(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106714792 A
(43)申请公布日 2017.05.24

(21)申请号 201580042308.5

(22)申请日 2015.08.03

(30)优先权数据
MI2014A001474 2014.08.08 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/055885 2015.08.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/020828 EN 2016.02.11

(71)申请人 R·米利亚乔
地址 意大利,蒙扎

(72)发明人 R·米利亚乔 A·萨尔代意
C·米利亚乔

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
代理人 程伟 刘彬娜

(51)Int.Cl.
A61K 31/164(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 25/02(2006.01)
A61K 31/20(2006.01)
A61K 31/201(2006.01)
A61K 31/202(2006.01)

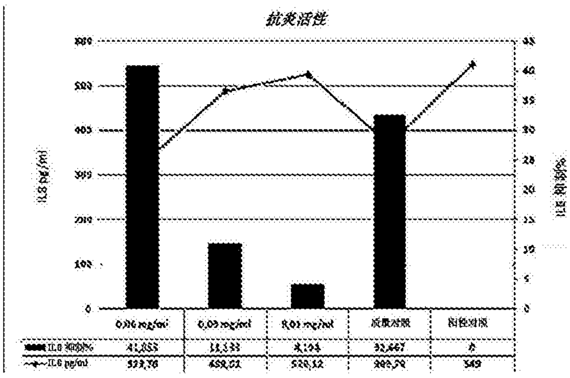
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗炎症性和过敏性病理学的脂肪酸和十六酰胺乙醇的混合物

(57)摘要

本发明涉及一种混合物,其包含至多两种选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、壬二酸和肉豆蔻酸的脂肪酸,以及十六酰胺乙醇。在本发明的一个实施方案中,所述混合物的特征在于所述至多两种脂肪酸的至少一种是饱和的。本发明还涉及前述混合物在治疗炎症性和过敏性病理学中的用途。



CN 106714792 A

1.一种混合物，其包含至多两种选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、壬二酸和肉豆蔻酸的脂肪酸，以及十六酰胺乙醇。

2.根据权利要求1所述的混合物，其特征在于所述至多两种脂肪酸的至少一种是饱和的。

3.根据权利要求1或2所述的混合物，其特征在于其包含一种脂肪酸和十六酰胺乙醇。

4.根据权利要求1或2所述的混合物，其特征在于其包含两种脂肪酸和十六酰胺乙醇。

5.根据权利要求3所述的混合物，其特征在于所述脂肪酸以按重量计混合物总重量的15％至55％，优选20％至53％的量存在于前述混合物中。

6.根据权利要求3所述的混合物，其特征在于所述十六酰胺乙醇以按重量计混合物总重量的45％至85％，优选47％至80％的量存在于前述混合物中。

7.根据权利要求4所述的混合物，其特征在于所述两种脂肪酸以彼此之间的重量比在0.25至2.33之间，优选0.33至1.5之间，更优选约1存在于前述混合物中。

8.根据权利要求4所述的混合物，其特征在于所述两种脂肪酸以相对于十六酰胺乙醇的重量比在0.25至1.5之间，优选0.43至1之间，更优选约0.67存在。

9.根据权利要求4所述的混合物，其特征在于所述十六酰胺乙醇以混合物总重量的25％至70％，优选35％至60％，更优选40％的重量存在于所述混合物中。

10.根据权利要求4所述的混合物，其特征在于所述两种脂肪酸以混合物总重量的30％至75％，优选40％至65％，更优选60％的重量存在于所述混合物中。

11.一种组合物，其包含根据前述权利要求中任一项所述的混合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

12.根据权利要求11所述的组合物，其被配制成口服、局部用、直肠用、阴道用、眼用或肠胃外用形式。

13.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述口服形式选自片剂、胶囊、颗粒、油性珠状物、溶液、混悬剂、气雾剂，所述口服形式优选片剂、胶囊或溶液。

14.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述局部用形式选自霜剂、软膏、凝胶、油膏、溶液、混悬剂、洗眼剂、喷雾剂、滴剂或粉末，所述局部用形式优选霜剂、凝胶、喷雾剂、耳科滴剂或软膏。

15.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述肠胃外用形式选自水缓冲溶液或油性混悬剂，所述肠胃外用形式优选油性混悬剂。

16.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述直肠用形式是栓剂、霜剂或灌肠剂。

17.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述阴道用形式是阴道栓、霜剂、阴道灌洗器，或其由套管施用。

18.根据权利要求12所述的组合物，其特征在于所述眼用形式是洗眼剂、霜剂或沐浴剂。

19.根据权利要求11至18中任一项所述的组合物，其特征在于根据权利要求1至9中任一项所述的混合物以混合物总重量的15％至70％，优选20％至65％的重量存在于该组合物中。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的混合物和/或组合物，其用于治疗炎症性或过敏性病理学，优选用于治疗外周神经系统的神经炎症性病理学。

