



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011131532/15, 12.08.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.08.2002

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.08.2002

(30) Конвенционный приоритет:
14.08.2001 IL 144900

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2013 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 20.08.2015 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP754033 B1 22.01.1997. MONTI JM et al. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. Arch.Gerontol.Geriatr. 1999 Mar-Apr;28(2):85-98 [он лайн] [найдено 19.05.2014] (Найдено из Интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15374088). SCHNEIDER-HELMERT D. et al. Sleep, its subjective perception, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.07.2011

(86) Заявка РСТ:
IL 02/00662 (12.08.2002)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 03/015690 (27.02.2003)

Адрес для переписки:

101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр.5, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.В.Залесову (рег.N 904)

(72) Автор(ы):

ЗИСАПЕЛ Нава (IL)

(73) Патентообладатель(и):

НЕУРИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛС (1991)
ЛТД. (IL)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к применению мелатонина перорально в композиции с замедленным высвобождением для лечения субъективно оцененного нересторативного сна у пациентов, страдающих бессонницей по определению DSM-IV, в котором мелатонин является единственным терапевтически активным

агентом в количестве от 0,0025 до 50 мг, и к соответствующему лекарственному средству того же назначения. Технический результат: мелатонин оказывал благотворное влияние на инициацию сна, схожую с действием гипнотических средств, и укорачивал латентность начала сна в среднем на 9 мин. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

and daytime performance in insomniacs with a pattern of alpha sleep. Biol.Psychiatry 1995 Jan 15;37(2):99-105 Реферат [онлайн] [найдено 19.05.2014] (Найдено из Интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718685). WO88/07367 A2 06.10.1988. WO94/07487 A1 14.04.1994. WO96/23496 A1 08.08.1996. BUYSSE DJ et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. Am.J.Psychiatry 1994 Sep;151(9):1351-60 Реферат [онлайн] [найдено 19.05.2014] (Найдено из Интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067492). RU2146140 C1 10.03.2000

R U 2 5 6 0 8 4 0 C 2

R U 2 5 6 0 8 4 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 560 840** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011131532/15, 12.08.2002**

(24) Effective date for property rights:
12.08.2002

Priority:

(22) Date of filing: **12.08.2002**

(30) Convention priority:

14.08.2001 IL 144900

(43) Application published: **27.03.2013 Bull. № 9**

(45) Date of publication: **20.08.2015 Bull. № 23**

(85) Commencement of national phase: **21.07.2011**

(86) PCT application:

IL 02/00662 (12.08.2002)

(87) PCT publication:

WO 03/015690 (27.02.2003)

Mail address:

**101000, Moskva, ul. Mjasnitskaja, 13, str.5, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.V.Zalesovu (reg.N 904)**

(72) Inventor(s):

ZISAPEL Nava (IL)

(73) Proprietor(s):

**NEURIM FARMAS'JuTIKALS (1991) LTD.
(IL)**

(54) METHOD OF TREATING INSOMNIA

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to using melatonin orally in a prolonged-release composition for treating self-assessed non-restorative sleep in the patients suffering insomnia according to DSM-IV, wherein melatonin is the only therapeutically active agent in an amount from 0.0025 to 50 mg, and to a

respective medicine for the same application.

EFFECT: melatonin has had a good effect on the sleep initiation similar to action of hypnotic agents, and shortened the sleep onset latency by 9 min on the average.

6 cl, 2 tbl, 5 ex

Настоящее изобретение относится к способу лечения первичной бессонницы (по определению DSM-IV), отличающейся нересторативным (невосстановительным) сном, путем использования мелатонина в производстве лекарственного средства для этих целей и к лекарственному средству, включающему сочетание соединений, для использования в улучшении как качества, так и количества сна при первичной бессоннице.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Расстройства сна являются комплексными и широко распространенными, особенно в западных индустриальных странах, в которых около трети взрослого населения имеют как минимум нерегулярные затруднения со сном, в то время как по меньшей мере у половины населения, страдающего расстройствами сна, заболевание длится годами. В документе 5,776,969 (James), раскрывающем способ лечения различных расстройств сна путем назначения определенных сочетаний химических веществ, обсуждается и определяется интералия, первичная бессонница, которая может отличаться нересторативным сном, а может и не отличаться.

