

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/40
A61K 31/70 A61F 13/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818153.5

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414851A

[22] 申请日 2000.1.5 [21] 申请号 00818153.5
[86] 国际申请 PCT/IL00/00009 2000.1.5
[87] 国际公布 WO01/49286 英 2001.7.12
[85] 进入国家阶段日期 2002.7.3
[71] 申请人 纽里姆药品(1991)有限公司
地址 以色列特拉维夫
[72] 发明人 纳瓦·伊沙贝尔 摩西·劳顿

[74] 专利代理机构 北京集佳专利商标事务所
代理人 王学强

权利要求书 6 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 用于治疗对抗高血压药的抗药性和
相关病症的方法和制剂

[57] 摘要

本发明涉及含有褪黑激素和至少一种抗高血压化合物的药物制剂，以及对在不存在褪黑激素时对抗高血压药有抗药性的患者进行治疗的方法、用于在存在或不存在抗高血压药的条件下在存在血压节律异常的患者中降低夜间血压的方法以及用于向患者提供至少一种下述作用的方法：改善情绪和白天的失眠症、延迟患者的皮质醇峰值水平和对局部缺血对心脏有害作用的潜在的预防性保护作用，其中，以有效的量和方式施用褪黑激素。

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

1. 一种药物制剂，其特征在于：该药物制剂含有至少一种载体、稀释剂或辅剂，以及：

在对于在不存在褪黑激素时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中改善或预防出现高血压症状有效量的褪黑激素；

至少一种可以在褪黑激素的存在下在需要所述治疗的患者中产生抗高血压作用的有效量的抗高血压化合物。

2. 权利要求1所述的药物制剂，其进一步的特征在于：至少包括一个下述的特征：

(i) 它适于口服、胃肠外或经皮给药；

(ii) 它是单位剂量形式，每一单位剂量含有2.5-20mg的褪黑激素；

(iii) 它是控释制剂形式，其中的褪黑激素优选以预定的控制速率释放；

(iv) 它还含有至少一种褪黑激素受体调节剂和/或褪黑激素分布型调节剂；

(v) 所述的抗高血压化合物选自地尔硫草、卡托普利、阿替洛尔、苯骞普利、依那普利、缬沙坦、美托洛尔、特拉唑嗪、哌唑嗪、米诺地尔、可乐定、雷米普利及其可药用盐；

(vi) 所述的载体、稀释剂或辅剂包括至少一种丙烯酸树脂。

3. 褪黑激素在生产用于在对于在不存在褪黑激素时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中预防或治疗高血压症状的药物中的用途。

4. 权利要求3所述的用途，其特征在于：其中所述的药物为药物制剂的形式，其含有至少一种如下的附加成分(a)和(b)：(a) 至少一种载体、稀释剂或辅剂；(b) 至少一种可以在需要所述治疗患者中产生降血压作用有效量的抗高血压化合物。

5. 权利要求4所述的用途，其中所述的药物制剂进一步的特征在于：至少包括一个下述的特征：

(i) 它适于口服、胃肠外或经皮给药；

(ii) 它是单位剂量形式，每一单位剂量含有2.5-20mg的褪黑激素；

(iii) 它是控释制剂形式，其中的褪黑激素优选以预定的控制速率释放；

(iv) 它还含有至少一种褪黑激素受体调节剂和/或褪黑激素分布型调节剂；

(v) 当存在时，所述的抗高血压化合物选自地尔硫草、卡托普利、阿替洛尔、苯苄普利、依那普利、缬沙坦、美托洛尔、特拉唑嗪、哌唑嗪、米诺地尔、可乐定、雷米普利及其可药用盐；

(vi) 所述的载体、稀释剂或辅剂包括至少一种丙烯酸树脂。

6. 在对于在不存在褪黑激素时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中预防或治疗高血压症状的方法，其特

