

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02815832.6

[45] 授权公告日 2009年1月21日

[11] 授权公告号 CN 100453078C

[22] 申请日 2002.8.12 [21] 申请号 02815832.6

[30] 优先权

[32] 2001.8.14 [33] IL [31] 144900

[86] 国际申请 PCT/IL2002/000662 2002.8.12

[87] 国际公布 WO2003/015690 英 2003.2.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.13

[73] 专利权人 纽里姆药物(1991)有限公司

地址 以色列特拉维夫

[72] 发明人 纳瓦·齐萨佩尔

[56] 参考文献

US5498423A 1996.3.12

审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书1页 说明书11页

[54] 发明名称

治疗原发性失眠的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗和改善原发性失眠患者睡眠恢复质量的药物，其含有0.0025 - 50mg有效量的至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物，和任选的一种或多种其它治疗活性试剂。

1. 至少一种选自褪黑激素和褪黑激素激动剂的化合物在制备用于治疗睡眠障碍的药物中的用途,其中所述的药物还包括至少一种可药用稀释剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、乳化剂、助剂或载体,特征在于所述的药物包含0.0025-50mg有效量的至少一种选自褪黑激素和褪黑激素激动剂的化合物用于治疗和改善原发性失眠患者的睡眠恢复质量。

2. 权利要求1的用途,特征在于所述的药物用于改善白天机敏性。

3. 权利要求1所述的用途,其还有至少一个下列特征:

(i) 所述的药物适合口服、直肠、胃肠外、舌下、肺内或经皮方式给药;

(ii) 所述的药物为单位剂型,各个单位剂量含有0.025-10mg的所述至少一种化合物;

(iii) 所述的药物为延长释放的制剂;

(iv) 所述的药物为在预先选择的时间段缓慢在体内释放褪黑激素的缓释形式;

(v) 所述的药物还含有至少一种另外的治疗试剂,所述治疗试剂选自抗焦虑剂、抗抑郁剂、安眠药、镇静药、抗高血压药、镇痛药、多巴胺能激动剂、抗精神病药、抗焦虑药、减食欲剂和抗炎药。

4. 权利要求3所述的用途,其中所述的药物适合经吸入对肺内给药。

5. 权利要求3或4所述的用途,其中所述延长释放制剂含有丙烯酸类树脂。

治疗原发性失眠的方法

发明领域

本发明涉及治疗以不可恢复的睡眠(non-restorative sleep)为特征的原发性失眠(按 DSM-IV 定义, 或按 ICD-10 定义的非器质性失眠症)的方法; 本发明还涉及褪黑激素或某些其它化合物在制备用于上述治疗目的的药物中的用途; 本发明还涉及含有化合物组合的药物, 该药物用于改善原发性失眠患者的睡眠数量和质量。

发明背景

睡眠障碍是一种复杂的疾病, 特别是在西方工业国家广泛存在。据估计大约有 1/3 的成人报道至少存在偶然的睡眠困难, 而至少有一半睡眠障碍性人群抱怨睡眠达数年。US5,776,969(James)公开了一种治疗多种睡眠障碍的方法, 其应用特定组合的化合物治疗, 其中特别讨论和定义了原发性失眠, 其可能以不可恢复的睡眠为特征, 也可能没有此特征。

在第四版的《Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders》(DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994)中, 对原发性失眠的定义如下: “主要症状在于难以进入或维持睡眠, 或者不可恢复的睡眠, 持续时间至少 1 个月。睡眠障碍(或伴随的白天疲劳)在社交、职业或者其它重要功能领域上引起临床上明显的痛苦或损害”。此外, 根据定义, 如果白天的机能被损害, 单独的不可恢复的睡眠足以诊断为原发性失眠。

第十版的《the International Classification of Diseases》(ICD-10) (World Health Organisation, 1991)把非器质性失眠症描述为“一种睡眠质量和/或数量不满意的症状”, 其进一步描述“存在主要患有睡眠质量差的人群, 但在这些人群中, 睡眠数量被主观和/或客观判断为在正常范围内。”

