

ÖZET

OPİOİDLER İLE KOMBİNASYON HALİNDE PALMİTOİLETANOLAMİD KULLANIMI

5

Bu buluş: opioidler ile kombinasyon halinde bir analjezik olarak N-palmitoiletanolamid ihtiva eden insan veya hayvan kullanımı için farmasötik bir bileşim ile ilgilidir. Özellikle, bu buluş: söz konusu palmitoiletanolamidin ayrı ayrı, sıralı olarak, veya söz konusu opioid ile kombinasyon halinde uygulandığı; 10 ağrı durumlarının tedavisinde bir opioid ile kombinasyon halinde insanlarda veya hayvanlarda kullanıma yönelik olarak; mikronize-olmayan formda, mikronize formda (PEA-m), ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid veya bunun karışımları ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Söz konusu palmitoiletanolamidin ayrı ayrı, sıralı olarak, veya söz konusu opioid ile kombinasyon halinde uygulandığı; opioidin: Morfin, Eroin, Etorfin, Hidromorfon, Oksimorfon, Levorfanol, Kodein, Hidrokodon, Oksikodon, Buprenorfin, Butorfanol, Nalbufin, Fentanil ve Metanon'dan seçildiği; ağrı durumlarında tedavi gören bir insan veya hayvan hastada opioid toleransının başlangıcını geciktirmek için bir opioid ile kombinasyon halinde insanlarda veya hayvanlarda kullanıma yönelik olarak; mikronize-olmayan formda, mikronize formda (PEA-m), ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid veya bunun karışımları.
2. Söz konusu mikronize-olmayan palmitoiletanolamidin 50.0 ile 100.0 mm arasında değişen bir partikül büyüklüğüne sahip olduğu; söz konusu mikronize palmitoiletanolamidin 2.0 ile 10.0 mm arasında değişen bir partikül büyüklüğüne sahip olduğu; ve söz konusu ultra-mikronize palmitoiletanolamidin 0.8 ile 6.0 mm arasında değişen bir partikül büyüklüğüne sahip olduğu; İstem 1'e göre kullanıma yönelik palmitoiletanolamid.
3. Palmitoiletanolamidin, opioid ile tedavinin başlangıcından önce 1. günden başlayarak ya da opioid ile tedavinin başlangıcından önce 10 günlük ön-tedavi gerçekleştirilerek insanlarda veya hayvanlarda günlük olarak uygulandığı; İstemler 1 ila 2'den herhangi birine göre kullanıma yönelik palmitoiletanolamid.
4. Palmitoiletanolamidin günlük doz aralığının, 3 ve 50 mg/Kg hasta ağırlığı veya 20-30 mg/Kg hasta ağırlığı arasında olduğu; İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik palmitoiletanolamid.

5. Palmitoiletanolamid uygulamasının, tercihen 8-10 saat ile ortaklaşa bölünen, iki günlük tedaviye bölündüğü; İstem 4'e göre kullanıma yönelik palmitoiletanolamid.
- 5 6. Palmitoiletanolamid ile günlük tedavinin, opioid ile tüm tedavi süresince muhafaza edildiği; İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik palmitoiletanolamid.
- 10 7. Söz konusu bileşimin: oral yol, sublingual yol ve rektal yoldan seçilen bir uygulama yoluna adapte edildiği; İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre kullanıma yönelik, palmitoiletanolamid ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanlar içeren bir farmasötik veya veteriner bileşim.
- 15 8. Bileşimin: yağlı bir araç içinde tabletler, sert jelatin kapsüller, yumuşak jelatin kapsüller, sublingual uygulama için bir granülat, oral kullanım için bir emülsiyon, efervesan tabletler, fitiller veya mikroenemalar şeklinde farmasötik formlarda olduğu; İstem 7'ye göre farmasötik veya veteriner bileşim.