征在于：该方法包括向所述患者施用改善或预防在该患者中出现高血压症状有效量的褪黑激素。

7. 权利要求6所述的方法，其特征在于：其中所述的褪黑激素以药物制剂的形式给药，其含有至少一种如下的附加成分(a)和(b)：(a) 至少一种载体、稀释剂或辅剂；(b) 至少一种可以在需要所述治疗患者中产生降血压作用有效量的抗高血压化合物。

8. 权利要求7所述的方法，其特征在于：其中所述的药物制剂进一步的特征在于：至少包括一个下述的特征：

(i) 它适于口服、胃肠外或经皮给药；

(ii) 它是单位剂量形式，每一单位剂量含有2.5-20mg的褪黑激素；

(iii) 它是控释制剂形式，其中的褪黑激素优选以预定的控制速率释放；

(iv) 它还含有至少一种褪黑激素受体调节剂和/或褪黑激素分布型调节剂；

(v) 当存在时，所述的抗高血压化合物选自地尔硫卓、卡托普利、阿替洛尔、苯苄普利、依那普利、缬沙坦、美托洛尔、特拉唑嗪、哌唑嗪、米诺地尔、可乐定、雷米普利及其可药用盐；

(vi) 所述的载体、稀释剂或辅剂包括至少一种丙烯酸树脂。

9. 褪黑激素在生产用于向患者提供至少一种下述作用的药物中的用途，其特征在于：改善情绪和白天的失眠症、延迟患者的皮质醇峰值水平和对局部缺血对心脏有害作用的潜在的预防性保

护作用，所述药物是含有可以提供至少一种上述作用的有效量褪黑激素的药物制剂。

10. 权利要求9所述的用途，其中的药物制剂进一步的特征在于：至少一个下述的特征：

(i) 它是适于在向人类患者给药后在预定的一段时间内释放褪黑激素的控释制剂；

(ii) 它是适于按照模拟具有正常内源性褪黑激素夜间分布型的人类血浆中的夜间分布型的分布型释放褪黑激素的控释制剂；

(iii) 它适于以选自口服、胃肠外、直肠和经皮给药的给药方式给药；

(iv) 它是每剂量单位含有1mg至80mg褪黑激素的单位剂量形式。

11. 权利要求10所述的用途，其中的制剂是含有包衣颗粒的颗粒形式的控释制剂，所需的控释特性通过至少一个下述的特征达到，即：

(a) 改变褪黑激素的粒度；

(b) 使用至少两种以不同速率在人体内溶解的不同包衣材料；

(c) 改变包衣材料的厚度，从而将颗粒形式的褪黑激素用不同厚度的在人体内以不同速率溶解的包衣材料包衣。

12. 权利要求11所述的用途，其特征在于：其中的制剂含有用至少一种聚合物包衣材料包衣的颗粒形式的褪黑激素。

13. 权利要求9所述的用途，其特征在于：其中的制剂含有至

少一种选自褪黑激素受体调节剂和褪黑激素分布型调节剂的其它成分。

14. 权利要求13所述的用途，其特征在于：其中的制剂含有至少一种选自苯二氮^革褪黑激素受体调节剂、苯二氮^革褪黑激素分布型调节剂、 β -阻滞剂、钙通道阻滞剂和5-羟色胺摄取抑制剂的其它药物。

15. 向患者提供至少一种下述作用的方法，其特征在于：改善情绪和白天的失眠症、延迟患者的皮质醇峰值水平和对局部缺血对心脏有害作用的潜在的预防性保护作用，该方法包括向患者以可以有效达到所述的至少一种作用的量和方式施用褪黑激素。

16. 权利要求15所述的方法，其中褪黑激素以药物制剂的形式给药，所述药物制剂含有褪黑激素和至少一种药物载体、稀释或包衣，其中所述制剂的特征在于：至少包括一个下述的特征：

