(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114901256 A
(43)申请公布日 2022.08.12

(21)申请号 202180007944.X
(22)申请日 2021.01.15
(30)优先权数据
62/962,574 2020.01.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/050770 2021.01.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/144403 EN 2021.07.22
(71)申请人 雀巢产品有限公司
地址 瑞士沃韦
(72)发明人 S·M·沙阿 D·哈森
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张建 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)

权利要求书3页 说明书8页

(54)发明名称

具有持续释放褪黑激素小丸的剂型

(57)摘要

本发明提出了一种组合物,该组合物包括治疗有效的口服药物剂型。该剂型包括具有酸性pH的水性载体材料和在其中具有第一剂量的褪黑激素的多个单独的小丸。该单独的小丸包括(i)实芯;(ii)在该实芯上方的活性包衣,该活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂;和(iii)在该活性包衣上方的肠溶包衣。该肠溶包衣的溶解pH高于该水性载体材料的该酸性pH。

CN 114901256 A

1.组合物,所述组合物包括治疗有效的口服药物剂型,所述治疗有效的口服药物剂型包括:

(a)具有酸性pH的水性载体材料;

(b)在其中具有第一剂量的褪黑激素的多个单独的小丸,所述单独的小丸包括(i)实芯;(ii)在所述实芯上方的活性包衣,所述活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂;和(iii)在所述活性包衣上方的肠溶包衣,所述肠溶包衣的溶解pH高于所述水性载体材料的所述酸性pH。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中所述褪黑激素是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中所述水性载体材料在其中包括第二剂量的褪黑激素,并且剂型将所述第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

4.根据权利要求1所述的组合物,其中所述剂型是饮料,并且所述水性载体材料包括水。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中所述剂型是胶质并且所述水性载体材料是胶质的胶凝剂。

6.根据权利要求1所述的组合物,其中:

所述单独的小丸还包括在所述活性包衣上方的分离包衣、在所述分离包衣上方之间的底包衣、以及在所述底包衣上方的肠溶包衣;

所述底包衣包括水凝胶形成聚合物和酸,所述酸赋予所述水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH;并且

所述分离包衣将所述酸与所述褪黑激素分离。

7.根据权利要求6所述的组合物,其中所述水性载体材料是羟丙基甲基纤维素,所述实芯是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠,所述亲水性粘结剂包括羟丙基甲基纤维素,所述褪黑激素是固定在所述亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末,所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素,所述水凝胶形成聚合物包括羟丙基甲基纤维素,所述酸包括柠檬酸,并且所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素。

8.根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包括根据权利要求2至7所述的特征的任何组合。

9.方法,所述方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的口服药物剂型,所述剂型包括:

(a)具有酸性pH的水性载体材料;

(b)在其中具有第一剂量的褪黑激素的多个单独的小丸,所述单独的小丸包括(i)实芯;(ii)在所述实芯上方的活性包衣,所述活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂;和(iii)在所述活性包衣上方的肠溶包衣,所述肠溶包衣的溶解pH高于所述水性载体材料的所述酸性pH。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述褪黑激素是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

11.根据权利要求9所述的方法,其中所述水性载体材料在其中包括第二剂量的褪黑激素,并且剂型将所述第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

12.根据权利要求9所述的方法,其中所述剂型是饮料,并且所述水性载体材料包括水。

13.根据权利要求9所述的方法,其中所述剂型是胶质并且所述水性载体材料是胶质的胶凝剂。

14.根据权利要求9所述的方法,其中:

所述单独的小丸还包括在所述活性包衣上方的分离包衣、在所述分离包衣上方之间的底包衣、以及在所述底包衣上方的肠溶包衣;

所述底包衣包括水凝胶形成聚合物和酸,所述酸赋予所述水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH;并且

所述分离包衣将所述酸与所述褪黑激素分离。

15.根据权利要求14所述的方法,其中所述水性载体材料是羟丙基甲基纤维素,所述实芯是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠,所述亲水性粘结剂包括羟丙基甲基纤维素,所述褪黑激素是固定在所述亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末,所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素,所述水凝胶形成聚合物包括羟丙基甲基纤维素,所述酸包括柠檬酸,并且所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素。

