(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 111031814 A
(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880048234.X

(22)申请日 2018.07.23

(30)优先权数据
102017000085185 2017.07.26 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/055454 2018.07.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/021148 EN 2019.01.31

(71)申请人 克里斯特法尔玛有限公司
地址 意大利米兰

(72)发明人 M·C·德尔·博诺
弗朗西斯科·波诺莫

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
代理人 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.
A23L 33/16(2006.01)
A23L 33/105(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

用于偏头痛的预防和治疗的食品补充剂

(57)摘要

小白菊的干提取物、柳树的干提取物和镁的组合以及相关的口服组合物,其在偏头痛的预防和治疗中用作佐剂,特别是用作食品补充剂。

CN 111031814 A

1.一种小白菊干提取物、白柳干提取物和镁的组合，其在原发性头痛的预防和治疗中用作佐剂。

2.根据权利要求1使用的组合，其中所述原发性头痛为有先兆或无先兆偏头痛、紧张性头痛、慢性头痛和丛集性头痛。

3.根据权利要求1或2使用的组合，其中将所述组合口服给药。

4.根据权利要求1-3中任一项使用的口服组合，其中所述小白菊干提取物来自该植物的开花部分，并且小白菊内酯含量不低于所述提取物的总重量的0.5重量％且不高于所述提取物的总重量的10重量％。

5.根据权利要求1-4中任一项使用的组合，其中所述白柳干提取物来自该植物的皮层，并且水杨苷含量不低于所述提取物的总重量的15重量％且不高于所述提取物的总重量的30重量％。

6.根据权利要求1-5中任一项使用的组合，其中所述镁的来源为氧化镁，其以所述氧化物的重量的60重量％的量包含镁。

7.一种口服组合物，其包含小白菊干提取物、白柳干提取物和镁的组合，以及适当的赋形剂和/或稀释剂。

8.根据权利要求7所述的口服组合物，其中：

•所述小白菊提取物来自该植物的开花的地上部分，并且小白菊内酯含量不低于所述提取物的总重量的0.5重量％且不高于所述提取物的总重量的10重量％，

•所述白柳干提取物来自该植物的皮层，并且水杨苷含量不低于所述提取物的总重量的15重量％且不高于所述提取物的总重量的al 30重量％，

•所述镁的来源为氧化镁，其包含所述氧化物的重量的60重量％的镁，

条件是

i)水杨苷的量不超过最大推荐每日剂量96mg；

ii)镁的量不超过最大推荐每日剂量450mg。

9.根据权利要求8所述的口服组合物，其为一天可给药两次的片剂形式，其包含：

•量在100mg与170mg之间的小白菊，

•量在300mg与350mg之间的白柳提取物，

•量在200mg与250mg之间的镁。

10.根据权利要求9所述的口服组合物，其包含140mg小白菊干提取物、320mg白柳干提取物和225mg镁。

11.一种食品补充剂，其基本上由根据权利要求7-10中任一项所述的口服组合物构成。

用于偏头痛的预防和治疗的食品补充剂

技术领域

[0001] 本发明涉及小白菊(feverfew)干提取物、柳树(willow)干提取物和镁的组合(association)以及相关的口服组合物,其在偏头痛的预防和治疗中用作佐剂,特别是用作食品补充剂(food supplement)。

背景技术

[0002] 已经将217种不同形式的头痛进行了分类。

[0003] 然而,根据最新的国际分类[1],根据不同的诊断水平将头痛重新分类,这是因为对于全科医师而言,至少了解该分类的第一和第二诊断水平是重要的。

[0004] 第一水平列出14个组:第1-4组涉及原发性头痛,第5-12组涉及继发性头痛、或疼痛的原因是由于特定的病理所导致的头痛,第13组由脑神经痛和中枢性面部疼痛(central facial pain)形成,以及最后,第14组包括无法分类的形式的头痛和神经痛。

[0005] 在一般实践中,患病率较高的原发性头痛为无先兆偏头痛,有先兆偏头痛,可能为偏头痛前兆(migraine precursor)的儿童周期性综合征(childhood episodic syndromes),例如周期性呕吐和腹型偏头痛,阵发性眩晕;慢性偏头痛,丛集性头痛和紧张性头痛。

[0006] 有先兆或无先兆偏头痛在意大利是非常常见的原发性头痛,其在当今社会具有高的患病率和显著的社会-经济影响。

[0007] 无先兆偏头痛通常始于青春期或成年早期,但是也可以在儿童时期出现。然而,不太可能在40-50岁发病。其为经常频繁发生的复发性头痛(recurrent headache)。

