

# Pain Relief SAP

Palmitoylethanolamide micronisé basée sur la science pour la gestion de la douleur

La douleur, en particulier la douleur chronique, affecte une grande partie de la population mondiale et entraîne de graves altérations de la qualité de vie. La gestion de la douleur est difficile et plusieurs approches de traitement pharmacologique existent, cependant, ces options thérapeutiques ne procurent pas un soulagement complet de la douleur et entraînent des effets secondaires importants. Le palmitoylethanolamide (PEA) est un membre des amides d'acide gras endocannabinoïde et présente de puissantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. De nombreuses preuves cliniques soutiennent les effets pléiotropes du PEA, où il semble exercer ses effets thérapeutiques via plus d'un mode d'action, en modulant le système endocannabinoïde de manière plus sûre et thérapeutiquement efficace.

## PEA MICRONISÉ POUR UNE BIO DISPONIBILITÉ AMÉLIORÉE

Le PEA est peu soluble dans l'eau, ce qui affecte l'absorption orale et la biodisponibilité. La micronisation aide à réduire les grosses particules de PEA au micron (<10 µm), offrant une plus grande surface totale et permet une dissolution rapide et une efficacité thérapeutique corroborées par des preuves précliniques.

**Pain Relief SAP** fournit un PEA micronisé de haute qualité pour une absorption, une biodisponibilité et une efficacité améliorées. **Pain Relief SAP** peut atténuer la neuropathie diabétique douloureuse, soulager la douleur lomboscoliotique et la douleur dues au syndrome du canal carpien, à l'arthrite articulaire et aux douleurs pelviennes associées à l'endométriose et à la dysménorrhée primaire. **Pain Relief SAP** peut être un complément utile dans la chimiothérapie, le traitement de la dépression, la gestion de la migraine et du syndrome du côlon irritable.

## INGRÉDIENTS ACTIFS

### Chaque capsule végétale contient :

Palmitoylethanolamide (micronisé)..... 300 mg  
Extrait de griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*), 5% d'harpagosides..... 30 mg

**Autres ingrédients :** Stéarate de magnésium végétal, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium dans une capsule composée de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

**Ne contient pas :** Gluten, soja, blé, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

**Ce produit est non-OGM et végétalien.**

**Pain Relief SAP** contient 120 capsules par bouteille.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

**Adultes :** Prendre 2 à 4 capsules par jour ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Peut prendre jusqu'à deux semaines pour remarquer les effets bénéfiques. Prendre quotidiennement pendant au moins deux semaines pour soulager la douleur chronique.

## INDICATIONS

**Pain Relief SAP** peut aider à :

- Gérer la neuropathie diabétique douloureuse.
- Gérer l'arthrose et la douleur chronique.
- Atténuer la douleur pelvienne associée à l'endométriose et à la dysménorrhée primaire.
- Améliorer la migraine et les symptômes du syndrome du côlon irritable.

et peut être :

- Utilisé pour soulager les douleurs lomboscoliotiques et les douleurs dues au syndrome du canal carpien et à l'arthrite de l'articulation temporo-mandibulaire.
- Utile comme complément dans la chimiothérapie fournissant une analgésie et une neuroprotection.
- Utilisé comme un complément dans la gestion du trouble dépressif majeur.

## PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consultez un professionnel de la santé avant l'utilisation si vous prenez des anticoagulants.

**Ne pas utiliser si le sceau est brisé. Tenir hors de portée des enfants.**

## PURETÉ, PROPRIÉTÉ ET STABILITÉ

Tous les ingrédients listés pour chaque numéro de lot **Pain Relief SAP** ont été testés par un accrédité ISO 17025 laboratoire tiers pour l'identité, la puissance et la pureté



Panel-conseil scientifique (PCS) :  
recherche nutraceutique ajoutée  
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Québec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

La douleur, en particulier la douleur chronique, affecte une proportion énorme (> 40%) de la population mondiale, entraînant un fardeau sanitaire et économique énorme pour les individus et la société. [1] Les affections débilantes entraînent une altération grave de la qualité de vie sont caractérisées par la présence de divers types de douleurs telles que les lombalgies, les maux de tête, les douleurs dentaires et les douleurs neuropathiques. [1] Des affections telles que l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde entraînent des lésions tissulaires entraînant une douleur inflammatoire chronique. Une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel provoque une douleur neuropathique. [2] fait intéressant, la douleur liée aux maladies inflammatoires / auto-immunes chroniques manifeste également une connexion neuropathique. [1, 2]

Le traitement et la gestion de la douleur sont difficiles et il existe plusieurs approches de traitement pharmacologique qui constituent un large éventail de classes de médicaments, notamment les anticonvulsifs, les antidépresseurs, les opioïdes, l'acétylparaminophénol (APAP), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques. [1] Cependant, ces options thérapeutiques ne procurent pas un soulagement complet de la douleur et entraînent des effets secondaires importants. Les personnes âgées prenant des AINS doivent être régulièrement surveillées pour déceler les risques gastro-intestinaux et hépatiques potentiels, les effets secondaires cardiovasculaires et rénaux et les interactions médicamenteuses. Les antidépresseurs tricycliques et les médicaments antiépileptiques ont une tolérance et des effets secondaires très médiocres, tandis que l'utilisation d'opioïdes présente des défis car ils n'agissent pas spécifiquement sur les neurones, mais aussi sur les cellules non neuronales telles que la microglie, les astrocytes et les mastocytes, déclenchant leur activation et favorisant davantage neuroinflammation. [3, 4] Il convient de noter que les principaux effets secondaires résultant de ces médicaments sont clairement attribuables à l'activation de cellules non neuronales. [1]