16.根据权利要求9所述的方法,其中所述剂型对于辅助所述患者睡眠是治疗有效的。

17.根据权利要求9所述的方法,所述方法包括根据权利要求10至16所述的特征的任何组合。

18.方法,所述方法包括:

将水性载体材料与多个单独的小丸组合以形成治疗有效的口服药物剂型;

所述水性载体材料具有酸性pH;

所述多个单独的小丸在其中具有第一剂量的褪黑激素,所述单独的小丸包括(i)实芯;(ii)在所述实芯上方的活性包衣,所述活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂;和(iii)在所述活性包衣上方的肠溶包衣,所述肠溶包衣的溶解pH高于所述水性载体材料的所述酸性pH。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述褪黑激素是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

20.根据权利要求18所述的方法,其中所述水性载体材料在其中包括第二剂量的褪黑激素,并且剂型将所述第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

21.根据权利要求18所述的方法,其中所述剂型是饮料,并且所述水性载体材料包括水。

22.根据权利要求18所述的方法,其中所述剂型是胶质并且所述水性载体材料是胶质的胶凝剂。

23.根据权利要求18所述的方法,其中:

所述单独的小丸还包括在所述活性包衣上方的分离包衣、在所述分离包衣上方之间的底包衣、以及在所述底包衣上方的肠溶包衣;

所述底包衣包括水凝胶形成聚合物和酸,所述酸赋予所述水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH;并且

所述分离包衣将所述酸与所述褪黑激素分离。

24.根据权利要求23所述的方法,其中所述水性载体材料是羟丙基甲基纤维素,所述实

芯是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠，所述亲水性粘结剂包括羟丙基甲基纤维素，所述褪黑激素是固定在所述亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末，所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素，所述水凝胶形成聚合物包括羟丙基甲基纤维素，所述酸包括柠檬酸，并且所述分离包衣包括羟丙基甲基纤维素。

25.根据权利要求18所述的方法，所述方法包括根据权利要求19至24所述的特征的任何组合。

具有持续释放褪黑激素小丸的剂型

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 这要求2020年1月17日提交的美国临时申请号62/962,574的优先权的权益,该申请全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 这涉及褪黑激素组合物领域,更具体地讲,涉及持续释放褪黑激素剂型。

背景技术

[0004] 褪黑激素是一种激素,已被证明其可有效地治疗昼夜节律障碍、睡眠障碍、时差、轮班工作综合征、季节性情绪疾病、失眠、老年人褪黑激素缺乏和许多其他病症。其通常以口服片剂或液滴剂型施用。

发明内容

[0005] 需要一种新的褪黑激素组合物,其可以比丸剂更容易吞咽的剂型递送持续释放剂量的褪黑激素。

[0006] 此类组合物的示例包括治疗有效的口服药物剂型,该口服药物剂型包括具有酸性pH的水性载体材料和在其中具有第一剂量的褪黑激素的多个单独的小丸。单独的小丸包括实芯和在实芯上方的活性包衣。活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂。肠溶包衣在活性包衣上方。肠溶包衣的溶解pH高于水性载体材料的酸性pH。

[0007] 组合物还可包括以下附加特征中的一者或多者:

[0008] 褪黑激素可以是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

[0009] 水性载体材料可在其中包括第二剂量的褪黑激素,并且剂型将第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

[0010] 剂型是饮料,并且水性载体材料包括水。

[0011] 剂型可以是胶质并且水性载体材料可以是胶质的胶凝剂。

[0012] 单独的小丸还可包括在活性包衣上方的分离包衣、在分离包衣上方之间的底包衣、以及在底包衣上方的肠溶包衣。底包衣可包括水凝胶形成聚合物和酸,该酸赋予水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH。分离包衣可将酸与褪黑激素分离。

[0013] 水性载体材料可以是羟丙基甲基纤维素。实芯可以是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠。亲水性粘结剂可包括羟丙基甲基纤维素。褪黑激素可以是固定在亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素,水凝胶形成聚合物可包括羟丙基甲基纤维素,酸可包括柠檬酸。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素。