(i) 它是适于在向人类患者给药后在预定的一段时间内释放褪黑激素的控释制剂；

(ii) 它是适于按照模拟具有正常内源性褪黑激素夜间分布型的人类血浆中的夜间分布型的分布型释放褪黑激素的控释制剂；

(iii) 它适于以选自口服、胃肠外、直肠和经皮给药的给药方式给药；

(iv) 它是每剂量单位含有1mg至80mg褪黑激素的单位剂量形式。

17. 权利要求16所述的方法，其特征在于：其中的制剂是含有

包衣颗粒的颗粒形式的控释制剂，所需的控释特性通过至少一个下述的特征达到，即：

(a) 改变褪黑激素的粒度；

(b) 使用至少两种以不同速率在人体内溶解的不同包衣材料；

(c) 改变包衣材料的厚度，从而将颗粒形式的褪黑激素用不同厚度的在人体内以不同速率溶解的包衣材料包衣。

18. 权利要求17所述的方法，其特征在于：其中的制剂含有用至少一种聚合物包衣材料包衣的颗粒形式的褪黑激素。

19. 权利要求15所述的方法，其特征在于：其中在褪黑激素给药的同时伴随着对患者褪黑激素受体或褪黑激素分布型或二者的调节。

20. 权利要求19的方法，其进一步的特征在于：至少包括一个另外的特征(α)和(β):

(α) 向患者共同施用至少一种选自苯二氮草褪黑激素受体调节剂、苯二氮草褪黑激素分布型调节剂、 β -阻滞剂、钙通道阻滞剂和5-羟色胺摄取抑制剂的其它药物；

(β) 通过在施用褪黑激素之前、施用过程中或施用之后对患者施加光照的影响来调节患者的褪黑激素分布型。

21. 权利要求20所述的方法，其特征在于：其中所述的至少一种其它药物包含在含有所施用的褪黑激素的药物制剂中。

22. 权利要求16的方法，其特征在于：其中所述的至少一种药物载体、稀释剂或包衣包括至少一种丙烯酸树脂。

用于治疗对抗高血压药的抗药性和相关病症的方法和制剂

技术领域

本发明涉及用于对在缺乏褪黑激素时下对抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者进行治疗的方法和药物制剂、用于在存在或不存在抗高血压化合物的条件下在存在血压节律异常的患者中降低夜间血压的方法、用于降低皮质醇水平和避免心血管事件的方法以及褪黑激素在生产用于上述目的的药物中的用途。

背景技术

在血压中存在着每日的变化(昼夜血压节律),其特征在于夜间的降低和白天的升高。在老年人以及患有库兴氏综合征的患者、经历糖皮质激素治疗的患者、存在甲状腺机能亢进、中枢和/或外周自主功能障碍(Shy-Drager 综合征、四肢麻痹、糖尿病性或尿毒症性神经病等)、慢性肾衰、肾或心脏移植、充血性心衰、惊厥、睡眠呼吸暂停综合征、恶性高血压、全身性动脉粥样硬化、加速的高血压性器官损伤的患者(Imai, Abe 等, Journal of hypertension (补编) 8: S125-132, 1990)以及致命的家族性失眠症的患者中(Portaluppi, Cortelli 等, Hypertension 23: 569-576, 1994),昼夜血压节律的正常模式发生了逆转。尽管用抗高血压药进行治疗,但在一些高血压患者中仍观察到了低于正常值的夜间血压下降。低于正常值的夜间血压下降与高血压患

者中过高的心血管并发症有关。存在夜间血压下降异常的患者(不下降者)出现靶器官损伤的危险性增加(1-4)，已证实女性不下降者发生的心血管事件要多于夜间血压下降者(5)。在睡眠过程中正常的血压下降的机制以及与缺乏夜间血压下降有关的病理生理学机制仍未完全阐明。