#### PALMITOYLETHANOLAMIDE

Le palmitoylethanolamide (PEA) est un membre de la famille N-acyléthanolamide (NAE) des amides d'acides gras (endocannabinoides) et est structurellement apparenté à l'anandamide (AEA), un autre NAE naturel. Le PEA est plus abondant que l'AEA dans de nombreux tissus et partage de nombreux traits pharmacologiques avec les endocannabinoides, y compris des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. [1, 5] On pense que le PEA constitue un système de signalisation endocannabinoïde «parallèle», étant donné la preuve que la production et l'inactivation de PEA peuvent se produire indépendamment de celles de l'AEA et du 2-arachidonoylglycérol. [5]

#### PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉCANISME D'ACTION

Différents mécanismes d'action ont été proposés pour le PEA. Le PEA a été suggéré pour moduler et interagir avec les mastocytes, les récepteurs canabinoides de type CB2, les canaux K<sup>+</sup> sensibles à l'ATP, les canaux TRP et le NfκB, cependant, le mécanisme le plus important avec des preuves substantielles est l'action du PEA sur le récepteur nucléaire récepteur  $\alpha$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ). [5] Il a également été démontré que le PEA interagit en tant qu'agoniste avec GPR119, un récepteur orphelin impliqué dans la sécrétion de peptide-1 de type glucagon. Ces résultats attestent des effets pléiotropes du PEA, où il semble fonctionner comme un agent anti-inflammatoire et analgésique avec plus d'un «mode d'action», en modulant le système endocannabinoïde d'une manière plus sûre et thérapeutiquement efficace. [6] Il est important de noter qu'il a été suggéré que le PEA exerce à la fois des effets médiés sur les récepteurs et les non-récepteurs sur différents sites cellulaires et tissulaires, indiquant que ce trait pléiotrope clé est redonnable à la complexité de la douleur chronique. [5, 7]

#### MICRONISATION POUR UNE BIO DISPONIBILITÉ AMÉLIORÉE

Le PEA est peu soluble dans l'eau, ce qui affecte la vitesse de dissolution pour l'absorption orale et la biodisponibilité. La taille des particules est un aspect critique qui influence la vitesse de dissolution. [5] La micronisation permet de réduire les grosses particules de PEA jusqu'au micron (<10  $\mu$ m) et donc une plus grande surface totale, ce qui permet un milieu gastro-intestinal plus d'accès aux surfaces libres sur les particules de PEA et permet une dissolution rapide. [1, 5] Une étude préclinique sur un modèle de douleur inflammatoire a montré que le PEA micronisé administré par voie orale est plus efficace que le PEA non micronisé. [8]

#### INDICATIONS CLINIQUES

Des preuves substantielles soutiennent l'utilisation du PEA dans une variété de schémas de traitement de la douleur, se révélant particulièrement utile pour les patients résistants au traitement de la douleur. Une étude de série de cas a démontré l'efficacité d'une dose de 600 mg / jour de PEA dans sept cas cliniques différents tels que cancer de la prostate métastatique, syndrome de chirurgie du dos, douleur chronique sévère avec dysthésie, sensation de brûlure et hyperalgésie, douleur neuropathique chronique, polyneuropathie axonale idiopathique chronique, des douleurs lombaires et des paresthésies, ainsi que des engourdissements. [9] La série de cas a montré qu'une combinaison de PEA avec des analgésiques réguliers n'entraînait pas d'interactions médicamenteuses avec une excellente tolérance. [9] Les diverses applications cliniques du PEA et leurs preuves cliniques à l'appui sont présentées ci-dessous:

#### DOULEUR DIABÉTIQUE NEUROPATHIQUE

Le PEA peut être très utile dans la prise en charge des symptômes douloureux ressentis par les patients diabétiques atteints de neuropathie périphérique. Dans une étude, 600 mg de PEA micronisé ont été ajoutés à 30 patients diabétiques souffrant de neuropathie diabétique douloureuse et les symptômes de la douleur ont été surveillés avant le début du traitement, après 30 et 60 jours. [10] La supplémentation en PEA a montré une réduction très significative de la gravité de la douleur (évaluée par l'instrument de dépistage de la neuropathie du Michigan, le score total des symptômes et l'inventaire des symptômes de la douleur neuropathique). Aucun changement indésirable n'a été trouvé dans les analyses hématologiques et urinaires associées au traitement par PEA, et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. [10]

#### LUMBOSCIATICA LE SYNDROME ET DU TUNNEL CARPAL

Dans une étude clinique visant à évaluer l'efficacité du PEA dans le traitement de la douleur neuropathique due à la lombosciatica, 118 patients souffrant de douleur neuropathique ont été affectés à un traitement standard plus PEA (600 mg / jour) ou un traitement standard pendant 30 jours. Le groupe PEA a montré une amélioration significative du soulagement de la douleur. [11] Dans une revue, les chercheurs ont évalué 8 essais cliniques portant sur 1366 patients évaluant l'efficacité et l'innocuité du PEA dans les syndromes de compression nerveuse: douleur sciatique et douleur due au syndrome du canal carpien. Le PEA s'est avéré efficace et sûr dans les syndromes de compression nerveuse. Les auteurs ont mis en évidence un essai en double aveugle contrôlé par placebo chez 636 patients souffrant de douleurs sciatiques, où le nombre nécessaire à traiter pour atteindre une réduction de la douleur de 50% par rapport à la valeur initiale était de 1,5 après 3 semaines de traitement. [12]

#### ARTHRITE ARTICULAIRE TEMPOROMANDIBULAIRE

Le PEA a été évalué à une dose de 900 mg / jour dans une étude clinique contrôlée randomisée en triple aveugle comparant son efficacité à l'ibuprofène chez 24 patients atteints d'arthrite de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) sur une période de 2 semaines. [13] On a constaté que le PEA réduisait considérablement la douleur par rapport à l'ibuprofène. Les patients traités par PEA n'ont signalé aucun événement indésirable, tandis que trois patients du groupe ibuprofène ont signalé des maux d'estomac. [13]

#### ADJONCTE EN CHIMIOTHÉRAPIE

L'utilisation d'appoint du PEA en chimiothérapie a été explorée dans un certain nombre d'études. Dans une étude, le PEA a été ajouté à un schéma cytotasique de 2 mois de patients souffrant de Morbus Kahler, myélome multiple, suivant un protocole de traitement consistant en bortézomib (1,3 mg / m<sup>2</sup> deux fois par semaine) et thalidomide (50-200 mg par jour), présentant signes et symptômes évidents de neuropathie et de douleur neuropathique. Une réduction significative de la douleur et une amélioration de plusieurs mesures neurophysiologiques ont été observées. [14, 15] Les modifications des mesures neurophysiologiques suggèrent une action positive sur les groupes de fibres myélinisées par le PEA. Il est également proposé que le PEA module potentiellement l'hyperactivité des mastocytes et soulage les blocs de conduction secondaires à l'œdème endoneural.