21.根据权利要求11所述的组合物，其特征在于其以一天一至四剂量每天施用，其中所述剂量含有0.1至50mg的组合物/kg患者体重，优选0.5至20mg/kg患者体重，施用至少4周。

用于治疗炎症性和过敏性病理学的脂肪酸和十六酰胺乙醇的混合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种混合物，其包含至多两种选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、壬二酸和肉豆蔻酸的脂肪酸，以及十六酰胺乙醇。

[0002] 本发明也涉及前述混合物在治疗炎症性和过敏性病理学中的用途。

背景技术

[0003] 脂肪酸是脂肪族羧酸并且代表几乎所有复合脂质及植物和动物脂肪的组成成分。这些化合物可基于碳链长度和/或基于在前述链中存在的双键分类(饱和、不饱和脂肪酸)。

[0004] 特别地，一些不饱和脂肪酸被认为是必要的，因为它们不会由生物体合成，而必须由饮食提供。Bergstrom、Samuelsson等人(Nutrition classics.Biochimica et Biophysica Acta 90:207-10,1964.The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid.Prostaglandins and related factors 32)在1964年阐述了脂质在炎症过程和其他病理学中的角色及生物作用。

[0005] 在1979年，第一种磷脂，磷脂酰肌醇被发现作为一种在活化细胞应答过程中的因子，其可以活化并通过信息传递元素控制反应性。

[0006] 脂质因此在生物体中具有不同的角色，包括充当化学信使的角色，所述化学信使例如在针对炎症损伤的应答过程的情况中可导致个体细胞的角色改变或决定可修改微环境的作用。

[0007] 必需脂肪酸，例如亚油酸和亚麻酸，已知为在膜磷脂(如，例如，细胞膜)中发现的花生四烯酸和许多不同类型的类花生酸的前体，其是生物体炎症应答中涉及的物质，包括羟基二十碳四烯、前列腺素类(前列腺素、凝血噁烷(thromboxanes)和前列环素)、白三烯类、脂氧素类和消散素(resolvins)，其为在疼痛、发烧、水肿、血液凝固(blot clotting)和更常见的炎症中扮演重要角色的细胞信号传导。

[0008] 已知，炎症应答是一种多因子的生理学反应，其特征在于免疫系统的不同细胞的参与如，例如具有不同介入时间(intervention times)的肥大细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞和/或淋巴细胞。

[0009] 第一个介入炎症过程中的细胞为肥大细胞，其能够在微秒内进行应答以触发炎症过程。在肥大细胞的细胞质内含有的预形成的介质释放之后，肥大细胞的活化产生一系列反应；在快速演替(rapid succession)中，巨噬细胞被接触并活化。

[0010] 生物系统基于受体控制：在病原体刺激后，细胞表达由自体产生的介质所饱和的特异性受体，所述介质即由构成同一细胞的细胞膜的脂肪酸形成的介质。受体的表达是系统，通过所述系统炎症过程中涉及的细胞成功“传递(transferring)”至微环境的生长因子、白介素、细胞因子等。这些受体的饱和首先能够使炎症过程中涉及的细胞(其主要是肥大细胞)的细胞质内的介质脱粒，以被减少并接着受到调节，直到病原体存在所引起的刺激

停止。

[0011] 然而，这种调节系统在持续剥夺脂肪酸的细胞膜导致细胞受损的时刻被耗竭。在此情况下，受体仍过表达，对于细胞，这是不再必要的触发防御现象的介质的一种脱粒信号。

[0012] 因此，很清楚，如果受体控制没有发生，则细胞将脱粒一切发现于细胞质的物质，并由此导致接触在微环境中的其他细胞，这将恶化系统，仍保持的活化可成为一种伤害源，并引起慢性和自身免疫性炎症疾病如，例如，类风湿性关节炎、多发性硬化症和系统性红斑狼疮。

[0013] 在这些病理学情况中，对于生物体，能够通过形成由从细胞的细胞膜除去的脂肪酸组成的受体拮抗剂来控制超活化炎症过程因此是非常重要的。

[0014] 为了响应这种需要，已设计出饮食策略以通过减少植物油和肥肉的食用量并增加鱼和某些特定的油，例如亚麻籽油和大麻籽油的食用量而减少促炎化学介质，例如前列腺素的合成。这样做是因为认为更大量的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸(ω-3)被认为可代替花生四烯酸被膜磷脂吸收。

[0015] 然而，已知这些饮食策略都不足以消除重大的炎症不适如，例如，类风湿性关节炎、慢性溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、盆腔炎或动脉粥样硬化，并且因此必须依靠药理学治疗。

