、降钙素基因相关肽、神经生长因子和前列腺素,从而导致“炎症汤”(Ellis A和Bennett DL,2013),并且诱导细胞氧化/亚硝化应激,进而促进更多的神经元损伤(Vincent AM等人,2013)。例如,在小纤维神经病变(SFN)中,与健康对照相比,皮肤中的促炎细胞因子明显升高(例如,IL-6:7倍;IL-8:5倍)(Uceyler N等人,2010)。此外,根据更高水平的神经炎症标志物,诸如TNF- α 和IL-2水平,可

以将患有炎性神经病变的患者与患有低度至中度外周神经性炎症(例如,CIAP和SFN)的患者区分开来(Uceyler N等人,2007)。根据这种分化,可以注意到许多支持细节,诸如抗炎细胞因子IL-10基因表达在炎性神经病变中显著低于非炎性神经病变(Uceyler N等人,2015)。遗传性神经病变也显示炎性细胞和介质的水平显著低于炎性神经病变(Rajabally YA等,2016)。

[0055] 中度至高度外周神经性炎症可能导致严重的致残病变,并且应当与低度至中度外周神经性炎症不同地进行治疗。中度至高度外周神经性炎症的常见有效治疗包括皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、血浆置换和其他免疫抑制药物(Callaghan BC等人,2015)。

[0056] 将三个等级的外周神经性炎症定义用于对外周神经性疼痛患者进行分类:无至低度(A组)、低度至中度(B组)以及中度至高级(C组)外周神经性炎症。低度至中度外周神经性炎症存在于诸如小纤维神经病变、糖尿病性神经病变、慢性特发性轴突多发性神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、化疗诱导的多发性神经病变、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变的疾病中。此外,低度至中度外周神经性炎症存在于压迫性神经病变中。

[0057] 患有外周神经性疼痛综合征的患者在外周神经性炎症的等级方面被划分为A、B和C三组。基于外周神经性炎症的等级将组中的总患者群体分组允许在要应用的治疗方面对患者进行分层。关于与患者分层相关的本发明,将这三个可区分的患者组定义为以下等级:

[0058] A组:无至低度外周神经性炎症

[0059] 没有明显炎症成分的遗传性神经病变(例如,简单的遗传性运动和感觉神经病变(HMSN);中毒性神经病变,诸如酒精性神经病变、药物相关神经病变以及由重金属或有机化学物质(二甘醇、砷)引起的神经病变;由于维生素缺乏引起的长度依赖性感觉运动轴突外周神经病变,诸如维生素B12缺乏相关的多发性神经病变;以及非炎症代谢诱导的神经病变,诸如甲状腺机能减退相关的多发性神经病变。

[0060] B组:低度至中度外周神经性炎症

[0061] SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变。

[0062] 此外,患有压迫性神经病变的患者也属于B组,即低度至中度外周神经性炎症。

[0063] C组:中度至高度外周神经性炎症

[0064] 自身免疫性神经病变,诸如由Morbus Sjögren、急性和亚急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病变、血管炎性神经病变、术后炎症性神经病变、Guillain-Barre-Landy-Strohl综合征、多灶性获得性脱髓鞘性感觉和运动神经病变、家族性淀粉样多发性神经病变和恶化过程中的传染性神经病变引起的。

[0065] 术语“指尖单元”或其缩写“FTU”具有其常规的科学含义,在整个说明书中,FTU是指用于定量止痛膏的实际辅助。FTU是从远端指节间褶皱挤到手指末端的乳膏量(参见图1)。来自具有直径为6mm的圆形开口的管的一条乳膏为大约0.6克;来自具有直径为5mm的开口的管的一条乳膏为大约0.5克。一般来讲,成人的一只脚需要约0.8FTU的乳膏,一只手需要约0.5FTU的乳膏。相对灵活的定量(例如,包含在约0.5克至0.6克的含有药物的某种乳膏中,即包含在FTU中的药物量)允许在皮肤上施用药物,因为达到任何可检测的系统浓度的活性化合物不是通过将乳膏中的药物局部应用于皮肤上来施用药物的目的。

附图说明

[0066] 图1:从远端指节间褶皱挤到手指末端的乳膏量的实施例,称为“指尖单元”(FTU),用作定量止痛膏的实际辅助。

[0067] 图2:本发明的冷混合苯妥英30%乳膏的实施例,即在室温下混合而不通过在混合乳膏组分期间使用任何外部热源向乳膏提供热量,显示无颗粒。

具体实施方式

[0068] 本发明人提供了针对患有特定神经性疼痛综合征的患者的个体化治疗策略,即针对患有治疗难治性神经性疼痛的患者的患者分层。本发明人现在惊奇地发现本发明的局部苯妥英制剂和苯妥英钠制剂的全新应用领域,其涉及现在发现的苯妥英和苯妥英钠在外周神经性疼痛综合征中的止痛效果。本发明人惊奇地发现患有特定和可识别外周神经性疼痛综合征的患者亚群体是含有苯妥英并且任选地含有根据本发明的皮肤渗透促进剂的乳膏形式的局部治疗的完全响应者。基于这些临床发现,本发明人确定这些对治疗作出响应的患者的共同特征是患有与皮肤中的感觉传入神经、这些传入神经周围的伤害感受器和组织中和周围的局部低度至中度外周神经性炎症相关的疼痛。此外,基于这些临床发现,本发明人还确定这些对治疗作出响应的患者的共同特征是患有与皮肤中的感觉传入神经、这些传入神经周围的伤害感受器和组织中和周围的低度至中度外周神经性炎症相关的疼痛。

[0069] 因此,本发明人想要解决治疗在皮肤中的感觉传入神经中和周围引起的这种疼痛的问题,其中致病途径可以位于皮肤的表皮部分中,并且本发明人惊奇地发现局部施用的苯妥英确实在所述制剂中减轻了外周神经性疼痛,而没有引起系统性副作用,因为局部应用的苯妥英没有渗透血液,并且不会检测到苯妥英的血液水平。当然,技术人员可以理解,与皮肤中的感觉传入神经中和周围的疼痛相关的这些致病途径的部分也可以位于皮肤的表皮部分中。本发明的所述苯妥英制剂在用本发明的药物组合物治疗的患者的血浆中未达到可检测浓度的苯妥英,如在16名患者中应用本发明的苯妥英10%乳膏后所测量的。甚至在一名患者中应用6.7克苯妥英10%乳膏(670mg苯妥英)(25天内每天一次)后,并且在最后一次应用后2.5小时进行血液取样,在血浆中没有测量到可检测的苯妥英。在血液不含药物成分苯妥英的这种情况与其他局部止痛制剂(诸如,在1.3%贴剂、利多卡因、阿米替林、氯胺酮和多虑平乳膏中含有止痛双氯芬酸环氧化胺(180mg)的制剂)形成鲜明对比。有关详细信息,参见下面的实施例部分。用本发明的药物组合物治疗六十八名患有外周神经性疼痛的患者,并且根据开始将本发明的药物组合物施用给每个个体患者来跟踪和记录治疗结果数周至数年。

[0070] 例如,双氯芬酸环氧化胺1.3%贴剂的局部制剂被设计成在肌肉中达到活性药物水平。在人皮肤和猪皮肤上应用所述贴剂导致可测量的治疗血浆水平(平均峰值浓度为约1.8ng/mL,最大测量浓度为约6.1ng/mL) [Petersen和Rovati, 2009; Tse S等人, 2012]。该双氯芬酸环氧化胺1.3%制剂在贴剂应用部位下的肌肉中达到与口服施用后对应的组织水平相当浓度的双氯芬酸(局部施用后C_{max}值为879ng/mL,口服施用后为1160ng/mL) [Tse S等人, 2012]。而且,多虑平5%乳膏显示多虑平的血浆浓度最大为47ng/mL,在19名患者中的平均值为10.8ng/mL [Keskin G等人, 1999]。许多其他止痛剂也是如此[Glinn MA等人, 2017]。

[0071] 不希望受理论的束缚,本发明人假定皮肤中的这些致病途径至少受到在外周神经

损伤后和/或局部表皮内或表皮下病变后导致疼痛的炎症的过程影响,甚至可能由这些过程支配。皮肤中即使离散的病变(诸如,少量过度活跃的异常小神经纤维)也已经可以触发外周神经性疼痛。

[0072] 本发明的第一方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性药物成分的止痛剂和可药用载体,其中该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,用于治疗外周神经性疼痛。

[0073] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物中的可药用载体是供局部使用的可药用载体。

[0074] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物中的供局部使用的可药用载体是供在皮肤上局部使用的可药用载体。

[0075] 在一个实施方案中,包含作为活性药物成分的止痛剂和可药用载体(诸如,供局部使用的可药用载体)的药物组合物是用于治疗外周神经性疼痛的药物局部组合物,其中所述用途是局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0076] 在一个实施方案中,包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体的药物组合物是用于治疗外周神经性疼痛的药物局部组合物,其中所述用途是在受治疗人的完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0077] 在一个实施方案中,根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物通过患者的皮肤局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0078] 在一个实施方案中,根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物用于治疗人类。

[0079] 在一个实施方案中,包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体的药物组合物是用于治疗外周神经性疼痛的药物局部组合物,其中所述用途是在受治疗人的健康完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。此处,完整皮肤和健康完整皮肤具有其共同的科学含义,这里是指没有例如溃疡、伤口、损伤、切口的未受伤皮肤,并且是指包括闭合的表皮外层的皮肤。

[0080] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性药物成分的止痛剂和可药用载体,其中该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,用于治疗外周神经性疼痛。

[0081] 本发明的又一方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性药物成分的止痛剂和供局部使用的可药用载体,其中该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,在皮肤上局部用于治疗人类患者的外周神经性疼痛。

[0082] 在一个实施方案中,根据本发明使用的药物组合物用于治疗外周神经性疼痛,其中该外周神经性疼痛是由于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的: SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变。在一个实施方案中,根据本发明使用的药物组合物用于治疗外周神经性疼痛,其中该外周神经性疼痛是由于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的: SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变。本发明人发现使用本发明的药物组合物对患有外周神经性疼痛的患者特别有益,其中所述外周神经性疼痛是由

于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的：SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变。另外，本发明人发现使用本发明的药物组合物对患有压迫性神经病变的患者特别有益。在许多案例研究中（参见下面的实施例部分），本发明的药物组合物在施用给至少患有外周神经性疼痛的患者时被证明是高效和有效的，其中所述外周神经性疼痛是由于选自以下任何一种或多种的低度至中度神经性炎症引起的：SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变。还可参见下面的表11-13。

[0083] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物，其中止痛剂是苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

[0084] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物，其中该药物组合物包含供局部使用的可药用载体，该供局部使用的可药用载体选自乳膏、凝胶、分散体、乳剂、泡沫、雾剂、漱口剂、洗剂、软膏、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油、硬膏剂、贴剂、混悬剂或栓剂，优选地该供局部使用的可药用载体为乳膏。

[0085] 通过“前辅助”方法，本发明人惊奇地发现本发明的局部苯妥英乳膏在以低度至中度外周神经性炎症（诸如，SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN和创伤性神经病变）为特征的外周神经性疼痛综合征中非常有效地减轻了神经性疼痛。本发明的局部苯妥英乳膏含有苯妥英或苯妥英钠和一种或多种皮肤渗透促进剂，诸如癸二酸二十六烷基酯、聚乙二醇十六十八烷基醚或十六十八醇。此外，通过“前辅助”方法，本发明人惊奇地发现本发明的局部苯妥英乳膏在以低度至中度外周神经性炎症（诸如，压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变）为特征的外周神经性疼痛综合征中非常有效地减轻了神经性疼痛。

[0086] 不希望受理论的束缚，苯妥英、苯妥英钠及苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和其他盐，特别是苯妥英和苯妥英钠具有特别适合于渗透皮肤（例如人体皮肤，诸如完整皮肤）的性质。也就是说，众所周知的是小于500道尔顿的分子可以渗透皮肤的角质层。角质层屏障将允许脂溶性分子比水溶性化合物更容易渗透。水溶性分子可通过另一种方式渗透，即汗腺和毛囊的开口[Bos等人]。在本发明的所述药物制剂中使用的所有活性药物成分（API）的分子量都小于500道尔顿。因此，不希望受理论的束缚，这些提及的API不需要皮肤渗透促进剂，就能够渗透皮肤的角质层到达存在于下一皮肤层（颗粒层）中的神经末梢。由于乳膏中更亲水的苯妥英钠具有与苯妥英乳膏相同的治疗效果（参见下面的实施例部分中的病例9），因此这些化合物的亲脂性和亲水性在渗透（人）皮肤能力方面对于这些小于500道尔顿的分子而言不是限制因素。

[0087] 渗透策略似乎与具有正 $\log P$ （辛醇和水之间的分配系数）的分子和小于500道尔顿[Korinth等人，Bos等人]的分子无关。例如，将阿米替林HCl 10%水溶液（总共2mg阿米替林）局部应用于小鼠皮肤上可以形成有效的经皮吸收，在肺部检测到最高的阿米替林[Baily]。另一个例子：与对照（水醇利多卡因溶液）的渗透促进技术（利多卡因进入纳米结构脂质载体或纳米脂质体）相比，渗透利多卡因的累积百分比没有达到统计学意义[Babaei等人]。在下表17中，提供了一系列示例性化合物的概述，已知所述化合物具有渗透皮肤的能力。

[0088] 实际上,参考下面的表16和病例1至14,根据本发明,显而易见的是,在将本发明的药物组合物(包含一种或多种皮肤渗透促进剂,或不包含皮肤渗透促进剂)局部施用在人类患者的皮肤上之后,所述药物组合物在使患者的外周神经性疼痛得以缓解方面的相当高效和有效。