Des études précliniques sur des modèles animaux leucémiques ont montré que le PEA peut non seulement réduire les lésions polyneuropathiques pendant et après la chimiothérapie, mais aussi permettre aux oncologues de doser plus ou plus longtemps dans des situations critiques et d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie. [14] De plus, les données de recherche provenant de modèles de cancer soutiennent les propriétés cytotasiques du PEA. Le PEA et les lipides de signalisation associés ont attiré l'attention comme jouant un rôle clé dans la suppression de la croissance du cancer. [14, 16, 17]

#### MIGRAINE

Les traits caractéristiques de la migraine: la douleur, la persistance et les pulsations sont médiées par une sensibilité accrue et l'activation résultante des neurones sensoriels innervant les méninges intracrâniennes et leurs gros vaisseaux sanguins associés. [18] Dans une étude ouverte visant à évaluer l'efficacité du traitement du PEA ultra-micronisé, une cinquantaine de patients, souffrant de migraine sans aura, depuis au moins 6 mois avec une fréquence de crises mensuelles de 3 à 8 et avec présence de céphalées de 4 à 12 jours par mois, ont été traités par voie sublinguale avec 600 mg de PEA deux fois par jour pendant 3 mois. [18] Les chercheurs ont observé que le nombre moyen de jours par mois de migraine diminuait considérablement, y compris l'intensité de la douleur et une réduction du nombre d'analgésiques pris. Aucun événement indésirable grave n'a été noté. Cependant, davantage d'essais cliniques sont nécessaires pour confirmer les effets bénéfiques du PEA dans la prévention de la migraine. [18]

#### MODULATION DE CELLULES DE MASSE

Les mastocytes (MC) sont des cellules immunitaires dérivées de progéniteurs de moelle osseuse et agissent comme des moniteurs de signalisation contre différents types de blessures en s'activant et en régulant les réactions immunitaires innées et adaptatives. [19] Les MC jouent également des rôles physiologiques cruciaux dans la régulation du remodelage tissulaire, la cicatrisation des plaies et la réponse neuro-immune au stress. [19] Les granules MC contiennent plusieurs médiateurs biologiques qui sont libérés après activation par des stimuli à la fois dépendant des immunoglobulines (IgE) et non liés aux IgE, conduisant à une sécrétion de médiateurs plus contrôlée. [19] Le rôle des MC dans l'angiogenèse et l'hyperalgésie en modulant à la fois la réaction allergique aiguë et les processus inflammatoires chroniques est bien connu. [19]

De plus en plus de preuves issues d'études précliniques suggèrent que le PEA supprime profondément l'activation des MC. Cet effet bénéfique

et le profil d'innocuité du PEA dans la régulation des MC ont incité les chercheurs à évaluer le PEA dans des essais cliniques sur diverses maladies humaines, en particulier dans les conditions où l'activation de la MC est considérée comme une cause principale de pathologie. [19]

#### DOULEUR PELVIENNE ASSOCIÉE À L'ENDOMETRIOSE ET À LA DYSMÉNORRÉE PRIMAIRE

L'endométriose est un trouble courant caractérisé par des douleurs pelviennes chroniques et des douleurs pendant la miction, les rapports sexuels, les menstruations et la défécation, en raison du déclenchement de mécanismes d'hyperalgésie et d'allodynie des récepteurs viscéaux pelviens générés par des processus inflammatoires chroniques. [20] On pense que ces processus sont activés par les œstrogènes et l'inflammation. En particulier, des mastocytes dégranulants ont été observés en plus grande quantité dans les lésions endométriosiques que dans les tissus non affectés. Dans une petite étude pilote, quatre patients présentant des douleurs liées à l'endométriose ont été recrutés et ont reçu 400 mg de PEA et 40 mg de polydatine, deux fois par jour pendant 90 jours. [20] Tous les patients ont ressenti un soulagement de la douleur dès 1 mois après le début du traitement en plus d'améliorations des lésions endométriosiques (démontrées par imagerie) et de la réduction des médicaments analgésiques. [20] Ces résultats ont ouvert la voie à une étude pilote multicentrique visant à vérifier l'efficacité de ce traitement dans le contrôle de la douleur pelvienne chronique associée à l'endométriose. [20]

La dysménorrhée est le trouble gynécologique le plus courant et est très répandu à l'adolescence. Dans une étude clinique menée auprès de 220 jeunes femmes âgées de 16 à 24 ans présentant une dysménorrhée primaire, 110 patients ont été traités par l'association orale PEA-transpolydatine: 400 mg + 40 mg (1 comprimé par jour pendant 10 jours à partir du 2<sup>e</sup> jour du cycle) et 110 patients sous placebo [21] Amélioration significative de la douleur pelvienne dans le groupe PEA et transpolydatine par rapport au placebo mettant en évidence l'efficacité du PEA comme traitement adjuvant dans le traitement médical de la dysménorrhée primaire chez les adolescentes et les jeunes femmes. [21]