根据 ICD-10 的诊断标准, 确诊原发性失眠的必要临床特征如下: a) 患者抱怨难以进入睡眠或者维持睡眠状态或者睡眠质量差; b) 睡眠障碍每周至少 3 次, 持续时间至少达一个月; c) 对失眠持续关注, 或者白天和黑夜对失眠结果过度关心; d) 睡眠的数量和/或质量不满意引起了显著的痛苦或者

干扰了社交和职业功能。因此, ICD-10 反复强调了睡眠数量和睡眠质量在失眠的诊断中具有同等的重要性。因此, 本发明涉及原发性失眠(DSM-IV)或非器质性失眠症 (ICD-10)。

由于正常人的天然激素褪黑激素在夜间的血液浓度比白天的血液浓度要高(按照特定的模式, 参见例如 US 5,498, 423 (Zisapel)), 并且由于夜间褪黑激素的缺乏似乎与睡眠障碍有关, 这种情况特别包括但不单独限于老年人, 已经研究施用外源性褪黑激素改善睡眠的可能性, 并且该研究也是许多科技论文的主题。

因此, 例如, James, S. P., 等人在 *Neuropsychopharmacology* 1990, 3: 19-23 中报道: 在 10 例平均年龄为 33.4 岁、用多功能睡眠记录仪预先拍摄的失眠患者中, 一晚上各给药褪黑激素 (1 和 5 mg) 和安慰剂, 给药时间为晚间 10: 45。PSG 显示: 这些患者(他们不一定必须患有不可恢复的睡眠有关的失眠)具有一定的睡眠缺陷。给药褪黑激素并不改变睡眠潜伏期、睡眠效果、总睡眠时间或者睡眠开始后的清醒程度。这些患者报告睡眠质量得到改善, 尽管他们在晨间不再睡眠, 并且他们认为他们的总睡眠时间在褪黑激素的作用下被缩短。

Ellis, C. M., 等人在 *J. Sleep Res.*, 1996, 5: 61-65 中报道: 对心理生理学失眠患者在 8: 00pm 给药褪黑激素 (5 mg) 一星期, 并没有报告睡眠数量或质量得到改善; 在 15 例患者中, 有 8 例患者不能辨别活性褪黑激素处理的时间。

Hughes, R. J., 等人在 *Sleep* 1998, 21: 52-68 中报道: 对患有睡眠维持性失眠的老年患者, 在睡觉前 30 分钟给予褪黑激素的立即释放(immediate release)制剂和控释制剂(0.5 和 5 mg), 另外还在半夜间给药 0.5 mg 褪黑激素的立即释放制剂, 用多功能睡眠记录仪观察。他们发现: 这两种褪黑激素制剂均缩短了睡眠潜伏期, 但并不改变进入睡眠后的清醒时间(睡眠维持性失眠的一个重要参数)或总睡眠时间。在睡眠质量或白天测定的情绪和机敏性方面没有发现褪黑激素诱导的变化。

MacFarlane J. G., 等在 *Biol Psychiatry* 1991, 30 (4): 371-6 中报道: 在每天 10PM, 把褪黑激素 (75 mg/os) 给药至 13 例失眠患者, 连续给药 14 天, 主观认为总睡眠时间显著增加, 并且白天机敏性也显著增强, 其中 7/13 的患者报道对健康的主观感觉没有显著影响。

因此，在公开出版的证据中，没有证据或者几乎没有证据表明给药外源性褪黑激素 (或其它褪黑激素能试剂(melatonergic agent)，褪黑激素激动剂或褪黑激素拮抗剂)在本发明考虑的剂量范围可以改善以不可恢复的睡眠为特征的原发性失眠患者的睡眠恢复质量。