糖皮质激素在多种机体功能中起重要的作用。在基础状态下，糖皮质激素对各种机体功能显示非强制性的作用，例如维持血压、血糖的正常以及电解质和水的内环境稳定。在人类中，皮质醇是生命所必需的。通常，皮质醇由肾上腺分泌并且是节律性的，在每天的凌晨达到最大血液浓度，在下午时下降至峰值的一半。在应激状态下，皮质醇的分泌大大增加以应付严重的对整个身体的攻击。但是，循环中的皮质醇的持续升高对免疫系统以及机体应付应激和疾病的能力有不利影响。更重要的是，皮质类固醇可以诱导海马的神经变性过程，导致记忆力和认知功能的损伤。大脑与皮质类固醇的长期接触使其很容易受到由局部缺血和癫痫引起的变性损伤(McEwen, *Annals of the New York Academy of Science*, 1994, 746: 145-154)。随着人体的衰老，皮质醇的基础分泌通过未知的机制增加，并且其峰值在早晨的出现也早于年轻人(Moreley 和 Korenman 编, *Blackwell Scientific Publications*, 1992, 70-91 页)。此外还发现在冠脉患者中，夜间的皮质醇水平高于年龄相当的健康个体(Brugger 和 Herold, *Biological Rhythm Research*, 1995, 26: 373)。在高血压和高的尿皮质醇值之间存在相互联系(Lichtenfeld, Hunt 等, *Hypertension*, 31: 569-74, 1998)，口服皮质醇可

以以剂量依赖性的方式升高血压(Kelly, Mangos 等, Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 25: S51-6, 1998)。以前从未提出过高的皮质醇水平和缺乏夜间血压下降有关。

褪黑激素是一种由松果体在夜间分泌的激素,在人体出现皮质醇的峰值之前达到其峰值水平。褪黑激素的生产随着年龄增长而下降。同样,冠脉患者的夜间褪黑激素水平也低于年龄相当的健康个体。但是,以前从未提出过褪黑激素可以在正常条件下影响皮质醇的分泌。

常规释放的褪黑激素的心血管作用

褪黑激素(松果体的激素)通常在夜间分泌并在昼夜节律、包括睡眠的生物学调节中起重要作用(Brzezinski, N Engl J Med 1997; 336: 186-195, Penev 和 Zee, Ann Neurol 1997; 42: 545-553)。体外在兔主动脉中观察到了褪黑激素的血管舒张作用(在 10-1000 μ M 的高浓度下)(Satake 等, Gen. Pharmacol., 1991, 22: 219-221 和 22: 1127-1133)。

啮齿动物的研究表明了在某些动脉血管中存在褪黑激素受体及其调节大鼠血管平滑肌紧张性的能力(Capsoni 等, Neuroreport 1995; 6: 1346-1348, Mahle 等, J Biol Rhythms 1997; 12: 690-696)。根据动物的种类,该调节作用可以表现为血管舒张或血管收缩。

褪黑激素对血压和人类心血管系统的影响是非常复杂的(Lusardi 等, Blood Press Monit 1997; 2: 99-103, Cagnacci 等, 1998; 274: 335-338, Arangino 等, Am J Cardiol 1999; 83: 1417-1419; Terzolo 等, J. Pineal Research, 1990, 9: 113-124)。血压正常的年轻个体在就寝时摄入褪黑激素(5mg) 4 周可以引起整个 24 小时时间内的收缩期血压下降、局限

于夜间后半段的舒张期血压下降、心率在日间的轻微下降以及在夜间后半段的加速(Lusardi 等, Blood Press Monit 1997; 2: 99-103)。在白天向青年女子或男子给药褪黑激素(1mg)可以在给药 90 分钟后降低收缩期血压和舒张期血压(Cagnacci 等, 1998; 274: 335-338; Arangino 等, Am J Cardiol 1999; 83: 1417-1419)。在 08:00 向老龄的绝经后妇女给药褪黑激素出人意料地增加了她们的皮质醇水平(Cagnacci, Soldani 和 Yen, L Pineal Res, 22: 81-5, 1997)。