#### THÉRAPIE ADJONCTIVE DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

Il a été bien reconnu que le PEA cible non seulement le peroxyosome PPAR- $\alpha$ , mais également le système endocannabinoïde, liant le récepteur 55 couplé à la protéine G, un récepteur cannabinoïde non CB1 / CB2, ainsi que les récepteurs CB1 / CB2, mais avec une affinité faible. [22] L'efficacité du PEA en tant que traitement d'appoint a été étudiée chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM). Dans cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, 58 patients présentant un TDM et un score HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)  $\geq$  19 ont été randomisés pour recevoir 600 mg deux fois par jour de PEA ou un placebo en plus du citalopram pendant six semaines. [23] Les patients du groupe PEA ont présenté une réduction significativement plus importante des scores HAM-D par rapport au groupe placebo à partir de la semaine 2 et les effets ont été maintenus dans le groupe PEA avec une plus grande amélioration des symptômes dépressifs par rapport au groupe placebo tout au long de la période d'étude sans différence des effets secondaires entre les deux groupes. [23] Ces résultats soutiennent l'utilisation antidépressive et thérapeutique d'appoint du PEA chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. [23] Néanmoins, d'autres études futures chez des patients déprimés sont nécessaires pour confirmer les propriétés modulatrices de l'humeur du PEA.

#### INFLUENZA ET RHUME

Une revue systématique a émis l'hypothèse du rôle du PEA en tant qu'agent anti-inflammatoire et en tant qu'agent thérapeutique contre la grippe et le rhume en se concentrant spécifiquement sur 6 essais cliniques portant sur un total de près de 4000 patients où l'efficacité et la sécurité du PEA pour le traitement dans ces indications ont été démontrées. [24] Infections par un virus grippal virulents accompagnées d'une production aberrante et excessive de cytokines inflammatoires. Le PEA est connu pour son activité anti-inflammatoire en raison de son action inhibitrice sur la sécrétion de TNF $\alpha$  en plus de l'effet du PEA sur la modulation des interleukines. Ces propriétés thérapeutiques du PEA attendent des observations d'une diminution de la grippe et de la symptomatologie du rhume chez les personnes traitées par PEA. [24]

#### SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE

Une étude pilote, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique a exploré les effets du PEA / polydatine 200 mg / 20 mg ou du placebo deux fois par jour sur l'activation immunitaire de bas grade, le système endocannabinoïde et les symptômes chez 54 patients atteints du SCI. [25] Par rapport au placebo, le PEA / polydatine a considérablement réduit la sévérité de la douleur abdominale. Bien que d'autres études soient nécessaires pour élucider le mécanisme d'action du PEA dans le SCI, ces résultats présentent une approche naturelle prometteuse pour le soulagement de la douleur. [25]

#### LA MALADIE D'ALZHEIMER

Des preuves précliniques substantielles soutiennent que le PEA, en particulier sous ses formes micronisées ou ultramicronisées, pourrait être une option thérapeutique précieuse pour le traitement de différentes pathologies caractérisées par la neurodégénérescence, la (neuro) inflammation et la douleur. Des effets neuroprotecteurs remarquables du PEA ont été démontrés dans plusieurs modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. [26]

#### EXTRAIT DE GRIFFE DU DIABLE

Le griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*) est un remède à base de plantes traditionnel sud-africain utilisé pour les affections rhumatismales et a été étudié dans le traitement de l'arthrose. L'arhagosome bioactif dans la griffe du diable a été associé pour ses propriétés analgésiques. L'extrait de griffe du diable a été associé à des effets indésirables moindres par rapport aux AINS et a donc attiré l'attention en tant que candidat pour une gestion sûre et efficace de la douleur. [27]

#### SÉCURITÉ ET TOLÉRABILITÉ

Le PEA tel que décrit dans plusieurs études cliniques a un excellent profil d'innocuité avec un minimum d'événements indésirables signalés. [1, 2, 5] En outre, il a été reconnu que le PEA n'induit pas de tolérance pharmacologique et n'interfère pas avec les polythérapies. [1, 5]

#### RÉFÉRENCES

- Paladini, A., et al. "Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis." *Pain Physician* Vol. 19 (2016):111-24.
- Jay, G.W., et Barkin R.L. "Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations." *Dis Mon* Vol. 60 (2014):6-47.
- Sheen, C.H., et al. "Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: Involvement of G-protein activation." *Allergy* Vol.62 (2007):532-538.
- Eidson, L.N., et al. "Blockade of toll like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain-relieving properties of morphine." *Neurosci* Vol. 33 (2013):15952-15963.
- Linda Gabrielsson, L., et al. "Palmitoylethanolamide for the Treatment of Pain: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy." *Br J Clin Pharmacol.* Vol 82, (2016):932-42.
- Maione, S., et al. "Endocannabinoids: A unique opportunity to develop multitarget analgesics." *Pain* Vol. 154 (2013):S87-S93.
- Petrosino, A. "N-palmitoyl- ethanolamine: biochemistry and new therapeutic opportunities." *Biochimie* Vol. 92 (2010):274-277.
- Kuijper, T., et al. "A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic nonspecific lowback pain." *Eur Spine J* Vol. 20 (2011):40-50.
- Hesselink, J.M.K., et Hekker, T.A.M. "Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series." *J Pain Res.* Vol. 5 (2012): 437-442.
- Schiffli, C., et al. "Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients". *Pain Res Treat* (2014): 849623
- Dominguez, C.M. "N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica." *Pain Management* Vol. 2(2012).
- Hesselink, J.M.K. et Kopsky D.J. "Palmitoylethanolamide, a neurotactant, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome." *J Pain Res* Vol. 23 (2015):729-734.
- Marini, I., et al. Palmitoylethanolamide Versus a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain." *J Ormof Pain* Vol. 26 (2012):99-104.
- Hesselink, J.M.K. "Palmitoylethanolamide: A Useful Adjuvant in Chemotherapy Providing Analgesia and Neuroprotection." *Chemotherapy* Vol. 2 (2013):3.
- Truini, A., et al. "Palmitoylethanolamide restores myelinated fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy." *CNS Neurosci Disord Drug Targets*. Vol. 10 (2011):916-20.
- Pisanti, S., et al. "The endocannabinoid signaling system in cancer." *Trends Pharmacol Sci*. Vol. 34(2013):273-82.
- Hamtiaux, L., et al. "The Association of N-palmitoylethanolamide with the FAAH Inhibitor URBS997 impairs melanoma growth through a supra-additive action." *BMC Cancer*. Vol.19 (2012):92.
- Volta, G.D., et al. "Ultra-micronized palmitoylethanolamide reduces frequency and pain intensity in migraine." *A Pilot Study." Int J Neurol Brain Disord*. Vol 3 (2016).
- Filippidis, D.D. "New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. CNS & neurological disorders" *Drug Targets* Vol 12 (2013):78-83.
- Indroclandro, U. et Barbieri, F. "Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary Observations." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Vol 150 (2010):76-9.
- Tartaglia, E., et al. "Effectiveness of the association n-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of primary dysmenorrhea. Randomized Controlled Trial." *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Vol. 28 (2015):447-50.
- Gregorio, D.D., et al., "Role of palmitoylethanolamide (pea) in depression: Translational Evidence: Special section on translational and neuroscience studies in affective disorders." *J Affect Disord*. Vol. 255 (2019):50165-0327(18):15199-4.
- Ghazizadeh-Hashemi, M., et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial." *J Affect Disord*. Vol.232. (2018):127-133.
- Hesselink, J.M.K., et al. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold." *Int J Inflam*. (2013):51028.
- Cremon, C., et al. "Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome." *Aliment Pharmacol Ther* Vol. 45 (2017):909-922.
- Sarah Beggiato, et al. "Palmitoylethanolamide (PEA) as a potential therapeutic agent in alzheimer's disease." *Front Pharmacol*. Vol. 10 (2019):821.
- Brien, S., et al. "Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: A review of efficacy and safety." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol. 12 (2007).