然而，与上述出版论文的结果相比，本发明的发明者令人意外地发现：褪黑激素 (和其它褪黑激素能试剂，褪黑激素激动剂或褪黑激素拮抗剂)实际上能够改善原发性失眠患者的睡眠恢复质量。用于本发明的合适的褪黑激素激动剂和拮抗剂包括(但不限于)美国专利 US 5,151, 446、US 5, 318, 994、US 5,385, 944、US 5,403, 851 和国际专利申请出版物 WO 97/00069 中公开的物质。

上述美国专利和参考文献所公开的全部内容在此引入作为参考。

发明概述

一方面，本发明提供至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物在药物制备中的应用，所述化合物的有效剂量为 0.0025-50 mg，所述药物用于治疗和改善原发性失眠患者的睡眠恢复质量，其中所述药物还含有至少一种可药用稀释剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、乳化剂助剂或载体。

另一方面，本发明提供治疗或改善原发性失眠患者的睡眠恢复质量的方法，包括：把有效量的至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物给药至所述患者，所述有效量的范围是 0.0025-50 mg。

另一方面，本发明提供一种用于改善原发性失眠患者的睡眠质量和睡眠数量的药物，其包含至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物；和至少一种另外的治疗试剂，其中所述治疗试剂选自抗焦虑剂、抗抑郁剂、安眠剂、镇静剂、抗高血压药、镇痛剂、多巴胺能激动剂、抗精神病药、抗焦虑药、减食欲物质和抗炎药；以及至少一种可药用稀释剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、乳化剂助剂或载体。

发明详述

优选地，用于本发明的药物或者本发明的药物还包括至少一种下列特征：

(i) 其适合口服、直肠、胃肠外、舌下(transbuccal)、肺内(例如吸入)或经皮给药；

(ii) 其是单位剂型，所述的至少一种化合物在各个单位剂量中的含量为0.025-10 mg；

(iii) 其为延长释放(prolonged release)的制剂；

(iv) 其为缓释形式(depot form)，在体内以预先选择的时间段缓慢释放所述至少一种化合物；

(v) 其还含有至少一种其它的治疗试剂，所述治疗试剂选自抗焦虑剂、抗抑郁剂、安眠药、镇静药、抗高血压药、镇痛药、多巴胺能激动剂、抗精神病药、抗焦虑药、食欲减退试剂和抗炎药。

在本发明提供的药物中，所述至少一种化合物优选以改善原发性失眠患者(如上定义)的睡眠恢复质量的有效量存在；所述至少一种其它的治疗试剂优选以改善患者睡眠数量的有效量存在。

在本发明治疗和改善原发性失眠患者(如上定义)的睡眠恢复质量的方法中，有效量的至少一种选自褪黑激素、褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物优选以药物形式给药，所述药物还含有至少一种可药用稀释剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、乳化剂助剂或载体。更优选地，所述药物还有一个特征在于上面所述的特征(i)、(ii)、(iii)和(iv)之一。

在本发明所涉及的药物中，可药用稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、助剂和载体是那些药物制剂中常用的物质。

对口服来说，所述药物可以是例如片剂、胶囊、乳剂、溶液剂、糖浆剂或混悬剂。对胃肠外给药来说，所述药物可以是安瓿或者在水载体或油载体中的混悬剂、溶液剂或乳剂。悬浮剂、稳定剂和/或分散剂当然需要考虑活性化合物在具体方案所用赋形剂中的溶解度或其它因素。所述药物还可以另外含有例如生理上可接受的防腐剂和抗氧化剂。