[0089] 为了利用本文提出的本发明根据个体化医学原理最佳地靶向和服务总患者群体的个体化患者亚组,基于本发明,本发明人现在能够根据外周神经性炎症的等级来区分患有外周神经性疼痛综合征的三组患者。上面在“定义”中提供了三个可识别患者组中的每一个组的特征。

[0090] 对于以通常根据A组的疾病等级为特征的患者,在目前的实践中,神经性疼痛治疗包括用经典的神经性疼痛止痛剂(诸如,抗癫痫药和抗抑郁药)组进行治疗。

[0091] 对于以通常根据B组的疾病等级为特征的患者,在目前的实践中,神经性疼痛治疗包括经典的神经性疼痛止痛剂(诸如,抗癫痫药和抗抑郁药)组,以及局部治疗(诸如,高剂量辣椒素贴剂和利多卡因贴剂)。

[0092] 对于以通常根据C组的疾病等级为特征的患者,在目前的实践中,神经性疼痛治疗包括经典的神经性疼痛止痛剂(诸如,抗癫痫药和抗抑郁药)组。为了靶向潜在的疾病,有效的治疗通常选自例如皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换和其他免疫抑制药物。

[0093] 基于本发明并且不希望受理论的束缚,本发明人现在假定根据本发明用局部苯妥英治疗的响应者组中的大多数体征和症状是通过(低度至中度)外周神经性炎症的过程诱导的。鉴于目前对个体化医学的见解,建议用新的治疗方式靶向患者群体,以确保治疗(即,根据本发明用苯妥英和至少一种皮肤渗透促进剂的局部治疗方式)和患者所患疾病的发病机理之间的最佳匹配。本发明的惊人发现是,局部苯妥英响应者特别是在以低度至中度外周神经性炎症为特征的患者组中,这在该外周神经性疼痛治疗领域中为个体化医学提供了前所未有的重要贡献。

[0094] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中外周神经性疼痛选自SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变和缓解中的感染性神经病变,或其组合。

[0095] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中外周神经性疼痛选自SFN、1型和2型糖尿病性神经病变、CIAP、疱疹后神经痛、三叉神经痛、CIPN、创伤性神经病变、压迫性神经病变和缓解中的感染性神经病变,或其组合。

[0096] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中外周神经性疼痛为低度至中度。

[0097] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中疼痛至少由皮肤中的感觉传入神经以及/或者所述传入神经周围的伤害感受器和/或组织中和/或周围的局部低度至中度外周神经性炎症引起。

[0098] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中疼痛至少由皮肤中的感觉传入神经、所述传入神经周围的伤害感受器和组织中的局部低度至中度外周神经性炎症引起。

[0099] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明

的药物组合物,其中疼痛至少由皮肤中的感觉传入神经、所述传入神经周围的伤害感受器和组织中的低度至中度外周神经性炎症引起。

[0100] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的根据本发明的药物组合物,其中疼痛至少由皮肤中的感觉传入神经以及/或者所述传入神经周围的伤害感受器和/或组织中和/或周围的低度至中度外周神经性炎症引起。

[0101] 苯妥英通常被视为第一代抗惊厥药的代表。该化合物最初于1908年合成。苯妥英的IUPAC名称是5,5-二苯基咪唑烷-2,4-二酮;苯妥英也被称为二苯乙内酰脲和5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮;苯妥英的几种商品名之一是苯妥英钠,以Dilantin(钠5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮)交易。苯妥英自1938年临床引入以来,已被广泛用作抗惊厥药。尽管长期使用这种化合物,但仍未完全了解其分子作用机制。令人惊讶的是,自从苯妥英用作抗惊厥药以来,出现了新的适应症,诸如伤口愈合和双相抑郁症。据认为,苯妥英在例如离子通道和突触传递上的药理作用和作用机制的多样性并未解释其所有临床效果。

[0102] 口服施用的苯妥英在用作口服止痛剂时从未表现出令人信服的疗效,并且这种口服治疗从未被纳入治疗神经性疼痛的治疗指南中(Moulin D等人,2014)。

[0103] 在美国专利申请2009/0022779中公开了局部苯妥英在促进伤口愈合中的用途。根据美国专利申请2009/0022779专利申请,苯妥英钠在大约12或更高的pH下仅可溶解在水中,这对于开发用于伤口愈合的应用来说是不希望的,对于皮肤上的应用也是如此。PH值越低,溶解和未溶解苯妥英之间的平衡就越偏移到未溶解苯妥英(Serajuddin AT和Jarowski CI,1993)。在美国专利申请2009/0022779中,将5重量%苯妥英钠混入油相中,然后在混合的同时加入稳定剂和水。这样就提供了一种乳膏,其包含用作苯妥英储库的油相,并且包含含有溶解的苯妥英钠的水相。在将乳膏应用到伤口上后,苯妥英从油相中缓慢释放到水相中。这种乳化乳膏的目标pH值为7至10。在美国专利申请2009/0022779中,公开了用于稳定pH 7.4的卡波姆凝胶中的苯妥英钠的另一种制剂,用于治疗伤口。

[0104] 苯妥英钠在37°C和pH范围为1至6下的水中的溶解度在0.035至0.040mg/mL之间变化,并且在更高pH下(在pH 10下)迅速增加至约2mg/ml(0.2重量%),在pH 11.1下达到最大溶解度约140mg/mL(14重量%),这与苯妥英钠的pK_a值8.4一致(K_a是解离常数)一致(Serajuddin AT和Jarowski CI,1993)。

[0105] 据报道,局部施用的金属铵苯妥英络合物与苯妥英或苯妥英的钠盐结合具有抗菌性能,如美国专利5571521中所公开的,该抗菌性能可能有益于伤口愈合。

[0106] 本发明人惊奇地发现局部苯妥英乳膏在用于治疗属于B组的外周神经性疼痛综合征(参见上文)时是最有效的。这一惊人发现提供了本发明人能够在上述三类A、B和C中剖析整个外周神经性疼痛综合征所需的洞察力。基于疾病亚类对患者进行这种分层允许使用苯妥英的局部制剂最佳地定义和选择目标疗法并且在神经性疼痛患者中开发个体化医学方法。

[0107] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中药物组合物天施用八次至每隔一天一次,优选地每天四次、三次、两次或一次,更优选地每隔一天一次。

[0108] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中药物组合物施用至少一天,优选地至少一周,更优选地至少一个月,最优选地至少一

年,优选地药物组合物长期施用。在整个申请中,“长期”被定义为剩余生命时间(例如,患者诸如被施用本发明的药物组合物的人类患者的剩余生命时间)。

[0109] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中止痛剂的单位剂量为0.0005克至1.0克,优选地0.005克至0.6克,更优选地0.01克至0.4克,最优选地约0.25克。因此,根据本发明,施用单剂量的本发明的药物组合物优选地递送0.0005克至1.0克的止痛剂,优选地0.005克至0.6克,更优选地0.01克至0.4克,最优选地约0.25克。优选地,根据本发明,这种单剂量的所述施用止痛剂中的止痛剂是苯妥英或苯妥英钠或者其组合。

[0110] 本发明人开发了一种基于5%和10%苯妥英的新型局部乳膏,根据患有神经性疼痛的患者的病例系列证明其能够有效治疗患者(参见下面的实施例部分)。所有患者都对其他止痛剂比对苯妥英表现出难治性。在实施例“病例1”至“病例9”的所有患者中,如下面更详细地概述,苯妥英乳膏有效减轻疼痛至少30%,并且在大多数情况下减轻50%以上,没有任何副作用,也就是说血浆中不存在苯妥英或仅存在亚临床水平的苯妥英,并且耐受性非常好。在实施例“病例10”至“病例12”的大多数患者中,如下面更详细地概述,苯妥英乳膏有效减轻疼痛至少30%,并且在大多数情况下减轻50%以上,没有任何副作用,也就是说血浆中不存在苯妥英或仅存在亚临床水平的苯妥英,并且耐受性非常好。令人惊讶的是,本发明的苯妥英乳膏的止痛作用起效非常快,发生在10至30分钟内,例如,在将本发明的乳膏施用到皮肤后15分钟就已经起效,这种快速起效排除了苯妥英通过血液的止痛效果,并指出了本发明的药物组合物的表皮作用机制。相反,在口服施用包含现有技术的活性药物成分的组合物后,在4至12小时后才能达到峰值血浆浓度[Lund, L等人, 1974]。本领域的专家熟知的是,与通过局部制剂递送相同的API相比,通常口服递送API将导致在更短的时间内在血浆中达到C_{max}值。上述背景清楚地支持局部苯妥英在本发明的乳膏中的局部表皮内作用机制。

[0111] 根据本发明,已确定根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物(其中药物组合物包含苯妥英(并且其中组合物的pH为约5)或苯妥英钠(并且其中组合物的pH为约11))在减轻患者的外周神经性疼痛方面差不多或甚至同样有效。

[0112] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中药物组合物包含0.5重量%至20重量%的止痛剂,优选地为苯妥英或苯妥英钠或它们的组合,优选地为5重量%至10重量%,并且其中施用0.1克至4克的药物组合物,优选地0.5克至3.6克。这些重量百分比涉及本发明的药物组合物的总重量。

[0113] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中药物组合物包含0.5重量%至40重量%的止痛剂,优选地苯妥英或苯妥英钠或者其组合,优选地5重量%至30重量%,并且其中施用0.1克至4克的药物组合物,优选地0.5克至3.6克。根据本发明,0.1克至4克的药物组合物量,优选地0.5克至3.6克,是指作为单剂量施用给患者的药物组合物的量,优选地局部施用到皮肤,优选地为人类患者的完整皮肤。

[0114] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中供局部使用的载体是pH为4.0至6.5的乳膏,优选地4.5至6.2,更优选地约5.5。本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中供局部使用的载体是pH为10.0至12.0的乳膏,优选地约11.3。

[0115] PH为4.0至6.5的根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物是优选的。众所周知,对于pH值为4.0至6.5而言,一般应用于具有这种pH的患者皮肤的组合物对患者的皮肤是温和的。

[0116] 口服抗抑郁药(例如,阿米替林、度洛西汀)和抗惊厥药(例如,普瑞巴林、加巴喷丁)是目前治疗神经性疼痛的第一选择,阿片类药物(例如,曲马多、羟考酮)是目前第二选择的一个例子。然而,大多数患者不依从,很可能是因为没有预期效果或诱发了不可忍受的副作用,包括镇静、头晕、抑郁、恶心和便秘。此外,长期使用这种止痛剂可能诱导药物与药物相互作用以及肾毒性和肝毒性。遗憾的是,尽管通过标准治疗可以缓解部分疼痛,但神经性疼痛可能会随着时间的推移而恶化。

[0117] 两种常用的局部止痛剂是辣椒素(香草素受体激动剂)和利多卡因(电压门控钠通道阻滞剂)。辣椒素被认为引起脱敏和去神经支配,后者通过TRPV1受体激活诱导的神经末梢的可逆收缩进行,从而导致疼痛总体长期减轻。然而,辣椒素8%贴剂的缺点是它会增加烧灼并且通常需要与局部麻醉剂结合,并且必须每3个月在疼痛门诊应用一次。其需要治疗的数量(NNT)令人失望地低,为6至12。局部辣椒素0.025%至0.075%霜膏的缺点是必须每天施用3至4次,持续5至6周,其NNT为约7,并且副作用诸如烧灼感、刺痛或红斑相当大,使其用途复杂化。因为辣椒素是亲脂性的并且通常在乳膏中乳化,所以必须彻底洗手或使用手套以便不刺激眼睛和/或粘膜,所有这些都导致患者依从性降低。利多卡因抑制电压门控钠通道,从而稳定异常可兴奋外周神经纤维的神经元膜电位。这使得异常性疼痛和痛觉过敏减轻。利多卡因5%贴剂在若干国家中用于治疗神经性疼痛,其NNT为约4。该贴剂需要每12小时更换一次,无贴剂间隔为至少12小时,并且不能用于在患有糖尿病性神经病变的患者中常见的伤口、溃疡、受损或发炎的皮肤。此外,特别是在老年人中,必须将硬膏剂切成适当的形状。所以,处理起来很复杂,因此依从性不佳。

[0118] 贴剂的主要缺点在于,由于贴剂具有固定的标准形状,因此其应用于身体的各个部位变得复杂。本发明的局部乳膏没有这一缺点,并且更容易应用。

[0119] 在本发明人努力寻找新型有效且安全乳膏时,发现经典化合物苯妥英(也称为二苯基乙内酰脲或5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮)作为5%或10%的局部乳膏施用,以临床有意义的方式减轻了神经性疼痛,而不会导致副作用。在本发明人努力寻找新型有效且安全乳膏时,还发现苯妥英作为20%的局部乳膏施用,以临床有意义的方式减轻了神经性疼痛,而不会导致副作用。对该乳膏进行了测试并证明了其在都对其他止痛治疗表现出难治疗性的许多患者中都有效,并且效果良好(参见下面的实施例部分)。本发明的局部乳膏中的活性药物成分即苯妥英的作用机制不同于局部麻醉剂的作用机制,因为用本发明的乳膏治疗的患者在施用后没有报告常见的麻醉效果,而他们确实报告了止痛效果,起效时间为3到30分钟。本发明的局部乳膏例如在施用具有10重量%的苯妥英的本发明乳膏10至15分钟后有效,在施用具有5重量%的苯妥英的本发明乳膏约30分钟后有效(参见下面的实施例部分),而疼痛在施用本发明的乳膏后20分钟内出现。