В четвертом издании Диагностического и статистического руководства психических расстройств (DSM-IV) (Американское Психиатрическое Общество, 1994) дается следующее определение первичной бессонницы: "Предоминантное расстройство есть трудно начинающийся или трудно достижимый сон, или нересторативный сон, в течение как минимум месяца. Нарушение сна (или тесно связанная с ним усталость в дневное время) вызывает клинически значимое недомогание или ухудшение социального положения, профессиональных или других важных областей деятельности." Далее, по определению, нересторативный сон сам по себе достаточен для постановки диагноза первичной бессонницы в том случае, если он выражается в нарушении деятельности в дневное время.

Десятое издание Международной классификации заболеваний (ICD-10) (Всемирная организация здравоохранения, 1991) описывает неорганическую бессонницу как "условие неудовлетворительного качества и/или количества сна." Оно устанавливает, что "существуют люди, безмерно страдающие от бедного качества своего сна, в то время как количество сна соответствует субъективно и/или объективно нормальному."

Диагностические правила из ICD-10 устанавливают, что основными клиническими чертами для определенного диагноза первичной бессонницы являются следующие:

а) расстройство заключается либо в трудности засыпания или режиме сна, либо в бедном качестве сна;

в) расстройство сна происходит как минимум три раза в неделю в течение как минимум месяца;

с) присутствует озабоченность бессонницей и чрезмерная обеспокоенность ее последствиями ночью и в течение дня;

д) неудовлетворительное качество и/или количество сна вызывает явные страдания или мешает социальной или профессиональной деятельности.

Таким образом, в этом определении повторяется выделенная в ICD-10 равнозначная важность как качества, так и количества сна в диагнозе бессонницы. Изобретение, таким образом, относится к первичной бессоннице (DSM-IV).

Поскольку у нормальных людей ночная концентрация природного гормона мелатонина в крови возрастает (согласно частичному профилю, см., например, US 5,498,423 (Zisapel)) по сравнению с дневной концентрацией, а также потому, что недостаток ночного мелатонина, видимо, коррелирует с наличием расстройств сна, особенно, хотя не исключительно, у пожилых, возможность применения экзогенного

мелатонина для улучшения состояния здоровья при расстройствах сна исследуется и является предметом обсуждения многих научных работ.

Таким образом, например, в работе James, S.P. et al. (Нейропсихофармакология 1990, 3:19-23), мелатонин (1 и мг) и плацебо каждый давались в 10:45 вечера на одну ночь полисомнографически исследованным больным, страдающим бессонницей, в среднем возрасте 33,4 года. Эти пациенты (у которых не обязательно могла быть бессонница, связанная с нересторативным сном) имели качественные дефициты сна, показанные в PSG. Назначение мелатонина не изменяло латентность сна, эффективность сна, общее время сна или пробуждения после начала сна. Пациенты, сообщающие об улучшении качества сна, хотя не были более отдохнувшими утром и полагали, что общее время их сна стало короче при приеме мелатонина.

Ellis, C.M., et al. (J.Sleep Res., 1996, 5:61-65) давали мелатонин (5 мг) в 8.00 вечера 1 неделю пациентам с психофизиологической бессонницей; они не сообщали об изменении качества или количества сна; 8 пациентов из 15 были неспособны отличить период активного лечения мелатонином.

Hughes, R.J. et al. (Sleep 1998, 21: 52-68) давали немедленно высвобождающую мелатонин композицию, а также композицию с контролируемым высвобождением мелатонина (0,5 и 5 мг) за 30 мин до сна и дополнительно, немедленно высвобождающий препарат 0,5 мг мелатонина через ночь полисомнографически исследованным пожилым пациентам с расстройствами режима сна. Они обнаружили, что оба препарата мелатонина уменьшают латентность сна, но не изменяют время пробуждения после начала сна (важная переменная в бессоннице с расстройствами режима сна) или общего времени сна. Не было обнаружено мелатонин-индуцируемых изменений в качестве сна или настроении и бодрости в дневное время.

MacFarlane J.G. et al. (Biol Psychiatry 1991,30(4); 371-6) сообщают, что мелатонин (75 мг per os), назначенный в 10 ч вечера ежедневно 13 страдающим бессонницей пациентам на 14 последующих дней, давал значительное возрастание субъективной оценки общего времени сна и бодрости в дневное время, в то время как 7/13 пациентов сообщали об отсутствии значительного влияния на субъективное ощущение самочувствия.

