

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55

A61P 25/20



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01803934.0

[43] 公开日 2003 年 2 月 5 日

[11] 公开号 CN 1395487A

[22] 申请日 2001.2.6 [21] 申请号 01803934.0

[30] 优先权

[32] 2000.2.11 [33] EP [31] 00200499.2

[86] 国际申请 PCT/EP01/01221 2001.2.6

[87] 国际公布 WO01/58453 英 2001.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.19

[71] 申请人 阿克佐诺贝尔公司

地址 荷兰阿纳姆

[72] 发明人 G·S·F·鲁伊格特

F·范丹伯格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 米氮平用于治疗睡眠障碍的用途

[57] 摘要

本发明涉及米氮平在制备用于治疗受治疗者睡眠障碍的新方法的药物中的用途，所述的治疗方法包括给予单位治疗剂量的米氮平的步骤，所述的单位治疗剂量包括 0.1 – 5mg 的米氮平；且本发明还涉及用于治疗睡眠障碍的患者用药包。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 米氮平在制备用于治疗睡眠障碍的药物中的用途，所述的治疗方法包括给予单位治疗剂量的米氮平的步骤，所述的单位治疗剂量包括 0.1 - 5mg 的米氮平。

2. 权利要求 1 所述的用途，其特征在于所述的睡眠障碍是原发性失眠症。

3. 一种治疗受治疗者睡眠障碍的方法，该方法包括给予一定量米氮平的步骤，其特征在于所述的用量为 0.1 - 5mg 的米氮平。

4. 权利要求 3 所述的治疗方法，其特征在于所述的睡眠障碍是原发性失眠症。

5. 一种用于治疗睡眠障碍的患者用药包，它包括剂量单位和适合于所述剂量单位的包装物，其特征在于所述的剂量单位包括药物助剂和用量为 0.1 - 5mg 的米氮平且所述的包装物包含帮助接受者以最适宜治疗睡眠障碍的方式使用所述剂量单位的用具。

米氮平用于治疗睡眠障碍的用途

本发明涉及米氮平在制备用于治疗受治疗者睡眠障碍的新方法的药物中的用途。

睡眠困难是导致用药的主要诱导因素。通常选择的大部分药物是那些与大脑中的 GABA 神经递质-受体系统发生相互作用的称作弱安定药的物质，在它们中苯二氮草类药物是典型的实例。目前可得到的安眠药的缺陷在于可能出现不良反应，从而使睡眠质量下降、产生宿醉作用、可能出现依赖性、产生撤退反应和对认知功能的不良作用。睡眠质量可能不仅来源于睡眠的效果、例如睡眠是否可以使精神得到恢复并对白天睡意/晨后的机敏性具有正面作用，而且来源于客观 EEG 测定的描述睡眠阶段和结构的特征。

不同类型的苯二氮草受体的发现为失眠症的药物-疗法提供了新的途径(综述参见 C. K. Kirkwood ; “对失眠症的控制”(Management of insomnia) ; 《美国药物协会杂志》(J Am Pharmaceut. Ass.) 第 39 卷第 688-696 页 ; 1999)。还研究了诱导睡眠的其它机理。阿片制剂样物质、巴比土酸盐和抗组胺类药物是已经在几十年前用作睡眠诱导物的物质类型，但因不良副作用和/或较低的功效而导致难以使用它们。这类物质仍然用于其它病症，由此当用于治疗睡眠障碍时，主要的作用可能是副作用。特别拮抗组胺受体的物质是镇静剂并诱导睡眠，但现在因低于苯二氮草类及其现代的后继者的选择性、功效和安全性而不将它们定期用于治疗睡眠障碍。

米氮平称作抗抑郁药。它在每人每天 15-45 mg 的剂量下使用时可以达到该目的。众所周知该剂量对有效疗法、特别是对治疗抑郁症而言具有决定性作用。据报导米氮平具有一定的初步镇静作用且由于这种原因研究了它对睡眠的作用。据报导在 5-30 mg/人/天的剂量范围内发现了对短暂或完全失眠症的改善，由此报导优选 15 mg 的剂量优