[0016] 目前用于炎症不适的药理学治疗为皮质类固醇类(如，例如可的松或其类似物)或NSAIDS(非类固醇消炎药)，其是作用在不同水平的花生四烯酸级联(cascade)的药物。

[0017] 此级联的功能是触发免疫应答，并维持其直至危险消除，然后缓和免疫应答，直至其反过来变成有害的(像发生例如慢性炎症或自身免疫性疾病)。特别地，皮质类固醇防止导致促炎的和免疫刺激的物质的合成的细胞过程，以及活化那些导致抗炎症的免疫抑制物质的合成的细胞过程，以减少疾病的症状。

[0018] 合成的皮质类固醇类的副作用主要取决于，除了抗炎症/免疫抑制作用，它们与生物体的自体调节系统相连接，从而可引起：高血压、水滞留、高血糖、钾流失、骨质疏松、肌肉营养不足(muscular hypotrophia)、毛细血管脆性、延迟伤口愈合、高脂血症、面部、颈部及腹部中脂肪组织的积累、胃十二指肠溃疡、增加的血液凝固、血液学变化、欣快症(euphoria)和失眠。

[0019] 随着长期治疗，这些药物倾向于抑制由肾上腺产生的类似的天然激素，因此引起肾上腺功能不全，这表明当治疗中止时其本身也具有最严重的结果。此外，长期使用糖皮质激素类与其免疫抑制作用有关，这会增加对感染的易感性。

[0020] NSAIDS相比之下在不同水平干扰花生四烯酸级联，抑制炎症过程中涉及的环氧合酶COX1和COX2。一些最常见的副作用影响胃肠器官，特别是胃：疼痛或烧灼或恶心，胃黏膜可能出血的溃疡；在易感受试者者中的皮肤反应(皮疹、痒)。

[0021] 十六酰胺乙醇是一种属于脂肪酸淀粉类的内源性化合物，在化学上称为N-(2-羟乙基)十六酰胺。该化合物是与炎症过程联系的调节通路的关键元素，特别是与肥大细胞的脱粒下调过程和基于痒与疼痛的过程联系的调节通路的关键元素。

[0022] 因此需要确定一种或多种用于治疗炎症的化合物，其能有效地阻止炎症过程的过度活化，降低与传统治疗相关的副作用。

发明内容

[0023] 已令人惊讶地发现，特定的脂肪酸联合十六酰胺乙醇的混合物能够有效地治疗炎症过程，其通过生物学控制炎症过程中涉及的细胞具有调节系统的改善的控制且不存在副作用。

[0024] 因此，本发明的一个目的为一种混合物，其包含至多两种含有8至24个碳原子的脂肪酸联合十六酰胺乙醇；该脂肪酸可以为饱和的、不饱和的或其混合物。

[0025] 所述脂肪酸优选选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、壬二酸、肉豆蔻酸或其混合物。