Таким образом, из опубликованных научных работ следует малое количество или отсутствие доказательств, что применение экзогенного мелатонина (или других мелатонэргических агентов, агонистов или антагонистов мелатонина) в дозировке, рассматриваемой в настоящем изобретении, мог бы подойти для улучшения ресторативного качества сна у субъектов, страдающих первичной бессонницей, отличающейся нересторативным сном.

Однако в противоположность вышеописанным научным результатам авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что мелатонин (и другие мелатонэргические агенты, агонисты или антагонисты мелатонина) фактически улучшает ресторативное качество сна у субъектов, страдающих первичной бессонницей. Соответствующие агонисты и антагонисты мелатонина для использования в настоящем изобретении включают (но не ограничиваются) подобные соединения, описанные в Патентах США №№5,151,446; 5,318,994; 5,385,944; 5,403,851 и в описании Международной заявки №WO 97/00069.

Полное содержание вышеуказанных патентов США и литературных источников можно найти по ссылкам.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение описывает, с одной стороны, использование мелатонина перорально в композиции с замедленным высвобождением в эффективных количествах

в пределах от 0,0025 до 50 мг для производства лекарственного средства для лечения и улучшения ресторативного качества сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, которое содержит также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгирующий адъювант или носитель.

С другой стороны, изобретение описывает способ лечения и улучшения ресторативного качества сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, включающий назначение указанным пациентам эффективного количества мелатонина перорально в композиции с замедленным высвобождением в пределах от 0,0025 до 50 мг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственное средство, используемое в изобретении, предпочтительно представлено в единичной дозированной форме, каждая единичная доза содержит указанное количество мелатонина в пределах 0,025-10 мг.

В лекарственном средстве согласно изобретению по меньшей мере одно соединение предпочтительно присутствует в количестве, эффективном для улучшения ресторативного качества сна у пациентов, страдающих от первичной бессонницы (как определено выше).

В способе лечения и улучшения ресторативного качества сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей (как определено выше) эффективное количество мелатонина, предпочтительно назначается в форме лекарственного средства, включающего также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгирующий адъювант или носитель.

В лекарственном средстве, относящемся к настоящему изобретению, фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, антиоксидантами, растворителями, эмульгирующими адъювантами или носителями являются обычно используемые в фармацевтических композициях.

Для орального применения лекарственное средство может быть использовано, например, в виде таблеток, капсул, эмульсий, растворов, сиропов или суспензий.

Для парентерального назначения лекарственное средство может быть использовано в форме ампул или иным образом как суспензии, растворы или эмульсии в водной или масляной среде.

При необходимости суспензирующих, стабилизирующих и/или диспергирующих агентов, конечно, принимается во внимание растворимость или иные признаки активных веществ в лекарственном средстве, используемом в специфических примерах.

Лекарственное средство может дополнительно содержать, например, физиологически совместимые консерванты и антиоксиданты.

Лекарственное средство может быть также использовано как суппозитории (свечи) с обычными основами для суппозиторий, как какао масло или другие глицериды.

Как описано выше, мелатонин может быть назначен в сочетании (а именно одновременно, отдельно или последовательно) с другими соединениями, известными из уровня техники как используемые для усиления качества сна, включая, например, как минимум один терапевтический агент, выбранный из ангиолитиков, антидепрессантов, гипнотических (как бензодиазепины, так и небензодиазепины), седативных, антигипертензивных, анальгезирующих, антипсихотических средств, дофаминэргических агонистов, малых транквилизаторов, аноректиков и противовозбуждающих средств.

Примерами таких дополнительных терапевтических агентов являются адиназолам,

аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, бусприон, бутабарбитал, капурид, карбоклорал, хлорал бетаин, хлорал гидрат, хлордiazепоксид, кломипрамин, клоперидон, клоразепат, клоретат, ципразепам, десипрамин, декскламо́л, diaзепам, дихлорафеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксепин, эстазолам, этхлорвино́л, 5 этомидат, фенобам, флуни́тразепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фосазепам, галазепам, гидроксизин, имипрамин, литий, лоразепам, лорметазепам, меклокви́лон, мефобарбитал, мепробамат, метакви́лон, мидафлу́р, нефазодон, нисобамат, нитразепам, порттриптилин, оксазепам, парaldeгид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, 10 перфеназин, фенолзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, рекпазепам, ролетамид, секобарбитал, сетралин, супроклон, темазепам, тиоридазин, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, валпроат, венлафаксин, залеплон, золазепам, золпидем, зопиклон и их соли, а также их сочетания.