于 5 mg (Sørensen 等《斯堪的纳维亚精神病学学报》(Acta Psychiatr. Scand.) 71 : 339-346 ; 1985)。另外, Winokur (《生物精神病学》(Biological Psychiatry) 1998 ; 45 (8S) : p 106S)研究了在患有明显与睡眠相关的病症的抑郁患者中使用 15 和 30 mg 米氮平且建议对这些用于治疗睡眠障碍的剂量进行进一步研究。

目前已经发现可以将米氮平用于制备治疗受治疗者的睡眠障碍的药物, 这种治疗方法包括给予单位治疗剂量的米氮平, 该单位治疗剂量包括大于 0.1 而小于 5 mg 的米氮平, 换句话说, 该单位治疗剂量(在所述范围内)为 0.1 - 5 mg 米氮平。

一般来说, 对普通人而言, 该治疗剂量的用量范围在 0.005 - 0.07 mg/kg。

与预期的相反, 使用低于所研究和由 Sørensen 等和 Winokur (上文引用)推荐剂量范围的治疗剂量获得了良好的结果, 这种良好的结果就是将该化合物用作所选择的公知用于治疗睡眠障碍的药物的有效的另一种选择。至少对各个患者而言, 根据治疗后较好的睡眠质量, 认为上述剂量范围可能是优于选择已知改善睡眠的药物之一的选择。

在本说明书中确定的米氮平的用量指的是米氮平游离碱的用量。米氮平含有手性中心并可以作为立体异构体存在。本发明在其范围内包括上述立体异构体并且各个(R)和(S)对映体及其盐、主要是游离的, 即它们与低于 5%、优选低于 2%、特别是低于 1%的另一对映体和按任意比例的这类对映体的混合物混合, 所述的对映体的混合物包括含有基本上等量的两种对映体的外消旋混合物。

适合于本发明进行的有效治疗方法的受治疗者可以是动物或人。本发明优选用于哺乳动物且更优选用于人。男性和女性通常对药物治疗产生不同反应且在性质、频率和严重性方面实际上经历了不同的睡眠障碍。此外, 对不同年龄组的有睡眠问题的人而言, 在治疗方法方面存在差异。中年以上、青少年或绝经后年龄组对治疗方法有不同的需求。睡眠质量某些方面的改善对不同年龄组或性别或不同睡眠障碍而言更为重要。应在选择本发明治疗方法和选择用于该治疗方法的米

氮平的确切剂量方面考虑到这些不同的因素。米氮平给药的极为确切的剂量和方案必须依赖于给予了药剂形式的各个受治疗者的需求并依赖于睡眠障碍的性质或需要以及医务人员的判断。一般来说，非肠道给药需要低于更依赖于吸收的其它给药方法的剂量。然而，每日剂量为 0.005 - 0.07 mg/kg 体重的接受者。接受者是接受用于治疗睡眠障碍的米氮平剂量的受治疗者。

在男性中存在几种类型的睡眠障碍，其中原发性失眠症是最常见的一种且优先选择用本发明低剂量的米氮平治疗它。其它睡眠障碍例如是短暂睡眠障碍和继发性睡眠障碍。可以根据美国精神病学协会 (American Psychiatric Association, Washington, D. C. (1994)) 公布的《精神病诊断和统计学手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版(DSM IV)中概括的标准和方法来诊断睡眠障碍。

尽管能够单独给予米氮平或其可药用酸加成的盐或其溶剂合物，但是优选它作为适合于治疗睡眠障碍的药物组合物出现，该药物组合物包括米氮平或其可药用酸加成盐或其溶剂合物并混有一种或多种可药用助剂。

可以经肠道(例如经口服、直肠、鼻部或局部)或经非肠道(例如通过肌肉、皮下、静脉内或腹膜内注射)给予包括米氮平的药剂。

单位治疗剂量(= 给药单位)是按时在特定时间点对受治疗者给予的药物剂型中米氮平的用量。可以分例如适合于口服、直肠、舌下或鼻部途径或通过皮肤(例如经皮贴剂或霜剂剂型)的一个或多个剂量单位给予每日治疗剂量。