[0026] 根据本发明的一个实施方案，所述混合物的特征在于，所述至多两种脂肪酸的至少一种是饱和的。

[0027] 优选地，所述饱和脂肪酸选自硬脂酸、棕榈酸、壬二酸及肉豆蔻酸，更优选选自棕榈酸。

[0028] 根据本发明的另一个实施方案，所述混合物包含一种选自前述脂肪酸的脂肪酸联合十六酰胺乙醇。

[0029] 优选地，所述脂肪酸以15％至55％，更优选20％至53％的重量比存在于前述混合物中。

[0030] 在前述混合物中，所述十六酰胺乙醇以所述混合物的总重量的45％至85％，优选47％至80％的重量包含。

[0031] 优选地，前述混合物包含棕榈酸联合十六酰胺乙醇。

[0032] 在本发明的混合物中，所述棕榈酸以所述混合物的总重量的20％至52％，优选30％至48％，更优选约45％的重量包含。

[0033] 优选地，前述混合物包含油酸联合十六酰胺乙醇。

[0034] 在本发明的混合物中，所述油酸以所述混合物的总重量的35％至48％，优选38％至45％，更优选约40％的重量包含。

[0035] 优选地，前述混合物包含硬脂酸联合十六酰胺乙醇。

[0036] 在本发明的混合物中，所述硬脂酸以所述混合物的总重量的30％至55％，优选38％至53％，更优选约50％的重量包含。

[0037] 优选地，前述混合物包含亚油酸联合十六酰胺乙醇。

[0038] 在本发明的混合物中，所述亚油酸以所述混合物的总重量的35％至55％，优选40％至50％，更优选约40％的重量包含。

[0039] 优选地，前述混合物包含α-亚麻酸联合十六酰胺乙醇。

[0040] 在本发明的混合物中，所述α-亚麻酸以所述混合物的总重量的35％至48％，优选38％至42％，更优选约40％的重量包含。

[0041] 优选地，前述混合物包含γ-亚麻酸联合十六酰胺乙醇。

[0042] 在本发明的混合物中，所述γ-亚麻酸以所述混合物的总重量的30％至40％，优选32％至38％，更优选约35％的重量包含。

[0043] 优选地，前述混合物包含二十碳五烯酸联合十六酰胺乙醇。

[0044] 在本发明的混合物中，所述二十碳五烯酸以所述混合物的总重量的30％至55％，

优选36%至52%，更优选约50%的重量包含。

[0045] 优选地，前述混合物包含二十二碳六烯酸联合十六酰胺乙醇。

[0046] 在本发明的混合物中，所述二十二碳六烯酸以所述混合物的总重量的30%至55%，优选30%至40%，更优选约35%的重量包含。

[0047] 优选地，前述混合物包含壬二酸联合十六酰胺乙醇。

[0048] 在本发明的混合物中，所述壬二酸以所述混合物的总重量的15%至45%，优选20%至30%，更优选约25%的重量包含。

[0049] 优选地，前述混合物系包含肉豆蔻酸联合十六酰胺乙醇。

[0050] 在本发明的混合物中，所述肉豆蔻酸以所述混合物的总重量的15%至35%，优选20%至30%，更优选约25%的重量包含。

[0051] 根据另一个特别优选的实施方案，所述混合物包含一种选自二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的脂肪酸联合十六酰胺乙醇。

[0052] 根据本发明的另一个实施方案，所述混合物包含两种选自上述脂肪酸的脂肪酸联合十六酰胺乙醇。

[0053] 优选地，所述两种脂肪酸在前述混合物中相对于彼此的重量比在0.25至2.33之间，优选0.33至1.5之间，更优选约1。

[0054] 此外，在前述混合物中，所述两种脂肪酸相对于所述十六酰胺乙醇的重量比在0.25至1.5之间，优选0.43至1之间，更优选约0.67。

[0055] 当两种脂肪酸存在于本发明的混合物中时，十六酰胺乙醇以混合物的总重量的25%至70%，优选35%至60%的重量存在。

[0056] 所述两种脂肪酸以混合物的总重量的30%至75%，优选40%至65%的重量存在于本发明的混合物中。

[0057] 根据一个实施方案，本发明的混合物包含棕榈酸，其优选以所述混合物的总重量的10%至48%，更优选25%至35%，仍更优选约30%的重量存在。

[0058] 可选地，本发明的混合物可以包含油酸，其优选以所述混合物的总重量的15%至38%，更优选18%至25%，仍更优选约20%的重量存在。

[0059] 根据本发明的另一个实施方案，前述混合物可以包含硬脂酸，其优选以所述混合物的总重量的20%至45%，更优选25%至35%，仍更优选约30%的重量存在。

[0060] 另外，亚油酸可以包含在本发明的混合物中，其优选以所述混合物的总重量的15%至40%，更优选20%至38%，仍更优选约35%的重量存在。

[0061] 根据本发明的另一个实施方案，所述混合物包含α-亚麻酸，其优选以所述混合物的总重量的25%至38%，更优选30%至36%，仍更优选约35%的重量存在。

[0062] 根据本发明，所述混合物可以包含γ-亚麻酸，其优选以所述混合物的总重量的15%至35%，更优选20%至34%，仍更优选约30%的重量存在。

[0063] 根据本发明的另一个实施方案，前述混合物可以包含二十碳五烯酸，其优选以所述混合物的总重量的10%至35%，更优选20%至30%，仍更优选约25%的重量存在。

[0064] 可选地，二十二碳六烯酸可以包含在所述混合物中，其优选以所述混合物的总重量的8%至35%，更优选18%至30%，仍更优选约20%的重量存在。

[0065] 根据本发明，前述混合物可以包含壬二酸，其优选以所述混合物的总重量的5%至

35%,更优选10%至20%,仍更优选约15%的重量存在。

[0066] 根据本发明的另一个实施方案,所述混合物包含肉豆蔻酸,其优选以所述混合物的总重量的15%至30%,更优选15%至20%,仍更优选约18%的重量存在。

[0067] 根据另一个特别优选的实施方案,本发明的混合物包含两种选自二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的脂肪酸联合十六酰胺乙醇。

[0068] 在前述混合物中,所述二十碳五烯酸以20%至40%,优选约30%的重量存在。

[0069] 所述二十二碳六烯酸以25%至50%,优选约30%的重量存在。

[0070] 十六酰胺乙醇以30%至50%,优选约40%的量存在于前述优选的混合物中。

[0071] 已令人惊讶地注意到,通过构建一组(a pool of)前述脂肪酸,特别是一种或两种根据本发明的脂肪酸,能够确定炎症过程中涉及的细胞例如肥大细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞的控制。