[0120] 本发明的乳膏的稳定性也非常好,并且本发明的乳膏可稳定12个月。

[0121] 本发明的第二方面涉及一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0122] a. 提供20℃至95℃的油溶性组分,并分别提供供局部使用的可药用载体的水溶性

组分；

[0123] b. 提供选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合的止痛剂，优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合；

[0124] c. 通过搅拌混合步骤a的20℃至95℃的油溶性组分，并分别将步骤a的水溶性组分溶解在水中，其中在溶解步骤a的水溶性组分的同时，任选地将水加热至20℃至95℃，从而提供水溶液；

[0125] d. 将步骤c的混合油溶性组分与步骤c的水性溶液合并，其中所述混合油溶性组分和所述水性溶液的温度大致相同，优选地约70℃，并通过搅拌混合，从而提供供局部使用的可药用载体；以及

[0126] e. 通过将所选止痛剂加入所述载体中以混合步骤b所选止痛剂与步骤d的所述可药用载体，同时搅拌5至20分钟，优选地在约20℃；以及

[0127] f. 任选地将水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

[0128] 本发明的另一方面涉及一种制备用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：

[0129] a. 提供供局部使用的可药用载体，该可药用载体是乳膏；

[0130] b. 提供选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合的止痛剂，优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合；

[0131] c. 在高剪切混合器中，在15℃至30℃、优选地约18℃的温度下混合步骤a和步骤b的组分，优选地在前半分钟和3分钟在500rpm至1000rpm下混合，随后1至4分钟在1000rpm至2000rpm下混合；

[0132] d. 重复步骤c 1次至8次、优选地3次，其中在每轮混合之间的8至12分钟、优选地10分钟暂停，以使乳膏冷却至室温；以及

[0133] e. 任选地将水性溶液的pH调节为4.0至6.5或10.0至12.0。

[0134] 在图2中，根据本发明，示出了用上述方法制备的药物组合物提供了这种药物组合物不含颗粒物的见解。令人惊讶的是，上述方法提供了本发明的药物组合物，其不含任何可见颗粒并且具有适合于在人类患者的皮肤处局部使用的有益涂抹性。

[0135] 在一个实施方案中，在根据本发明的方法中，该药物组合物是药物局部组合物，并且所述用途是局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0136] 在一个实施方案中，在根据本发明的方法中，该药物组合物是药物局部组合物，并且所述用途是在皮肤上局部用于治疗人类患者的外周神经性疼痛。

[0137] 在一个实施方案中，在根据本发明的方法中，该药物组合物是药物局部组合物，并且该组合物在治疗外周神经性疼痛中的用途是在受治疗人的完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。

[0138] 在一个实施方案中，在根据本发明的方法中，该药物组合物是药物局部组合物，并且该组合物在治疗外周神经性疼痛中的用途是在受治疗人的完整皮肤上局部用于治疗外周神经性疼痛。这里，如前所述，完整皮肤和健康完整皮肤具有其共同的科学含义，这里是指没有例如溃疡、伤口、损伤、切口的未受伤皮肤，并且是指包括闭合的表皮外层的皮肤。

[0139] 在一个实施方案中，根据本发明的方法是以下方法：其中该药物组合物是药物局部组合物，并且其中该组合物在治疗外周神经性疼痛中的用途是通过患者的皮肤局部用于

治疗外周神经性疼痛。

[0140] 在一个实施方案中,根据本发明的方法是以下方法:其中该组合物在治疗外周神经性疼痛中的用途是治疗人类。

[0141] 本发明的一个实施方案是一种制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中在步骤e中将止痛剂与供局部使用的可药用载体混合之前,将所述止痛剂通过30至50目、优选地约40目的细筛网过滤。

[0142] 本发明的一个实施方案是一种制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中在步骤e中将止痛剂与供局部使用的可药用载体混合之前,将所述止痛剂通过约40目的筛过滤。

[0143] 本发明的一个实施方案是一种制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中供局部使用的可药用载体为乳膏、凝胶、分散体、乳剂、泡沫、雾剂、漱口剂、洗剂、软膏、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油、硬膏剂、贴剂、混悬剂或栓剂,优选地供局部使用的可药用载体为乳膏。

[0144] 根据本发明的方法制备本发明的局部制剂。在根据本发明和本文描述的任何局部乳膏中使用的基质是能够经皮递送药物组合物中包含的活性化合物的任何可药用载体。以举例的方式,根据本发明,其为乳膏、凝胶、分散液、乳液、泡沫、薄雾、漱口水、洗液、药膏、油膏、油、喷雾剂、气溶胶、栓剂、悬浮液、硬膏剂、贴剂以及通过皮肤和粘膜吸收的各种被动和主动局部装置。

[0145] 提供乳膏基质的水包油乳液最优选用于在皮肤上进行一般施用。液体诸如悬浮液或乳液对于治疗头皮是理想的。基质优选包括常规乳化剂和润肤剂,包括藻酸盐、甘油硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、鲸蜡醇、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、山梨糖醇、聚乙氧基化脱水山梨醇单硬脂酸酯、白凡士林、三乙醇胺、羊毛脂、可可脂、乳木果油等。

[0146] 例如,在将苯妥英钠溶解在西土马哥(cetomacrogol)乳膏的基质中后,得到稳定的制剂。在本发明的乳膏中,溶解1%至10%范围的苯妥英,从而获得本发明的稳定制剂。根据本发明,本发明的药物组合物含有0.5重量%至20重量%的止痛剂,优选地3重量%至15重量%,更优选地5重量%至10重量%,最优选地约5重量%或约10重量%。

[0147] 根据本发明,本发明的药物组合物优选地含有0.5重量%至40重量%的止痛剂,优选地3重量%至35重量%,更优选地5重量%至20重量%,最优选地约5重量%或约10重量%或约20重量%。

[0148] 不希望受理论的束缚,根据本发明,具有亲脂性并因此促进亲脂性苯妥英在表皮各个部分中的渗透的本发明的乳膏的三种化合物为:蜂蜡乳化西土马哥、液态石蜡、白凡士林。

[0149] 在实施例部分的表2、表3、表4、表5和表6中不完全地描述了本发明的示例性组合物。在实施例部分的表7、表8、表9和表10中也不完全地描述了本发明的示例性组合物。表16中提供了病例1至14的概述,示出了在将本发明的药物化合物施用到人类患者的皮肤后疼痛缓解的快速起效,疼痛缓解的持续时间和疼痛缓解的程度由组合物提供,如患有外周神经性疼痛的患者所经历的。从病例1至14以及进一步从对68名患者的扩展病例研究看出,如下详述,显而易见的是,本发明的药物组合物提供了患者所经历的疼痛缓解令人惊讶地快速起效,即在30分钟内起效,疼痛缓解的持续时间延长,并且疼痛缓解的程度在NRS上通常

为4或更大。

[0150] 使用批准的称重秤精确地称量应用于本发明的药物组合物中的所有化合物。使用批准的圆柱形刻测量所需的水量。任选地, 首先将本发明的药物组合物的活性药物成分(例如, 苯妥英钠、苯妥英)通过30至50目的细筛网, 并且优选地通过40目的网筛过滤到研钵中。首先过滤具有聚集倾向的活性药物成分的益处在于, 例如将苯妥英或苯妥英钠精细且均匀地分布, 从而促进随后在所选制剂基质中的最佳溶解。根据制备本发明的药物组合物的方法, 将油性化合物加热至20°C至95°C的温度并混合, 例如在搅拌装置的不锈钢碗中混合在一起(A相): 例如液态石蜡、白凡士林。然后, 例如将同样首先加热至20°C至95°C的温度的鲸蜡硬脂醇聚醚和鲸蜡硬脂醇加入例如液态石蜡、白凡士林中。参见实施例部分, 了解本发明适用的油性化合物的实施例。加入根据本发明的乳膏基质的水性化合物(例如, 抗坏血酸、柠檬酸一水合物、氢氧化钠和脱水磷酸二氢钠), 同时与温度为20°C至95°C的水混合(B相)。任选地, 在该阶段, 根据本发明的方法将pH调节为4.0至6.5, 优选地为约4.5至6.2。在合并A相和B相并混合A相和B相之前, 使两个相的温度大致相同, 优选地温度相同。在合并和混合A相和B相之前所述相的温度为室温至约95°C, 优选地约20°C至约95°C, 更优选地该温度为约70°C。根据本发明的方法, 将B相缓慢倒入A相中并一边搅拌一边冷却, 直至温度例如降至约56°C, 优选地56°C。或者, 根据本发明的方法, 将B相缓慢倒入A相中并一边搅拌一边冷却, 直至温度例如降至约20°C, 优选地室温。因此, 提供了用于本发明的药物组合物中的供局部使用的可药用载体。然后, 例如, 将活性化合物苯妥英钠或苯妥英加入混合物(即, 供局部使用的可药用载体)中, 同时例如通过使用高剪切均化器根据本发明的方法搅拌5至20分钟, 优选地约10分钟。在将活性药物成分加入可药用载体期间, 温度优选地为约20°C或约室温。任选地, 在该阶段, 根据本发明的方法, 将pH调节为4.0至6.5, 优选地约4.5至6.2, 或者根据本发明的方法, 将pH调节为10.0至12.0, 优选地约11.0至11.5。然后将本发明的组合物例如包装在30克铝管中, 并根据本领域熟知的方法储存。

[0151] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 其中可药用载体的pH为10.0至12.0, 优选地约11.3。优选地, pH值为10.0至12.0、优选地约11.3并且包含例如苯妥英钠的本发明的乳膏由液态石蜡、白凡士林、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇、脱水磷酸二氢钠、1.5%抗坏血酸、氢氧化钠和纯净水构成。同样优选的是本发明的乳膏的pH为10.0至12.0, 优选地约11.3, 并且包含例如苯妥英钠, 并且由蜂蜡乳化西土马哥、癸基油酸酯、可结晶70%山梨醇、抗坏血酸和纯净水构成。优选地, 通过本发明的方法提供的本发明的乳膏包含乳膏的5重量%的苯妥英钠。

[0152] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 其中本发明的药物组合物所包含的可药用载体包含至少一种皮肤渗透促进剂。

[0153] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 其中至少一种皮肤渗透促进剂选自癸基油酸酯、聚乙二醇十六十八烷基醚、鲸蜡硬脂醇或其任何组合。

[0154] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法, 其中药物组合物包含0.5重量%至20重量%的止痛剂, 优选地3重量%至15重量%, 更优选地5重量%至10重量%。止痛剂优选地为苯妥英或苯妥英钠或者其组合。

[0155] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中药物组合物包含0.5重量%至40重量%的止痛剂,优选地3重量%至30重量%,更优选地5重量%至20重量%。止痛剂优选地为苯妥英或苯妥英钠或者其组合。

[0156] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中可药用载体的pH为4.0至6.5,优选地4.5至6.2,更优选地约5.5。优选地,pH为4.0至6.5(例如为4.5或例如为约6.2)并且包含例如苯妥英的本发明的乳膏由蜂蜡乳化西土马哥、癸基油酸酯、可结晶70%山梨醇、抗坏血酸和纯净水构成。同样优选的是本发明的乳膏的pH为4.0至6.5,例如为4.5或例如为约6.2,并且包含例如苯妥英钠,并且由蜂蜡乳化西土马哥、癸基油酸酯、可结晶70%山梨醇、抗坏血酸、柠檬酸一水合物和纯净水构成。优选地,通过本发明的方法提供的本发明的乳膏包含乳膏的5重量%的苯妥英或苯妥英钠。

[0157] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中药物组合物包含约5重量%或约10重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合。

[0158] 本发明的一个实施方案是制备根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物的方法,其中药物组合物包含约5重量%或约10重量%或约20重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合。

[0159] 本发明的第三方面涉及可通过本发明的方法获得的药物组合物。

[0160] 本发明的另一方面涉及可通过本发明的方法获得的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物。

[0161] 在一个实施方案中,可通过本发明的方法获得的药物组合物含有3重量%至15重量%的止痛剂,该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

[0162] 在一个实施方案中,可通过本发明的方法获得的药物组合物含有3重量%至40重量%的止痛剂,该止痛剂选自苯妥英或苯妥英的衍生物、前药、立体异构体和/或盐或它们的任何组合,优选地苯妥英或苯妥英钠或它们的组合。

[0163] 本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其含有苯妥英或苯妥英钠或者其组合,并且还包含液态石蜡、白凡士林、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇,或者包含蜂蜡乳化西土马哥(*cera cetomacrogolis emulsificans*)、癸基油酸酯、药用山梨糖醇,并且其中供局部使用的所述可接受载体为乳膏。

[0164] 本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其含有0.5重量%至20重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合。本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其含有3重量%至15重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合,优选地5重量%至10重量%,更优选地约5重量%或约10重量%。

[0165] 本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其含有0.5重量%至40重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合。本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其含有3重量%至35重量%的苯妥英或苯妥英钠或者其组合,优选地5重量%至20重量%,更优选地约5重量%或约10重量%或约20重量%。如前所述,除非另有说明,否则“重量%”在整个说明书和权利要求书中表示止痛剂的质量占本发明的药物组合物的重量的百分比。