TARİFNAME

OPİOİDLER İLE KOMBİNASYON HALİNDE PALMİTOİLETANOLAMİD KULLANIMI

5

Buluşun teknik alanı

10 Bu buluş, istemlerde daha fazla tanımlandığı gibi ağrı durumlarında tedavi gören bir insan veya hayvan hastada opioid toleransının başlangıcını geciktirmek için kullanıma yönelik N-palmitoiletanolamid ihtiva eden farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

Tekniğin bilinen durumu

15 Opioidler, opioid reseptörü üzerinde aktif olan ve bir analjezik bir eyleme sahip olan maddelerdir. Bunlar, hem morfin ve analogları (opiumdan türetildikleri için, ayrıca opiatlar olarak adlandırılmaktadır) gibi doğal alkaloidleri hem de alkaloid (eroine) ve alkaloid-olmayan (metadon) bir yapısı olan sentetik veya yarı sentetik bileşikler kapsamaktadır.

20

Papaver somniferum'dan ekstrakte edilmiş başlıca doğal alkaloid olan morfin, orta ve şiddetli ağrının kontrolü için tercih edilen terapötik tedavidir. Morfinin gücüne ve etkinliğine rağmen; persistan ağrının sürekli tedavisinde bu maddenin uygulanması, analjezik etki için tolerans gelişimi nedeniyle sınırlanmaktadır.

25

Tolerans gelişimi, aynı analjezik etkiyi sağlamak için sürekli doz artışları gerektirmektedir. Bu kompleks patofizyolojik döngü: aşırı sedasyon, azalan fiziksel aktivite, kabızlık, solunum depresyonu, vs. nedeniyle hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir.

- Deney hayvanlarında bu olayın meydana gelmesini açıklayan geniş bir literatür mevcuttur. Opioidler için toleransı açıklamak amacıyla birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Düşünülen mekanizmalar: GDP'yi GTP ile değiştirme kabiliyetinin kaybedilmesi vasıtasıyla opioid reseptörü ile G proteini arasındaki kenetlenmenin azalmasını; aktif reseptörün internalizasyonu, reseptöryel internalizasyon ve m reseptörünün dimerizasyonu vasıtasıyla desensitizasyon ve reseptör aşağı-regülasyonunu kapsamaktadır.
- Özellikle, tolerans gelişimi esnasında spinal gliyal hücrelerin tutulumu yönünde yakın zamanda kanıt mevcuttur. Morfin ve diğer opioidler için analjezik tolerans gelişiminde mikrogliya ve astrosit hücrelerin aktivasyonunun mevcut olduğu gösterilmektedir. Ayrıca, bu hücre türlerinin inhibisyonunun opioidlerin analjezik etkinliğini geciktirebildiği de ileri sürülmektedir.
- Palmitoiletanolamid (PEA), palmitik asit ve etanolaminden oluşturulmuş bir endojen amiddir. farklı ağrı türlerine karşı antinöroseptif etkiler uyguladığı bilinen bir lipidik mediyatördür ve özellikle bir mikronize veya ultra-mikronize formda kullanıldığı zaman, ilginç bir antinöropatik profil ile karakterize edilmektedir.
- Stephen D. Skaper ve ark., Inflammopharmacology, cilt 22, no. 2, 1 Kasım 2013, sayfalar 79-94: kronik ağrının oksikodon gibi bir analjezik ajan ile mikronize veya ultra-mikronize palmitoiletanolamid kombinasyonlarıyla tedavisine yönelik klinik çalışmalar açıklamaktadır.
- Gatti A. ve ark., Pain Medicine, Blackwell Science , Maiden. U.S., cilt 13, no. 9, 1 Eylül 2012, sayfalar 1121-1130: çeşitli etiyolojilerden kaynaklanan ağrı için ortalama ağrı skorunu azaltmak için PEA'nın oksikodon, hidromorfon, fentanil ve buprenorfin ile kombinasyonunu açıklamaktadır.

Haller V.L. ve ark., European Journal of Pharmacology, Elsevier Science, NL, cilt 546, no. 1-3, 28 Eylül 2006, sayfalar 60-68: farelerdeki ağrının nalokson gibi bir opioid ile PEA'nın bir kombinasyonu ile tedavisini açıklamaktadır.