[0072] 这种用于施用脂肪酸联合十六酰胺乙醇的系统具有二个重要的优点:

[0073] 1)对于由致炎因子诱导的过度刺激的更快且更具活性的应答:细胞不需被剥夺膜脂质而随之造成暂时性“分散(dispersal)”;

[0074] 2)显著节能:细胞不需要使用能量以从膜回收脂质和更换脂质。

[0075] 实际上已观察到,与现有技术中已知的相比,通过提供根据本发明的一组脂肪酸,可以获得改善的炎症过程的控制以及生理学状态和受影响的微环境的正常状态的快速恢复。

[0076] 本发明的另一个目的是一种药物组合物,其包含前述混合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0077] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指一种物质,其缺乏其自身的任何药理学作用,并且当被施用至哺乳动物优选人类时,其不会产生不良反应。药学上可接受的赋形剂是现有技术中熟知的并且已经公开于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients,2009年第六版,该文献全文并入本文以供参考。

[0078] 赋形剂通常根据它们在最终的药物组合物中的功能而分类。优选地,根据本发明的合适的赋形剂例如为稀释剂、吸附剂、助流剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、崩解剂、防腐剂、抗氧化剂或其混合物。

[0079] 根据本发明的一个实施方案,前述组合物包含一种混合物,所述混合物包含至多两种脂肪酸,或包含一种或两种脂肪酸,和十六酰胺乙醇,和至少一种药学上可接受的赋形剂;所述脂肪酸选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、壬二酸、和肉豆蔻酸。

[0080] 当棕榈酸包含于本发明的组合物中时,其以按重量计10%至48%,更优选20%至30%,仍更优选约25%的量存在。

[0081] 当油酸包含于本发明的组合物中时,其以按重量计15%至38%,更优选15%至25%,仍更优选约20%的量存在。

[0082] 当硬脂酸包含于本发明的组合物中时,其以按重量计20%至45%,更优选25%至35%,仍更优选约30%的量存在。

[0083] 当亚油酸包含于本发明的组合物中时,其以按重量计15%至40%,更优选25%至35%,仍更优选约30%的量存在。

[0084] 当α-亚麻酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计25％至38％，更优选28％至32％，仍更优选约30％的量存在。

[0085] 当γ-亚麻酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计15％至30％，更优选20％至30％，仍更优选约25％的量存在。

[0086] 当二十碳五烯酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计10％至35％，更优选15％至25％，仍更优选约20％的量存在。

[0087] 当二十二碳六烯酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计8％至35％，更优选15％至25％，仍更优选约20％的量存在。

[0088] 当壬二酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计5％至35％，更优选10％至20％，仍更优选约15％的量存在。

[0089] 当肉豆蔻酸包含于本发明的组合物中时，其以按重量计15％至30％，更优选15％至25％，仍更优选约20％的量存在。

[0090] 本发明的组合物进一步包含十六酰胺乙醇的量为35％至55％，优选35％至45％，更优选约40％。

[0091] 前述百分比的量是以所述组合物的总重量的百分比所表示的重量。

[0092] 本发明的组合物可以被配制成适合用于口服、局部用、直肠用、阴道用、眼用或肠胃外用的形式。

[0093] 根据本发明的一个优选的实施方案，所述口服形式选自片剂、胶囊、颗粒、油性珠状物(oily perl)、溶液、混悬剂、气雾剂，更优选选自胶囊和片剂。

[0094] 所述胶囊可以为软明胶胶囊、硬胶囊或包含颗粒的胶囊。

[0095] 根据本发明的另一个优选的实施方案，所述局部用形式选自霜剂、软膏、凝胶、油膏(salve)、溶液、混悬剂、洗眼剂、滴剂、喷雾剂或粉末，更优选选自霜剂、凝胶、喷雾剂、软膏、滴剂、洗眼剂。

[0096] 根据本发明的另一个优选的实施方案，所述适合用于阴道施用的形式为阴道栓(pessary)、套管(cannula)、灌洗器或霜剂。

[0097] 根据本发明的另一个优选的实施方案，所述适合用于直肠施用的形式为栓剂、灌肠剂或霜剂。

[0098] 根据本发明的另一个优选的实施方案，所述适合用于眼施用的形式为洗眼剂、沐浴剂(bath)或霜剂。

[0099] 根据本发明的另一个优选的实施方案，所述适合用于肠胃外施用的形式选自水缓冲溶液或油性混悬剂。

[0100] 本发明的脂肪酸的混合物优选以所述制剂的总重量的3％至60％，优选5％至35％变化的重量包含在前述制剂中。

[0101] 根据本发明的一个实施方案，所述包含脂肪酸和十六酰胺乙醇的混合物的组合物优选被配制为局部用形式。

[0102] 根据本发明的一个实施方案，所述包含一种或两种脂肪酸和十六酰胺乙醇的混合物的组合物优选被配制为局部用或口服形式。

[0103] 根据本发明的一个实施方案，所述包含两种脂肪酸和十六酰胺乙醇的混合物的组合物优选被配制为口服形式，更优选为片剂、混悬剂的形式、直肠用形式或局部用形式，更