[0014] 组合物可包括这些特征的任何组合。

[0015] 治疗方法的示例包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的口服药物剂型。剂型包括具有酸性pH的水性载体材料和在其中具有第一剂量的褪黑激素的多个单独的小丸。单独的小丸包括实芯和在实芯上方的活性包衣。活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂。肠

溶包衣在活性包衣上方。肠溶包衣的溶解pH高于水性载体材料的酸性pH。

[0016] 方法还可包括以下附加特征中的一者或多者：

[0017] 褪黑激素可以是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

[0018] 水性载体材料可在其中包括第二剂量的褪黑激素，并且剂型将第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

[0019] 剂型可以是饮料，并且水性载体材料包括水。

[0020] 剂型可以是胶质并且水性载体材料可以是胶质的胶凝剂。

[0021] 单独的小丸还可包括在活性包衣上方的分离包衣、在分离包衣上方之间的底包衣、以及在底包衣上方的肠溶包衣。底包衣可包括水凝胶形成聚合物和酸，该酸赋予水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH。分离包衣可将酸与褪黑激素分离。

[0022] 水性载体材料可以是羟丙基甲基纤维素。实芯可以是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠。亲水性粘结剂可包括羟丙基甲基纤维素。褪黑激素可以是固定在亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素，水凝胶形成聚合物可包括羟丙基甲基纤维素，酸可包括柠檬酸。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素。

[0023] 剂型对于辅助患者睡眠可以是治疗有效的。

[0024] 治疗方法可包括这些特征的任何组合。

[0025] 处理方法的示例包括将水性载体材料与多个单独的小丸组合以形成治疗有效的口服药物剂型。水性载体材料具有酸性pH。该多个单独的小丸在其中具有第一剂量的褪黑激素。单独的小丸包括实芯和在实芯上方的活性包衣。活性包衣包括褪黑激素和亲水性粘结剂。肠溶包衣在活性包衣上方。肠溶包衣的溶解pH高于水性载体材料的酸性pH。

[0026] 方法还可包括以下附加特征中的一者或多者：

[0027] 褪黑激素可以是褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。

[0028] 水性载体材料可在其中包括第二剂量的褪黑激素，并且剂型将第二剂量的褪黑激素释放到个体的口腔和胃中。

[0029] 剂型可以是饮料，并且水性载体材料包括水。

[0030] 剂型可以是胶质并且水性载体材料可以是胶质的胶凝剂。

[0031] 单独的小丸还可包括在活性包衣上方的分离包衣、在分离包衣上方之间的底包衣、以及在底包衣上方的肠溶包衣。底包衣可包括水凝胶形成聚合物和酸，该酸赋予水凝胶形成聚合物0.1至4.4的pH。分离包衣可将酸与褪黑激素分离。

[0032] 水性载体材料可以是羟丙基甲基纤维素。实芯可以是直径为0.1mm至2mm的微晶纤维素小珠。亲水性粘结剂可包括羟丙基甲基纤维素。褪黑激素可以是固定在亲水性粘结剂中的褪黑激素中值粒度为5μm至40μm的粉末。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素，水凝胶形成聚合物可包括羟丙基甲基纤维素，酸可包括柠檬酸。分离包衣可包括羟丙基甲基纤维素。

[0033] 剂型对于辅助患者睡眠可以是治疗有效的。

[0034] 方法可包括这些特征的任何组合。

[0035] 处理方法可包括这些特征的任何组合。

具体实施方式

[0036] 本文所述的褪黑激素组合物的第一示例被设计成在递送到肠的至少一个阶段将

褪黑激素释放到个体的胃肠道中。组合物在个体的肠中提供褪黑激素的持续释放达若干小时，以便有助于个体在夜间保持沉睡。

[0037] 本文所述的褪黑激素组合物的第二示例被设计成在至少两个阶段将褪黑激素释放到个体的胃肠道中。在第一阶段，组合物将其褪黑激素中的一部分褪黑激素释放到口腔和胃中，以提供初始爆释剂量的褪黑激素，这将有助于个体入睡。在第二阶段，组合物在个体的肠中提供持续释放剂量的褪黑激素达若干小时，以便有助于个体在夜间保持沉睡。