Terzolo 等人研究了长期(2 个月)、低剂量(每天口服 2mg)、定时(18:00h)地给药褪黑激素对成年男性内分泌和心血管可变参数的影响(J. Pineal Research, 1990, 9: 113-124)。治疗后, 记录到了显著升高的平均血清褪黑激素水平, 并伴有昼夜节律的明显改善。皮质醇和睾酮的 24 小时分布型显示皮质醇的早晨峰值期提前了约 1.5 小时(不明显), 而睾酮提前了 3 小时(明显)。催乳素的分布型以及三碘甲状腺氨酸和甲状腺素的血清水平没有改变。同样, 促黄体激素(LH)、促卵泡成熟激素(FSH)、催乳素、促甲状腺激素(TSH)、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)和醛固酮对于促性腺激素释放激素(GNRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和睾酮对人绒毛膜促性腺激素的刺激试验的响应也不受影响。昼夜节律对心血管可变参数、即收缩期和舒张期血压、心率的控制在用褪黑激素治疗后未显示出任何变化。

本发明的目的是降低人类的皮质醇水平, 特别是延迟人类皮质醇分布型中皮质醇的峰值。本发明的另一个目的是降低在缺乏褪黑激素

时对抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者的血压，特别是在不下降者中降低夜间血压。据信这些目的可以潜在地用于降低血压、预防局部缺血发作并对局部缺血对心脏的有害影响提供预防性的保护作用。根据以下描述，本发明的其它目的将是显而易见的。

在美国专利号 5,700,828 中描述了一种通过向遭受缺氧或局部缺血攻击的哺乳动物施用褪黑激素来治疗或尽可能地减少缺氧或局部缺血性脑损伤的方法，所述缺氧或局部缺血攻击被定义为引起流向大脑的血流缺乏和/或大脑缺氧的创伤。该专利没有提到褪黑激素可以预防或改善缺氧或局部缺血攻击本身。

美国专利号 5,849,338(1997 年 8 月 26 日递交)中描述了一种用于治疗血管收缩以及由此引起的生理学病症的单位剂量形式，其含有 Mg、维生素 C 和 E、叶酸、Se 和褪黑激素。其包含褪黑激素仅仅是因为在申请日时已知的它的某些特性，在该专利中描述了这些特性。

这些美国专利的全文均引入本文作为参考。

发明内容

可以通过本发明实现上述目的，一方面，本发明提供了一种药物制剂，该药物制剂含有至少一种载体、稀释剂或辅剂以及：

在对于在不存在褪黑激素时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中改善或预防出现高血压症状有效量的褪黑激素；和至少一种可以在褪黑激素的存在下在需要所述治疗的患者中产生抗高血压作用的有效量的抗高血压化合物。

本发明还提供了褪黑激素在生产用于在对于在不存在褪黑激素

时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中预防或治疗高血压症状的药物中的用途,以及在对于在不存在褪黑激素时施用的抗高血压化合物的抗高血压作用有抗药性的患者中预防或治疗高血压症状的方法,该方法包括向所述患者施用改善或预防在该患者中出现高血压症状有效量的褪黑激素。

另一方面,本发明提供了褪黑激素在生产用于向患者提供至少一种下述作用的药物中的用途:改善情绪和白天的失眠症、延迟患者的皮质醇峰值水平和对局部缺血对心脏有害作用的潜在的预防性保护作用,所述药物是含有可以提供至少一种上述作用的有效量褪黑激素的药物制剂。

另一方面,本发明还提供了向患者提供至少一种下述作用的方法:改善情绪和白天的失眠症、延迟患者的皮质醇峰值水平和对局部缺血对心脏有害作用的潜在的预防性保护作用,该方法包括向患者可以有效达到所述的至少一种效果的量和方式施用褪黑激素。

本文中的术语“改善情绪”是指避免可能与以常规形式、即非控释的形式施用褪黑激素有关的情绪抑郁。

令人惊奇的是,向人类施用褪黑激素似乎可以降低排泄速率和每日的变化。此外,在控释和常规释放的褪黑激素之间存在差异,控释的形式可以改变和延迟皮质醇在日间的分布型,而常规的形式只能抑制而不能使峰值的时间发生明显移动。