优选为霜剂、凝胶、软膏、滴剂、洗眼剂、喷雾剂、溶液的形式。

[0104]　根据本发明，本发明的组合物可以被施用至动物和人类，其定义为成年人和“儿科群体”，其中，所述术语“儿科群体”是指从出生至年龄18岁的群体部分。

[0105]　本发明的另一目的是混合物和/或包含所述混合物的组合物在治疗炎症性和过敏性病理学中的用途，所述混合物包含至多两种选自棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、壬二酸、和肉豆蔻酸的脂肪酸，以及十六酰胺乙醇。

[0106]　所述炎症性和过敏性病理学是急性或慢性的，并且选自皮肤病理学如，例如，特应性皮炎、皮肌炎、硬皮病、银屑病、多发性肌炎、天疱疮、类天疱疮水疱性表皮松解症(pemphigoid epidermolysis bullosa)；眼科病理学如，例如，薛格连氏综合症(Sjorgen’s syndrome)、交感性眼炎、眼色素层炎、葡萄膜视网膜炎；黏膜病理学，例如胃肠黏膜炎症(克罗恩氏病(Crohn’s disease))、口腔和生殖器黏膜的炎症；关节和结缔组织病理学如，例如，类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、源自红斑狼疮、盘状和系统性红斑狼疮的关节炎；慢性病理性炎症如，例如，源自慢性太阳性皮炎、哮喘以及肠和肺纤维化、慢性关节炎、外周神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的退化性病理学如，例如，多发性硬化症、神经退行性病理学，不仅是与CNS相关的自身免疫性炎症过程，如帕金森氏疾病、耳鸣、老年性痴呆、细菌性脑膜炎、HIV感染和创伤伤害，还有PNS病理学如，例如，炎症起源的神经根病变；炎症过程随着缺血性起源的第一损伤产生的外周和中枢系统的病理学如，例如，压迫和创伤性神经病变、脑中风和脑创伤；由缺血性损害所导致的灌注现象所引起的心脏疾病；与纤维化有关的炎症病理学如，例如，过敏性结膜炎、巨乳头性结膜炎、膳食性过敏、疤痕异常(scarring anomalies)如，例如，肥大性瘢痕、瘢痕瘤至瘢痕性类天疱疮；于肾炎症后肾功能改变的病理学。

[0107]　根据本发明的优选的病理学是与在神经性基础上的炎症过程中涉及的细胞的过度活性相关的炎症病理学，其更优选为中枢和外周神经系统的神经炎症病理学如，例如，耳鸣、多发性神经病变、肌无力、肌病变。

[0108]　本发明的组合物优选以一天一至四剂量每天施用，其中所述剂量含有0.1至50mg的组合物/kg患者体重，更优选0.5至20mg/kg患者体重，施用至少4周。

具体实施方式

[0109]　制备如下根据本发明的混合物。

[0110]　<u>实施例1</u>：局部用霜剂的制剂

[0111]　二十碳五烯酸　　40％

[0112]　十六酰胺乙醇　　60％

[0113]　<u>实施例2</u>：阴道用阴道栓的制剂

[0114]　二十二碳六烯酸　　45％

[0115]　十六酰胺乙醇　　55％

[0116]　<u>实施例3</u>：耳科滴剂的制剂

[0117]　二十碳五烯酸　　30％

[0118]　二十二碳六烯酸　　30％

[0119] 十六酰胺乙醇 40%

[0120] 实施例4:供眼周使用的霜剂制剂

[0121] 二十碳五烯酸 35%

[0122] 二十二碳六烯酸 30%

[0123] 十六酰胺乙醇 35%

[0124] 实施例5

[0125] 体外抗炎活性评价

[0126] 在预先经LPS(1g/ml)(一种已知的抗炎剂)敏化的人类细胞系THP1(单核细胞-巨噬细胞)上体外测试脂肪酸混合物,以评价所述混合物减少促炎介质(IL-6至IL-8)的释放的活性。所述脂肪酸混合物包含:十六酰胺乙醇(33%)、亚油酸(33%)和棕榈酸(33%)(在表格中定义为脂肪酸)。