15 Приемлемые классы антидепрессантов включают ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOIs), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMAs), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRIs), антагонисты фактора высвобождения кортикотропина (CRF), антагонисты альфа-адренорецепторов и атипичные антидепрессанты.

20 Приемлемые ингибиторы обратного захвата норэпинефрина включают третичные аминотрициклы и вторичные аминотрициклы.

Примерами третичных аминотрициклов являются: амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин и тримипрамин и их фармацевтически приемлемые соли.

25 Примерами вторичных аминотрициклов являются: амоксапин, мапротилин, норттриптилин и протриптилин и их фармацевтически приемлемые соли. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина включают: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин и их фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы моноаминоксидазы включают: изокарбоксазид, фенолзин,

30 транилципромин и селегилин и их фармацевтически приемлемые соли. Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы включают: моклобемид и его фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, используемые в этом изобретении, включают: венлафаксин и его фармацевтически приемлемые соли.

35 Антагонисты фактора высвобождения кортикотропина включают соединения, описанные в Международных заявках WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 и WO 94/13677 (полное содержание которых можно найти по ссылкам).

Атипичные антидепрессанты включают: бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин и их фармацевтически приемлемые соли.

40 Приемлемые классы ангиолитиков включают бензодиазепины и агонисты и антагонисты 5-HT_{1A}, особенно неполные агонисты, и антагонисты фактора выделения кортикотропина.

Приемлемые бензодиазепины включают: алпразолам, хлордiazепоксид, клоназепам, хлоразепат, diaзепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам и их фармацевтически 45 приемлемые соли.

Агонисты и антагонисты рецептора HT_{1A} включают, в частности, неполный агонист рецептора 5-HT_{1A} буспирон, флесиноксан, гепирон и ипсапирон и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительным терапевтическим агентом может быть, например, противовозбуждающий кортикостероид, такой как дексаметасон, бетаметасон, триамцинолон, триамцинолон ацетонитрид, флунисолид, будесонид или другие, как, например, раскрытые в Патентах США №№2,789,118; 2,990,401; 3,048,581; 3,126,375; 3,929,768; 3,996,359; 3,928,326 и 3,749,712, полное содержание которых можно найти по ссылкам. Десаметазон (Декадрон.ТМ.) особенно предпочтителен.

В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент может быть аноректическим агентом для лечения или предохранения от расстройств питания, таких как булимия нервоза или булимия, которая может ухудшать качество сна.

Приемлемыми аноректическими агентами являются, например, аминорекс, амфехлорал, амфетамин, бензфетамин, хлорфентермин, клобензорекс, клофорекс, кломинорекс, клортермин, циклекседрин, дексфенфлурамин, декстроамфетамин, диэтилпропион, дифеметоксидин, N-этиламфетамин, фенбутразат, фенфлурамин, фенисорекс, фенпропорекс, флудорекс, флуминорекс, фурфурилметиламфетамин, левамфетамин, левофацетопиран, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамин, норпсевдоэфедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермин, фенилпропаноламин, пицилорекс и сибутрамин.

Особенно предпочтительны аноректические агенты, включающие амфетамин и их производные, как амфетамин, бензфетамин, хлорфентермин, клобензорекс, клофорекс, клотермин, дексфенфлурамин, декстроамфетамин, диэтилпропион, N-этиламфетамин, фенфлурамин, фенпропорекс, фурфурилметиламфетамин, левамфетамин, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамин, норпсевдоэфедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермин, фенилпропаноламин, пицилорекс и сибутрамин.

Особенно подходящими классами аноректических агентов являются галогенпроизводные амфетамина, включая хлорфентермин, клофорекс, клортермин, дексфенфлурамин, фенфлурамин, пицилорекс и сибутрамин.

Особенно предпочтительные галогенпроизводные амфетамина, используемые в сочетании с соединением согласно настоящему изобретению, включают: фенфлурамин и дексфенфлурамин.

Высокую ценность для вспомогательного лечения или предотвращения ожирения имеют соединения согласно настоящему изобретению, которые могут быть использованы в сочетании с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (SSRI).

Приемлемые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина включают: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Сюда, конечно, относятся фармацевтически приемлемые соли всех этих соединений, где они применимы.