具体实施方式

可将药物/药物制剂以任何常规的形式、例如适于口服、直肠、

胃肠外或经皮给药的形式进行给药。它可以是例如单位剂量形式。在一个具体的实施方案中，褪黑激素是控释制剂的形式，其中，褪黑激素优选以预定的控制速率释放。

至少一种载体、稀释剂或辅剂可以包含例如至少一种丙烯酸树脂。

目前考虑的用于预防和治疗高血压的褪黑激素的量应是对该目的有效的量，目前认为，在口服给药的情况下，为每天 0.5mg 以上并且不超过 100mg，例如 0.5-50mg，优选 2.5-20mg，而对于胃肠外或经皮给药，在 0.1 和 50mg 之间。根据本发明，可将有效量的褪黑激素和有效剂量的抗高血压药配制在一起。本发明的药物/药物制剂还可以含有至少一种褪黑激素受体调节剂和/或褪黑激素分布型调节剂。

当根据本发明了解了使用褪黑激素治疗或预防高血压的概念后，将无需要创造性的劳动来确定对于本发明目的的用于各种给药途径的褪黑激素有效量的范围。当药物制剂含有至少一种抗高血压药时，所述的抗高血压药可以选自地尔硫草、卡托普利、阿替洛尔、苯苄普利、依那普利、缬沙坦、美托洛尔、特拉唑嗪、哌唑嗪、米诺地尔、可乐定、雷米普利及其可药用盐。在下表中给出了例举的抗高血压化合物用于口服给药的每日剂量：

表 1: 抗高血压化合物

化合物	每日剂量(mg)	
	可能的剂量	常用量
地尔硫革 HCl	180-300	240
卡托普利	12.5-50	12.5
阿替洛尔	100	100
苯骞普利 HCl	5-20	10
依那普利马来酸盐	5-20	10
缬沙坦	80-160	80
美托洛尔酒石酸盐	95-200	100
特拉唑嗪 HCl	1-10	1
哌唑嗪 HCl 4-64	0.5-5	0.5-1
米诺地尔	5	5
可乐定 HCl	0.15	0.15
雷米普利	1.25-5	2.5

通过以下实施例对本发明进行举例说明。

实施例 1

将下列成分混合并将混合物在 7mm 的圆柱形冲床中以 2.5 吨的压力压片来制备控释片剂: 卡托普利(12.5mg/片)、褪黑激素(5mg/片)和约 1:1 重量比的 EudragitTM RS 100 丙烯酸树脂载体(Rohm Pharma)和乳糖。虽然该制剂应该在医生的指导下服用,但目前认为将这两种片剂在就寝前两个小时服用应是合适的。

实施例 2

将下列成分混合并将混合物在 7mm 的圆柱形冲床中以 2.5 吨的压力压片来制备控释片剂：地尔硫草(180mg/片)、褪黑激素(5mg/片)和约 2: 1: 2.5 重量比的 EudragitTM RSPO 丙烯酸树脂载体(Rohm Pharma)、乳糖和磷酸氢钙。虽然该制剂应该在医生的指导下服用，但目前认为将这两种片剂在就寝前两个小时服用应是合适的。

实验 1

在由 52 名高血压和 130 名血压正常的老年患者组成的试验人群中测定了褪黑激素对血压的影响。对所有患有失眠症的患者按照 DSM IV 进行诊断。他们由 86 名男性和 96 名女性组成，年龄为 72±9 岁。以随机、双盲的方式在就寝前 2 小时向受试者每天给药 1、2 或 5mg 褪黑激素控释制剂(CircadinTM, Neurim Pharmaceuticals, Israel)或相同外观的安慰剂 3 周。在治疗期的最后一周，在早晨测定血压并在安慰剂或褪黑激素治疗和基线之间进行比较。结果如表 2 和 3 所示。

表 2: 实验 1 的结果 高血压患者(基线的收缩期 BP >140 mmHg)

	收缩期 基线		收缩期 治疗			舒张期 基线		舒张期 治疗		
剂 量	平 均 值	SD	平 均 值	SD	P 值	平 均 值	SD	平 均 值	S D	P 值
0	149	5	146	11	0.24	83	6	85	6	0.62
1	145	7	137	9	0.05	82	4	79	3	0.09
2	147	8	132	9	0.000009	81	6	76	6	0.0064
5	144	5	137	11	0.04	82	7	81	6	0.97