[0127] 结果

[0128] 已证明经分析的所有剂量的混合物均能够抑制经检验的细胞因子IL-6至IL-8的释放(图1和图2,表1和表2)。所进行的测试已鉴定两种有效的剂量0.06mg/ml和0.03mg/ml:在这些浓度下,实际上脂肪酸混合物的抗炎功效致使分别强烈地降低相当于100%和58%的IL-6释放,并且在0.06mg/ml,其导致相当于42.7%的IL-8释放抑制。

[0129] 表1

[0130]

脂肪酸+LPS	IL8 pg/ml	IL8抑制%
0,06 mg/ml	323,70	41,06
0,03 mg/ml	488,02	11,13
0,01 mg/ml	526,12	4,19
质量对照 (Quality Control)	369,76	32,67
阳性对照 (Pos. Control)	549	0

[0131] 表2

[0132]

脂肪酸+LPS	IL6 pg/ml	IL6抑制%
0,06 mg/ml	0	100
0,03 mg/ml	15,74	58
0,01 mg/ml	39,62	0
质量对照	0	100
阳性对照	38	0

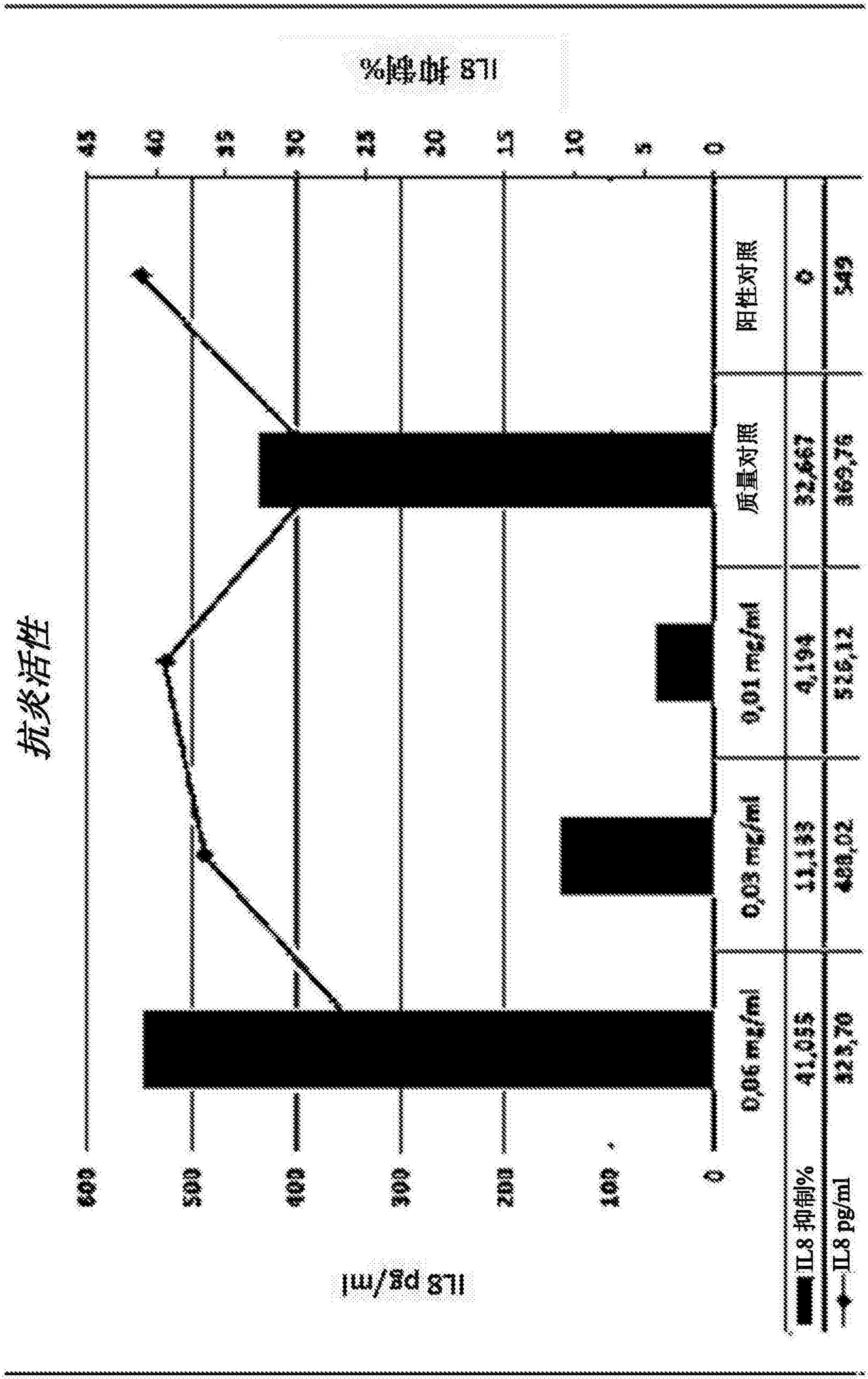

抗炎活性
IL8 抑制%
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
IL8 pg/ml
600
500
400
300
200
100
0
0,06 mg/ml
0,03 mg/ml
0,01 mg/ml
质量对照
阳性对照
IL8 抑制%
41,055
11,133
4,194
32,667
0
IL8 pg/ml
323,70
408,02
526,12
369,76
549