- 5 Dominguez C. Morera ve ark., Pain Management, MAR 2012, cilt 2, no. 2, Mart 2012, sayfalar 119-124: nöropatik ağrının tedavisi için PEA'nın çeşitli analjeziklerle kombinasyonunu açıklamaktadır.

Buluşun kısa açıklaması

10

Bu buluşun mucitleri PEA'nın, kronik ağrı ile karakterize edilen patolojilerde omurilik ve beyindeki gliyal hücrelerin aktivasyonunu büyük ölçüde indirgeyebilme kabiliyetine sahip olduğunu şaşırtıcı bir şekilde keşfetmişlerdir.

- 15 Daha sonra ultra-mikronize PEA'nın, opioidlerin –özellikle de morfinin– uzun süre kullanımı nedeniyle tolerans gelişimi süreçlerine müdahale edebildiğini şaşırtıcı bir şekilde keşfettik. PEA'nın opioid ile ilişkisi, tek başına uygulanan opioid ile tedaviye kıyasla iki kat olan bir analjezik etki süresi sağlayarak tedavinin etkinliğini uzatmaya olanak vermektedir.

20

Dolayısıyla bu buluşun bir amacı: söz konusu palmitoiletanolamidin ayrı ayrı, sıralı olarak, veya söz konusu opioid ile kombinasyon halinde uygulandığı; opioidin: Morfin, Eroin, Etorfin, Hidromorfon, Oksimorfon, Levorfanol, Kodein, Hidrokodon, Oksikodon, Buprenorfin, Butorfanol, Nalbufin, Fentanil ve

- 25 Metanon'dan seçildiği; ağrı durumlarında tedavi gören bir insan veya hayvan hastada opioid toleransının başlangıcını geciktirmek için bir opioid ile kombinasyon halinde kullanıma yönelik olarak; sırayla mikronize-olmayan formda (mikronize-olmayan PEA), mikronize formda (PEA-m) veya ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid (PEA).

30

Özellikle, bu buluşun amacı: söz konusu palmitoiletanolamidin hastadaki opioid için tolerans gelişimini geciktirdiği; bir opioid ile kombinasyon halinde bir hastada kullanıma yönelik olarak; sırayla mikronize-olmayan formda (mikronize-olmayan PEA), mikronize formda (PEA-m) veya ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid (PEA) veya bunun farmasötik bir bileşimidir.

Buluş, ekteki istemler tarafından tanımlanmaktadır.

Buluşa göre prosesin diğer özellikleri ve avantajları, yol gösterici bir şekilde temin edilmiş olan, tercih edilen uygulamalara ait örneklerin aşağıdaki açıklamasından aşikar hale gelecektir.

Şekillerin kısa açıklaması

Şekil 1, tek başına morfin veya PEA ile kombinasyon halinde morfin kullanarak sıçanlar üzerinde bir "pençe basınç" testi ile ilgili bir grafiği göstermektedir.

Buluşun ayrıntılı açıklaması

Buluş: söz konusu palmitoiletanolamidin ayrı ayrı, sıralı olarak, veya söz konusu opioid ile kombinasyon halinde uygulandığı; ağrı durumlarında tedavi gören bir insan veya hayvan hastada opioid toleransının başlangıcını geciktirmek için istemlerde tanımlandığı gibi bir opioid ile kombinasyon halinde insanlarda veya hayvanlarda kullanıma yönelik olarak; alternatif olarak mikronize-olmayan formda (mikronize-olmayan PEA), mikronize formda (PEA-m), ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid (PEA) veya bunun karışımları ile ilgilidir.

Özellikle, buluş: söz konusu palmitoiletanolamidin hastada opioid toleransının gelişimini geciktirdiği; istemlerde tanımlandığı gibi bir opioid ile kombinasyon halinde bir hastada kullanıma yönelik olarak; alternatif olarak mikronize-olmayan

formda (mikronize-olmayan PEA), mikronize formda (PEA-m), ultra-mikronize formda (PEA-um) palmitoiletanolamid (PEA) veya bunu kapsayan farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

- 5 Palmitoiletanolamid, US 5,990,170 sayılı Birleşik Devletler patent başvurusu dokümanında 25 numaralı örnekte açıklandığı gibi sentezlenebilmektedir.