Изобретение будет проиллюстрировано следующими Примерами.

ПРИМЕР 1

Способ. Влияние композиции с замедленным высвобождением мелатонина на количество и качество сна у 40 пожилых пациентов, страдающих первичной бессонницей (возраст 76 [SD 8] лет), было изучено у выбранных случайно дважды обманутых двух параллельных групп. Субъекты лечились 3 недели каждый вечер мелатонином (2 мг композиции с замедленным высвобождением) или плацебо. Полисомнографические записи на всю ночь для оценки количественных аспектов сна проводились следующие два дня лечения. Каждое следующее утро сон, записанный в лаборатории, набор психомоторных тестов получали все пациенты для оценки бессонницы в дневное время. Дополнительно, пациенты записывали каждый день в дневниках свое ощущаемое качество сна предыдущей ночью.

Результаты. Индукция сна (оценивалась по латентности начала сна (SL), продолжительности бодрствования, предшествующей началу сна (DWAPSO), и % времени, проведенного без сна до начала сна (DWAPSOP), значительно улучшенного мелатонином в сравнении с плацебо: время SL укорачивалось в среднем на 9 мин ($P=0,011$), (DWAPSO) и DWAPSOP также значительно улучшались ($p=0,011$ и $p=0,02$ соответственно). Для переменных величин поддержания сна (число пробуждений, продолжительность пробуждения после начала сна (DWASO), эффективность сна, общее время сна) не было отличий между мелатонином и плацебо. Не было отличий между группами в структуре сна или спектральном анализе ЭЭГ всю ночь.

Выводы. Эти результаты показывают благотворное влияние мелатонина на инициацию сна, сходную с действием гипнотических средств.

Гипнотическое действие мелатонина согласовывалось с литературными данными, показывающими, что мелатонин способствует сну у людей без изменения нормальной структуры сна.

В противоположность этому явному гипнотическому действию психомоторные способности были выше у группы, принимавшей мелатонин, по сравнению с группой, которую лечили плацебо: в конце лечения наблюдалось значительное действие лечения мелатонином на Критический Мерцательный объединенный тест ("Critical Flicker fusion test") и общее время реакции при лечении мелатонином против плацебо.

Эти результаты, таким образом, показывают, во-первых, ассоциацию гипнотического действия (укорочение латентности сна) мелатонина с усилением дневной бессонницы у пациентов, страдающих первичной бессонницей, свидетельствуя, что у них возрастает ресторативный объем сна.

С гипнотическими средствами, укорачивающими латентность сна и улучшающими качество сна, ассоциируется снижение психомоторных способностей на утро или, в лучшем случае, отсутствие значительного ухудшения.

Ни одно гипнотическое средство не показало возрастания дневной бессонницы.

Неожиданно, пациенты в своих дневниках не отметили, чтобы при лечении мелатонином было легче уснуть по сравнению с плацебо.

Фактически, пациенты пришли к выводу, что качество сна улучшается лечением мелатонином, но не плацебо. Ресторативный объем сна может таким образом ассоциироваться с ощущаемым улучшением качества сна.

ПРИМЕР 2

Способ. Влияние композиции с замедленным высвобождением мелатонина на субъективно оцениваемые качество сна и дневную бессонницу у 170 пожилых пациентов, страдающих первичной бессонницей (возраст 68,5 [SD 8,3] лет) было изучено у выбранных случайно дважды обманутых двух параллельных групп.

Субъекты лечились 2 недели плацебо для установления признаков базовой линии и затем 3 недели мелатонином (2 мг композиции с замедленным высвобождением на ночь) или плацебо.

В последние 3 дня периода базовой линии и периода лечения пациентов просили оценить качество их сна предыдущей ночью и их ощущения утром.

Вопрос о качестве сна был: "Как бы вы сравнили качество сна с использованием средств для лечения со сном без использования таких средств (вашим обычным сном)?"

Пациенты отметили уровень своих ощущений качества сна на 100 мм незаштрихованной горизонтальной линии с двумя концевыми точками. Левая концевая точка была помечена как "более беспокойный, чем обычно", а правая концевая точка

была помечена как "более спокойный, чем обычно".