所述药物还可以通过常规栓剂基质(例如椰子油或其它甘油酯)制成栓剂。

如上所述，至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素

激动剂和褪黑激素拮抗剂的化合物可以与其它本领域公知的用于改善睡眠数量的化合物一起(即同时、分别或连续)给药,其中用于改善睡眠数量的化合物包括例如至少一种另外的治疗试剂,选自:抗焦虑剂、抗抑郁剂、安眠药(苯并二氮杂革类和非苯并二氮杂革类)、镇静药、抗高血压药、镇痛药、多巴胺能激动剂、抗精神病药、抗焦虑药、食欲减退药和抗炎药。这些另外的治疗试剂的例子为:adinazolam、双烯丙巴比妥、螺旋萘啶酮、阿普唑仑、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、苯他西泮、太息定、溴替唑仑、丁氯苯丙酮、丁螺环酮、仲丁巴比妥、异丁巴比妥、乙甲戊酰脲、氯醛氨甲酸乙酯、氯醛甜菜碱、水合氯醛、利眠宁、氯米帕明、氯哌啶酮、氯氮革、氯乙双酯、氯氮平、环丙西泮、去甲丙咪嗪、环庚吡奎醇、地西泮、二氯醛安替比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、氯苯咪脲、氟硝西泮、氟胺安定、氟甲沙明、百忧解、磷西泮、格鲁米特、哈拉西泮、安他乐、丙咪嗪、锂盐、劳拉西泮、氯羟安定、马普替林、甲氯喹酮、N-甲基苯巴比妥、甲丙氨酯、甲喹酮、咪达氟、咪达唑仑、萘法唑酮、异丙双氨酯、硝基安定、去甲替林、奥沙西泮、三聚乙酰醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西泮、异丙嗪、异丙酚、普罗替林、夸西泮、瑞克拉西、甲氧吡苯酮、司可巴比妥、舍曲林、suprolone、替马西泮、甲硫吡嗪、曲卡唑酯、反苯环丙胺(tranlycypromaine)、乌达西泮、丙戊酸盐、万拉法新、扎莱普隆、唑氟氮革、唑吡坦、佐匹克隆及其盐,以及它们的组合。

合适类型的抗抑郁药包括:去甲肾上腺素重摄取抑制剂、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、单胺氧化酶可逆性抑制剂(RIMAs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRIs)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺受体拮抗剂和非典型性抗抑郁剂。合适的去甲肾上腺素重摄取抑制剂包括叔胺三环类和仲胺三环类。合适的叔胺三环类物质的实例包括:阿米替林、氯丙咪嗪、多塞平、丙咪嗪和曲米帕明及其可药用盐。合适的仲胺类三环类物质包括:阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林及其可药用盐。合适的选择性5-羟色胺重摄取抑制剂包括:氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林及其可药用盐。合适的单胺氧化酶抑制剂包括:异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和司来吉兰及其可药

用盐。合适的单胺氧化酶可逆性抑制剂包括：吗氯贝胺及其可药用盐。用于本发明的合适的5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂包括：万拉法新及其可药用盐。合适的CRF拮抗剂包括那些在国际专利说明书WO94/13643、WO94/13644、WO94/13661、WO94/13676和WO94/13677中记载的物质(这些出版物的内容在此整体引入作为参考)。合适的非典型性抗抑郁剂包括：安非他酮、锂盐、萘法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦及其可药用盐。合适类型的抗焦虑药包括苯并二氮杂革类和5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂，特别是5-HT_{1A}部分激动剂和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。合适的苯并二氮杂革类包括：阿普唑仑、利眠宁、氯硝西洋、chlorazepate、地西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、奥沙西洋和普拉西洋及其可药用盐。特别地，合适的5-HT_{1A}受体激动剂或拮抗剂包括：5-HT_{1A}受体部分激动剂丁螺旋酮、氟莱西罗沙、格辟龙和益卜斯吡酮及其可药用盐。

其它的治疗试剂可以是例如：抗炎剂皮质类固醇例如地塞米松、倍他米松、去炎松、triamcinolone acetonide、氟尼缩松、布地奈德或者其它例如在美国专利US2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326和3,749,712中公开的物质，这些专利出版物在此引入作为参考。其中特别优选地塞米松(Decadron.TM.)。