[0166] 进行实验以评估在苯妥英乳膏的20重量%至30重量%的剂量范围内化合苯妥英乳膏的可行性。在Topitec自动机器容器中,将基础量的西土马哥乳膏与苯妥英混合,然后加入另外的西土马哥乳膏以产生三种不同浓度的苯妥英乳膏:苯妥英乳膏的22.5重量%、25重量%和30重量%的苯妥英。生产100克批料并在3轮1分钟内在500rpm下搅拌,随后在1000rpm下搅拌3分钟;在每轮混合之间暂停10分钟,以使乳膏冷却至室温,即约18℃。令人惊讶的是,本发明人发现在苯妥英乳膏的20重量%至30重量%的苯妥英剂量范围内进行这种“冷混合”形成了均一的乳膏,乳膏中没有任何可见颗粒、聚集体、晶体等(参见图2)。通过在人类皮肤上局部施用乳膏使得苯妥英可以迁移通过皮肤,涂抹性和感觉良好,因此乳膏适用于治疗患者。

[0167] 根据本发明,本发明的局部制剂以每天四次、优选地每天三次、更优选地每天两次、更优选地每天一次、最优选地每隔一天一次的剂量在皮肤(例如,人类皮肤)上施用。根据本发明,本发明的局部制剂施用至少一年或更长时间,优选地至少一个月,更优选地至少一周,最优选地至少一天,以实现连续减轻外周神经性疼痛、优选B组的外周神经性疼痛(包括低度至中度外周神经性炎症),或者最终完全缓解疼痛。通常,施用的局部制剂(即,含有本发明的苯妥英的供局部使用的乳膏)的量为每次施用0.1克至4克。因此,根据本发明,含有本发明的苯妥英的供局部使用的乳膏的单位剂量为约0.1克至4克。优选地,根据本发明,该单位剂量为0.5克至3.6克的本发明的乳膏。

[0168] 本发明的一个实施方案是根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中指示患者每天施用含有本发明的苯妥英的乳膏3次,最多4FTU,除非出现副作用。在出现副作用(使用含有本发明的苯妥英的乳膏的患者很少发生)的情况下,指示患者不要在受神经性疼痛影响的皮肤区域上施用任何乳膏,直到副作用消失。此后,根据本发明,当副作用消失时,指示患者施用本发明的一半剂量的苯妥英,以防止副作用的再次发生,并且指示患者不那么频繁地施用含有本发明的苯妥英的乳膏。当需要时,允许患者每天施用含有本发明的苯妥英的乳膏超过3次,优选地每天4次、5次、6次或7次,优选地每天最多8次,或者甚至更频繁(如果希望和适用)。根据本发明,如果施用本发明的药物组合物仍然未能控制外周神经性疼痛,即使患者每天服用8次剂量,也允许这些患者增加剂量,每次施用含有本发明的苯妥英的乳膏再多2至4FTU(因此,根据本发明,每次施用4至6FTU,每天施用八次,每次施用加起来等于约2克至约3.6克的本发明的药物组合物,并且在一天内每八次施用加起来等于约16克至约28.8克的本发明的药物组合物)。在本发明的上下文中,“受管理的”是指本发明的药物组合物所施用至的患者所经历的任何程度的疼痛缓解,使得疼痛对患者而言是可忍受的。

[0169] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过举例说明的方式详细描述了前述方法和组合物,但是按照本发明的这些方法和组合物的教导内容,对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,可对其进行某些改变和修改。本发明的范围不受实施例中公开的具体实施方案的限制,这些实施方案旨在说明本发明的几个方面,任何功能等同的实施方案都在本发明的范围内。实际上,除了本文所示和所述的那些修改之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见,并且旨在落入本发明的范围内。

[0170] 因此,本公开旨在涵盖本发明的各种实施方案和布置方式的任何和所有改编形式

或变型形式。在阅读以上描述后,上述布置方式的组合以及本文未具体描述的其他布置方式对于本领域技术人员来说将是显而易见的。因此,本发明意图是本公开不限于作为实施本发明所设想的最佳模式公开的具体布置方式,而是本发明包括落在本发明范围内的所有实施方案和布置方式。

[0171] 本发明的一个实施方案是根据本发明的药物组合物,其中止痛剂是苯妥英或苯妥英钠或其组合,并且/或者其中止痛剂是苯妥英衍生物、苯妥英前药、苯妥英立体异构体和/或其盐,选自磷苯妥英、羟基苯妥英、5-(3-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、5-苯基-5-(4-羟基苯基)乙内酰脲葡萄糖苷酸、罗匹妥英、盐酸罗匹妥英、5-(2-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、5-(3,4-二羟基-1,5-环己二烯-1-基)-5-苯基乙内酰脲、N-氨基二苯基乙内酰脲、5-(3,4-二羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲、PC-796、5-对甲基苯基-5-苯基乙内酰脲、1-乙酰基-3-乙酰氧基-5',5-二苯基乙内酰脲、3-羟甲基苯妥英N,N-二甲基甘氨酸酯、3-(羟甲基)苯妥英N,N-二甲基氨基乙基碳酸酯、5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-苯基乙内酰脲、3-戊酰基-5,5-二苯基乙内酰脲、3-(2-丙基戊酰基)-5,5-二苯基乙内酰脲、5,5-双(4-羟基苯基)乙内酰脲、3-(羟甲基)苯妥英、苯妥英二氢二醇、4-氨基苯妥英、N,N-二氯苯妥英、二苯基硫代乙内酰脲、二苯基乙内酰脲-3-苯基三羰基铬乙酸乙酯、5,5-二苯基乙内酰脲-3-戊酸盐-牛血清白蛋白、苯妥英-1-甲基烟酸盐、2-氰基胍基苯妥英、苯妥英-双-羟基异丁酸盐、N-乙酰基苯妥英、二苯基脲乙酸、N'-3-氧甲基葡萄糖苷酸苯妥英、二苯基乙内酰脲、5-(4'-氟苯基)-5-苯基乙内酰脲、阿珠莫林、5,5-双(4-三氟甲基苯基)乙内酰脲、5,5-双(4-甲基苯基)乙内酰脲、5,5-双(4-甲氧基苯基)乙内酰脲、5-(4-甲氧基苯基)-5-苯基乙内酰脲和5-(4-二甲基氨基苯基)-5-苯基乙内酰脲和其他5,5-二苯基咪唑烷衍生物或其组合。

[0172] 本发明的第四方面涉及一种根据本发明的用于治疗外周神经性疼痛的药物组合物,其中该药物组合物通过本发明的方法提供,或者其中该药物组合物是本发明的组合物。

[0173] 不受理论的束缚,在糖尿病性神经病变、CIAP、SFN和CIPN中,治疗神经性疼痛的靶点应该位于皮肤,尤其是表皮。仍然不受理论的束缚,这些用于治疗导致外周致敏机制的神经性疼痛的靶点可能基于三种不同参与者之间的相互作用:伤害感受器的神经末梢、角质细胞和免疫感受态细胞。所有这些因子都表达不同类别的钠通道(NaV1.3-1.5、1.7、1.8)。因此,由于苯妥英和苯妥英钠是开发用于根据本发明的神经性疼痛的局部治疗的本发明的复合乳膏中的广谱钠通道阻滞剂,所述钠通道阻断活性是基于用于治疗外周神经性疼痛的本发明药物组合物的效率和功效。

[0174] 本发明将通过以下非限制性实施例进一步说明。

[0175] 实施例

[0176] 在下文中描述的示例性患者病例1-14中,根据B组,所有患者均患有外周神经性疼痛。在这些病例中,证实了根据本发明的局部苯妥英乳膏对外周神经性疼痛患者的作用。在以下示例中,含有根据本发明的苯妥英的药物组合物含有5重量%或J0重量%、或15重量%或20重量%的苯妥英。

[0177] 属于A组和C组的患者在大多数情况下被发现对本发明的苯妥英乳膏无反应,其示例为以下A组患者中的案例1A和2A以及C组患者中的案例1C:

[0178] A组

[0179] 1A. 患有由血液中的毒性维生素B6水平(由过量服用导致)导致的神经病变的患者

对苯妥英乳膏无反应；

[0180] 2A. 患有酒精性神经病的患者对苯妥英乳膏无反应；

[0181] 并且

[0182] C组

[0183] 1C. 患有自身免疫性多发性神经病变的患者对苯妥英乳膏无反应。

[0184] 病例1. 糖尿病性神经性疼痛

[0185] 一名69岁男子，自2007年起，因2型糖尿病而出现双前脚外周神经性疼痛。在11分数值评定量表(NRS)中，他给自己的平均疼痛评分为9分。他的疼痛特点是烧灼、触电感、麻刺感、针刺感、轻抚时的异常性疼痛以及手牵手时的麻木感(麻木性疼痛)。尤其是他左脚的异常性疼痛在夜间困扰着他，他在NRS上以10分评分这种症状。每天两次普瑞巴林75毫克，没有任何效果。给患者施用配混的氯胺酮10重量%乳膏(Keppel Hesselink JM&Kopsky DJ, 2013)。结果是NRS上的异常性疼痛减少到3。疼痛减轻持续了6个小时，之后他醒来并不得不再次使用氯胺酮乳膏。在施用根据本发明的5重量%的苯妥英乳膏后，患者不再在夜间经历异常性疼痛(NRS为0)。施用后30分钟内疼痛减轻并持续至少12小时。

[0186] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在每只前脚处敷用0.5FTU，即总共约0.5克至0.6克的乳膏，因此含有约0.025克至0.03克的苯妥英钠。患者每天敷用本发明的乳膏2次。患者敷用本发明的乳膏持续3个月。预期患者在其寿命期间(即，在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0187] 病例2. 糖尿病性神经性疼痛

[0188] 一名61岁的男子，自2007年以来患有2型糖尿病和甲状腺机能减退症，每天用二甲双胍500毫克和Thyrax以及1000IE维生素D治疗三次，患者双脚疼痛，并且在NRS上评分为8。由于神经性疼痛，他的睡眠质量受到很大影响。神经性疼痛的特征是烧灼感、触电感、麻刺感和刺痛感。

[0189] 用根据本发明的5重量%的苯妥英乳膏开始治疗，这是自多年来首次在夜间没有疼痛。患者需要在24小时内涂抹乳膏3次以获得足够的镇痛效果，并且在施用后1小时开始有止痛效果。乳膏使疼痛减轻50%，平均NRS值达到4。疼痛持续数周变得稳定，他的生活质量得到了很大改善。

[0190] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在每只脚处敷用0.8FTU，即总共约0.8克至1.0克的乳膏，因此含有约0.04克至0.05克的苯妥英钠。患者每天3次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续4个月。预期患者在其寿命期间(即，在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0191] 病例3. CIAP引起的神经性疼痛

[0192] 一名71岁的男子自2000年以来一直遭受从双脚和腿到膝盖的CIAP疼痛。他将疼痛评分为NRS上的8。疼痛的特征是烧灼感、麻刺感、麻木感、触摸和针刺的感觉迟钝，以及轻抚时异常性疼痛。冷暖辨别力和足踝反射消失；两个跖趾第一关节都没有振动感。口服阿米替林、度洛西汀、普瑞巴林和曲马多会导致过多副作用，诸如镇静、焦虑、睡眠干扰和水肿，因而无法使用。在用根据本发明的5重量%苯妥英乳膏治疗后，患者在30分钟内疼痛减轻了约

50%。在使用5重量%苯妥英乳膏一个月后,他的全身性疼痛从NRS上的8降至5。尤其烧灼感减轻:从NRS上的8降至4。疼痛减轻效果在敷用后10分钟开始,总效果持续时间为3.5小时。

[0193] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在两只脚和腿处敷用3FTU,即约1.5克至1.8克的乳膏,因此含有约0.075克至0.09克的苯妥英钠。患者每天3至4次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续2.5个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0194] 病例4.兼具CIAP和CIPN

[0195] 一名71岁的男子自2008年以来一直患有CIAP,接受化疗(长春新碱)后病情恶化,化疗是为了治疗2010年诊断的非霍奇金淋巴瘤。在他的脚部和腿部疼痛的特征是麻刺感、针刺感、触电感、腿部的烧灼感和绞痛以及麻木性疼痛。他将疼痛评分为NRS上的8。在患者的治疗方案中测试以下配混乳膏:5重量%的巴氯芬、5重量%的阿米替林和0.2重量%可乐定的乳膏(Keppel Hesselink JM等人,2014);(Kopsky DJ&Hesselink JM,2012);(Kopsky DJ&Keppel Hesselink JM,2013);(Kopsky DJ等人,2012)。然而,尽管患者经历了足够的止痛,但这些乳膏中没有一种可以完全减轻疼痛。2013年,他被诊断患有前列腺癌,接受了局部放射治疗,并且还接受了抗睾酮化合物亮丙瑞林(Eligard)。他右脚的神经性疼痛复发,处方的止痛乳膏失去了大部分止痛效果。然而,敷用根据本发明的5重量%苯妥英乳膏在20分钟内减轻了麻刺感、针刺感和烧灼感疼痛,并且疼痛从NRS上的8降至3。患者还感觉到5重量%苯妥英乳膏的冷却效果,并且该效果的持续时间比用其他止痛乳膏观察到的持续时间更长,即持续至少5小时。患者睡眠质量显著提高。在使用根据本发明的5重量%苯妥英乳膏之前,他将测量关于其睡眠的疼痛干扰评分为在NRS上的6(0无干扰,10完全干扰)。在敷用根据本发明的5重量%苯妥英乳膏后,他评分为NRS上的0,这意味着他的睡眠不再受到干扰。

[0196] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在右脚处敷用0.8FTU,即约0.4克至0.5克的乳膏,因此含有约0.02克至0.025克的苯妥英钠。患者每天3次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续2个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0197] 病例5.CIAP