Вопрос о состоянии пробуждения был: "Как вы себя теперь чувствуете?" Пациенты отметили уровень своих ощущений после пробуждения на 100 мм незаштрихованной горизонтальной линии с двумя концевыми точками. Левая концевая точка была помечена как "усталый", а правая концевая точка была помечена как "бодрый". Было измерено расстояние метки пациента от правой концевой точки в мм (уменьшение объема, следовательно, указывает на лучший сон или менее усталое состояние). Было вычислено среднее расстояние через три ночи.

Результаты. Было обнаружено, что и качество сна, и дневная бодрость значительно улучшались мелатонином в сравнении с плацебо (Таблица 1), демонстрируя связь между улучшенным спокойным сном и меньшей усталостью утром.

Таблица 1 Действие мелатонина и плацебо на субъективно оцениваемое качество сна и дневную бодрость у пациентов с первичной бессонницей		
Ответ	Мелатонин, среднее изменение в мм (SE)	Плацебо, среднее изменение в мм (SE)
Изменение в ощущаемом качестве сна	-24,3(2,6)*	-17,6(2,1)
Изменение в ощущаемой дневной бодрости	-16,8(2,7)*	-6,6(2,0)
* Отличие от плацебо значимое (достоверное) ($p < 0,05$).		

Выводы. Эти результаты показывают, что мелатонин усиливает ресторативный объем сна у этих пациентов, страдающих первичной бессонницей.

ПРИМЕР 3

Способ. Влияние мелатонина на субъективно оцениваемые качество сна и дневную бессонницу у 131 пациента, страдающих первичной бессонницей (возраст 20-80 лет), было изучено у выбранных случайно дважды обманутых двух параллельных групп. Субъекты лечились 1 неделю плацебо для установления признаков базовой линии и затем 3 недели мелатонином (2 мг композиции с замедленным высвобождением на ночь) или плацебо. В последние 3 дня периода базовой линии и периода лечения пациентов просили оценить качество их сна предыдущей ночью и их ощущения в дневное время, как описано в Примере 2.

Результаты. У пациентов 55 лет и старше были улучшения в качестве сна и дневной бодрости, как было обнаружено у пожилых людей в других исследованиях (смотри Пример 2).

Неожиданно было обнаружено, что у пациентов в возрасте моложе 55 лет было значительное ухудшение в качестве сна и дневной бодрости по сравнению с плацебо. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 Действие мелатонина и плацебо на субъективно оцениваемое качество сна и дневную бодрость у пациентов с первичной бессонницей в возрасте 55 лет и выше и у пациентов в возрасте менее 55 лет (среднее значение в мм (SE))		
Ответ	Мелатонин	Плацебо
Изменение в ощущаемом качестве сна у пациентов в возрасте 55 лет и выше	- 3,1(4)	- 7,4(3)
Изменение в ощущаемой дневной бодрости у пациентов в возрасте 55 лет и выше	- 16,3(3,7)	- 7,5(3,3)
Изменение в ощущаемом качестве сна у пациентов в возрасте менее 55 лет	- 1,6(2)	- 13,7(5)
Изменения в ощущаемой дневной бодрости у пациентов в возрасте 55 лет и выше	+ 2,9(3)	- 4,0(4)

Выводы. Пожилые люди более склонны иметь проблемы с поддерживающим и нересторативным сном, поскольку 40% пожилых индивидуумов жалуется на проблемы сна, включая беспокойный или "некрепкий" сон и нежелательную сонливость в дневное время (Vitiello, Michael Geriatrics Vol.54(11): 47-52 1999). Молодые люди обычно имеют проблемы с началом сна (Roth, Thomas and Roehrs, Timothy Sleep Vol 19(8): S48-49 1996),

и их главная проблема может существовать вследствие дефицита сна, но не нересторативного сна. Эти результаты (Таблица 2) ясно указывают, что мелатонин был эффективен при первичной бессоннице, связанной с нересторативным сном, но мог причинять вред при бессоннице с другими этиологиями (а именно при дефиците сна вследствие невозможности инициации сна).

ПРИМЕР 4

Способ. Действие мелатонина (2 мг композиции с замедленным высвобождением), N, N, 6-триметил-2-толилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ацетамида (золпидем; 10 мг) и плацебо на психомоторные способности и действия при вождении оценивались у 16 здоровых пожилых добровольцев в возрасте 59,4 года (SD 3.2). При случайном дважды обманутом переходном изучении субъектам давали таблетку плацебо вечером для установления признаков базовой линии, а затем таблетку мелатонина, золпидема или плацебо в случайном порядке вечером с одной неделей перерыва между лечениями. Набор психомоторных заданий, действия при вождении и ЭЭГ при бодрствовании в течение водительского теста были изучены у пациентов в заранее выбранные интервалы после применения таблетки.