[0038] 在这些示例中，褪黑激素由分散在水性载体材料中的多个单独的小丸携带。水性载体材料使小丸容易吞咽。

[0039] 单独的小丸至少部分地由实芯和在实芯上方的活性包衣构成。活性包衣包括来自褪黑激素中值粒度为5μm至40μm并固定在亲水性粘结剂中的粉末的褪黑激素。肠溶包衣在活性包衣上方。肠溶包衣的溶解pH高于水性载体材料的酸性pH，以便基本上防止小丸将褪黑激素释放到水性载体材料中。

[0040] 小丸是单独的单体结构，它们的作用类似于胃肠道中的单独小丸剂。每个小丸由其自身剂量的褪黑激素构成，并且单独地包肠溶衣。一般来讲，单独的小丸包括但不限于实芯、活性包衣和肠溶包衣。现在提供小丸示例的附加细节。

[0041] 实芯可以是惰性固体材料。惰性固体材料形成固体机械基部或框架，在该固体机械基部或框架上方施加一个或多个功能性和/或非功能性包衣。

[0042] 惰性固体材料的一个可能示例是混色小糖珠。混色小糖珠(有时称为糖球体)是主要由一种或多种糖诸如蔗糖、乳糖、D-甘露糖醇、蔗糖等构成的药物赋形剂。糖是药学上惰性的并且可由大多数人类和动物消化。一些混色小糖珠可包括一种或多种辅助性组分，诸如玉米淀粉等，这些辅助性组分也是惰性的并且可消化的。

[0043] 惰性固体材料的另一个可能示例是惰性赋形剂小珠。某些纤维素材料是可接受的药物赋形剂，这些药物赋形剂可形成具有与混色小珠类似的机械特性的实芯。以举例的方式，微晶纤维素(MCC)小丸或羟丙基甲基纤维素(HMPC或羟丙甲纤维素)是惰性的并且基本上不溶于水。因为一些纤维素材料(诸如MCC)不溶于水，所以它们在水浸入时不溶解，正如许多混色小糖珠那样。因此，当优选褪黑激素的更长时间持续释放时，可以使用纤维素材料诸如微晶纤维素。因为微晶纤维素基本上不溶于水，所以当小珠保持完整时，这可防止小丸立即将其相应剂量的褪黑激素尽可能快地像如果实芯材料是可溶的那样倒出。

[0044] 实芯的形状不限于任何特定形状。实芯的大部分示例可以是球状形状，但是其他形状(包括无定形形状)也是可能的。可用作惰性药物载体的各种材料的球状实芯是可商购获得的。

[0045] 实芯具有临界尺寸，该临界尺寸是从实芯的一侧到相对侧的最大测量值。对于球状芯，临界尺寸是直径。

[0046] 在实芯的某些示例中，实芯的平均临界尺寸为≤2mm、0.1mm至2mm、0.1mm至1.5mm、0.1mm至1mm、0.4mm至0.1.5mm、0.4mm至1.2mm、0.4mm至0.6mm、或约0.5mm。临界尺寸测量值可基于目尺寸和/或来自粒度分析仪的测量值。

[0047] 实芯的尺寸在不同制剂中可以不同。实芯的尺寸限定芯的表面积。芯的表面积限制了可装载到芯上的褪黑激素的剂量。较大的芯尺寸可承载较大剂量的褪黑激素，但是当小丸被装载到液体或胶质剂型中时并不理想。大小丸可能难以吞咽或者可能由于咀嚼而被

破坏。较小的小丸更容易吞咽并且不太可能被咀嚼。

[0048] 活性包衣是在实芯上方的包衣，并且包括褪黑激素作为治疗活性成分。褪黑激素源是有利地选择为基本上纯的粉末(诸如至少99.8％纯的褪黑激素)，但也具有非常小的粒度。褪黑激素粉末直接用于剂型中。在特定示例中，在放置在活性包衣中之前，褪黑激素不溶解于溶剂中。

[0049] 如本文所用，术语"粒度"是指构成粉末的单个颗粒的尺寸，该粉末可为多晶的。粉末中单个颗粒的尺寸通常不均匀；相反，它们分布在一定的尺寸范围内，该尺寸范围可围绕中值粒度变化。