10 Mikronize-olmayan PEA, sentezden elde edilen ürün ince öğütülerek elde edilebilmektedir; 50.0 ile 100.0 mm arasında partikül büyüklüğü olan bir ürün elde edilebilmektedir.

PEA-m, US 6,548,550 B1 sayılı Birleşik Devletler patent başvurusu dokümanında açıklandığı gibi elde edilebilmektedir ve 2.0 ile 10.0 mm arasında bir partikül büyüklüğüne sahiptir.

15

PEA-um, WO 2011/027373 A1 sayılı PCT başvurusunda açıklandığı gibi elde edilebilmektedir ve 0.8 ile 6.0 mm arasında bir partikül büyüklüğüne sahiptir.

20 Bu PEA formları hakkında daha fazla bilgi: içerikleri referans ile bu metinde dahil edilmiş olan ürünün karakterizasyonu ile ilgili olan, yukarıda belirtilen patent yayınlarında mevcuttur.

25 Opioid, ayrıca opiatlar ya da sentez veya yarı sentez bileşikleri olarak da adlandırılan doğal alkaloidlerden seçilmektedir ve Morfin, Eroin, Etorfin, Hidromorfon, Oksimorfon, Levorfanol, Kodein, Hidrokodon, Oksikodon, Nalorfin, Buprenorfin, Butorfanol, Nalbufin, ve Metanon'dan seçilmektedir.

Daha çok tercihen, opioid morfindir.

Opioidler: Goodman ve Gilman'a ait "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12. Baskı - Bölüm 18, Tablo 18-2, sayfa 498'de kapsanan talimatlar doğrultusunda çeşitli geleneksel uygulama yolları vasıtasıyla insanlarda uygulanabilmektedir.

5

Palmitoiletanolamid, opioid ile tedavinin başlangıcından önce 1. günden başlanarak veya eğer gerekirse, opioid ile tedavinin başlangıcından önce 10-günlük bir ön-tedavi gerçekleştirilerek insanlarda uygulanabilmektedir.

- 10 Palmitoiletanolamidin günlük doz aralığı, tercihen 8-10 saat aralığına bölünmüş olan iki günlük tedavi şeklinde 3 ile 50 mg/kg (tercihen 20-30 mg/kg) hasta ağırlığı arasında olmaktadır. Palmitoiletanolamid ile günlük tedavi, opioid ile bütün tedavi süresince muhafaza edilmelidir. Hastanın yaşına ve kilosuna ve hatta tedavi edilen tıbbi durumun şiddetine bağlı olarak dozajda sürekli değişiklikler
- 15 yapmanın gerekebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Tam doz ve uygulama yolu nihai olarak, uzman doktor veya veteriner hekimin takdirinde olacaktır.

- Palmitoiletanolamid ile tedavi: yağlı bir araç içinde tabletler, sert jelatin kapsüller, yumuşak jelatin kapsüller, sublingual uygulama için granülat, oral kullanım için
- 20 emülsiyon, efervesan tabletler, fitiller veya mikroenemalar şeklinde farmasötik formlarda oral, sublingual veya rektal olarak uygulanmaktadır.

- Buluş konusu bileşim bu nedenle, seçilen farmasötik formun bir fonksiyonu olarak seçilmiş olan farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanlar ve katkı
- 25 maddeleri ihtiva edebilmektedir.