# Pain Relief SAP

Science-based micronized palmitoylethanolamide for pain management

Pain, especially chronic pain affects a huge proportion of the population worldwide and results in serious impairment of quality of life. Pain management is challenging, and several pharmacological treatment approaches exist, however, these therapeutic options do not provide complete pain relief, and result in significant side effects. Palmitoylethanolamide (PEA) is a member of the endocannabinoid fatty acid amides and exhibits potent anti-inflammatory and analgesic properties. Extensive clinical evidence supports the pleiotropic effects of PEA, where it appears to exert its therapeutic effects via more than one mode of action, by modulating the endocannabinoid system in a safer and therapeutically efficacious manner.

## MICRONIZED PEA FOR ENHANCED BIOAVAILABILITY

PEA is poorly water-soluble affecting oral absorption and bioavailability. Micronization helps reduce large PEA particles to the micron range (<10 µm), providing a larger total surface area and enables rapid dissolution and therapeutic efficacy corroborated by preclinical evidence. **Pain Relief SAP** provides high quality micronized PEA for enhanced absorption, bioavailability and efficacy.

**Pain Relief SAP** can mitigate painful diabetic neuropathy, alleviate lumbosciatic pain and pain due to carpal tunnel syndrome, joint arthritis and pelvic pain associated with endometriosis and primary dysmenorrhea. **Pain Relief SAP** can be a useful adjunct in chemotherapy, treatment of depression, management of migraine and irritable bowel syndrome.

## ACTIVE INGREDIENTS

### Each vegetable capsule contains:

Palmitoylethanolamide (micronized)..... 300 mg  
Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) extract, 5% harpagosides..... 30 mg

**Other ingredients:** Vegetable magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicon dioxide in a capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

**Contains no:** Gluten, soy, wheat, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial colours and flavours, starch, or sugar.

**This product is non-GMO and vegan friendly.**

**Pain Relief SAP** contains 120 capsules per bottle.

## DIRECTIONS FOR USE

**Adults:** Take 2-4 capsules daily or as directed by your healthcare practitioner.

**May take up to two weeks to notice the beneficial effects. Take daily for a minimum of two weeks for chronic pain relief.**

## INDICATIONS

**Pain Relief SAP** can help:

- Manage painful diabetic neuropathy.
- To alleviate lumbosciatic pain and pain due to carpal tunnel syndrome and temporomandibular joint arthritis.
- Manage osteoarthritis and chronic pain.
- Mitigate pelvic pain associated with endometriosis and primary dysmenorrhea.
- As an adjunct in chemotherapy providing analgesia and neuroprotection.
- As an adjunct in the management of major depressive disorder.
- Ameliorate migraine and symptoms of irritable bowel syndrome.

## CAUTIONS AND WARNINGS

Consult a healthcare practitioner prior to use if you are taking blood thinners.

**Do not use if seal is broken. Keep out of reach of children.**

## PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for each **Pain Relief SAP** lot number have been tested by an ISO 17025 accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):  
adding nutraceutical research  
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

Pain, especially chronic pain affects a huge proportion (>40%) of the population worldwide, resulting in massive health and economic burden for individuals and society.<sup>[1]</sup> Debilitating conditions causing serious impairment of quality of life are characterized by presence of various kinds of pain such as low back pain, headache, dental pain and neuropathic pain.<sup>[1]</sup> Ailments such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis result in tissue injury driving chronic inflammatory pain. Lesion or disease affecting the somatosensory system causes neuropathic pain.<sup>[2]</sup> Interestingly, pain related to chronic inflammatory/autoimmune conditions also manifest a neuropathic connection.<sup>[1, 2]</sup>