[0050] 报告粒度的测量以报告粉末样品的D值D10、D50和D90的常规技术。D10是其10％的样品质量为临界尺寸小于该值的颗粒的尺寸。D50是其50％的样品质量小于该值并且50％的样品质量大于该值的颗粒的直径。D90是其90％的样品质量小于该值并且10％的样品质量大于该值的颗粒的临界尺寸。粉末样品的粒度可通过筛分、激光衍射、光散射和/或图像分析来测量。临界尺寸是指单个颗粒从一侧到另一侧的尺寸之一。例如，在球体上，临界尺寸将为直径。

[0051] 在组合物的一些示例中，粉末中各个褪黑激素晶体的中值粒度在5μm至40μm的范围内。在组合物的一些示例中，粒度分布为D10≤5、D50≤20和D90≤40。

[0052] 出于若干种原因，使用小的褪黑激素颗粒是有利的。首先，因为褪黑激素在肠中具有低溶解度，因此小颗粒提供大的褪黑激素表面积以增强溶解。其次，小颗粒允许褪黑激素更均匀地分散在实芯的整个表面上。

[0053] 活性包衣也包括亲水性粘结剂，该亲水性粘结剂在实芯上方将褪黑激素颗粒粘结在一起。活性包衣可通过将褪黑激素、粘结剂和水共混在一起以形成具有分散在其中的褪黑激素颗粒的液体包衣来制备。实芯可使用诸如流化床包衣等常规小丸包覆机制包覆有活性包衣。

[0054] 在一个具体示例中，亲水性粘结剂为水凝胶形成聚合物。水凝胶形成聚合物是能够吸水的聚合物。水凝胶形成聚合物可用作释放控制聚合物以在期望的时间段内提供褪黑激素向胃肠道中的持续释放。可用于粘结剂的水凝胶形成聚合物可包括例如纤维素聚合物，诸如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素；透明质酸盐；海藻酸盐；多糖、杂多糖、果胶；泊洛沙姆；泊洛沙胺；乙烯乙酸乙烯酯；聚乙二醇；葡聚糖；聚乙烯吡咯烷酮；脱乙酰壳多糖；聚乙烯醇；丙二醇；聚乙酸乙烯酯；磷脂酰胆碱、卵磷脂；Miglyol；聚乳酸；聚羟基丁酸；它们的混合物、它们的共聚物、它们的衍生物等。

[0055] 羟丙基甲基纤维素用于剂型的某些特定制剂中，因为其形成水凝胶，是安全的，并且与褪黑激素一起作用良好。

[0056] 活性包衣可包括与亲水性粘结剂和褪黑激素共混的酸。如果使用的话，酸向在处理期间通过将亲水性粘结剂和褪黑激素与水组合而形成的水性基质赋予酸性pH。

[0057] 酸可为低分子量羧酸诸如柠檬酸、琥珀酸、酒石酸等。羧酸的量足以向水凝胶基质赋予酸性pH。由羧酸的量提供的水凝胶基质的一些合适的pH范围包括0.1至5、1至5、2至5、2至4.5、3至5、3至4.5、3.3至5、或3.4-4.5、或4.4或更小。

[0058] 可通过将活性包衣成分与水共混在一起来制备活性包衣。亲水性粘结剂将吸收一部分水，从形成褪黑激素颗粒分散于其中的水性基质。该水性基质可通过诸如流化床包覆

等药物包覆技术施加到实芯。

[0059] 如果需要，可在活性包衣上方添加任选的底包衣。可将底包衣选择成起到特定功能。

[0060] 底包衣可充当活性包衣与肠溶包衣之间的物理屏障，以防止活性包衣和肠溶包衣中的材料彼此相互作用。

[0061] 底包衣可充当影响从小丸释放褪黑激素动力学的释放控制包衣。可将此类底包衣选择成在胃肠道中提供期望的释放行为。

[0062] 底包衣可适于在活性包衣周围提供pH控制。因为褪黑激素在高于pH＝4.4时具有低水溶性，所以当来自胃肠道的水与底包衣接触时，底包衣可用于赋予等于或低于4.4的局部pH。在这种情况下，底包衣材料包括水凝胶形成聚合物和酸。