[0008] 在发作期间,偏头痛患者倾向于卧床(优选在黑暗中),并且本能地试图按压和冷却疼痛部位。

[0009] 最经常引起无先兆偏头痛的因素为心理因素、惯例改变(routine change)、饮食因素、环境因素、化学物质、工作环境和激素因素。

[0010] 关于这后一种因素,女性生育年龄的每月一次的生理激素波动值得特别提及。因此,更容易在经期和排卵日发作。

[0011] 而有先兆偏头痛影响普通人群中的约3%-5%,其中女性-男性比为2:1。在近90%的病例中,其始于30岁以内。独特的要素为通常先于头痛并且由局灶性脑功能障碍(focal encephalic dysfunction)导致的一系列神经系统症状构成的先兆。这些为视觉症状、感觉症状、运动症状、视网膜症状、言语和语言的改变以及脑功能障碍(encephalic brain dysfunction)的症状。

[0012] 另一方面,慢性偏头痛是由于无先兆偏头痛的慢性化(chronification)导致的。

[0013] 动脉高血压(arterial hypertension)和抑郁症是导致头痛的慢性化的两种状况。在大多数情况下,由于例如NSAID、镇痛药、麦角胺类(ergotaminics)、曲坦类、阿片类、或其组合等药物的过度使用而导致头痛。

[0014] 连续数月每天或几乎每天使用一些用于阻止偏头痛发作的药物会引发恶性循环,

由此导致持续的头痛。

[0015] 紧张性头痛无疑是在普通人群中发现的最常见的头痛。所有年龄组别均会受到影响，其中男性-女性比为1:2。心理和生理因素似乎起着重要的作用，并且通常存在身心紧张(psychophysical tension)的累积。

[0016] 丛集性头痛得名于反复发作的特定模式，将所述发作以限定的时间段分组。该类型的头痛影响千分之2至3的人，并且，与前述头痛相反，其对男性人群的影响大于女性。

[0017] 独特的特征为患者在急性期的行为。与偏头痛相反，受到丛集性头痛影响的患者不会保持在固定的位置，而是处于持续的运动并且是不安且易怒的。

[0018] 在临床实践中，包括偏头痛及其变型(variant)和紧张性头痛的原发性头痛是最常见的，并且，如前所述，主要影响女性人群。

[0019] 它们由复杂的神经生物学现象引发，所述神经生物学现象在没有神经系统的明显改变(gross alteration)的情况下由神经细胞的功能的瞬时改变引起。偏头痛的神经生理学基础目前几乎是未知的。在任何情况下，均涉及神经递质例如血清素和神经元膜蛋白，例如所谓的钠钾泵和细胞膜的其它离子通道。此外，如上所述，尤其是对于紧张性头痛，易怒、焦虑状态和抑郁状态导致它们的慢性化。

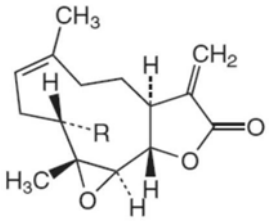
[0020] 目前充分确定的是，偏头痛还涉及血管内皮的功能的紊乱。连续的偏头痛发作以及随之而来的血管舒张(vasodilatative)和氧化现象的反复会损害内皮功能，由此导致其以血管舒张剂为代价的产生血管收缩物质的能力增加。

[0021] 因此，偏头痛治疗应当对各种因素起作用，例如重新平衡血清素的水平、减少氧化炎症性应激(oxidative inflammatory stress)和稳定脑电系统(cerebral electrical system)。

[0022] 如前所述，由于用例如NSAID等药物治疗急性偏头痛期甚至会导致疾病的慢性化，并且在任何情况下均不能以预防水平使用，因此研究者验证了例如，如植物复合物(phytocomplexes)等替代疗法的有效性。

[0023] 用于该类型病状的第一种也是最常用的是所谓的小白菊，这是因为其使小动脉的血管舒张减少，有利于减少三叉神经的疼痛并且使主要的脑促炎性细胞因子(proinflammatory cytokines)(IL6、TNF-α、NF-kB)减少[2,3,4,5]。

[0024] 小白菊提取物由植物小白菊(Tanacetum parthenium)的整个或部分干燥的地上部分构成，并且包含不少于0.2％的小白菊内酯(parthenolide)，即主要为由下式表征的倍半萜，其中R＝H。

[0025] 

[0026] 小白菊内酯R＝H

[0027] 3β-羟基小白菊内酯R＝OH

[0028] 许多临床研究评价了小白菊的临床疗效。这些临床研究显示，如果将小白菊以包含6.25mg的胶囊的形式一天给药3次，其中各制剂的小白菊内酯含量等于0.5mg(小白菊提

取物的重量的约8%),与安慰剂相比,偏头痛发作的次数有一定减少[2]。

[0029] 然而,关于该植物复合物对偏头痛的预防活性,与安慰剂相比,相对于之前的研究对更多数量的患者进行的最近的研究给出了不令人信服的结果[2]。

[0030] 白柳干提取物(白柳(Salix alba))显示普通的抗炎作用,为水杨酸衍生物的典型特征。由于这些性质,该植物复合物用作止神经痛药物和退热药物,在风湿病、关节和肌肉疼痛、背痛、神经痛的情况下是有用的,对头痛效果优异[2,6,7,8]。