[0198] 一名74岁的女子自2006年以来双脚患有CIAP疼痛。她将疼痛特征表述为烧灼感以及同一区域中的麻木感,并将疼痛评分为NRS上的6。走路后疼痛加剧。普瑞巴林有太多副作用。用10重量%的阿米替林、5重量%的巴氯芬和3重量%的利多卡因与0.4重量%硝酸异山梨酯的乳膏组合来治疗患者,没有给予足够的疼痛减轻(NRS上为6至5)。根据本发明的5重量%苯妥英乳膏将烧灼感疼痛从NRS上的6降至1。敷用乳膏后10分钟内,疼痛显著减轻,并且效果持续时间为5小时。患者每天3次敷用该乳膏。由于疼痛减轻,她的情绪大大改善,她又计划去度假了。

[0199] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在两只脚处敷用1.4FTU,即约0.7克至0.8克的乳膏,因此含有约0.035克至0.04克的苯妥英钠。

患者每天3次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续4个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0200] 病例6.三叉神经痛

[0201] 一名86岁的女子多年来患有严重的三叉神经痛,伴有烧灼感和麻刺感。伽玛刀干预、加巴喷丁、5%利多卡因贴剂和度洛西汀均没有任何效果。氯硝西泮每天3次,每次0.5mg,这让生活变得可以接受,但是她将眼睛周围的疼痛仍评分为NRS上的9。10%氯胺酮乳膏确实减轻了疼痛的一些尖锐特征,但其效果几乎不明显。然而,在敷用根据本发明的10重量%苯妥英乳膏10分钟后,疼痛从NRS上的9降至5。她不得不经常敷用乳膏,因为止痛效果仅持续一到几个小时。敷用乳膏后,烧灼感和麻刺感从9-10降至6-7。口腔周围僵硬的主观感觉从10降至8。她继续使用这种乳膏超过一年。

[0202] 在局部乳膏中含有10重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.6重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在疼痛部位上敷用0.2FTU,即约0.1克至0.2克的乳膏,因此含有约0.01克至0.02克的苯妥英钠。患者每天5至8次敷用本发明的乳膏。患者在超过一年的时间内敷用本发明的乳膏。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0203] 病例7.疱疹后神经痛

[0204] 一名83岁的男子,患有2年的胸部疱疹后神经痛,将其疼痛评分为NRS上的7至8,同时每天使用普瑞巴林600mg。利多卡因乳膏、8重量%辣椒素硬膏剂和阿米替林对他的疼痛没有效果。与根据本发明的10%重量苯妥英的乳膏相比,用10%重量氯胺酮的乳膏进行单盲治疗证明了苯妥英乳膏的优越性。50%的疼痛减轻在敷用后20分钟内出现,持续约4-6小时。

[0205] 在局部乳膏中含有10重量%苯妥英钠的本发明的药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.6重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在受损伤的皮肤部位总共敷用0.5FTU,即约0.25克至0.3克的乳膏,因此含有约0.025克至0.03克的苯妥英钠。患者每天3次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续4个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0206] 病例8.CIPN

[0207] 2014年7月,一名患有急性白血病的48岁男子接受了米托蒽醌和依托泊苷治疗。化疗导致手足综合征(发红和水肿)和足部神经性疼痛。他将他的疼痛描述为烧灼感、麻刺感、针刺感,并于2015年11月将疼痛评分为NRS上的8.5。体检显示针刺、触摸和异常性疼痛的感觉迟钝。疼痛被诊断为化疗引起的神经性疼痛。10%阿米替林乳膏能显著减轻疼痛,NRS上的评分从8.5下降到0。10%阿米替林乳膏的唯一小问题是神经性疼痛在1至1.5小时后复发。2016年10月,他将自己的神经性疼痛评分为NRS上的6,并额外接受5%苯妥英乳膏,这也导致神经性疼痛完全消失,但时间更长:3.5小时,敷用后起效时间为15分钟。

[0208] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英的本发明药物组合物还包含皮肤渗透促进剂癸基油酸酯(占乳膏的19重量%)。该药物组合物的pH为4.5。患者在每只脚上敷用0.8FTU,即总共约0.8克至1.0克的乳膏,因此含有约0.04克至0.05克的苯妥英。患者每天3次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续1个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0209] 病例9.CIPN

[0210] 2016年5月,一名54岁的女子因免疫球蛋白轻链(AL)淀粉样变性而接受化疗(硼替佐米)治疗。由于双手神经性疼痛,注射5次后不得不停止治疗。手部神经性疼痛减轻,但患者在2016年5月出现双脚神经性疼痛。她将她的疼痛描述为烧灼感、冷痛、麻刺感、针刺感。患者每天接受加巴喷丁2000mg、羟考酮20mg至30mg以减轻疼痛,但2016年8月的NRS评分仍为8。其他药物诸如阿米替林和曲马多不具有任何止痛效果。由于疼痛,患者睡眠有困难。

[0211] 体检显示针刺、触摸和异常性疼痛的感觉迟钝。从她的脚一直到脚踝,冷暖的感觉都被破坏。从脚一直到膝盖,她感觉不到振动。她的足踝反射消失了。

[0212] 止痛膏的试验应用表明,5%巴氯芬乳膏比另外两种复合止痛膏(0.2%可乐定乳膏和3%利多卡因与0.4%硝酸异山梨酯混合的乳膏)具有更显著的疼痛减轻效果。疼痛可减轻到NRS上的3,但异常性疼痛仍存在。在敷用10%氯胺酮乳膏后,异常性疼痛消失。

[0213] 2016年9月,患者接受了本发明的5%苯妥英乳膏(用苯妥英钠制备)并且被要求比较这种新乳膏与5%巴氯芬乳膏的疼痛减轻。在敷用两种乳膏之前,她将其疼痛评分为NRS上的7。5%巴氯芬乳膏的起效时间为20分钟,5%苯妥英乳膏的起效时间为30分钟。患者对其疼痛减轻评分,对于5%巴氯芬乳膏为NRS上的7降至3,而对于5%苯妥英乳膏则从NRS上的7降至惊人的低值,即0。5%苯妥英乳膏的效果的持续时间为4小时。三周后,她接受了5%苯妥英乳膏(用苯妥英制备),其结果与通过敷用5%苯妥英钠乳膏获得的临床有益效果相当。这种效果导致开出的羟考酮从每天20mg减少到10mg,加巴喷丁从每天2000mg减少到1600mg。

[0214] 2016年10月,她接受了本发明的10%苯妥英乳膏,以测试较高浓度的苯妥英是否产生更显著的效果。在敷用10%苯妥英乳膏后,止痛的起效时间缩短了,令人惊讶的是,她竟然快到在10到15分钟内便经历了从NRS上的7到0的疼痛减轻。此外,效果的持续时间令人惊讶地从敷用本发明的5%苯妥英乳膏后的4小时增加到敷用本发明的10%苯妥英乳膏后的6小时。

[0215] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英钠的本发明的第一药物组合物还包含皮肤渗透促进剂十八十六醇(占乳膏的6.9重量%)。该药物组合物的pH为11.3。患者在每次施用期间在每只前脚处敷用0.5FTU,即总共约0.5克至0.6克的乳膏,因此含有约0.025克至0.03克的苯妥英钠。患者每天敷用本发明的乳膏3次,持续1个月。

[0216] 在局部乳膏中含有5重量%苯妥英的本发明的第二药物组合物还包含皮肤渗透促进剂癸基油酸酯(占乳膏的19重量%)。该药物组合物的pH为4.5。患者在每只脚上敷用0.5FTU,即总共约0.5克至0.6克的乳膏,因此含有约0.025克至0.03克的苯妥英。患者每天敷用本发明的乳膏3次,持续1个月。

[0217] 在局部乳膏中含有10重量%苯妥英的本发明的第三敷用药物组合物还包含皮肤渗透促进剂癸基油酸酯(占乳膏的18重量%)。该药物组合物的pH为3.9。患者在每只脚上敷用0.5FTU,即总共约0.5克至0.6克的乳膏,因此含有约0.5克至0.6克的苯妥英。患者每天敷用本发明的乳膏2次,持续1个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的10%苯妥英乳膏。

[0218] 病例10.压迫性神经病变

[0219] 自1976年以来,一名71岁的女子因外周压迫性神经病变(指掌侧固有神经

(n.digitalis proprius))而遭受右前脚疼痛。尽管在睡前使用去甲替林30mg,但她将其疼痛评分为NRS上的9.5。疼痛的特征是烧灼感、冷痛和同一区域中的麻木感。

[0220] 体检显示触摸和针刺的感觉迟钝。回波描记检查显示,来自跖骨关节下脂肪室的脂肪在站立位置的第三网状空间内突出,从而对指掌侧固有神经造成压迫。回波描记显示指掌侧固有神经有轻微增厚(3.4mm)。

[0221] 治疗阶段:在施用10%苯妥英乳膏后,据报道止痛效果的起效时间为10分钟,并且疼痛从NRS上的9.5降至6.5,止痛效果的持续时间为3小时。她说,她的疼痛减轻了35%。

[0222] 然后,病人接受了含有20%苯妥英乳膏的试管。敷用该乳膏后,疼痛从NRS上的9.5降至4.5。患者报告说,她的疼痛减轻了55%。疼痛缓解的持续时间为4.5小时。她每天敷用20%乳膏3次,并且没有副作用。

[0223] 该患者告诉发明人,敷用20%苯妥英乳膏后的止痛效果持续时间为6小时,而不是施用10%苯妥英乳膏后的3.5小时。患者继续每天4次敷用20%苯妥英乳膏,覆盖24小时,无副作用。

[0224] 在局部乳膏中含有20重量%苯妥英钠的本发明药物组合物还包含皮肤渗透促进剂癸基油酸酯(占乳膏的20重量%)。该药物组合物的pH为5.0。患者在每次施用期间在其右前脚处敷用1FTU,即总共约0.5克至0.6克的乳膏,含有约0.1克至0.12克的苯妥英。患者每天4次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续2个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0225] 病例11.糖尿病性神经性疼痛

[0226] 自2012年以来,一名60岁的女子因II型糖尿病而两只前脚均遭受神经性疼痛。她将其疼痛评分为NRS上的10,她用以下特征描述了疼痛:烧灼感、触电感、麻刺感、针刺感、瘙痒和同一区域的麻木感。

[0227] 体检显示,触摸和针刺的感觉迟钝,轻抚异常性疼痛,两只前脚对冷暖的辨别力被破坏,足踝反射消失。

[0228] 在关于神经性疼痛的DN-4筛查问卷中,她得分为10中的9。

[0229] 之前的止痛剂度洛西汀由于没有效果和副作用而停止使用,她增加了30公斤。目前的其他药物是每天一次的二甲双胍850mg。

[0230] 在一天内,进行单盲反应试验,比较两种活性乳膏:在左脚上敷用5%巴氯芬乳膏并且在右脚上敷用5%苯妥英乳膏。患者右脚疼痛减轻(5%苯妥英),但在敷用5%巴氯芬乳膏后左脚没有疼痛减轻的效果。因此,5%苯妥英乳膏被开处方用于后续的进一步使用,它将疼痛从NRS上的10降至6,起效时间为15分钟,止痛效果持续4小时。患者每天敷用5%苯妥英乳膏3至4次,没有副作用。

[0231] 自上述第一次单盲反应试验起大约9个月后,患者开始接受10%苯妥英乳膏。大约六个星期后,患者报告说她感觉很好。疼痛强度从NRS上的10降至2,持续时间为6小时,并且患者现在每天敷用该乳膏3次。起效时间仍为15分钟。因此,该病例显示出有利于10%苯妥英乳膏的明显剂量反应效果,无论是在疼痛减轻的水平上,还是与镇痛的持续时间有关。

[0232] 病例12.单病例随机对照研究SFN

[0233] 以下病例在临床单盲单病例随机对照研究的背景下进行报告。

[0234] 一名77岁的女子自2012年以来经神经科医生诊断一直患有SFN。她只在夜间双脚

出现烧灼感疼痛,并将疼痛评分为NRS上的6。在同一区域中也存在麻木感。体检显示膝盖处振动感觉减弱,脚踝和跖骨关节处振动感觉缺失;足踝反射消失,膝盖反射减弱;在膝盖以下达10cm处没有暖/冷辨别力;在膝盖以下达20cm处存在针刺和触摸的感觉迟钝。由于副作用太多,患者停止使用普瑞巴林。

[0235] 随后,她开始在睡觉前敷用10%苯妥英乳膏。她报告说,使用10%苯妥英乳膏通常会导致疼痛减轻50%,在敷用10分钟内从NRS上的6降至3,持续时间约为3.5小时。由于效果持续时间短,她需要在夜间再次敷用10%苯妥英乳膏。

[0236] 为了获得更一致的图像,她从第0天开始参加单病例随机对照单盲研究。当时的烧灼感疼痛只在夜间存在。该单盲研究比较了四种不同剂量的苯妥英:5%、10%、15%、20%和安慰剂的乳膏,分别在编号为4、1、2、5和3的试管中提供。患者被要求对NRS疼痛和睡眠疼痛干扰进行评分(0无干扰,10完全干扰),这是“简明疼痛量表”的一个子量表。指示患者在睡觉前但尚未产生疼痛时敷用试管中的乳膏。她每连续三天敷用同一个试管中的乳膏,从编号1开始,并以编号5结束。该研究的总持续时间为15天。她接受了逃生疗法,一管含有10%苯妥英乳膏的试管,她已经知道其效果。测试苯妥英乳膏和安慰剂乳膏的顺序如下:10%苯妥英、15%苯妥英、安慰剂、5%苯妥英和20%苯妥英。

[0237] 表1

[0238]