[0063] 当底包衣中的水凝胶形成聚合物接触水时，其在吸收水时溶胀以形成水凝胶基质。然后，水凝胶基质在芯周围形成水性环境。水凝胶中的酸将水凝胶的pH降低至4.4或以下，或0.1至4.4。酸性水凝胶可有助于将褪黑激素保持在局部酸性环境中，在该局部酸性环境中，褪黑激素保持可溶，而无论小丸所定位的胃肠道区域的pH如何。

[0064] 可用于底包衣的水凝胶形成聚合物可包括例如纤维素聚合物，诸如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素；透明质酸盐；海藻酸盐；多糖、杂多糖、果胶；泊洛沙姆；泊洛沙胺；乙烯乙酸乙烯酯；聚乙二醇；葡聚糖；聚乙烯吡咯烷酮；脱乙酰壳多糖；聚乙烯醇；丙二醇；聚乙酸乙烯酯；磷脂酰胆碱、卵磷脂；Miglyol；聚乳酸；聚羟基丁酸；它们的混合物、它们的共聚物、它们的衍生物等。

[0065] 如果底包衣含有酸，则可将分离包衣放置在芯和底包衣之间。分离包衣的目的是将底包衣中的酸与活性包衣中的褪黑激素分离直到摄取之后。可用于分离包衣的水凝胶形成聚合物可包括例如纤维素聚合物，诸如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素；透明质酸盐；海藻酸盐；多糖、杂多糖、果胶；泊洛沙姆；泊洛沙胺；乙烯乙酸乙烯酯；聚乙二醇；葡聚糖；聚乙烯吡咯烷酮；脱乙酰壳多糖；聚乙烯醇；丙二醇；聚乙酸乙烯酯；磷脂酰胆碱、卵磷脂；Miglyol；聚乳酸；聚羟基丁酸；它们的混合物、它们的共聚物、它们的衍生物等。HPMC在特定示例中用作分离包衣材料。

[0066] 如果存在的话，肠溶包衣可放置在单独的小丸上方或放置在底包衣或分离包衣上方。肠溶包衣基本上防止褪黑激素在胃中从小丸释放。肠溶包衣材料具有pH依赖性溶解度。在胃的低pH下，肠溶包衣材料通常基本上不溶。因此，肠溶包衣在胃中保持完整，这基本上防止小丸中的褪黑激素释放到胃中。

[0067] 肠溶包衣材料具有一定溶解pH，高于该溶解pH，肠溶包衣材料变得可溶。溶解pH通常是人肠中存在的pH。一旦小丸进入pH等于或高于溶解pH的区域，肠溶包衣就溶解。随着肠溶包衣溶解，褪黑激素从小丸释放到肠中，在肠中褪黑激素可通过身体系统地吸收。

[0068] 肠溶包衣材料可基于其溶解pH来选择，以确保褪黑激素在胃肠道的期望区域中从小丸释放。肠溶衣材料的示例包括紫胶、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙基纤维素/藻酸钠、醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素或基于甲基丙烯酸的聚合物或共聚物，诸如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

[0069] 表1中报告了具有其溶解pH的肠溶包衣的示例。

[0070] 表1

[0071] 肠溶包衣材料的示例

[0072]

品牌	公司	通用名称	溶解 pH
KOLLICOAT® MAE 30DP	BASF Corp.	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.5 及以上
EUDRAGIT® FS 30D	Evonik Industries AG	具有羧酸官能团的甲基丙烯酸类共聚物	7 及以上
EUDRAGIT® S100	Evonik Industries AG	基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物	7 及以上
AQOAT® AS-HF	Shin Etsu Chemical Co., Ltd	醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯	6 及以上

[0073] 小丸适于在水性载体中被携带到胃中，分散在胃中，并且通过胃，而基本上不将褪黑激素释放到胃中。在某些示例中，小丸在肠中存在的pH范围内释放褪黑激素，持续释放至少3小时且多达10小时。在一个具体示例中，无论剂型所通过的pH环境如何，小丸可在摄取后在3小时-10小时的时间段内释放褪黑激素。这种从小丸持续释放褪黑激素可有助于个体在夜间保持沉睡。

