

Область изобретения и существующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к способу и фармацевтическому составу при лечении пациента с невосприимчивостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения при отсутствии мелатонина, к способу понижения ночного кровяного давления у пациентов с ненормальным ритмом кровяного давления в отсутствие или в присутствии гипотензивного соединения, к способу понижения уровней кортизола и защиты от сердечно-сосудистых нарушений и к использованию мелатонина при изготавлении медикаментов для указанных целей.

Существует ежедневное колебания кровяного давления (циркадный ритм кровяного давления), которое характеризуется ночным падением и дневным повышением. Нормальная схема циркадного ритма кровяного давления становится обратной у пожилых людей и людей с синдромом Кушинга, людей, проходящих лечение глюкокортикоидами, и людей с гипертиroidизмом, дисфункцией центральной или вегетативной нервной системы (синдром Шая-Дрейджера, тетраплегия, диабетическая или уремическая невропатия и т.д.), хронической почечной недостаточностью, почечной или сердечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью, эклампсией, синдромом апноэ во сне, злокачественной гипертензией, системным атеросклерозом, ускоренным гипертоническим повреждением органов (Imai, Abe et al. *Journal of hypertension (supplement)* 8:S125-132, 1990) и фатальной семейной бессонницей (Portaluppi, Cortelli et al. *Hypertension* 23:569-576, 1994). Менее чем нормальное отклонение ночного кровяного давления наблюдается у некоторых пациентов с гипертензией, несмотря на лечение с помощью гипотензивных медикаментов. Менее чем нормальное отклонение ночного кровяного давления связано с избыточными сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с гипертензией. Пациенты с ненормальным падением ночного кровяного давления (nondippers) подвержены большему риску развития целевого разрушения органов (1-4), и показано, что такие пациенты-женщины сталкиваются с большим количеством сердечно-сосудистых нарушений (5), чем те, у кого нормальное падение ночного кровяного давления. Механизм нормального падения кровяного давления во время сна и патофизиологические механизмы, ответственные за отсутствие ночного падения кровяного давления, ещё должны быть полностью выявлены.

Глюкокортикоидные гормоны играют ключевую роль в различных функциях организма. Глюкокортикоиды оказывают разрешающее воздействие на такие различные функции организма, как поддержание кровяного давления, эугликемия и электролитический и водный гомостаз. Кортизол необходим для жизни челове-

ка. В нормальных условиях секреция кортизола в надпочечниках происходит ритмически, с максимальными уровнями в крови в ранние утренние часы и уменьшением до половины пикового значения во второй половине дня. Во время стресса выработка кортизола сильно увеличивается, чтобы справиться с серьёзным повреждением всего организма. Однако продолжительное повышение содержания кортизола в циркулирующей крови оказывает разрушительное воздействие на иммунную систему и на способность организма бороться со стрессом и заболеваниями. Наиболее важно то, что кортикостероиды могут спровоцировать нейродегенеративный процесс в гиппокампе, ведущий к нарушению памяти и когнитивных функций. Длительное воздействие кортикостероидов на головной мозг делает его более подверженным дегенерации, вызванной ишемией и эпилепсией (McEwen, *Annals of the New York Academy of Science*, 1994, 746: 145-154). С возрастом базальная секреция кортизола возрастает за счёт неизвестных механизмов, и её пик приходится на более раннее утро, в отличие от молодых взрослых индивидов (Moreley and Korenman, eds., *Blackwell Scientific Publications*, 1992, pp. 70-91). Вдобавок обнаружено, что ночные уровни кортизола выше у коронарных пациентов, чем у таких же по возрасту здоровых субъектов (Brugger and Herold, *Biological Rhythm Research*, 1995, 26: 373). Существует связь между гипертензией и высокими показателями кортизола в моче (Lichtenfeld, Hunt et al., *Hypertension*, 31: 569-74, 1998), получаемый перорально кортизол увеличивает кровяное давление пропорционально дозировке (Kelly, Mangos et al., *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 25: S51-6, 1998). Ранее не предполагалось, что существует связь между высокими уровнями кортизола и отсутствием ночного падения кровяного давления.