乳膏	疼痛 NRS (凌晨 3 点)	NRS 上的睡眠疼痛干扰	在凌晨 3 点的额外敷用
敷用前	5	5	

[0239]

安慰剂	5	5	是
5%	4	4	是
10%	5	5	是
15%	5	5	是
20%	3.5	1.5	否

[0240] 没有敷用10%苯妥英乳膏的第一个晚上,她将其疼痛评分为NRS上的5,且疼痛干扰了睡眠。在连续的所有晚上,她在23:30左右敷用乳膏。凌晨3点,她总是从疼痛中醒来并且/或者需要去厕所。然后,她观察疼痛强度和疼痛对睡眠的干扰,并将她的发现写下来。敷用安慰剂、5%、10%和15%苯妥英乳膏后,患者需要在凌晨3点敷用逃生用的10%苯妥英乳膏(参见表1)。

[0241] 敷用20%苯妥英乳膏后,患者在凌晨3点将其疼痛评分为NRS上的3.5,而疼痛对睡眠的干扰明显降至NRS上的1.5。在敷用20%苯妥英乳膏后,她不需要在凌晨3点敷用逃生用的10%苯妥英乳膏。她指出,敷用20%苯妥英乳膏后的止痛持续时间为约7小时。

[0242] 因此,单盲单病例随机对照研究显示,敷用20%苯妥英乳膏得到最长的止痛持续时间(7小时)和对睡眠的干扰最小。

[0243] 在随后的新开放试验中,患者接受了10%、15%和20%苯妥英乳膏的试管,以观察在一条腿上敷用10%苯妥英乳膏和在另一条腿上敷用15%或20%苯妥英乳膏的效果。患者比较不同乳膏的效果,知道她使用了什么。她在第77天报告说,10%和15%苯妥英乳膏的效

果没有明显差异。

[0244] 此后,她比较了10%和20%苯妥英乳膏,两种分别敷用在不同的脚上。然后,她报告说,20%苯妥英乳膏有明显较优的差异。随后,她选择在接下来的几天里敷用20%苯妥英乳膏,显然不需要再使用逃生用乳膏了。在敷用所有乳膏后,她未报告任何副作用。

[0245] 在局部乳膏中含有20重量%苯妥英钠的本发明药物组合物还包含皮肤渗透促进剂癸基油酸酯(占乳膏的20重量%)。该药物组合物的pH为5.0。患者在每次施用期间在每只前脚处敷用0.5FTU,即总共约0.5克至0.6克的乳膏,因此含有约0.1克至0.12克的苯妥英。患者每天1次敷用本发明的乳膏。患者敷用本发明的乳膏持续2个月。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的乳膏。

[0246] 实施例:本发明的不含皮肤渗透促进剂的药物组合物

[0247] 证明了本发明的两种药物组合物治疗外周神经性疼痛的功效和效率,其中所述两种组合物不包含任何皮肤渗透促进剂。两种制剂的配混和临床效果:在凡士林中占本发明药物组合物的10%重量的苯妥英,以及在卡波姆凝胶中占本发明药物组合物的10%重量的苯妥英。

[0248] 要配混100克含10%苯妥英的凡士林制剂(表14):向30g凡士林中加入10g苯妥英粉末并混合。将混合物加热至凡士林的熔点(约50℃)以方便混合。混合,直到没有颗粒存在。第一轮混合后,均一的糊状物中苯妥英的浓度为组合物重量的40%。随后,再加入70g凡士林,加热至熔点并再次混合,直至得到均一的物质。将物质一边搅拌一边冷却。结果为均一的白色制剂,具有良好的可涂抹性并且产生了预期的临床效果,如下文针对病例13所述。

[0249] 为了配混10%苯妥英凝胶(表15),发明人应用以下方案制备不含皮肤渗透促进剂的本发明药物组合物:在一个广口瓶中混合卡波姆974P、依地酸二钠和氨丁三醇(混合粉末)。在另一个广口瓶中混合纯净水和丙二醇。将混合粉末分散在液态纯净水/丙二醇混合物中。允许15分钟的溶胀时间。添加苯妥英粉末。混合所有成分。

[0250] 病例13.CIAP

[0251] 一名73岁的男子患有CIAP,抱怨小腿尤其是足部有烧灼感疼痛。特征为烧灼感和针刺感的平均疼痛评分为NRS上的7至8。坐卧时疼痛加剧。

[0252] 在咨询中,他感到足部有烧灼感,将其疼痛评分为NRS上的3。进行单盲安慰剂反应试验。在右脚上敷用安慰剂乳膏(1FTU)并且在左脚上敷用如上文所述的含10%苯妥英的凡士林(1FTU)(表14)。医生给出的信息是:“一种局部制剂可帮助减轻痛苦而不知道它到底是如何起作用。另一种我想为你提供的测试另一只脚的局部制剂,工作机制更清晰。30分钟后,我将回来评估两种局部制剂的效果。”

[0253] 2分钟后,注意到含10%苯妥英的凡士林的止痛效果。他将左脚上的疼痛评分为NRS上的0.5,并将右脚(安慰剂)上的疼痛评分为NRS上的2.5。显然,与安慰剂相比,含10%苯妥英的凡士林的疼痛减轻更明显,为NRS上的2.5,而安慰剂只导致疼痛减轻NRS上的0.5。随后,在先前的反应试验中,将根据表6中所列组成的10%苯妥英乳膏敷用在右脚上(此前曾敷用安慰剂)。在2分钟内,疼痛减轻起效很明显,当医生在20分钟后返回时,患者报告疼痛减轻为NRS上的2.5。显然,含10%苯妥英的凡士林和含渗透促进剂的10%苯妥英乳膏在起效方面效果相当并具有相同的止痛效果。两种组合物的止痛效果的持续时间也相当:5至6小时。

[0254] 凡士林中包含10重量%苯妥英的本发明药物组合物不含任何皮肤渗透促进剂。患者在每次施用期间在两只脚处敷用2FTU,即约1克至1.2克的局部止痛剂,因此含有约0.1克至0.12克的苯妥英。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的止痛制剂,其中指导其每天敷用局部止痛剂至多4次。

[0255] 这些结果表明,在减少外周神经性疼痛方面,本发明药物组合物中任何皮肤渗透促进剂的存在不是所述药物在减轻外周神经性疼痛方面对患者产生有益效果的要求。

[0256] 病例14.CIPN

[0257] 一名72岁的男子自2017年6月起患有CIPN,由于奥沙利铂治疗结肠癌,两脚有神经性疼痛。他在NRS上的疼痛评分为8,疼痛的特征是:触电感、针刺感、麻刺感和同一区域的麻木感。身体检查发现双膝以下无振动感、双膝及踝部无反射、双足针刺及异常性疼痛感觉迟钝。另外,冷温的辨别力也被破坏。

[0258] 进行单盲安慰剂反应试验。左脚施用安慰剂乳膏(1FTU),右脚施用苯妥英10%凝胶(1FTU)。苯妥英10%凝胶为如上所述的凝胶(表15)。医生给出的指示是:“一种局部制剂可帮助减轻痛苦而不知道它到底是如何起作用。”另一种我想为你提供测试另一只脚的局部制剂,工作机制更清晰。30分钟后,我将回来评估两种局部制剂的效果。”

[0259] 15分钟后,注意到苯妥英10%凝胶的镇痛作用。施用苯妥英10%凝胶的区域中的疼痛NRS值从8降低至5.5,而施用安慰剂乳膏的区域的疼痛NRS值从8降低至7。因此,苯妥英10%凝胶明显导致神经性疼痛的疼痛减轻。

[0260] 这些结果表明,在减少外周神经性疼痛方面,本发明药物组合物中任何皮肤渗透促进剂的存在不是所述药物在减轻外周神经性疼痛方面对患者产生有益效果的要求。

[0261] 在局部凝胶中含有10%重量苯妥英的本发明药物组合物在每次施用期间由患者在双脚处施用2FTU,即约1克至1.2克凝胶,因此含有约0.1克至0.12克苯妥英。预期患者在其寿命期间(即,在其余生中)继续使用本发明的凝胶,其中指导其每天施用局部止痛药至多6次。

[0262] 案例15 20%和30%苯妥英乳膏在糖尿病性神经性疼痛中的功效

[0263] 一名58岁女性患有1型糖尿病,每天使用胰岛素、左旋甲状腺素、格列美脲、二甲双胍、依那普利、罗苏伐他汀和帕罗西汀60毫克和加巴喷丁1200毫克作为止痛药。先前,她对各种局部乳膏(诸如阿米替林10%、氯胺酮10%和加巴喷丁10%乳膏)的反应相对较好,但几年后镇痛反应有所减弱。当她再次进入诊所时,她接受了氯胺酮10%乳膏的治疗,因为她患有严重的异常性疼痛,而氯胺酮10%乳膏似乎可以减轻这种症状。然而,疼痛慢慢恢复到NRS评分的7到8分的基线水平,她问是否有一种新的止痛膏可以帮助她。

[0264] 患者在这种情况下分别在右脚、左脚接受等量(例如,指尖单元:0.5克)的安慰剂乳膏和本发明的苯妥英10%乳膏,以及随后再在右脚(交叉前施用安慰剂治疗的脚)上施用本发明的苯妥英30%乳膏。

[0265] 在施用乳膏之前给出的指示是:“我想让你测试两种乳膏在疼痛部位的效果,虽然不知道一种乳膏到底是如何起作用,但我相信可以帮助你减轻痛苦。另一种乳膏的作用机理更清楚,不过也会有副作用。在最多30分钟后,您将告诉我们NRS的疼痛评分是否存在差异,根据您的评估,我们将知道最适合您的处方。”

[0266] 在施用两种乳膏后,患者在10分钟内表示,在使用安慰剂乳膏的区域,NRS的差异

仅为1.5,而她无法准确描述这种差异。脚觉得暖和了些,因此不那么痛了。患者在施用本发明的苯妥英10%乳膏的部位没有任何疼痛减轻,因此她是无反应者。

[0267] 随后,建立了对‘安慰剂’足部施用本发明的苯妥英30%乳膏的交叉处理,并且在5分钟内患者报告NRS上疼痛从6.5到3.5的初始降低,最终导致1到1.5的降低。随后,患者从施用本发明的苯妥英30%乳膏转为施用本发明的苯妥英20%乳膏用于进一步治疗。2周后,她告知医生,施用本发明的苯妥英20%乳膏后疼痛因此降低至1至1.5。因此得出结论,对于这种情况,当考虑患者的疼痛缓解程度时,本发明的苯妥英20%乳膏与本发明的苯妥英30%乳膏一样有效。

[0268] 根据本发明的示例性组合物

[0269]	表 2 苯妥英钠 5 重量%的乳膏 (100 克)	
	苯妥英钠	5g
	液态石蜡	5.7g
	白凡士林	14.3g
	鲸蜡硬脂醇聚醚-20	1.7g
	十八十六醇	6.9g
	脱水磷酸二氢钠	0.3g
	1.5%抗坏血酸	0.15g
	氢氧化钠	0.05g
	纯净水	65.9g: 添加至 100 克
pH 为 11.3		

[0270]	表 3 苯妥英钠 10 重量%的乳膏 (100 克)	
	苯妥英钠	10g
	液态石蜡	5.4g
	白凡士林	13.5g
	鲸蜡硬脂醇聚醚-20	1.6g
	十八十六醇	6.6g
	脱水磷酸二氢钠	0.3g
	1.5%抗坏血酸	0.15g
	氢氧化钠	0.05g
	纯净水	62.4g: 添加至 100 克
pH 为 11.3		

[0271]

表 4 苯妥英钠 5 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英钠	5g
蜂蜡乳化西土马哥	14,2g
癸基油酸酯	19g
可结晶 70%山梨醇	3.8g
抗坏血酸	0.18g
纯净水	57.82g/添加至 100g
pH 为 11.3	

[0272]

表 5 苯妥英 5 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英	5g
蜂蜡乳化西土马哥	14.2g
癸基油酸酯	19g
可结晶 70%山梨醇	3.8g
抗坏血酸	0.18g
纯净水	57.82g/添加至 100g
pH 为 4.5	

[0273]

[0274]

表 6 苯妥英 10 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英	10g
蜂蜡乳化西土马哥	13.5g
癸基油酸酯	18g
可结晶 70%山梨醇	3.6g
抗坏血酸	0.17g
纯净水	55.73g/添加至 100g
pH 为 3.9	

[0275]

表 7 苯妥英钠 5 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英钠	5g
蜂蜡乳化西土马哥	14.3g
癸基油酸酯	19g
可结晶 70%山梨醇	3.8g
抗坏血酸	0.2g
一水合柠檬酸	0.128
纯净水	57.572g/添加至 100g
pH 为 6.2	

[0276]

表 8 苯妥英 20 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英	20g
蜂蜡乳化西土马哥	12g
癸基油酸酯	16g
可结晶 70%山梨醇	3.2g
抗坏血酸	0.2g
纯净水	48.6g/添加至 100g
pH 为 5.0	

[0277]

表 9 苯妥英 30 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英	30g
十六十八醇	8.4g
鲸蜡硬脂醇聚醚-20	2.1g
癸基油酸酯	14g
可结晶 70%山梨醇	2.8g
抗坏血酸	0.2g
纯净水	42.5g/添加至 100g
pH 为 5.16	

[0278]

表 10 苯妥英 10 重量%的乳膏 (100 克)	
苯妥英	10g
十六十八醇	8.4g
鲸蜡硬脂醇聚醚-20	2.1g
癸基油酸酯	14g
可结晶 70%山梨醇	2.8g
抗坏血酸	0.2g
SLM 2026 包含: 纯净水、辛酸/癸酸甘油三酯、氢化磷脂酰胆碱、戊二醇、甘油、乳木果油(<i>Butyrospermum Parkii</i> Butter)、角鲨烷、神经酰胺 NP	20g
纯净水	42.5g/添加至 100g
pH 为 5.35	