至少一种选自褪黑激素、其它褪黑激素能试剂、褪黑激素激动剂和/或褪黑激素拮抗剂的化合物可以与物理疗法(例如光治疗或电刺激)一起施用，例如scheduling bright light administration、通常强度的光照射或者露置于淡光(dim-light)或黑暗中。在本发明的一个实施方案中，可以在施用的同时让受治疗者戴上黑色或红色护眼罩，以提供治疗和黑暗的相加效果。在另一个实施方案中，另外的治疗试剂可以是减食欲的试剂，用于治疗或预防吃食性疾病，例如神经性食欲过剩或影响睡眠质量的食欲过剩。合适的减食欲试剂的例子为：阿米雷司、安非氯醛、安非他明、苄非他明、对氯苯丁胺、氯苄雷司、氯福雷司、氯氨雷司、邻氯苯丁胺、环己异丙甲胺、右芬氟拉明、右苯丙胺、安非拉酮、二苯甲哌啶乙醇、N-乙基安非他明、苯丁吗啉乙酯、芬氟拉明、奋里索瑞、芬普雷司、氟多雷司、氟氨雷司、糠基安非他明、左旋苯丙胺、去甲麻黄碱、喷托雷司、苯甲曲秦、芬美曲嗪、苯丁胺、苯丙醇胺、匹西雷司和斯丁垂明。特别合适的减食欲试剂为卤化安非他明衍生物，包括：对氯苯丁胺、氯福雷司、邻氯苯丁胺、右芬氟拉明、芬氟拉明、匹西雷司和斯丁垂明。用于与本发明化合物联合应用的特

别优选的卤化安非他明衍生物包括：芬氟拉明和右芬氟拉明。应该理解：为了对肥胖症进行辅助性治疗或预防，本发明的化合物还可以与选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)联合应用。合适的选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂包括：氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林。当然，当合适时还包括所有这些化合物的可药用盐。

下面通过实施例举例说明本发明。

实施例 1

方法：以 40 例老年原发性失眠患者(年龄 76[SD8]岁)为研究对象，按照平行对照组的随机双盲研究方法，研究褪黑激素的延长释放制剂对于睡眠质量和睡眠数量的作用。每天晚上用褪黑激素(2mg 延长释放的制剂)或安慰剂治疗受试者 3 周。在治疗的最后两天，进行受试者的整晚上的多导睡眠图记录。在实验室中睡觉记录后的每天晚上，对所有患者进行一系列心理运动测试以评估其白天的警惕性(daytime vigilance)。另外，患者每天在日记簿上记录其感觉的前一晚上的睡眠质量。

结果：与安慰剂处理组相比，褪黑激素处理组在睡觉诱导(通过入睡潜伏期(SL)测定)、入睡前清醒时间(DWAPSO)、入睡前睡着所花费的时间百分比(DWAPSOP)均显著改善：SL 时间评价缩短 9 分钟($P=0.011$)、(DWAPSO)和 DWAPSOP 也明显改善(分别为 $p=0.011$ 和 $p=0.02$)。对睡觉维持参数(醒来次数、入睡后清醒时间(DWASO)、睡觉效率、总睡眠时间)，褪黑激素组与安慰剂组之间没有差别。褪黑激素组与安慰剂组之间在睡觉结构(sleep architecture)或整晚 EEG 光谱分析方面没有差别。

结论：这些结果表明：与催眠药类似，褪黑激素对于启动睡眠具有有益效果。褪黑激素的催眠效果与文献报道是一致的，因为文献报道：褪黑激素促进人的睡眠，但不改变正常的睡眠结构。与此明显的催眠效果形成对照，褪黑激素组的精神运动性技能显著高于安慰剂处理组：在治疗终止时观察到褪黑激素相对于安慰剂在 Critical Flicker fusion 测试和总反应时间方面具有显著的治疗效果。