[0031] 将滴度(titration)≥1.5%的该植物复合物以300mg的量与300mg滴度≥0.2%的小白菊一起对10名患者给药,一天两次给药,持续12周,导致以下的减少:

[0032] • 在10名患者中,9名偏头痛发作的频率(主要疗效标准)在6周时减少57.2%($p<0.029$)并且在12周时减少61.7%($p<0.025$),其中在10/10名患者中,70%的患者显示这些发作减少了50%,

[0033] • 在10/10名患者中,发作的强度在6周时减少38.7%($p<0.005$)和62.6%,其中70%的患者显示强度降低至少50%,

[0034] • 在10/10名患者中,发作的持续时间(次要疗效标准)在6周时减少67.2%($p<0.001$)并且在12周时减少76.2%($p<0.001$)[2,6]。

[0035] 虽然其具有值得注意的结果,但是这仍然是需要用对明显更多数量的患者进行的双盲研究来确认的开放的初步研究[2]。

[0036] 在任何情况下,为了具有良好的疗效,除了减少复发和急性期的疼痛控制以外,用于偏头痛治疗和预防的良好的药物还需要对可以为例如脑应激和焦虑状态的偏头痛的原因产生较大的控制。

[0037] 镁具有肌肉松弛和抗焦虑活性。缺乏该矿物质引起神经元的过度兴奋,因此在偏头痛发作的发病机理中起到重要的作用。实际上,已经表明,在患有偏头痛的受试者中,血清和细胞内的镁水平显著地降低[9,10]。

[0038] 例如,这已经由对于根据IHS(国际头痛协会)标准来分类、患有偏头痛、年龄为18-65岁的81名患者进行的临床研究证实,对所述患者每天口服给予600mg二柠檬酸三镁形式下的镁,持续12周,或者给予安慰剂。在9-12周,与基线相比,在镁治疗组中,发作频率降低了41.6%,并且在安慰剂组中,发作频率降低了15.8%($p<0.05$)[11]。

[0039] 对于偏头痛的急性治疗,静脉内给予的1000mg硫酸镁(相当于约200mg镁)显示对有先兆偏头痛的所有症状的统计学改善,或者在无先兆偏头痛的治疗中作为佐剂。根据最近的研究,静脉内给予作为速效药物的相同量的硫酸镁,与用于治疗急性偏头痛的地塞米松和胃复安的组合一样有效[10,11]。进一步的临床研究显示,以与之前研究相同的量静脉内给予的硫酸镁与静脉内给予的例如酮咯酸等NSAID一样有效[12]。

[0040] 然而,临床研究显示,口服给予量级为300mg的镁以及与100mg小白菊和400mg核黄素组合,在其中以甚至低16倍的剂量(25mg)单独给予核黄素的偏头痛的治疗中是不太有效的[2]。

发明内容

[0041] 申请人现在已发现,小白菊的干提取物、白柳的干提取物和镁的组合,作为例如特别是有先兆和无先兆偏头痛、紧张性头痛和慢性头痛、丛集性头痛等原发性头痛的治疗和

预防中的佐剂是有效的，这是因为除了减少复发和急性期的疼痛控制以外，其还减少脑应激和焦虑。

[0042] 本发明的进一步的目的为包含前述组合连同适当的赋形剂和/或稀释剂的口服组合物。

[0043] 本发明的进一步的目的为包含前述口服组合物、或者甚至更好地由前述口服组合物组成的补充剂。

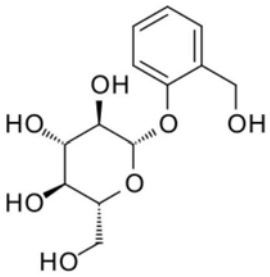
具体实施方式

[0044] 为了本发明的目的，表述“包括(comprising)/包含(containing)一种或多种组分”不排除除了明确列出的一种或多种组分以外还存在其它组分。为了本发明的目的，其中对象“由一种或多种组分构成或形成或组成”的表述意味着在所述对象中，除了一种或多种列出的组分以外，排除了其它组分的存在。

[0045] 优选地，将根据本发明使用的上述组合口服给药。

[0046] 根据本发明使用的组合中小白菊的干提取物优选来自该植物的开花的地上部分，并且优选地小白菊内酯滴度为至少0.5％且不大于10％。

[0047] 白柳的干提取物优选来自该植物的皮层，并且水杨酸衍生物、特别是由下式表征的水杨苷的含量基于干提取物的重量优选不低于15重量％并且优选不高于30重量％。