正常血压的患者(基线的收缩期 BP < 140 mmHg)

	收缩期 基线		收缩期 治疗			舒张期 基线		舒张期 治疗		
剂 量	平 均 值	SD	平 均 值	SD	P 值	平 均 值	SD	平 均 值	SD	P 值
0	120	11	123	13	0.1	74	7	75	6	0.42
1	121	10	126	16	0.11	75	7	75	9	0.71
2	122	13	124	15	0.69	75	7	74	8	0.59
5	121	12	124	14	0.16	75	8	76	9	0.55

结论

在夜间施用外源性的褪黑激素可以在高血压的老年受试者中降

低白天的收缩期和舒张期血压。出人意料的是，施用控释制剂(1-5mg)在血压正常的受试者中没有显著影响。可以注意到，当向血压正常的受试者施用抗高血压药物时可以引起血压的下降，并且在夜间施用常规释放的褪黑激素(5mg)可以在整个 24 小时的时间内降低血压正常的年轻受试者的血压(Lusardi 等, Blood Press Monit 1997; 2: 99-103)。

实验 2

对 16 名患有特发性高血压的老年患者进行了研究。测定所有患者的 24 小时的运动血压。根据平均动脉压的夜间下降将患者分为下降组(n = 8)或不下降组(n = 8)。分两次收集 24 小时的尿液，一次是在白天，一次是在夜间。通过 ELISA 分析法一式两份地测定褪黑激素的主要代谢物 6-硫酸根合氧基褪黑激素(6SMT)的尿排泄。两组在年龄和性别方面是相似的。在下降组中，平均动脉压在夜间下降了 10.2%，而在不下降组的患者中增加了 8%。在下降组中，6SMT 在睡眠过程中增加了 240%，从日间的 3.28±0.87(单位)增加到了夜间的 8.19±1.68(单位) (p<0.05)，而在不下降组中保持不变(日间为 2.31±0.68(单位)，夜间为 2.56±0.79(单位))。结果如表 3 所示。

表 3： 实验 2 的结果

	下降组 (n=8)	不下降组 (n=8)
白天	3.28±0.87	2.31±0.68
夜间	8.19±1.68	2.56±0.79

结论

不下降组的高血压患者显示钝的夜间褪黑激素分泌。因此，外源性的褪黑激素可能在血压的昼夜节律中起作用。

褪黑激素对皮质醇分布型和情绪的影响的研究

以双盲、安慰剂对照的交叉方式进行如下实验。各患者接受所有三种类型的片剂(安慰剂、常规释放和控释)，但给药顺序是随机的，患者或工作人员均不清楚其顺序。

实验 3

向 8 名患有失眠症的健康老年人以控释制剂(SR-Mf)的形式每天一次(晚上 10 点)施用褪黑激素(2mg)一周，可以引起他们睡眠效率的明显增加但不增加睡眠潜伏期。(睡眠效率是上床的总时间中处于熟睡的时间量；睡眠潜伏期是从第一次关灯到入睡所需的时间)。另一方面，将相同的个体用常规释放制剂(RM)形式的褪黑激素(2mg)治疗不能改善睡眠效率，但与用安慰剂治疗的相同的受试者相比可以缩短睡眠潜伏期。这些结果可以通过褪黑激素在血液中的半衰期短进行解释。也就是说，控释制剂可以长时间地降低激素的血液水平，因此，它的作用可能起效缓慢但随后在夜里可以变得明显。

通过激素的尿排泄以 2 小时的间隔在 24 小时的时间内评估了这些患者中的皮质醇水平。在安慰剂治疗组中，患者显示的皮质醇节律为在 8:36AM 达到其峰值，然后皮质醇以对于年龄在 40 岁以上的个体已知的方式下降(参见 Sherman 等, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985, 61: 439)。在对照组中，皮质醇在尿中的平均 24 小时排泄速率/小时(其近似于血液浓度)为 3.2 微克/小时。节律的振幅