[0279] 不希望受理论束缚,根据本发明,表2-10中具有亲脂性并因此促进亲脂性苯妥英在表皮各个部分中的渗透的本发明的上述乳膏的三种化合物为:蜂蜡乳化西土马哥、液态石蜡、白凡士林。

[0280] 实施例:苯妥英乳膏和苯妥英钠乳膏用于治疗患有神经性疼痛的68名患者

[0281] 神经性疼痛是致残的,且通常难以治疗。神经性疼痛治疗指南仅提供有限数量的治疗方法,而治疗大多数干预措施所需的数量令人失望(在6到10之间),许多患者即使在使用了目前可用的各种止痛药后仍然感到疼痛。在目前接受治疗的患者中,超过一半的人在一年内停止使用神经性疼痛药物,很可能是由于副作用和/或令人失望的临床结果。迄今为止,仅有利多卡因5%硬膏剂和辣椒素8%硬膏剂用于神经性疼痛的治疗。然而,辣椒素8%

硬膏剂必须每三个月在外部门诊使用,而利多卡因5%硬膏剂处理起来比较麻烦,特别是在老年患者的脚上使用时。

[0282] 在3年期间,本发明人定期收集了关于患有神经性疼痛并且用本发明的药物组合物治疗的患者的详细临床信息。下文呈现了与该治疗组相关的临床数据,该治疗组由68例患者组成,这些患者用包含按乳膏的总重量计5%苯妥英(‘苯妥英5%’,‘苯妥英钠5%’)的乳膏和/或包含按乳膏总重量计10%苯妥英(‘苯妥英10%’,‘苯妥英钠10%’)的乳膏处理。

[0283] 材料和方法

[0284] 收集使用上述苯妥英5%或苯妥英10%乳膏的68例患者44个月的数据。疼痛强度采用11分数值评定量表(NRS)测量。社会人口学数据、诊断和疼痛特征使用描述性统计。神经性疼痛筛查工具(DN-4: Douleur Neuropathique, 4个问题)用于确定疼痛特征。使用Wilcoxon符号秩检验执行基于每个协议的测试前/后测试比较。计算在NRS测试中达到缓解疼痛最低疗效标准(MEC)的30%(中度获益: MEC30)和50%(显著获益: MEC50)基线的患者人数。使用独立t检验分析2个不同组(苯妥英10%和苯妥英5%使用者)之间的差异。采用SPSS 22((SPSS Inc., Chicago, IL, USA))进行统计分析。为了早期识别反应者,本发明人开发了一种单盲反应测试。这个单盲反应测试很简单,只需要一分钟来进行。首先,记录2个区域(例如双脚)的NRS基线疼痛。为了避免污染,患者将用不同的手在该2个不同的区域施用等量的安慰剂乳膏和活性乳膏。当患者在30分钟内达到活性乳膏和安慰剂乳膏的NRS降低幅度相差2个分值的最小疼痛减轻时,他们被确定为苯妥英10%乳膏的反应者。收集血浆用于测定16名患者的亚组中的苯妥英水平。在施用乳膏后1至3小时内在T_{max}周围采集血液。

[0285] 结果

[0286] 从2014年1月至2017年10月,用5%苯妥英钠和10%苯妥英钠或者5%苯妥英和10%苯妥英乳膏治疗患者。总共治疗了63名患者,详细记录了治疗和治疗结果。大多数患者被神经科医生诊断为由于外周神经病变而患有慢性疼痛。32名患者为男性(50.8%),31名(49.2%)为女性。患者年龄在43岁至89岁之间,平均年龄为68.0岁(标准偏差:10.5)。表11汇总了用5%苯妥英或10%苯妥英乳膏治疗的那些患者的诊断。7名患者使用了5%苯妥英(钠)乳膏,而56名患者使用了10%苯妥英(钠)乳膏。

[0287] 在大多数患者中进行了开放或单盲反应试验。迄今为止,该组群中描述的患者接受几周至34个月的治疗,几乎所有患者都没有任何副作用。

[0288] 表12中给出了患者正在经历的如由DN-4所定义的某些神经性疼痛特征。44名(70%)患者经历了3种或更多种神经性疼痛特征。

[0289] 表13汇总了与敷用苯妥英乳膏相关的各种参数。

[0290]

表 11.神经性疼痛患者的诊断		
诊断	5%苯妥英 N (%)	10%苯妥英 N (%)
患者总数	7 (100)	56 (100)
II 型糖尿病多发性神经病变	2 (28.6)	8 (14.3)
慢性特发性轴突多发性神经病变	4 (57.1)	11 (19.6)
外周神经病变 e.c.i.	1 (14.3)	9 (16.1)
小纤维神经病变		8 (14.3)
化疗诱导的多发性神经病变		6 (10.7)
疱疹后神经痛		6 (10.7)
因莱姆病引起的外周神经病变		1 (1.8)
三叉神经痛		1 (1.8)
感觉异常性股痛		1 (1.8)
中毒后轴突多发性神经病变		1 (1.8)
创伤性神经病变		1 (1.8)
神经根病变		1 (1.8)
压迫性神经病变		1 (1.8)
神经丛病变		1 (1.8)

[0291]

表 12.神经性疼痛的疼痛特征		
疼痛特征	5%苯妥英 N (%)	10%苯妥英 N (%)
烧灼感	7 (100)	47 (83.9)
冷痛	1 (14.3)	12 (21.4)
触电感	2 (28.6)	15 (26.8)
麻刺感	6 (85.7)	35 (62.5)
针刺感	5 (71.4)	39 (69.6)
瘙痒	1 (14.3)	9 (16.1)
异常性疼痛	2 (28.6)	21 (37.5)
绞痛	0 (0)	5 (8.9)

[0292]

表 13. 苯妥英乳膏的使用和效果特征		
使用特征和效果	5%苯妥英平均值(标准偏差), [范围]	10%苯妥英平均值(标准偏差), [范围]
每天敷用的次数	2.5 (0.9) [1.0-3.5]	2.3 (1.3) [0.1-7.0]
每次敷用的克数	0.8 (0.3) [0.6-1.2]	0.9 (0.9) [0.2-6.7]
每天敷用的克数	1.8 (0.6) [0.9-2.4]	1.8 (1.4) [0.1-6.7]
起效时间 (分钟数)	18.0 (19.3) [3-60]	15.7 (14.3) [2-60]
效果的持续时间 (小时数)	5.4 (2.2) [3.5-10]	8.7 (10.0) [1-70]
使用的持续时间 (月数)	3.3 (2.7) [1-9]	3.0 (4.9) [1-36]
	N (%)	N (%)
NRS 上 30%的疼痛减轻	7 (100)	51 (91.1)
NRS 上 50%的疼痛	5 (71.4)	40 (71.4)

[0293] 对于5%苯妥英乳膏和10%苯妥英乳膏,敷用后的平均起效时间(起效至可察觉的疼痛缓解)均约为15分钟。对于5%苯妥英乳膏,平均止痛持续时间约为5小时,而用10%苯妥英乳膏治疗的患者报告的平均有效止痛持续时间约为9小时。使用独立t检验,两组之间3.3小时的差异不显著($t(59) = 0.9, p = 0.4$)。

[0294] 只有2名患者报告了局部副作用:短暂的烧灼感加重,而在一名患者中,施用10%苯妥英乳膏后出现红色丘疹,但在敷用5%苯妥英乳膏之后的情况下不会出现。这些副作用是短暂的,并且在停止治疗后消失。

[0295] 在16名患者中敷用10%苯妥英乳膏数天后取血浆样品。

[0296] 在16名患者中敷用10%苯妥英乳膏后测量苯妥英血浆水平。大多数患者敷用苯妥英乳膏1-2周,以达到稳态平均敷用天数(标准偏差),[范围]:14(25.1),[1-104]。10%苯妥英乳膏的每日量平均值(标准偏差)[范围]为1.4克(1.5)[0.3-6.7]。血浆取样通常在最后一次敷用乳膏后1.5-3小时内进行,平均持续时间为小时数(标准偏差),[范围]:2.3(1.8),[0.5-8.5]。令人惊讶的是,即使在一个病例中敷用6.7克的10%苯妥英乳膏之后,也没有检测到苯妥英血浆水平(低于检测限)。因此,本发明的制剂可表征为表皮制剂。

[0297] 患者数据显示,苯妥英乳膏有助于治疗神经性疼痛。苯妥英乳膏的快速起效使得能够通过基于安慰剂乳膏和包含苯妥英或苯妥英钠的活性乳膏的单盲反应试验(敷用于两个不同的皮肤区域)来区分反应者和无反应者(“分层”)。该方法的优点在于,本发明的包含苯妥英或苯妥英钠的活性止痛膏仅施用给反应者,因此该方法提供了能够个性化针对每个患者的治疗的优点。此外,这种有针对性的处方将减少患者在最初几周的安慰剂反应后最终对乳膏无反应的可能性。对于大多数口服神经性疼痛药物,起效时间需要数天至数周,因此起效时间比本发明的苯妥英乳膏的起效时间长得多。辣椒素8%硬膏剂和口服普瑞巴林的中位起效时间(疼痛减轻 $\geq 30\%$)分别为7.5天和36天。另一项研究显示普瑞巴林在第2天显著减轻了疼痛。同样在第2天,胃内滞留加巴喷丁显示出比安慰剂明显得多的疼痛缓解。对于5%利多卡因贴剂,在4小时内报告了起效。因此,与当前可用的治疗方法相比,平均15分钟的起效时间非常快。不受理论的束缚,本发明的药物组合物的快速起效可能是由于苯妥英对表皮神经末梢的作用,以及由于对角质细胞和免疫感受态细胞的可能作用,这些细胞均已知与神经末梢和伤害感受器相互作用。

[0298] 在NRS上经历至少50%疼痛减轻的患者百分比为约65%。

[0299] 10%苯妥英的止痛效果的平均持续时间超过8小时,相当于每天平均敷用2.3次。因此,患者可在早晨和晚上敷用本发明的苯妥英乳膏,并且如果需要也在中午敷用,以覆盖一整天。

[0300] 没有报道全身性不良反应。该发现符合这样的事实,即在用本发明的药物组合物治疗的患者的数据池的16位患者中,苯妥英血浆水平低于检测限。只有2名患者报告了局部不良事件:短暂的烧灼感加重,而在一名患者中,施用苯妥英10%乳膏后出现红色丘疹,但在敷用5%苯妥英乳膏之后的病例中不会出现。这些不良事件是短暂的,并且在停止治疗后消失。

[0301] 本发明的苯妥英乳膏是安全的,并且在患有神经性疼痛的63名患者的组群中是有效的。由于大多数患者先前是指南中描述的止痛干预的无反应者或部分反应者,数据显示本发明的这种乳膏对治疗外周神经性疼痛有效且高效。在大多数患者中,起效时间快,大约15分钟。这是特别值得关注的,因为大多数口服止痛剂的施用可能需要数天至数周才能达到足够的疼痛减轻。此外,快速起效使单盲安慰剂对照反应试验成为可能。因此,该单盲安慰剂对照反应试验使临床医生能够在第一次就诊时直接识别反应者,并随后开出本发明的乳膏。这种方法以及快速起效也有助于提高依从性。副作用很少。

[0302] 在其中不包括皮肤渗透促进剂的本发明的两种示例性药物组合物中的组分及其量,当局部施用于患者皮肤时,所述组合物在减轻外周神经性疼痛方面是有效且高效的。

[0303] 表14和表15的药物组合物分别涉及上文详述的病例13和病例14。

[0304]	表 14. 10 重量%苯妥英的凡士林 (100 克)	
	苯妥英	10g
	凡士林	90g

[0305]	表 15. 10 重量%苯妥英的凝胶 (100 克)	
	苯妥英	10g

[0306]	卡波姆 974P	0.9g
	依地酸二钠	0.09g
	丙二醇	9g
	氨丁三醇	0.9g
	纯净水	79.11g
	pH 为 6.83	

[0307] 病例1-14的结果的汇总

[0308] 在下表16中,提供了本发明的药物组合物局部施用在患有外周神经性疼痛的人类患者的皮肤上的效率的汇总。

[0309]

表 16: 用本发明的药物组合物治疗外周神经性疼痛患者的结果: 病例 1-14				
病例	药物组合物	施用后疼痛减轻的起效时间	NRS 上疼痛减轻的程度	疼痛减轻的持续时间
1	5 重量%苯妥英乳膏	30 分钟	从 3 到 0	至少 12 小时
2	5 重量%苯妥英乳膏	1 小时	从 8 到 4	约 8 小时
3	5 重量%苯妥英乳膏	10 分钟	从 8 到约 4 至 5	3.5 小时
4	5 重量%苯妥英乳膏	20 分钟	从 8 到 3 (疼痛); 从 6 到 0 (睡眠干扰)	5 小时 (疼痛); 整夜 (睡眠干扰)
5	5 重量%苯妥英乳膏	10 分钟或更短的时间	从 6 到 1	5 小时
6	10 重量%苯妥英乳膏	10 分钟	从 9 到 5 (疼痛); 从 9-10 到 6-7 (烧灼感和麻刺感)	1 到几个小时
7	10 重量%苯妥英乳膏	20 分钟或更短的时间	从 7-8 到 3-4	4 到 6 小时
8	5 重量%苯妥英乳膏	15 分钟	从 6 到 0	3.5 小时
9	5 重量%苯妥英乳膏	30 分钟	从 7 到 0	4 小时
9	10 重量%苯妥英乳膏	10 到 15 分钟内	从 7 到 0	6 小时
10	10 重量%苯妥英乳膏	10 分钟	从 9.5 到 6.5	3 到 3.5 小时
10	20 重量%苯妥英乳膏	不适用	从 9.5 到 4.5	4, 5 到 6 小时
11	5 重量%苯妥英乳膏	15 分钟	从 10 到 6	4 小时
11	10 重量%苯妥英乳膏	15 分钟	从 10 到 2	6 小时
12	10 重量%苯妥英乳膏	10 分钟	从 6 到 3	3.5 小时
12	20 重量%苯妥英乳膏	不适用	从 5 到 3.5 (疼痛); 从 5 到 1.5 (对睡眠的疼痛干扰)	约 7 小时
13	无皮肤渗透促进剂的 10 重量%苯妥英组合物	2 分钟	从 3 到 0.5	5 到 6 小时
14	无皮肤渗透促进剂的 10 重量%苯妥英凝胶	15 分钟	从 8 到 5.5	约 4 小时