Treatment and management of pain are challenging, and several pharmacological treatment approaches exist that constitute a wide range of drug classes including anticonvulsants, antidepressants, opioids, acetyl-para-aminophenol (APAP), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and analgesics.<sup>[1]</sup> However, these therapeutic options do not provide complete pain relief, and result in significant side effects. Elderly persons taking NSAIDs should be routinely monitored for potential gastrointestinal and hepatic risks, cardiovascular and renal side effects, and drug interactions. Tricyclic antidepressants and antiepileptic drugs have very poor tolerability and side effects, whereas opioid use presents challenges as they do not specifically act only on neurons, but also on non-neuronal cells such as microglia, astrocytes, and mast cells, triggering their activation and promoting further neuroinflammation.<sup>[3, 4]</sup> Noteworthy, major side effects resulting from these drugs are clearly attributable to the activation of non-neuronal cells.<sup>[1]</sup>

#### PALMITOYLETHANOLAMIDE

Palmitoylethanolamide (PEA) is a member of the N-acylethanolamine (NAE) family of fatty acid amides (endocannabinoids) and is structurally related to anandamide (AEA), another naturally occurring NAE. PEA is more abundant than AEA in many tissues and shares many pharmacological traits with endocannabinoids, including anti-inflammatory and analgesic properties.<sup>[5, 6]</sup> PEA is thought to constitute a "parallel" endocannabinoid signaling system, given the evidence that PEA production and inactivation can occur independently from that of AEA and 2-Arachidonoylglycerol.<sup>[5]</sup>

#### PHARMACOKINETICS AND MECHANISM OF ACTION

Different mechanisms of action have been proposed for PEA. PEA has been suggested to modulate and interact with mast cells, CB2-like cannabinoid receptors, ATP-sensitive K<sup>+</sup>-channels, TRP channels, and NFKB, however, the most prominent mechanism with substantial evidence is for the action of PEA upon the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ).<sup>[5]</sup> PEA is also shown to interact as an agonist with GPR119, an orphan receptor involved in glucagon-like peptide-1 secretion. These findings attest to the pleiotropic effects of PEA, where it appears to function as an anti-inflammatory and analgesic agent with more than one "mode of action," by modulating the endocannabinoid system in a safer and therapeutically efficacious manner.<sup>[6]</sup> It is important to note that PEA has been suggested to exert both receptor and non-receptor mediated effects at different cellular and tissue sites, indicating that this key pleiotropic trait makes it adaptable for the complexity of chronic pain.<sup>[5, 7]</sup>

#### MICRONIZATION FOR ENHANCED BIOAVAILABILITY

PEA is poorly water-soluble which affects the dissolution rate for oral absorption and bioavailability. Particle size is a critical aspect that influences dissolution rate.<sup>[5]</sup> Micronization helps reduce large PEA particles down to the micron range (<10  $\mu$ m) and hence a larger total surface area, which allows the gastrointestinal milieu more access to free surfaces on the PEA particles and enables rapid dissolution.<sup>[1, 5]</sup> A preclinical study in inflammatory pain model has shown that orally administered micronized PEA is more efficacious than unmicronized PEA.<sup>[8]</sup>

#### CLINICAL INDICATIONS

Substantial evidence supports the use of PEA in a variety of pain treatment regimen, especially proving useful for pain treatment-resistant patients. A case series study demonstrated the efficacy of 600 mg/day dosage of PEA in seven different clinical cases such as metastatic prostate cancer, failed back surgery syndrome, severe chronic pain with dysesthesia, burning and hyperalgesia, chronic neuropathic pain, chronic idiopathic axonal polyneuropathy, low-back pain and paresthesia, as well as numbness.<sup>[9]</sup> The case series showed that a combination of PEA with regular analgesics did not lead to drug-drug interactions with excellent tolerability.<sup>[9]</sup>

The various clinical applications of PEA and their supporting clinical evidence are presented below:

#### DIABETIC NEUROPATHIC PAIN

PEA can be very useful in the management of painful symptoms experienced by diabetic patients with peripheral neuropathy. In one study, 600 mg of micronized PEA was supplemented to 30 diabetic patients suffering from painful diabetic neuropathy and pain symptoms were monitored before treatment start, after 30 and 60 days.<sup>[10]</sup> PEA supplementation showed a highly significant reduction in pain severity (evaluated by Michigan Neuropathy Screening instrument, Total Symptom Score, and Neuropathic Pain Symptoms Inventory). No adverse changes were found in the hematological and urine analyses associated with PEA treatment, and no serious adverse events were reported.<sup>[10]</sup>

#### LUMBOSCIATICA AND CARPAL TUNNEL SYNDROME

In a clinical study to evaluate the efficacy of PEA in the treatment of neuropathic pain due to lumbosciatica, 118 patients with neuropathic pain were assigned to standard treatment plus PEA (600 mg/day) or standard treatment for 30 days. PEA group showed significant improvement in pain relief.<sup>[11]</sup> In a review, researchers assessed 8 clinical trials comprising 1366 patients evaluating PEA's efficacy and safety in nerve compression syndromes: sciatic pain and pain due to carpal tunnel syndrome. PEA proved to be effective and safe in nerve compression syndromes. The authors highlighted a double blind, placebo-controlled trial in 636 sciatic pain patients, where, the number needed to treat to reach 50% pain reduction compared to baseline was 1.5 after 3 weeks of treatment.<sup>[12]</sup>

#### TEMPOROMANDIBULAR JOINT ARTHRITIS

PEA was evaluated at a dosage of 900 mg/day in a triple blinded randomized controlled clinical study comparing its efficacy to ibuprofen in 24 patients with temporomandibular joint arthritis (TMJ) arthritis over a 2-week period.<sup>[13]</sup> PEA was found to significantly reduce pain compared to ibuprofen. Patients treated with PEA did not report any adverse events, whereas three patients in the ibuprofen group reported stomach-ache.<sup>[13]</sup>