- Oral uygulamaya yönelik olarak, farmasötik bileşim: bağlayıcı maddeler (örneğin önceden jelatinleştirilmiş mısır nişastası, polivinilpirolidon veya hidroksipropil metilselüloz); dolgu maddeleri (örneğin laktoz, mikrokristalli selüloz veya
- 30 kalsiyum hidrojen fosfat); kayganlaştırıcılar (örneğin magnezyum stearat, talk

veya silika); dağıtıcılar (örneğin patates nişastası veya sodyum nişasta glikolat); veya inhibe edici ajanlar (örneğin sodyum loril sülfat) gibi farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanlar ihtiva edebilmektedir. Tabletler, teknikte iyi bilinen yöntemler vasıtasıyla kaplanabilmektedir. Oral uygulamaya yönelik sıvı preparatlar örneğin çözeltiler, şuruplar veya süspansiyonlar formlarında bulunabilmektedir veya su ya da diğer uygun araçlar ile kullanılmadan önce yeniden yapılandırılmak üzere dondurularak kurutulmuş ürünler olarak bulunabilmektedir. Bu gibi sıvı preparatlar: askıda tutan ajanlar (örneğin sorbitol şurubu, selüloz türevleri veya yenilebilir hidrojenlenmiş yağlar); emülsifiye edici ajanlar (örneğin lesitin veya akasya); susuz araçlar (örneğin badem yağı, yağlı esterler, etil alkol veya fraksiyonlara ayrılmış bitkisel yağlar); ve koruyucular (örneğin metil- veya propil-p-hidroksibenzoatlar veya sorbik asit) gibi farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddeleri ile konvansiyonel yöntemler tarafından hazırlanabilmektedir. Preparat ayrıca uygun bir şekilde: lezzetlendiriciler, renklendiriciler ve tatlandırıcılar da ihtiva edebilmektedir.

Oral uygulamaya yönelik preparatlar, etken maddenin kontrollü salımına izin vermek için uygun olan bir şekilde formüle edilebilmektedir.

Bukkal uygulamaya yönelik olarak, bileşimler: bukkal mukozada emilim için uygun olan, konvansiyonel bir şekilde formüle edilen tablet veya pastiller şeklinde olabilmektedir. Tipik bukkal formülasyonlar, sublingual uygulamaya yönelik tabletlerdir.

Bu buluşa göre, bileşikler ayrıca: örneğin kakao yağı veya başka gliseritler gibi yaygın fitillerin temel bileşenlerini ihtiva eden fitiller, retansiyon enemaları veya mikro-enemalar gibi rektal bileşimlere göre formüle edilebilmektedir.

Daha önce açıklanmış olan bileşimlere ek olarak, bileşikler ayrıca birikim preparatları olarak da formüle edilebilmektedir. Bu gibi uzun etkili

formülasyonlar, implantasyon (örneğin subkütanöz, transkütanöz veya intramüsküler bir şekilde) vasıtasıyla veya intramüsküler enjeksiyon vasıtasıyla uygulanabilmektedir. Böylece, örneğin, bu buluşa göre bileşikler: uygun polimerik veya hidrofobik malzemeler (örneğin uygun bir yağda bir emülsiyon formunda), iyon değiştirici reçineler ile ya da örneğin minimal olarak çözünebilir tuz gibi minimal olarak çözünebilir türevler olarak formüle edilebilmektedir.

Yukarıda açıklanmış olan formülasyonlar: Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., NY, ABD'de açıklananlar gibi, konvansiyonel yöntemlere göre hazırlanabilmektedir.

DENEY KISMI

Opioidlere karşı tolerans olayı üzerinde PEA'nın etkisini değerlendirmek amacıyla, morfine karşı tolerans gelişimi bir hayvan modelde yeniden üretilmiştir. Söz konusu opioid ile kronik tedavi, söz konusu maddenin tolerans gelişimini geciktirmesini değerlendirmek amacıyla araçta (Pluronic F-68 sulu çözeltisinden meydana gelen) askıya alınan ultra-mikronize PEA ile birlikte-uygulama beraberinde gelmiştir.

20

İki grup hayvan, sadece araç ile veya yukarıda belirtildiği gibi araçta askıya alınan ultra-mikronize PEA (PEA-um, 30 mg/kg) ile subkütanöz şekilde (s.c.) günlük olarak tedavi edilmiştir. 1. günden başlayarak ve ardından sonraki günlerde, morfin uygulanmıştır (10 mg/kg i.p.). Şekil 1'de gösterildiği gibi, morfin enjeksiyonundan önce (test öncesi) ve 30 dakika sonra ağrı eşiği ölçülmüştür.

