



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105079811 B

(45)授权公告日 2020.06.23

(21)申请号 201510243856.6

(22)申请日 2015.05.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105079811 A

(43)申请公布日 2015.11.25

(30)优先权数据
MI2014A000876 2014.05.14 IT

(73)专利权人 爱普泰克集团有限公司
地址 意大利米兰

(72)发明人 弗朗切斯科·德拉 瓦莱
玛丽亚·费代丽卡·德拉 瓦莱
洛伦佐·迪 切萨雷 马内利
卡拉·盖拉尔迪尼

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/164(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61K 31/485(2006.01)

(56)对比文件
WO 2005107726 A2,2005.11.17,
CN 102186459 A,2011.09.14,

审查员 李林

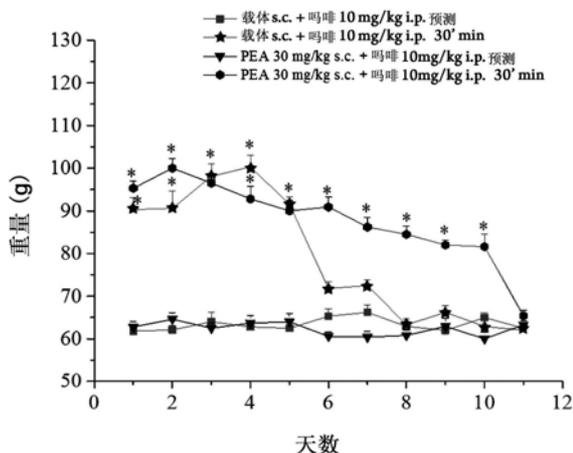
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

结合阿片类药物使用棕榈酰基乙醇酰胺

(57)摘要

本发明涉及结合阿片类药物使用棕榈酰基乙醇酰胺。本发明具体涉及含有N-棕榈酰基乙醇酰胺作为镇痛剂结合阿片类药物供人或动物使用的药物组合物。具体而言,本发明涉及结合阿片类药物用于在人或动物中治疗疼痛病症的非微粉化形式、微粉化形式(PEA-m)、超微粉化形式(PEA-um)或其混合物的棕榈酰基乙醇酰胺,其中所述棕榈酰基乙醇酰胺独立地、按序地或结合所述阿片类药物进行给予。



1. 一种棕榈酰基乙醇酰胺在制备用于延迟用阿片类药物进行疼痛病症治疗的人或动物患者中阿片类药物耐受性的发作的药物中的用途,所述棕榈酰基乙醇酰胺为超微粉化形式,其中,独立地、按序地或结合所述阿片类药物给予所述药物,超微粉化的所述棕榈酰基乙醇酰胺具有的粒径范围为0.8-6.0 μm ,以及所述阿片类药物是吗啡。

2. 根据权利要求1所述的用途,所述棕榈酰基乙醇酰胺结合阿片类药物用于患者作为镇痛剂,其中,所述棕榈酰基乙醇酰胺延迟所述患者中阿片类药物耐受性的发作。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中,所述棕榈酰基乙醇酰胺在开始采用所述阿片类药物治疗之前从第1天开始在人或动物中每日给予,或者在开始采用所述阿片类药物治疗之前进行10天预治疗。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,其中,棕榈酰基乙醇酰胺的每日剂量范围为3-50mg/Kg所述患者的体重。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中,棕榈酰基乙醇酰胺的给予分成两个每日治疗。

6. 根据权利要求1或2所述的用途,其中,在采用所述阿片类药物治疗的整个时间段内保持采用棕榈酰基乙醇酰胺的每日治疗。

7. 根据权利要求1或2所述的用途,其中,棕榈酰基乙醇酰胺的每日剂量范围为20-30mg/Kg所述患者的体重。

8. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述每日治疗相互间隔开8-10小时。

9. 一种药物或兽药组合物在制备用于延迟用阿片类药物进行疼痛病症治疗的人或动物患者中阿片类药物耐受性的发作的药物中的用途,所述药物或兽药组合物包含棕榈酰基乙醇酰胺和药用赋形剂,其中,所述药物适用于选自口服途径、舌下途径和直肠途径的给药途径,所述棕榈酰基乙醇酰胺为超微粉化形式,超微粉化的所述棕榈酰基乙醇酰胺具有的粒径范围为0.8-6.0 μm ,以及所述阿片类药物是吗啡。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中,所述组合物是片剂、硬明胶胶囊、油性载体中的软明胶胶囊、舌下使用的颗粒、口服使用的乳液、栓剂或微灌肠剂的药物形式。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中,所述组合物是泡腾片的药物形式。