#### ADJUNCT IN CHEMOTHERAPY

The adjunctive use of PEA in chemotherapy has been explored in a number of studies. In one study, PEA was added to a 2-month cytostatic regimen of patients suffering from Morbus Kahler, multiple myeloma, undergoing a treatment protocol consisting of bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> twice a week) and thalidomide (50-200 mg daily), presenting clear signs and symptoms of neuropathy and neuropathic pain. A significant reduction in pain and improvement in positive neurophysiological measures were observed.<sup>[14, 15]</sup> The changes in neurophysiological measures suggest a positive action on myelinated fibre groups by PEA. It is also proposed that PEA potentially modulates mast cell hyperactivity and relieved conduction blocks secondary to oedema.<sup>[14, 15]</sup>

Preclinical studies in leukemic animal models have shown that PEA may not only reduce polyneuropathic damage during and after chemotherapy, it may also enable oncologists to dose higher or longer in critical situations and enhance the efficacy and safety of chemotherapy.<sup>[14]</sup> Additionally, research evidence from cancer models supports cytostatic properties of PEA. PEA and related signaling lipids have been gaining attention as playing key roles in suppressing cancer growth.<sup>[14, 16, 17]</sup>

#### MIGRAINE

The characteristic features of migraine: pain, persistence and throbbing are mediated by increased sensitivity and the resultant activation of sensory neurons innervating intracranial meninges and their related large blood vessels.<sup>[18]</sup> In an open-label study attempting to assess the treatment efficacy of ultra-micronized PEA, fifty patients, suffering from migraine without aura, for at least 6 months with a frequency of monthly crises from 3 to 8 and with presence of headache from 4 to 12 days per month, were treated sublingually with 600 mg of PEA twice daily for 3 months.<sup>[18]</sup> Researchers observed that the mean number of days per month with migraine significantly decreased including pain intensity and a reduction of the number of analgesics taken. No serious adverse events were noted. However, more clinical trials are warranted to confirm the beneficial effects of PEA in migraine prevention.<sup>[18]</sup>

#### MAST CELL MODULATION

Mast cells (MCs) are immune-competent cells derived from bone marrow progenitors and act as signaling monitors against different types of injury by getting activated and regulating both innate and adaptive immune reactions.<sup>[19]</sup> MCs also perform crucial physiological roles regulating tissue remodeling, wound healing and neuroimmune response to stress.<sup>[19]</sup> MC granules contain several biological mediators that are released following activation by both immunoglobulin (IgE dependent and non-IgE-related stimuli leading to a more controlled mediator secretion.<sup>[19]</sup> The role of MCs in angiogenesis and hyperalgesia by modulating both acute allergic reaction and chronic inflammatory processes is well known.<sup>[19]</sup>

Growing evidence from preclinical studies suggests that PEA profoundly suppresses the activation of MCs. Such beneficial effect and the safety profile of PEA in regulating MCs have provided stimulus for researchers to evaluate PEA in clinical trials in various human diseases, especially in those conditions where MC activation is believed to be a primary cause of pathology.<sup>[19]</sup>

#### PELVIC PAIN ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS AND PRIMARY DYSMENORRHEA

Endometriosis is a common disorder characterized by chronic pelvic pain and pain during voiding, sexual intercourse, menstruation and defecation, due to triggering of mechanisms of hyperalgesia and allodynia of the pelvic visceral receptors generated by chronic inflammatory processes.<sup>[20]</sup> These processes are thought to be activated by estrogen and inflammation. Particularly, degranulating mast cells have been observed in higher quantities in endometriotic lesions than in unaffected tissues. In a small pilot study, four patients presenting endometriosis-related pain were enrolled and were administered 400 mg of PEA and polydatin 40 mg, twice daily for 90 days.<sup>[20]</sup> All patients experienced pain relief as early as 1 month after starting treatment in addition to improvements in endometriotic lesions (demonstrated by imaging) and reduction in analgesic drugs.<sup>[20]</sup> These findings have paved way for a multicenter pilot study to verify the effectiveness of this treatment in controlling chronic pelvic pain associated with endometriosis.<sup>[20]</sup>

Dysmenorrhea is the most common gynecologic disorder, and is highly prevalent during adolescence. In a clinical study with 220 young women aged 16 to 24 years who had primary dysmenorrhea, 110 patients were treated with the oral combination of PEA-transpolydatin: 400 mg + 40 mg (1 tablet a day for 10 days from the 24<sup>th</sup> day of cycle) and 110 patients with placebo.<sup>[21]</sup> Significant improvement of pelvic pain in the PEA and transpolydatin group compared to the placebo highlighting the efficacy of PEA as an adjunctive therapy in the medical treatment of primary dysmenorrhea in adolescents and young women.<sup>[21]</sup>

#### ADJUNCTIVE THERAPY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

It has been well recognized that PEA targets not only the peroxisome PPAR- $\alpha$ , but also the endocannabinoid system, binding the G-protein-coupled receptor 55, a non-CB1/CB2 cannabinoid receptor, and also the CB1/CB2 receptors, however with a weak affinity.<sup>[22]</sup> The efficacy of PEA as an adjunctive therapy was studied in patients with major depressive disorder (MDD). In this randomized double-blind, and placebo-controlled study, 58 patients with MDD and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) score  $\geq 19$  were randomized to receive either 600 mg twice daily PEA or placebo in addition to citalopram for six weeks.<sup>[23]</sup> Patients in the PEA group exhibited significantly greater reduction in HAM-D scores compared to the placebo group starting from week 2 and the effects were sustained in the PEA group with greater improvement in depressive symptoms compared to the placebo group throughout the study period with no difference in side effects between both the groups.<sup>[23]</sup> These findings support the antidepressant and adjunctive therapeutic use of PEA in patients with major depressive disorder.<sup>[23]</sup> Nevertheless, more future studies in depressed patients are needed to confirm the mood-modulating properties of PEA.