Результаты. Имелось несколько острых ухудшений, наблюдаемых при приеме золпидема по сравнению с плацебо, которые разрешались через 12.5 часов после приема дозы. Действие золпидема прослеживалось через изменения внимания, эпизодической вторичной памяти и моторной координации. Эффективность памяти уменьшалась при приеме 10 мг золпидема для обоих запоминаний (немедленного и задержанного) по сравнению с плацебо и 2 мг мелатонина. Ни когнитивного, ни вредного или иного действия мелатонина не было идентифицировано. Для действий при вождении значительные изменения были отмечены при приеме 10 мг золпидема для стандартного отклонения параметров (абсолютная скорость, отклонение от скоростного лимита и отклонение от идеального установленного маршрута) и числа столкновений. Однако стандартное отклонение для абсолютной скорости и отклонение от скоростного лимита и отклонение от идеального установленного маршрута возрастали через 2 часа после приема 10 мг золпидема. Это возрастание стандартного отклонения свидетельствовало, что вождение было нерегулярным, отклоняясь не только по скорости, но и по слежению за дорогой. Вариации, наблюдаемые для параметра идеального установленного маршрута, подтверждали возросшее число столкновений, которые насчитали через 2 ч после приема дозы у группы, принимавшей 10 мг золпидема. Никаких подобных действий не наблюдалось при приеме мелатонина (2 мг композиции с замедленным высвобождением).

Выводы. Эти изучения показывают, что улучшение качества сна, о котором говорят пациенты (как в случае с золпидемом), не обязательно указывает на усиление ресторативного сна, поскольку не ассоциируется с улучшением дневной бодрости. В более общем плане этот Пример демонстрирует, что мелатонин не улучшает бодрости у пациентов, не страдающих бессонницей.

ПРИМЕР 5: Приготовление композиции с замедленным высвобождением мелатонина.

Композиция с замедленным высвобождением мелатонина для орального применения, использованная в примерах 1-4, была приготовлена прямым сжатием (прессованием) с измельченной порошкообразной массой акриловой резины Eudragit (Rohm Pharma). Мелатонин (2 мг; Sygena, Switzerland) смешали с 40 мг гидрофосфата кальция и 80 мг лактозы в сухом виде и добавили в измельченную пищевую массу (40 мг Eudragit RSPO), смесь спрессовали при 2.5 т в цилиндрический брикет диаметром 7 мм.

Поскольку частные варианты осуществления изобретения были частично описаны

выше, следует заметить, что настоящее изобретение не ограничивается ими, поскольку, как без труда представляют себе специалисты, могут быть сделаны многие модификации или вариации. Такие модификации или вариации, не рассмотренные здесь в деталях, считаются очевидными эквивалентами настоящего изобретения.

5

Формула изобретения

1. Применение мелатонина перорально в композиции с замедленным высвобождением в производстве лекарственного средства для лечения субъективно оцененного нересторативного сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, по определению DSM-IV, в котором указанное лекарственное средство включает также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгатор, адъювант или носитель, в котором указанный мелатонин присутствует в указанном лекарственном средстве при эффективном количестве в пределах от 0,0025 до 50 мг, в котором мелатонин является единственным терапевтически активным агентом в лекарственном средстве.

10

2. Использование по п.1, при котором лекарственное средство представлено в единичной дозированной форме, а каждая единичная доза содержит мелатонин в пределах 0,025-10 мг.

20

3. Использование по п.2, при котором указанная композиция с замедленным высвобождением включает акриловую резину.

25

4. Лекарственное средство для лечения субъективно оцененного нересторативного сна у пациентов, страдающих первичной бессонницей, по определению DSM-IV, содержащее мелатонин в эффективных количествах в пределах от 0,0025 до 50 мг, перорально в композиции с замедленным высвобождением, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, антиоксидант, растворитель, эмульгатор, адъювант или носитель, в котором мелатонин является единственным терапевтически активным агентом в лекарственном средстве.

30

5. Лекарственное средство по п.4, в котором каждая единичная доза содержит мелатонин в пределах от 0,0025 до 10 мг.

35

6. Лекарственное средство по п.5, в котором указанная композиция с замедленным высвобождением включает акриловую резину.

40

45

50