结合阿片类药物使用棕榈酰基乙醇酰胺

技术领域

[0001] 本发明涉及结合阿片类药物(鸦片类药物,opioids)供人或动物使用的含有N-棕榈酰基乙醇酰胺(N-palmitoylethanolamide)作为镇痛剂的药物组合物。

背景技术

[0002] 阿片类药物是对阿片类药物受体具有活性并具有镇痛剂作用的物质。它们既包括天然生物碱如吗啡及其类似物(也称为鸦片制剂,因为衍生于鸦片)和具有生物碱(海洛因)或非生物碱(美沙酮)结构的合成或半合成化合物。

[0003] 吗啡,从罂粟(Papaver somniferum)中提取的主要天然生物碱,是控制中度和重度疼痛的首选治疗法。尽管吗啡作用力和药效强大,但是这种物质在持续性疼痛的连续疗法中的应用却受限于所述镇痛效应的耐受性发展的限制。耐受性的发展需要不断增加剂量,才能达到相同的镇痛剂的效果。这种复杂的病理生理周期由于过度镇静、运动量减少、便秘、呼吸抑制等会促使患者生活质量的降低。

[0004] 有大量的文献描述了在实验动物中建立的这种现象。几种假说已经提出用于解释阿片类药物的耐受性。所考虑的机理包括:伴随GTP交换GDP的能力丧失的所述阿片类药物受体和所述G蛋白之间结合作用降低,伴随所述活化的受体内化的脱敏作用和受体下调,所述 μ 受体的受体性内化和二聚作用。

[0005] 具体而言,最近出现了脊髓神经胶质细胞参涉于耐受性发展的期间的证据。已经证明,在吗啡和其它阿片类药物的镇痛耐受性发展期间存在小胶质细胞和星形胶质细胞的活化。还有人已经提出,这些细胞类型的抑制作用能够延迟阿片类药物的所述镇痛疗效。

[0006] 棕榈酰基乙醇酰胺(PEA)是由棕榈酸和乙醇胺形成的内源性酰胺。它是一种已知针对不同类型的疼痛发挥镇痛作用的脂质介体,且其特征在于有趣的抗神经病的曲线分布图,在以微粉或超微粉化的形式使用时尤其如此。

发明内容

[0007] 本发明人已经出乎意料地发现,PEA具有显著降低脊髓和大脑中的神经胶质细胞在慢性疼痛为特征的病理中活化的能力。

[0008] 然后,本发明人出乎意料地发现,超微粉化的PEA能够干预由于长时间使用阿片类药物,具体而言吗啡所致的耐受性发展的进程。PEA与阿片类药物的关联容许延长治疗的疗效,从而提供相对于采用单独给予阿片类药物的治疗的加倍镇痛作用的持续时间。

[0009] 因此,本发明的一个目的是适用于结合阿片类药物治疗疼痛病症的可替代地非微粉化形式(非微粉化的PEA)、微粉化形式(PEA-m)或超微粉化形式(PEA-um)的棕榈酰基乙醇酰胺(PEA),其中所述棕榈酰基乙醇酰胺进行独立地、按序地或结合所述阿片类药物给予。

[0010] 具体而言,本发明的目的是适用于结合阿片类药物在患者中作为镇痛剂的可替代地非微粉化形式(非微粉化的PEA)、微粉化的形式(PEA-m)或超微粉化的形式(PEA-um)的棕榈酰基乙醇酰胺(PEA),或包含它的药物组合物,其中所述棕榈酰基乙醇酰胺会延迟患者内

对阿片类药物的耐受性的发展。

[0011] 根据本发明的方法的进一步的特性和优点根据以指示性而非限制性的方式提供的优选实施方式的实施例的以下描述将会显而易见。

附图说明

[0012] 图1显示了有关单独使用吗啡或结合PEA使用吗啡对大鼠的“压脚(爪压力, paw pressure)”测试的曲线图。

具体实施方式

[0013] 本发明涉及结合阿片类药物用于在人或动物中治疗疼痛病症的可替代地以非微粉化形式(非微粉化的PEA)、以微粉化形式(PEA-m)、以超微粉化的形式(PEA-um)或其混合物的棕榈酰基乙醇酰胺(PEA),其中所述棕榈酰基乙醇酰胺独立地、按序地或结合所述阿片类药物进行给予。

[0014] 具体而言,本发明涉及适用于患者中结合阿片类药物作为镇痛剂的可替代地以非微粉化的形式(非微粉化的PEA)、以微粉化形式(PEA-m)、以超微粉化形式(PEA-um)、其混合物或包含它的药物组合物的棕榈酰基乙醇酰胺(PEA),其中所述棕榈酰基乙醇酰胺会延迟所述患者内对所述阿片类药物的耐受性的发展。