#### INFLUENZA AND COMMON COLD

A systematic review surmised the role of PEA as an anti-inflammatory agent and as a therapeutic agent for influenza and common cold specifically focusing on 6 clinical trials in a total of nearly 4000 patients where PEA's effectiveness and safety for the treatment in these indications was shown.<sup>[24]</sup> Infections with virulent influenza viruses together with an aberrant and excessive inflammatory cytokine production. PEA is known for its anti-inflammatory activity due to its inhibitory action on TNF $\alpha$  secretion in addition to the effect of PEA in modulating interleukins. These therapeutic properties of PEA attest to the observations of decreased influenza and common cold symptomatology in individuals treated with PEA.<sup>[24]</sup>

#### IRRITABLE BOWEL SYNDROME

A pilot randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study explored the effects of PEA/polydatin 200 mg/20 mg or placebo twice daily on low-grade immune activation, endocannabinoid system and symptoms in 54 IBS patients.<sup>[25]</sup> Compared with placebo, PEA/polydatin profoundly decreased abdominal pain severity. Although more studies are required to elucidate the mechanism of action of PEA in IBS, these findings present a promising natural approach for pain relief.<sup>[25]</sup>

#### ALZHEIMERS DISEASE

Substantial preclinical evidence supports that PEA, especially in micronized or ultramicronized forms could be a valuable therapeutic option for treatment of different pathologies characterized by neurodegeneration, (neuro)inflammation, and pain. Noteworthy, neuroprotective effects of PEA have been demonstrated in multiple experimental models of Alzheimer's disease.<sup>[26]</sup> These warrant further investigation of PEA in Alzheimer's in large controlled clinical trials.

#### DEVIL'S CLAW EXTRACT

Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) is a traditional South African herbal remedy used for rheumatic conditions and has been studied in the treatment for Osteoarthritis. The bioactive harpagoside in devil's claw has been associated to its analgesic properties. Devil's claw extract has been associated with lower adverse effects compared to NSAIDs, and hence has garnered attention as a candidate in safe and efficacious pain management.<sup>[27]</sup>

#### SAFETY AND TOLERABILITY

PEA as described in multiple clinical studies has an excellent safety profile with minimal adverse events reported. [1, 2, 5] Further, PEA has been recognized to not induce pharmacological tolerance and does not interfere with poly-drug therapies.<sup>[1, 5]</sup>

#### REFERENCES:

- Paladini, A., et al. "Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis." *Pain Physician* Vol. 19 (2016):11-24.
- Jay, G.W., and Barkin R.L. "Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations." *Dis Mon* Vol. 60 (2015):47.
- Sheen, C.H., et al. "Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: Involvement of G-protein activation." *Allergy* Vol.62 (2007):532-538.
- Eidson, L.N., et al. "Blockade of toll like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain-relieving properties of morphine." *Neurosci* Vol. 33 (2013):15952-15963.
- Linda Gabriellsson, L., et al. "Palmitoylethanolamide for the Treatment of Pain: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy." *Br J Clin Pharmacol* Vol. 83, (2016):932-42.
- Maitone, S., et al. "Endocannabinoids: A unique opportunity to develop multitarget analgesics." *Pain* Vol. 154 (2013):587-593.
- Petrosino, S., et al. "N-palmitoyl- ethanolamine: Biochemistry and new therapeutic opportunities." *Biochimie* Vol. 92 (2010):724-727.
- Kuijper, T., et al. "A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic nonspecific low-back pain." *Eur Spine* J Vol. 20 (2011):40-50.
- Hesselink, J.M.K., and Hekker, T.A.M. "Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series." *Pain Res* Vol. 5 (2012): 437-442.
- Schillilli, C., et al. "Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients." *Pain Res Treat* (2014): 849623.
- Dominguez, C.M. "N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica." *Pain Management* Vol. 2(2012).
- Hesselink, J.M.K. and Kopsky D.J. "Palmitoylethanolamide, a neuraecutane, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome." *J Pain Res* Vol. 23 (2015):729-734.
- Marini, I., et al. "Palmitoylethanolamide Versus a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammation." *Pain Pract* Vol. 15 (2015):99-104.
- Hesselink, J.M.K. "Palmitoylethanolamide: A Useful Adjunct in Chemotherapy Providing Analgesia and Neuroprotection." *Chemotherapy* Vol. 2 (2013):3.
- Truini, A., et al. "Palmitoylethanolamide restores myelinated fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy." *CNS Neurol Disord Drug Targets*. Vol. 10 (2011):916-20.
- Pisanti, S., et al. "The endocannabinoid signaling system in cancer." *Trends Pharmacol Sci*. Vol. 34(2013):273-82.
- Hamtiaux, L., et al. "The Association of N-palmitoylethanolamine with the FAAH inhibitor URB597 impairs melanoma growth through a supra-additive action." *BMC Cancer*. Vol.19 (2012):92.
- Volta, G., et al. "Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces frequency and pain intensity in migraine." *A Pilot Study*. *Int J Neurol Brain Disord*. Vol 3 (2016).
- Filippis, D.D. "New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. CNS & neurological disorders." *Drug Targets* Vol 12 (2013):78-83.
- Indraccoloni, U. and Barbieri, F. "Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary Observations." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Vol 150 (2010):76-9.
- Tagartia, E., et al. "Effectiveness of the association n-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of primary dysmenorrhea. Randomized Controlled Trial." *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Vol. 28 (2015):447-50.
- Gregorio, D.D., et al. "Role of palmitoylethanolamide (pea) in depression: Translational Evidence: Special section on translational and neuroscience studies in affective disorders." *J Affect Disord*. Vol. 255 (2019):50165-032(18)31599-4.
- Ghazizadeh-Hashemi, M., et al. "Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial." *J Affect Disord*. Vol 232. (2018):127-133.
- Hesselink, J.M.K., et al. "Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold." *Int J Inflamm*. (2013):151028.
- Cremon, C., et al. "Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome." *Aliment Pharmacol Ther*. Vol. 45 (2017):909-922.
- Sarah Beggato, et al. "Palmitoylethanolamide (PEA) as a potential therapeutic agent in Alzheimer's disease." *Front Pharmacol*. Vol. 10 (2019):821.
- Brien, S., et al. "Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: A review of efficacy and safety." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol. 12 (2007).