因此，这些结果第一次显示：在原发性失眠患者中，褪黑激素具有催眠作用(缩短睡眠潜伏期)并且增强白天警惕性，这表明这些患者的睡眠恢复值增加。缩短睡眠潜伏期和提高睡眠质量的催眠药会损害晨间的精神运动机能，或者最多是不会显著地恶化。没有任何催眠药显示能够增强白天警

惕性。令人惊奇地，在患者的日记中，与安慰剂处理组相比，褪黑激素处理组的患者没有评价入睡的容易性更好。事实上，褪黑激素组认为他们的睡眠质量得到了提高，但安慰剂处理组没有这样认为。睡眠的恢复值可能与感觉的睡眠质量改善有关。

实施例 2

方法. 以 170 例老年原发性失眠患者(年龄 68.5[SD8.3]岁)为研究对象，按照平行对照组的随机双盲研究方法，研究褪黑激素的延长释放制剂对于主观评价的睡眠质量和白天警惕性的作用。用安慰剂组处理受试者 2 周以确立基线特性，然后用褪黑激素(2mg 延长释放制剂/晚)或安慰剂处理 3 周。在基线期和处理期的最后 3 天，询问患者其前一晚上的睡眠质量和当天早上的感受。其中睡眠质量问题为“您比较一下用药的睡眠质量和不用药(通常)的睡眠质量有什么不同？”在长 100mm 的有两端终点的 non-hatched 水平线上，让患者标记出其感觉的睡眠质量。左端终点标记为“比平常更加休息不充分”，右端终端标记为“比平常休息更好”。清醒状态问题为“现在您感觉怎么样”，在长 100mm 的有两端终点的 non-hatched 水平线上，让患者标记出其感觉的清醒状态水平。左端终点标记为“疲劳”，右端终点标记为“灵敏”。测定患者标记点与右端终点之间的距离，单位以毫米表示(数值降低即表明睡觉状态改善或者疲劳程度降低)。计算三个晚上的平均距离。

结果：与安慰剂组相比，褪黑激素组在睡眠质量和白天机敏性(daytime alertness)方面均显著改善(表 1)，表明人休息的睡眠改善与早上的疲劳程度减轻之间存在联系。

表 1: 褪黑激素和安慰剂对于原发性失眠患者主观评估的睡眠质量和白天灵敏性的作用。

反应	褪黑激素, 平均毫米数的变化(SE)	安慰剂, 平均毫米数的变化(SE)
感觉的睡眠质量变化	-24.3(2.6)*	-17.6(2.1)
感觉的白天灵敏性变化	-16.8(2.7)*	-6.2(2.0)

*与安慰剂的区别明显($p < 0.05$)。

结论：上述结果表明：褪黑激素增强了原发性患者的睡眠恢复值。

实施例 3

方法: 按照平行对照的随机双盲研究方法, 在 131 例原发性失眠患者(年龄 20-80 岁)中, 主观评价褪黑激素对睡眠质量和白天警惕性的作用。用安慰剂处理受试者 1 星期以建立基线特征, 然后用褪黑激素或安慰剂处理 3 星期(2 mg/夜的延长释放的制剂)。在基线和处理期间的最后三天, 按照实施例 2 所述方法, 讯问患者以评估其前一晚上的睡眠质量和当天的感受。

结果: 在 55 岁或更年长的患者中, 与老年患者的其它研究相比(参见实施例 2), 睡眠质量和白天机敏性得到改善。令人意外地, 在 55 岁以下的患者中, 与安慰剂相比, 睡眠质量和白天机敏性显著恶化。结果如表 2 所示。

表 2: 在 55 岁、55 岁以上和 55 岁以下的原发性失眠患者中褪黑激素和安慰剂对患者睡眠质量和白天机敏性主观评估的影响(平均值为 mm (SE))。

反应	褪黑激素	安慰剂
55 岁或更高年龄患者感觉的睡眠质量变化	-13.1(4)	-7.4(3)
55 岁或更高年龄患者感觉的白天机敏性变化	-16.3(3.7)	-7.5(3)
55 岁以下患者感觉的睡眠质量变化	-1.6(2)	-13.7(5)
55 岁以下患者感觉的白天机敏性变化	+2.9(3)	-4.0(4)