本发明进一步包括用于治疗睡眠障碍的患者用药包，它包括剂量单位和适合于所述剂量单位的包装物，其中所述的剂量单位包括药物助剂和用量为 0.1 - 5 mg 的米氮平且所述的包装物可以是帮助接受者以最适宜治疗睡眠障碍的方式使用所述剂量单位的包含用具。用于帮助接受者以最适合于上文所述治疗方法的方式使用所述剂量单位的这类用具例如是该组合物的使用说明书。在这类患者用药包中，可以根

据说明书、工具、储备物、配装物和/或帮助以最适合于治疗方法的方式使用该制剂的其它用具推断出用于治疗睡眠障碍的包括米氮平的制剂的有计划的应用。这类措施使得患者用药包特别适合于和适用于治疗睡眠障碍。

例如，为了制备诸如丸剂、片剂、栓剂、(微-)胶囊、粉剂、乳剂、霜剂、软膏剂、植入物、贴剂、凝胶以及溶液或混悬液形式的任意其它缓释制剂、喷雾剂、注射剂这样的给药装置，可以如标准参考书 Gennaro 等的《Remington 氏药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) (第 18 版, Mack Publishing Company, 1990, 特别参见第 8 部分: 药物制剂及其制备 (Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture)) 中所述使用合适的助剂，诸如载体、填充剂、粘合剂、润滑剂、分散剂、乳化剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、着色剂、防腐剂等。一般来说，不会干扰活性化合物功能的任意可药用助剂均是合适的且可以使用它们。

可以给予的组合物中含有的合适的填充剂或载体包括琼脂、醇、脂肪、乳糖、淀粉、纤维素衍生物、多糖类、聚乙烯吡咯烷酮、二氧化硅、无菌盐水等或以合适的量使用它们的混合物。

粘合剂是用于使药物组合物产生内聚特性、从而使生产和加工过程中药物组合物的损耗到达最低的试剂。粘合剂例如是纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮等。

可以与本发明活性剂一起给予的合适的润滑剂例如是硬脂酸镁。

表面活性剂是有利于化合物在诸如亲水和疏水环境这样的不同物理环境中接触和迁移的试剂。许多表面活性剂是制备药物组合物领域中公知的，例如在《Remington 氏药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) 第 19 章(第 18 版, 编辑 A. R. Gennaro ; Mack Publishing Comp ; Easton, Pennsylvania) 中所述。在制备药物制剂的加工过程中使用的表面活性剂例如是聚乙二醇(PEG)等。

可以使用 US 4, 062, 848 中所述的方法制备米氮平，将该文献引入本文作为参考。

下列实施例用于解释本发明米氮平的用途。

实施例

配制含有 0.5 mg、1.5 mg 和 4.5 mg 米氮平的给药单位的米氮平。

含有 0.5 mg 的给药单位(作为片剂)具有如表 1 中所示的组成:

表 1

	每片	每张贴剂
片剂赋形剂	按毫克计	按克计
米氮平	0.5	7.7
玉米淀粉	6.5	100.0
羟丙基纤维素	1.3	20.0
硬脂酸镁	0.4875	7.5
气硅胶	0.975	15.0
乳糖 200M	至 65 毫克	至 1000 克

为了制备片剂, 通过将盛有全量米氮平(碱)与 100 克乳糖 200 M 的 1 升玻璃容器在 Turbula 混合器上以 22 转/分钟(rpm)预混合 10 分钟来制备具有表 1 中所示组成的 1000 g 的批量颗粒。在进一步加入 20 g 乳糖 200 M 前后将该混合物通过 150 μ m 筛过筛。在高剪切混合成粒机中与剩余的乳糖、玉米淀粉和羟丙基纤维素一起制粒。将该颗粒在盘式真空箱中干燥、通过圆锥形筛磨分级并与气硅胶和硬脂酸镁混合。将 65 mg 片压制成具有 5 mm 直径和 7.5 mm 凸面半径的大小。以相似的方式制备 1.5mg 和 4.5 mg 米氮平片剂, 由此定量的乳糖适合于补偿米氮平的增加量。