[0048] 

[0049] 依据食品补充剂的部颁规章(Ministerial Regulations for Food Supplements)，在任何情况下，根据本发明使用的待给予的白柳提取物的剂量必须不超过水杨苷的最大每日剂量96mg。

[0050] 优选地，氧化物或药学上可接受的盐用作镁的来源。甚至更优选使用氧化镁。实际上，氧化镁占该化合物的总重量的60％，这与例如仅包含24％和14％的该元素的碳酸镁或柠檬酸镁等药学上可接受的镁盐不同。

[0051] 本发明的口服组合物对象可以为如下形式：片剂、硬胶囊或软胶囊、可分散于水中的单份药囊(single-serving sachet)形式的散剂或颗粒剂。

[0052] 它们优选为片剂的形式并且包含：

[0053] • 量优选在100至170mg的范围内、更优选140mg的具有前述滴度的小白菊，

[0054] • 量在300至350mg的范围内、更优选320mg的具有前述水杨苷滴度的白柳提取物，和

[0055] • 量在200至250mg的范围内、更优选225mg的镁。

[0056] 优选地，食品补充剂由所述片剂构成，其一天给药两次。依据食品补充剂的部颁规章，在任何情况下，每日水杨苷量必须不超过前述最大允许量96mg，并且必须不超过镁的最大允许每日量450mg。

[0057] 为了本发明的目的，食品或膳食补充剂对应于在2004年5月21日的第169号立法法令的第2款中给出的定义，即食品旨在补充普通饮食并且构成例如维生素和矿物质等营养素的集中来源，或者包含具有营养作用或生理作用的其它物质，特别是但不限于预先给药形式(pre-dosed form)的单独或组合的、氨基酸、必需脂肪酸、植物来源的纤维和提取物。

[0058] 以下为片剂形式的用于食品补充剂的组合物的特别优选的形式，其中，没有报道赋形剂和它们的含量。

[0059] 根据本发明的食品补充剂的该特别优选的实施方案的制备中涉及的赋形剂为用于可压缩粉末的制备的常规的赋形剂，例如Remington the Science and Practice of Pharmacy第21版中提及的那些。

[0060] 实施例1-一天可给药两次的1.2g片剂的食品补充剂配方。

[0061]

组分	1.2g片剂的剂量
小白菊-开花的地上部分的干提取物 小白菊内酯-最小含量：0.5%	140mg 最小0.7mg
白柳-皮层干提取物 为水杨苷的水杨酸衍生物-最小含量15%	320mg 48mg
氧化镁 镁含量(60%)	373mg 225mg(VNR*的60%)(最大允许每日量的50%)

[0062] *VNR:参考营养值(nutritional value of reference)

[0063] 参考文献

[0064] 1.Iurato L.-“Cefalee:nuova classificazione,criteri clinici e diagnostici per il medico di medicina generale”.Clinical Management Issue 2014;8(3):67-74.

[0065] 2.“Assessment Report on Tanacetum parthenium(L.)Schulz Bip.,Committee on Herbal Medicinal Product(HPMC).EMA/HMPC/587579/2009,

[0066] 3.Pareek A.et al-“Feverfew(Tanacetum parthenium L.):A systematic review”.Pharmacogn.Rev.2011;5(9):103-110.

[0067] 4.Johnson E.S.et al-“Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine.”British Medical Journal 1985;291:569-573;

[0068] 5.Materazzi S.et al-“Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vaso dilation in the trigemino vascular system by targeting TRPA1 channel” Pain2013,154(12):2750-2758.

[0069] 6.Shrivastava R.et al-“Tanacetum parthenium and Salix alba(Mig RL) association in migraine prophylaxis:a prospective,open label study”Clin.Drug Investig.2006;26(5):287-296.

[0070] 7.Flebich B.L.et al-“Effects of an ethanolic extract Salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro”Phytomedicine 2004;11

(2-3):135-138.

[0071] 8.Khayyal M.T.et al-Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract"Arzneimittelforschung2005;55(11):677-687.

[0072] 9.Assarzadegan F.et al-"Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks:a matched case-control study and review of literature"Int.Clin.Psychpharmacol.2016;31(5):287-292.

[0073] 10.Pourshoghi A.et al-"Cerebral reactivity in migraine patients measured with functional near infrared spectroscopy"Eur.J.Med.Res.2015;20:96.

[0074] 11. Gröber U.et al-"Magnesium in Prevention and Therapy"Nutrients 2015,7,8199-8226.

[0075] 12.Shahrami A.et al-"Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs.dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache"J.Emerg.Med.2015;48(1):69-76.

[0076] 13.Kasmaei H.D.et al"ketorolac cersus Magnesium Sulfate in Migraine headache Pain Management;a Preliminary Study"Emergency 2017;5(1):1-4.