结论: 老年患者更可能具有维持和不可恢复的睡眠问题, 因为 40% 的老年人抱怨睡眠问题, 包括睡眠失调或“轻度”睡眠, 或者非所希望的白天瞌睡(Vitiello, Michael Geriatrics 第 54 (11)卷: 47-52 1999)。年轻人通常具有入睡问题(Roth, Thomas 和 Roehrs, Timothy Sleep 第 19 (8)卷: S48-49 1996), 他们的主要问题可能是由于睡眠短缺, 而不是不可恢复的睡眠。这些结果(表 2)清楚地表明: 褪黑激素对于不可恢复的睡眠相关的原发性失眠是有效的, 但对于其它病因学有关的失眠(例如由于不能入睡引起的睡眠短缺)是有害的。

实施例 4

方法 在 16 例平均年龄为 59.4 岁(SD3.2)的健康老年志愿者中, 评估褪黑激素(2mg 延长释放的制剂)、N,N,6-三甲基-2-对甲苯基咪唑并 [1,2- α]-吡啶-3-乙酰胺(唑吡坦; 10mg)和安慰剂对精神运动技能和驾驶行为的作用。在随机交叉双盲试验中, 晚上让试验者服用一片安慰剂以建立基线, 然后在一周中晚上以随机顺序给受试者服用一片褪黑激素、唑吡坦或安慰剂。在给药片剂后以预先选择的时间间隔研究一系列精神运动任务、驾驶行为和清醒 EEG。

结果: 与安慰剂组相比, 唑吡坦组观察到若干急性损伤, 在给药之后 12.5 小时消散。唑吡坦所观察到的作用为: 注意力的交叉测定、插曲似的继发性记忆(episodic secondary memory)和运动协调性。与安慰剂和褪黑激素 2mg 相比, 对于两次回忆(立即和延迟), 用唑吡坦 10mg 降低了记忆效率。没有发现褪黑激素的认知作用、副作用或其它作用。就驾驶行为来说, 用 10mg 唑吡坦没有观察到参数(绝对速度、速度范围偏差和理想路径偏差)和碰撞数目的显著差异。确实, 用 10mg 唑吡坦给药之后 2 小时, 绝对速度的标准偏差和速度范围的偏差和绝对路径的偏差)以及碰撞次数均增加。这些标准偏差的增加表明: 驾驶是不规则的 and 波动的, 不但因为速度并且还因为道路阻塞。在唑吡坦 10mg 组中, 理想路径参数观察的变化证实了给药之后 2 小时计算的碰撞数目增加。而褪黑激素组没有观察到这样的作用(2mg 延长释放的制剂)。

结论: 这些研究表明患者报告的睡眠质量改善(如唑吡坦的情况)并不一定增强恢复的睡眠, 因为其与改善的白天警惕性没有关联。更通常地说, 本实施例举例说明了褪黑激素不能改善非失眠性患者的警惕性。

实施例 5: 延长释放褪黑激素制剂的制备

实施例 1-4 所用的延长释放制剂的制备工艺如下: 把丙烯酸类树脂 Endragit(Rohm Pharma)的粉碎粉末块直接压缩, 在干燥状态下把褪黑激素(2mg, Sygena, 瑞士)与 40mg 磷酸氢钙和 80mg 乳糖混入到上述片剂块(40mg Eudragit RSPO), 在 2.5 吨压力下在 7mm 直径的圆筒形冲中压制混合物。

上面已经具体描述了本发明的具体实施方案, 应该明白: 本发明不限于此, 因为本领域技术人员容易对其作出许多修饰和改进。这些修饰和改

进在此没有描述，但其被认为相对于本发明的等同方式是显而易见的。