按照类似方式用补偿减少量的 200 目乳糖制备含有 1.5 mg 和 4.5 mg 米氮平的剂量单位。

低剂量米氮平对原发性失眠症患者的作用: 与安慰剂和替马西泮进行平行双盲比较。

本研究是在欧洲几个不同国家中的中心进行的多中心研究。

按照 DSM IV 的诊断标准选择患原发性失眠症的患者。此外，患者应具有下列 3 个客观特征中的 2 个：患者具有的睡眠潜伏期 ≥ 30 分钟；每天夜间觉醒的次数 ≥ 3 ；8 小时的总睡眠时间 $< 6, 5$ 小时。

主要排除标准：继发性失眠症、睡眠性呼吸暂停综合征、非相关性严重疾病或药物滥用。

本研究设计是按照平行、双盲、安慰剂和活性剂对照方式进行的。患者接受 14 天治疗，其中每天给予一次 0.5 mg 米氮平、1.5 mg 米氮平、4.5 mg 米氮平、20 mg 替马西泮或安慰剂。从开始进行治疗前的一个安慰剂治疗周(清除掉)开始和在治疗后的一个安慰剂治疗周结束时记录观察结果、评价结果和测定结果以便评价反弹/撤退情况。评价方法是对第-2、-1、1、13、14、15 天夜间的多导睡眠描记法(PSG)，其中将夜间-1 定义为最接近治疗第 1 天前的夜间。在整个研究期限中使用晚间和早晨问卷对睡眠和白天活动进行具有等级分级的主观等级评定(Leeds 睡眠评价问卷、MOS 睡眠等级分级、临床综合印象分级、Bastani 情绪等级分级、Lader Bond 情绪等级分级、情绪状态分布)。在第 1、2 和第 15 天早晨进行心理测量评价，其中将第 1 天定义为在晚间给予药物或安慰剂的第 1 天。在第 1、2 和第 15 天早晨和第 15 天晚间取血并根据重要的征候和体检以及实验室测定数据的记录进行评价。在使用指定方法测定的各种参数的治疗前后的变化中观察到了质量的改善，包括睡眠效率和安全性、不良反应和使用药物治疗而出现的反弹/撤退情况。在早晨后对睡眠和行为进行的 PSG 评价以及主观和客观评价揭示出了有关睡眠参数的信息，诸如功能性 EEG 特征；熟睡时间；总睡眠时间；夜间觉醒的频率和持续时间；很早觉醒的时间；睡眠的分段；中断性刺激的敏感性；精神恢复的感觉；觉醒后的不安宁性或疲劳性；起床时平衡和协调的感觉；白天期间的睡眠保健(诸如白天出现小睡情况)；感觉疲乏的人中反映出的白天期间行为状态；该天期间保持觉醒的烦恼；认知测试中的行为，诸如单纯反应时间、数字警觉工作(digit vigilance task)、选择的反应时间、快速视觉

信息处理、跟踪、数字工作记忆、字词识别以及白天抑郁情绪、焦虑、精神混乱、激怒、应激性和宿醉作用的感觉。Lader Bond 情绪等级分级分别对尺寸机敏性/倦睡、平静/兴奋、强壮/衰弱、发呆/头脑清楚、协调良好/笨拙、昏睡/精力充沛、满足/不满意、不安/安静、智力迟缓/智能敏捷、紧张/松弛、留心/梦想、无能力/熟练、愉快/悲哀、敌对/友善、感兴趣/厌烦、孤独/社交、闷闷不乐/无忧无虑、抑郁/兴高采烈和以自我为中心/公开活动提供了白天的评价。Bastani 视觉模拟分级分别对困乏感、恶心、头晕、平静、活跃、忧虑、易怒、抑郁、总体良好、不安宁、生疏、激动和温和提供了白天的评价。