[0015] 棕榈酰基乙醇酰胺可以按照专利US 5,990,170的第25个实施例中的描述进行合成。

[0016] 非微粉化的PEA可以通过精细研磨由合成获得的产物而获得;可以获得的产品粒径为50.0-100.0 μ m。

[0017] PEA-m可以按照专利US 6,548,550 B1中的描述获得并具有2.0-10.0 μ m的粒径。

[0018] PEA-um可以按照PCT申请号WO 2011/027373 A1中的描述获得并具有0.8-6.0 μ m的粒径。

[0019] 关于PEA的这些形式的更多信息存在于以上所指的专利出版物中,其与所述产品表征相关内容结合于本文中作为参考。

[0020] 阿片类药物选自天然生物碱,也称为合成或半合成的阿片制剂或化合物。

[0021] 优选的阿片类药物选自:吗啡、海洛因、埃托啡、氢化吗啡酮、氧吗啡酮、左啡诺、可待因、氢可酮、氧可酮、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡、甲基纳曲酮、芬太尼和美沙酮。

[0022] 更优选的阿片类药物是吗啡。

[0023] 阿片类药可以根据载于Goodman和Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”第12版—第18章第498页的表18-2中的讲述以各种常规途径给药于人。

[0024] 棕榈酰基乙醇酰胺在人体中可以在开始使用阿片类药物治疗之前的第1天开始进行给予,或如果必要,在阿片类药物治疗开始之前进行10-天预处理。

[0025] 棕榈酰基乙醇酰胺的每日剂量的范围是3-50mg/kg患者体重(优选20-30mg/kg),优选分成间隔8-10h的两个每日治疗。采用棕榈酰基乙醇酰胺的每日治疗在采用阿片类药物治疗的整个时间期间都必须保持。必须考虑到的是,可以有必要根据患者年龄和体重以及甚至正在治疗的医疗病症的严重程度对剂量作出连续变化。精确的剂量和给药途径将最

终取决于主治医生或兽医的判断。

[0026] 采用棕榈酰基乙醇酰胺的治疗以片剂、硬明胶胶囊、油性载体中的软明胶胶囊、舌下用颗粒、口服使用的乳剂、泡腾片、栓剂、或微灌肠剂的药物形式进行口服、舌下或直肠给药。

[0027] 因此,本发明的组合物可以含有作为所选择的药物形式的功能进行选择的药用的赋形剂和添加剂。

[0028] 对于口服给药,药物组合物可以含有药用赋形剂如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅(硅石,silica));崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉羟甲基乙酸钠);或抑制剂(例如月桂基硫酸钠)。片剂可以通过本领域中熟知的方法进行包衣。液体口服给药的制剂可以,例如,自身以溶液、糖浆剂或混悬剂的形式存在或可以作为使用之前用水或其它合适的载体重构的冷冻干燥产品存在。这种液体制剂可以通过常规方法用药用添加剂如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或可食用的氢化脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯树胶);非水载体(例如杏仁油、油酯、乙醇或分馏的植物油);和防腐剂(例如对-羟基苯甲酸甲基酯或对-羟基苯甲酸丙基酯或山梨酸)进行制备。该制剂还可以适当包含调味剂、着色剂和甜味剂。

[0029] 口服给予制剂可以以适于容许活性成分受控释放的方式进行。

[0030] 对于经颊给药,组合物可以是以按照常规方式配制的片剂或锭剂,适宜于口腔黏膜中吸收。典型的颊部制剂是舌下给药的片剂。

[0031] 根据本发明,该化合物也可以按照直肠组合物,如栓剂、保留灌肠剂或微灌肠剂进行配制,例如,含有常用的栓剂的基本组分,如可可油或其它甘油酯。

[0032] 除了先前描述的组合物,化合物还可以配制成存放制剂(deposit preparation)。这种长效制剂可以通过植入(例如在皮下、经皮或肌内方式)或通过肌内注射进行给药。因此,例如,根据本发明的化合物,可以采用合适的聚合物或疏水材料(例如如在合适油中的乳液形式),离子交换树脂,或作为最低可溶性衍生物如,例如,最低可溶性盐进行配制。

[0033] 上述制剂可以根据常规方法,如描述于Remington的Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,Mack Pub.Co.,NY,USA中的那些。

[0034] 实验部分

[0035] 为了评价PEA对阿片类药物耐受性现象的影响,在动物模型中再现了对吗啡的耐受性的发展。采用所述阿片类药物的慢性治疗伴随着共同给予悬浮于载体(由普卢兰尼克F-68的水溶液构成)中的超微粉化PEA,以评价所讨论的物质延缓耐受性发展的能力。