图1

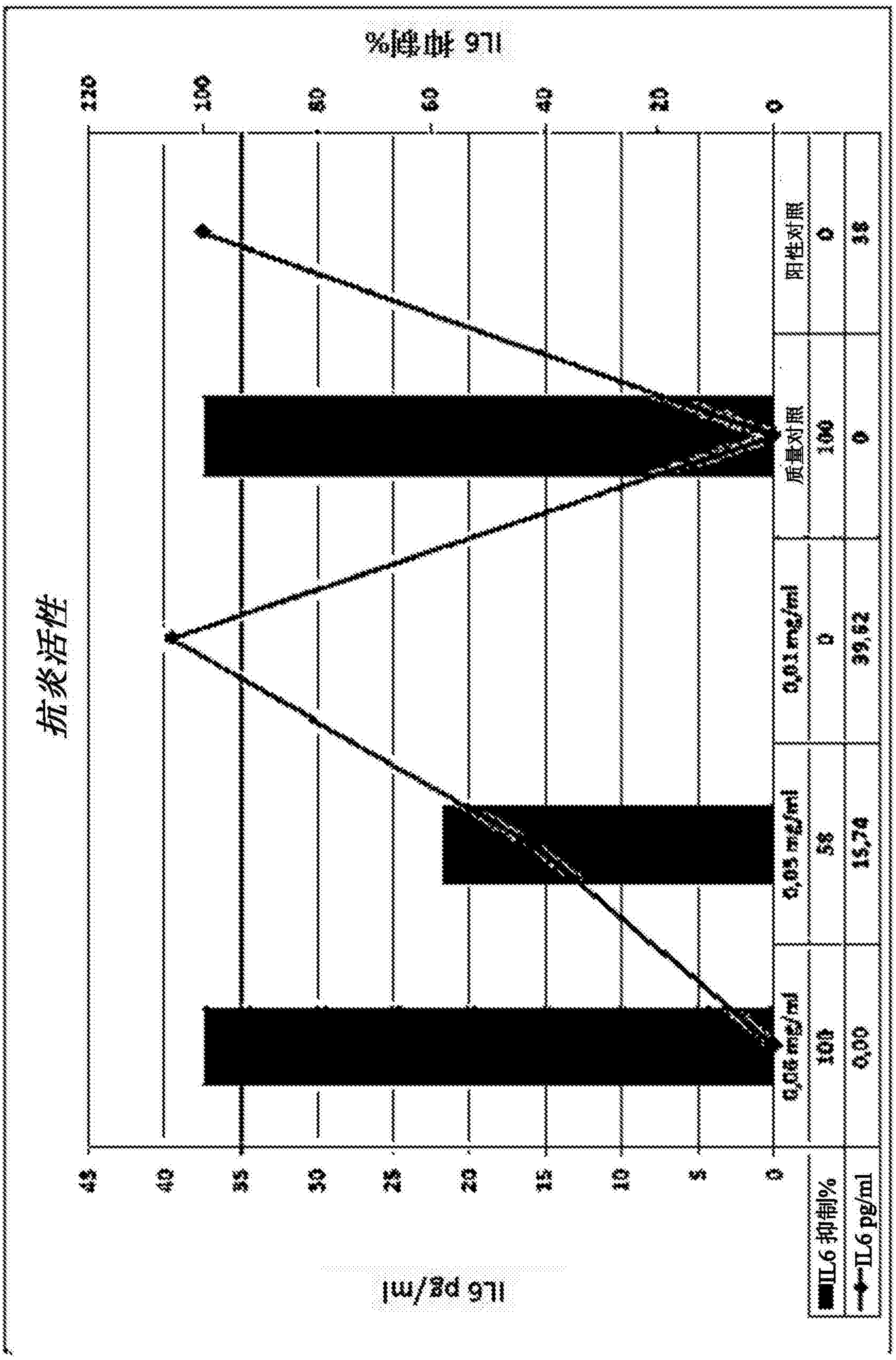

抗炎活性
IL6 抑制%
IL6 pg/ml
0,08 mg/ml
0,05 mg/ml
0,01 mg/ml
质量对照
阳性对照
IL6 抑制%
IL6 pg/ml
103
58
0
100
0
0,00
15,74
39,52
0
38

图2