(即 24 小时的平均值与最大或最低排泄速率的最大偏差)为 $1.8\mu\text{g}/\text{小时}$ 。

用常规释放的褪黑激素治疗一周后,皮质醇排泄的总量下降。24 小时的平均排泄速率降至 $2.5\mu\text{g}/\text{小时}$, 振幅降至 $1.0\mu\text{g}/\text{小时}$ 。此外, 峰值的时间略为向后移动, 出现在 8:27 AM。预期在施用常规释放的褪黑激素后的皮质醇节律与 Terzolo 等的观察相符(J. Pineal Research, 1990, 9: 113-124)。但是, Terzolo 没有观察到皮质醇节律的 24 小时平均水平和振幅的降低。

在用控释的褪黑激素治疗一周后发现, 与常规的褪黑激素一样, 皮质醇的分泌减弱(24 小时的平均速率为 $2.5\mu\text{g}/\text{小时}$)并且振幅($1.2\mu\text{g}/\text{小时}$)与常规释放的相似, 但峰值明显推迟到了白天的早些时候, 出现在 12:06 PM。因此, 施用控释褪黑激素引起了峰值的推迟而不是保持不变或轻微的提前。在用控释制剂治疗了一个月的患者中发现了相同的皮质醇分布型(24 小时的平均排泄 $2.5\mu\text{g}/\text{小时}$, 振幅 $1.0\mu\text{g}/\text{小时}$, 峰值时间 12:08)。

结论

这些结果表明, 机体对褪黑激素的反应并不明显: 机体可以读出褪黑激素的分布型而不仅仅是它在某个时间存在。有趣的是, 与老年个体相比, 在不到 40 岁的人中, 皮质醇的节律也推迟了(Sherman 等, 出处同上)。因此, 在用控释褪黑激素治疗后, 在老年人中产生的皮质醇分布型与年轻的个体相似。

讨论

最近发现在冠脉患者中夜间的褪黑激素很低而皮质醇水平很高 (Brugger 和 Herold, *Biological Rhythm Research*, 1995, 26: 373)。应当注意, 皮质醇是一种应激激素, 它在早晨时的高含量可能与凌晨时心脏病发作的增加有关。本实验表明, 施用常规释放的褪黑激素可以减少皮质醇的生产, 但施用控释褪黑激素不仅可以降低皮质醇水平, 而且还可以推迟它的峰值, 因此可以潜在地降低在凌晨时出现局部缺血发作的危险性。

实验 4

该实验在 10 名年龄为 26-30 岁的年轻的健康男性中进行。他们每天接受一片含有褪黑激素(2mg)的控释(SR-Mf)或常规释放的(RM)片剂或安慰剂, 在不同的治疗之间有一天的洗除期。在 11:00AM 服用片剂并要求受试者在 12-15 点之间睡眠。在睡眠前后通过 Lader-Bond 视同源量调查表对情绪进行评估。结果表明, 常规的褪黑激素(2mg)可以明显缩短小睡的睡眠潜伏期并提高睡眠效率。控释制剂也有类似的作用。但是, 常规的释放形式产生了敌对和瞌睡的感觉, 而控释形式对情绪没有负面的影响。这些数据还表明, 褪黑激素对情绪的影响取决于所产生的分布型。应当注意, 对情绪没有影响不能通过控释制剂在血液中产生的褪黑激素浓度较低进行解释, 因为许多研究已经证实了类似浓度的褪黑激素(常规的)可以影响情绪和睡意。因此, 褪黑激素的给药时间和给药模式对于影响生理学参数都是非常重要的。在不同的时间或者以不同的模式给药相同的剂量可能产生不同的影响。

虽然以上对本发明的具体实施方案进行了具体描述，但应当理解，本发明并不仅限于此，可以对其进行多种改变和修饰，这对于技术人员是显而易见的。这些未在文中详细描述的改变和修饰可以看作是本发明的显而易见的等同物。例如，基本可以在人体内模拟褪黑激素功能的褪黑激素的结构类似物可以看作是褪黑激素的显而易见的化学等同物。