[0036] 两组动物以仅载体或以如上所示的悬浮于载体中的超微粉化PEA(PEA-m,30mg/kg)进行每日皮下(s.c.)处理。从第1天开始,然后在接下来的日子里,给予吗啡(10mg/kg i.p.)。如图1所示,疼痛阈值在注射吗啡之前(预测(前测,pretest))和之后30分钟进行测定。

[0037] 使用“压脚”测试(Ugo Basile,压脚止痛计(Paw Pressure Analgesy Meter)“Randar-Selitto”大鼠)评估后腿上由动物支撑的重量进行行为评价。采用载体+吗啡治疗的大鼠,当它们发展的耐受性不容许检测进一步的镇痛效果时,相对于预测直至第5天的治疗表现出疼痛阈值的显著增加。

[0038] 与此相反,用PEA-um+吗啡治疗的动物组表现出镇痛效果延长,显著达到第10天。

[0039] 在另一方面,两个组之间吗啡的镇痛作用的效能没有出现显著差异。

[0040] 总之,我们出乎意料地发现,超微粉化的PEA能够干扰由于长期使用阿片类药物,在本发明模型中以吗啡为例,产生耐受性的过程。PEA与阿片类药物的关联容许延长治疗的疗效,从而提供相比于单独给予的阿片类药物的治疗加倍的镇痛作用持续期。

[0041] 类似于采用吗啡的实验中获得的结果,可以采用疗法中通常使用的主要阿片类药物物质,诸如上面列出的那些而获得。

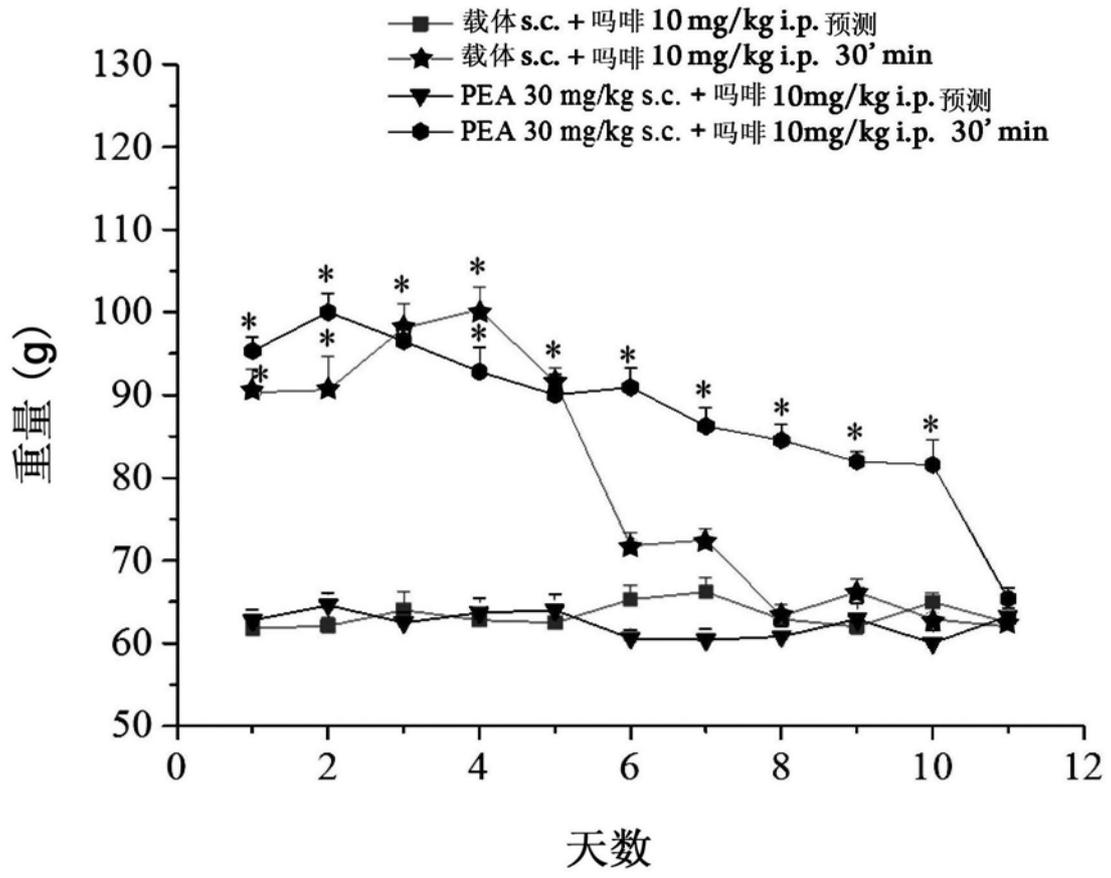


图1