[0310] 小分子化合物的各方面

[0311] 在表17中,列出了一些皮肤渗透化合物。

[0312] 表17:能够渗透皮肤的小分子化合物。

[0313]

活性化合物	道尔顿	Log P
苯妥英	252	2.5
阿米替林	277	4.9
氯胺酮	238	2.9
巴氯芬	214	1.3
可乐定	230	1.6
洛派丁胺	477	5.5
利多卡因	234	2.6

硝酸异山梨酯	236	1.3
--------	-----	-----

[0314] 在20名患者中用10%苯妥英乳膏进行单盲反应试验

[0315] 在上文中,已经描述了例如当向人类患者的皮肤局部敷用时,例如5%、10%和20%苯妥英的乳膏在治疗外周神经性疼痛方面是有效且高效的。当将本发明的药物组合物局部施用到他们的皮肤上时,疼痛缓解的起效时间在30分钟内,并且患者报告了对睡眠的积极效果。

[0316] 用于评估本发明的药物组合物功效的单盲安慰剂对照反应试验的简要结果

[0317] 在对20名患有外周神经性疼痛的患者进行的单盲安慰剂对照反应试验中,评估了10%苯妥英乳膏的功效以及其他参数。大多数患者患有对称的外周神经性疼痛,在11分数值评定量表(NRS)上至少有3分的疼痛评分。在该单盲反应试验中,患者比较了10%苯妥英乳膏与安慰剂乳膏的止痛效果,安慰剂乳膏敷用在通常位于双脚上的不同疼痛区域上。如通过NRS测量的,这种反应被定义为敷用10%苯妥英乳膏的区域和敷用安慰剂乳膏的区域之间疼痛减轻的2分差异。随后给反应者开了10%苯妥英乳膏。在20名患者中,75%是对10%苯妥英乳膏的反应者。在10%苯妥英乳膏的区域和安慰剂乳膏的区域,如使用NRS测量的平均减轻量分别为3.4(标准偏差:1.3)和1.2(标准偏差:1.2)。在10%苯妥英乳膏和安慰剂乳膏之间的平均疼痛减轻百分比的差异为37.0%(标准偏差:23.1, $p < 0.001$)。当将NRS上减少50%作为完全反应标准时,对于10%苯妥英乳膏有60%的反应者,对于安慰剂乳膏只有10%的反应者。单盲反应试验有助于患者及其临床医生快速确定合适的治疗方案,并有助于建立个性化用药。

[0318] 用于评估本发明的药物组合物功效的单盲安慰剂对照反应试验的详细结果

[0319] 总共有20名患者参加单盲安慰剂对照反应试验。9名患者为女性(45%),11名患者为男性(55%)。患者年龄在49岁至89岁之间,平均年龄为66.2岁(标准偏差:9.6)。诊断汇总于表18中。大多数患者($N=12, 60\%$)仅在双脚经历神经性疼痛;其他位置汇总于表19中。神经性疼痛的持续时间在1至150个月之间,平均持续时间为47.4个月(标准偏差:43.5)。

[0320] 表18:诊断。

[0321]

诊断	N
特发性周围神经病变	6
CIAP	4
CIPN	3
II型糖尿病神经病变	2
SFN	2
PHN	1
Guillain-Barre综合症后期	1
2型HMSN	1

[0322] 在10%苯妥英区域和安慰剂区域,NRS上的平均减轻量分别为3.4(标准偏差:1.3)和1.2(标准偏差:1.2)。在10%苯妥英乳膏和安慰剂乳膏之间的平均疼痛减轻百分比的差异为37.0%(标准偏差:23.1, $p < 0.001$)。Wilcoxon符号秩检验显示,评分之间存在显著差异($Z = -3.828, p < 0.001$)。总的来说,75%的患者经历了NRS上至少2分的疼痛减轻差异,支

持了苯妥英10%乳膏。确切的McNemar检验确定,在敷用10%苯妥英乳膏和安慰剂乳膏后,MEC50的比例存在统计意义上的显著差异, $p=0.002$ (参见表20)。对于MEC30也是如此, $p<0.001$ (参见表3)。

[0323] 表19:神经性疼痛的位置

[0324]	位置	N
	双脚	12
	双脚和小腿	6
[0325]	完整的腿和脚	1
	右大腿	1

[0326] 表20:10%苯妥英乳膏敷用与安慰剂乳膏敷用之间的效果比较。

		苯妥英 10%	安慰剂 NRS
	治疗前 NRS (SD)	6.2 (1.5)	6.0 (1.5)
	治疗后 NRS (SD)	2.9 (1.8)	4.8 (1.7)
[0327]	平均疼痛减轻量% (SD)	56.8% (22.9) [†]	19.8% (17.6)
	MEC50% [N]	60% [12] [*]	10% [2]
	MEC30% [N]	90% [18] ^{**}	25% [5]
	平均起效时间, 分钟(SD) [N]	15.4 (9.5) [20]	17.8 (9.5) [12]

[0328] 使用Wilcoxon符号秩检验[†] $p<0.001$,使用McNemar检验^{*} $p=0.002$,使用McNemar检验^{**} $p<0.001$

[0329] 在来自该20名患者的组群的6名患者中,在敷用10%苯妥英乳膏1至2周后测定苯妥英血浆水平。在最后一次敷用后1.5至3小时进行血浆取样。未检测到苯妥英血浆水平(低于检测限)。在其他10名患者中,即使在一个病例中敷用了6.7克10%苯妥英乳膏,也未检测到血浆水平。

[0330] 参考文献

[0331] Babaei S,Ghanbarzadeh S,Adib ZM,Kouhsoltani M,Davaran S,Hamishehkar H.Enhanced skin penetration of lidocaine through encapsulation into nanoethosomes and nanostructured lipid carriers:a comparative study.Pharmazie.2016;71 (5):247-51.

[0332] Bailey DN.Percutaneous absorption of tricyclic antidepressants: amitriptyline,nortriptyline,imipramine,and desipramine.J Anal Toxicol.1990;14 (4):217-218.

[0333] Bos JD,Meinardi MM.The 500Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs.Exp Dermatol.2000;9 (3):165-9.

[0334] Callaghan,B.C.,R.S.Price,K.S.Chen&E.L.Feldman(2015) The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy:A Review.JAMA Neurol,72,1510-8.

[0335] Derry,S.,P.J.Wiffen,R.A.Moore&J.Quinlan(2014) Topical lidocaine for neuropathic pain in adults.Cochrane Database Syst Rev,7,Cd010958.

- [0336] Ellis,A.&D.L.Bennett(2013)Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain.Br J Anaesth,111,26-37.
- [0337] Glinn,M.A.,A.J.Lickteig,L.Weber,S.Recer,M.Salske,A.Harvey,B.Rappold,J.Stensland&P.Bell(2017)Urinary Concentrations of Topically Administered Pain Medications.J Anal Toxicol.41,127-133.
- [0338] Jay,G.W.&R.L.Barkin(2014)Neuropathic pain:etiology,pathophysiology, mechanisms,and evaluations.Dis Mon,60,6-47.
- [0339] Keppel Hesselink,J.M.&D.J.Kopsky(2013)Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells.J Pain Res,6,239-45.
- [0340] Keppel Hesselink,J.M.,D.J.Kopsky&N.L.Sajben(2014)Vulvodynia and proctodynia treated with topical baclofen 5%and palmitoylethanolamide.Arch Gynecol Obstet,290,389-93.
- [0341] Keskin G.et al.Doxepin incorporated into a dermatologic cream:an assessment of both doxepin antipruritic action and doxepin action as an inhibitor of papules,in allergen and histamine-caused pruritus.Allergol Immunopathol (Madr) 1999;27 (5) :265-70.
- [0342] Kopsky,D.J.&J.M.Hesselink(2012)High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain:two cases and literature review.Pain Pract,12,148-53.
- [0343] Kopsky,D.J.&J.M.Keppel Hesselink(2013)Neuropathic pain as a result of acromegaly,treated with topical baclofen cream.J Pain Symptom Manage,46,e4-5.
- [0344] Kopsky,D.J.,R.Liebregts&J.M.Keppel Hesselink(2012)Central neuropathic pain in a patient with multiple sclerosis treated successfully with topical amitriptyline.Case Rep Med,,2012,471835.
- [0345] Korinth G,Wellner T,Schaller KH,Drexler H.Potential of the octanol-water partition coefficient(logP)to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions.Toxicol Lett.2012;215(1):49-53.
- [0346] L.Lund G.Alvan A.Berlm B.Alexanderson.Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man.European Journal of Clinical Pharmacology March 1974,Volume 7,Issue 2,pp 81-86
- [0347] Moulin,D.,A.Boulanger,A.J.Clark,H.Clarke,T.Dao,G.A.Finley,A.Furlan,I.Gilron,A.Gordon,P.K.Morley-Forster,B.J.Sessle,P.Squire,J.Stinson,P.Taenzer,A.Velly,M.A.Ware,E.L.Weinberg&O.D.Williamson(2014)Pharmacological management of chronic neuropathic pain:revised consensus statement from the Canadian Pain Society.Pain Res Manag,19,328-35.
- [0348] Petersen Bl,Rovati S.Diclofenac epolamine(Flector)patch:evidence for topical activity.Clin Drug Investig.2009;29(1):1-9.
- [0349] Rajabally,Y.A.,D.Adams,P.Latour&S.Attarian(2016)Hereditary and inflammatory neuropathies:a review of reported associations,mimics and

misdiagnoses. J Neurol Neurosurg Psychiatry.

[0350] Serajuddin, A.T. & C.I. Jarowski (1993) Influence of pH on release of phenytoin sodium from slow-release dosage forms. J Pharm Sci, 82, 306-10.

[0351] Tse S. et al. Skin permeability and pharmacokinetics of diclofenac epolamine administered by dermal patch in Yorkshire-Landrace pigs. J Pain Res. 2012; 5: 401-8.

[0352] Uceyler, N., W. Kafke, N. Riediger, L. He, G. Nacula, K.V. Toyka & C. Sommer (2010) Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. Neurology, 74, 1806-13.

[0353] Uceyler, N., N. Riediger, W. Kafke & C. Sommer (2015) Differential gene expression of cytokines and neurotrophic factors in nerve and skin of patients with peripheral neuropathies. J Neurol, 262, 203-12.

[0354] Uceyler, N., J.P. Rogausch, K.V. Toyka & C. Sommer (2007) Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. Neurology, 69, 42-9.

[0355] Vincent, A.M., B. Calabek, L. Roberts & E.L. Feldman (2013) Biology of diabetic neuropathy. Handb Clin Neurol, 115, 591-606.

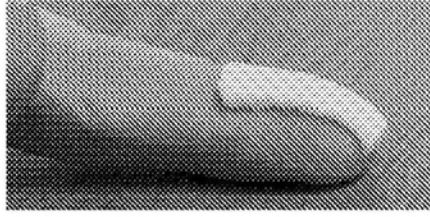


图1

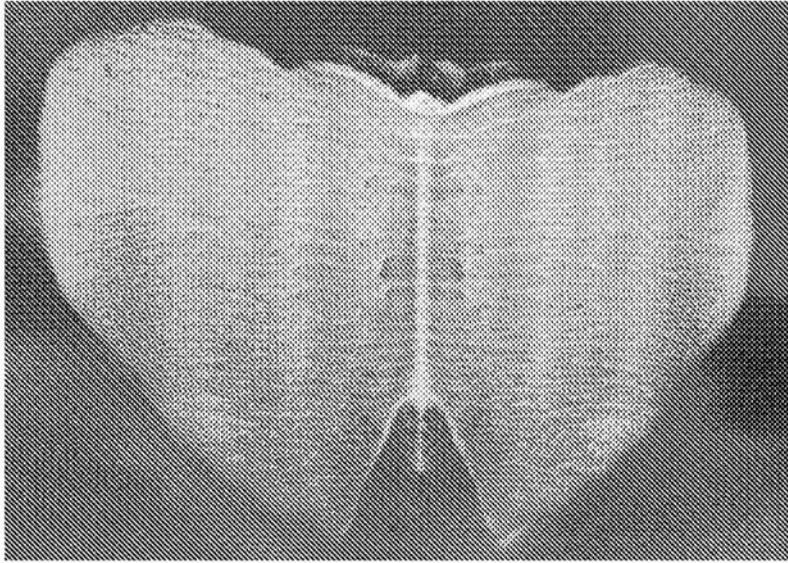


图2