25

Arka ayak üzerinde hayvan tarafından desteklenen ağırlığı değerlendiren "Pençe Basınç" testi (Ugo Basile, Paw Pressure Analgesy Meter "Randar-Selitto" Rat) kullanılarak davranış değerlendirmeleri yapılmıştır. Araç + morfin ile tedavi edilen sıçanlar, daha fazla analjezik etkilerin tespit edilmesine izin vermeyen

30

tolerans geliştirdikleri zaman, tedavinin 5. gününe kadar ön teste kıyasla önemli bir ağrı eşiği artışı göstermişlerdir.

Aksine, PEA-um + morfin ile tedavi edilen hayvanlar grubu 10. güne kadar
5 önemli olan bir analjezik etki uzaması göstermiřtir.

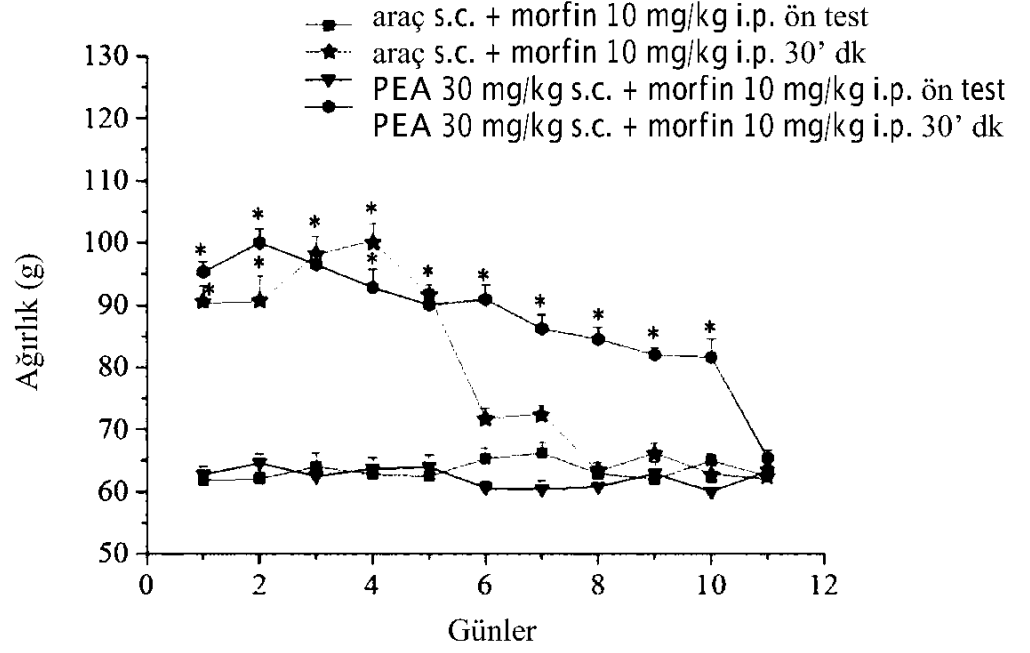
Diğer yandan, iki grup arasında morfinin analjezik etkisinin etkinliğinde hiçbir önemli fark ortaya çıkmamıştır.

10 Sonuç olarak, ultra-mikronize PEA'nın: morfin tarafından mevcut modelde örnek olarak gösterilmiş, uzun süreli opioid kullanımı nedeniyle tolerans gelişimi süreçlerine müdahale edebildiğini şaşırtıcı bir şekilde keşfettik. PEA'nın opioid ile ilişkisi, tek başına uygulanan opioid ile tedaviye kıyasla iki kat olan bir analjezik etki süresi sağlayarak tedavinin etkinliğini uzatmaya olanak
15 vermektedir.

Morfin ile deneylerde elde edilenlere benzer olan sonuçlar, yukarıda listelenmiş olanlar gibi tedavide normal olarak kullanılan başlıca opioid maddeler ile elde edilebilmektedir.

20

“Pençe basınç” testi



ŞEKİL 1