[0074] 小丸作为口服药物剂型的一部分施用于治疗个体。除了小丸之外，剂型还包括载体材料。载体材料是小丸在摄取之前分散于其中的材料。

[0075] 为了防止肠溶包衣溶解在载体材料中，载体材料的pH低于肠溶包衣的溶解pH。pH可为载体材料本身的固有性质，或者可通过载体材料中的酸赋予载体材料。载体材料中酸的量是足以赋予载体材料期望的pH的量。

[0076] 载体材料可具有许多不同的形式，但是在组合物的许多示例中，载体材料是水性载体材料。在水性载体材料中，水用作介质的一部分。

[0077] 在组合物的某些示例中，组合物被设计成通过饮用摄取，从而使组合物呈饮料或类饮料剂型。以此方式，当治疗个体饮用液体时，将小丸与载体材料一起吞咽。这种剂型对于难以吞咽丸剂的个体可能是有益的。此处，小丸被液体载体材料夹带并且同时被摄取。

[0078] 液体载体材料可以许多不同的方式制备。在某些示例中，液体载体材料由水和酸构成。液体载体材料也可包括其他饮料制备成分，诸如例如风味剂、甜味剂、防腐剂、表面活性剂、乳化剂、碳酸化合物、粘度调节剂和多价螯合剂等等。

[0079] 液体载体材料形式可包括酸，诸如上文所述的酸。酸将在剂型内形成酸性环境，以基本上防止小丸上的肠溶包衣溶解在载体材料中或在处理期间溶解。液体载体材料中酸的量足以赋予液体载体材料溶液0.5至5、1至5、2至5、3至5、3至4.5或3至4的pH。

[0080] 在组合物的某些示例中，剂型是胶质，该胶质具有分散在其中的小丸。在此类示例中，载体材料适于制备胶质剂型。

[0081] 胶质载体材料包括胶凝剂，该胶凝剂形成胶质的物理结构。胶凝剂的示例包括但不限于果胶、明胶、HPMC或另一种常规胶凝剂材料。

[0082] 胶凝剂载体材料可包括酸。酸将在胶质内形成酸性微环境，以基本上防止小丸上的肠溶包衣溶解在胶质中或在处理期间溶解。胶质载体材料中酸的量足以赋予胶质剂型0.5至5、1至5、2至5、3至5、3至4.5或3至4的pH。

[0083] 胶质载体材料还包括水，胶凝剂吸收水后会溶胀并形成胶质的物理结构。所使用的水的量将取决于所选择的胶凝剂。

[0084] 胶质剂型可用调味剂和/或甜味剂调味。存在可以使用的许多不同的常规调味剂。同样，存在可以使用的许多不同的天然和人造甜味剂。

[0085] 载体材料(无论是液体、胶质还是其他形式)可包括在其中呈固体形式或可溶形式的褪黑激素。通过在载体材料中包括一定量的褪黑激素，载体材料提供初始爆释剂量的褪黑激素，以有助于个体入睡。然后，处于小丸中的剩余的褪黑激素在肠中提供褪黑激素的持续释放，以有助于个体在夜间保持沉睡。

[0086] 给定单位剂型中的总褪黑激素剂量可为100％在小丸中或分配在小丸与载体材料之间。在某些示例中，按褪黑激素在小丸中的％与褪黑激素在载体材料中的％计，组合物具有：50％小丸：50％载体材料；60％小丸：40％载体材料；70％小丸：30％载体材料；80％小丸：20％载体材料；90％小丸：10％载体材料；95％小丸：5％载体材料。

[0087] 剂型可以治疗有效量口服施用于人或动物患者，该治疗有效量是足以提供影响身体内疾病或病症的治疗有益效果的量。

[0088] 褪黑激素的治疗有效量可为0.1-1,000mg/天，包括0.1-25mg/天、0.1-10mg/天、1-20mg/天、1-10mg/天、2-10mg/天、50-75mg/天、75-100mg/天、100-150mg/天、150-200mg/天、200-250mg/天、250-300mg/天、300-350mg/天、350-400mg/天、400-450mg/天、450-500mg/天、500-550mg/天、550-600mg/天、600-650mg/天、650-700mg/天、700-750mg/天、750-800mg/天、800-850mg/天、850-900mg/天、900-950mg/天、950-1,000mg/天。较高的剂量(1,000-3,000mg/天)也可能是有效的。以mg为单位的体重通常相对于以kg为单位的患者体重进行校准，因此这些示例性剂量也可以mg/kg体重/天的形式书写。

[0089] 在实践中，治疗有效量可根据与患者相关联的许多因素而变化，包括年龄、体重、身高、病症的严重性、施用技术和其他因素。施用给患者的治疗有效量可由医务人员考虑相关情况来确定。

[0090] 治疗有效量可由经验证据确定或预测。具体的剂量可根据许多因素而变化，并且可基于实验初始确定。

[0091] 组合物可作为单剂量或作为剂量方案的一部分施用。对于剂量方案，治疗有效量是可调节的剂量，以提供期望的治疗应答。

[0092] 可以预定的时间间隔施用多个剂量，并且可根据情况成比例地减少或增加后续剂量。

[0093] 应当理解，在本公开提及治疗病症的情况下，术语"治疗(treat/treating)"或词语"治疗"的任何其他变型包括病症的预防、管理和症状大幅减轻。

[0094] 组合物可通过单独制备小丸和载体材料，然后将它们组合到最终剂型中来制备。如果载体材料是液体，则可将小丸直接添加到液体中。

[0095] 如果载体材料是胶质，则小丸可与胶凝剂组合然后胶凝，并且随后当小丸在其中时允许胶凝过程发生。此过程将小丸放置在胶质内，使得当胶质被放置在口腔中并咀嚼或吞咽小丸时，这将小丸递送到口腔和胃肠道。

[0096] 可通过获得期望尺寸的实芯并将包衣施加到其上来制备小丸。可通过用活性包衣材料包覆实芯来将活性包衣施加到实芯。活性包衣材料可以是褪黑激素、粘结剂和水的溶

液。用活性包衣包覆实芯可通过流化床包覆等进行。活性包衣可在芯上方进行干燥。

[0097] 肠溶包衣可使用常规肠溶包覆技术(诸如流化床包覆等)施加。肠溶包衣可在施加之后进行干燥。

[0098] 实施例

[0099] 提供以下实施例来说明组合物的特定实施例的方面。可能的实施例的范围不限于该实施例的细节。

[0100] 根据以下程序制备组合物的特定实施例。

[0101] 在Wurster 3200型流化床包覆机中,装载200kg MCC惰性混色球体(直径为1mm至1.4mm的VIVAPUR®等级1000)。在达100华氏度的进口空气温度下将10kg的分散在HPMC(PHARMACOAT®603)的10%水溶液中的微粉化褪黑激素逐渐喷涂到MCC球体上。

[0102] 在微粉化褪黑激素已经喷涂到混色球体上之后,将5g的HPMC(PHARMACOAT®603)的10%水溶液喷涂在微粉化褪黑激素层上方。

[0103] 将50kg的溶解于HPMC(PHARMACOAT®603)的10%水溶液中的柠檬酸喷涂在HPMC层上方。

[0104] 将干重为32kg的肠溶包衣悬浮液喷涂在柠檬酸层上方。肠溶包衣悬浮液包含27.7kgKOLLICOAT®MAE 30D、2.8kgPLASACRYL®T20和1.5kg柠檬酸三乙酯。

[0105] 在包衣的球体从包覆机中排出之后,筛选以去除任何凝聚的球体或细粒。

[0106] 在胶凝/温育/固化期开始时,将成品包肠溶衣的球体添加到HPMC胶质中,并且以每胶质0.05mg至20mg褪黑激素之间的任何比率的目标添加。使用可接受的缓冲液或酸将胶质基质的pH保持为低于4.0。可以根据需要将着色剂或风味剂添加到胶质中。

[0107] 本公开描述了组合物和方法的示例性实施方案,但不是所有可能的实施方案。在特定特征在特定实施例的上下文中公开的情况下,该特征也可在可能的程度上与其他实施例组合使用和/或在其他实施例的上下文中使用。组合物和方法可以多种不同的形式体现,并且不应理解为仅限于本文所述的实施例。

[0108] 组合物和方法不限于结合示例性实施方案描述的细节。在不脱离受权利要求书保护的范围的情况下,可以对组合物和方法作出许多变型和修改。