Мелатонин, гормон, вырабатываемый в ночное время шишковидным телом, достигает у людей пиковых уровней перед началом кортизолового пика. Выработка мелатонина уменьшается с возрастом. Ночные уровни мелатонина также ниже у коронарных пациентов, чем у здоровых индивидов того же возраста. Однако не предполагалось, что мелатонин воздействует при нормальных условиях на секрецию кортизола.

Сердечно-сосудистые воздействия обычного выделения мелатонина

Мелатонин, гормон шишковидного тела, обычно вырабатывается ночью и играет определённую роль в биологической регуляции циркадных ритмов, в том числе и сна (Brzezinski, *N Engl J Med* 1997, 336: 186-195, Penev and Zee, *Ann Neurol* 1997; 42: 545-553). Сосудорасширяющее действие мелатонина (при высоких концентрациях, 10-1000 мкмоль) наблюдалось *in vitro* в аорте кролика (Satake et al., *Gen. Pharmacol.*, 1991, 22: 219-221, и 22: 1127-1133).

Исследования на грызунах показали наличие рецепторов мелатонина в некоторых артериальных сосудах и их способность модулировать тонус сосудистых гладких мышц крысы (Capsoni et al., *Neuroreport* 1995, 6: 1346-1348, Mahle et al., *J Biol Rhythms* 1997, 12: 690-696). Эта модуляция может быть вазодилатацией или вазоконстрикцией в зависимости от вида животного.

Воздействия мелатонина на кровяное давление и на сердечно-сосудистую систему человека является комплексным (Lusardi et al, *Blood Press Monit* 1997; 2: 99-103, Cagnacci et al., 1998; 274: 335-338, Arangino et al., *Am J Cardiol* 1999; 83: 1417-1419; Terzolo et al., *J Pineal Research*, 1990, 9: 113-124). Введение мелатонина перед сном (5 мг) в течение 4 недель молодым субъектам с нормальным давлением вызывало уменьшение систолического кровяного давления в течение периода продолжительностью 24 ч, уменьшение диастолического кровяного давления, ограниченное второй половиной ночи, лёгкое уменьшение частоты сердечных сокращений и ускорение во второй половине ночи (Lusardi et al., *Blood Press Monit* 1997; 2: 99-103). Дневное введение мелатонина (1 мг) молодым женщинам или мужчинам уменьшало систолическое и диастолическое кровяное давление в течение 90 мин после подачи (Cagnacci et al., 1998; 274: 335-338; Arangino et al., *J Am Cardiol* 1999; 83: 1417-1419). Введение мелатонина в 8:00 женщинам в постменопаузе неожиданно увеличивало их уровни кортизола (Cagnacci, Soldani and Yen, *L Pineal Res*, 22:81-5, 1997).

Воздействия долгосрочного (2 месяца) конкретизированного по времени (18:00) введения мелатонина с низкой дозировкой (2 мг/ос в день) на эндокринные и сердечно-сосудистые переменные у взрослых мужчин также исследовались Terzolo et al. (*J. Pineal Research*, 1990, 9: 113-124). После лечения было отмечено заметное повышение среднего уровня мелатонина в сыворотке со значительным смещением его циркадного ритма. 24-часовые схемы кортизола и тестостерона показали преждевременное наступление утренних акрофаз приблизительно на 1,5 ч (незначительно) для кортизола и на 3 ч (значительно) для тестостерона. Пролактиновая схема оставалась неизменной, как и уровни трийодтиронина и тироксина в сыворотке. Подобным же образом неизменными оставались реакции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулярно-стимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тироидно-стимулирующего гормона (ТСГ), кортизола, адренокортикотрофина (АКТ) и альдостерона на тест стимулирования человеческого хорионового гонадотропина (ЧХГ) с помощью гонадотропинвысвобождающего гормона (ГВГ), тиротропинвысвобождающего гормона (ТВГ), адренокортикотрофина (АКТ) и тестостерона. Циркадная организация сердечно-сосудистых переменных, то есть сис-

толического и диастолического кровяного давления, скорости сердцебиения, не проявила никаких изменений после лечения мелатонином.

Целью настоящего изобретения является понижение уровня кортизола у людей и, в частности, задержка кортизолового пика кортизолового профиля человека. Дополнительной целью изобретения является уменьшение кровяного давления пациента, обладающего невосприимчивостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения в отсутствие мелатонина и, особенно, уменьшение ночного кровяного давления у пациентов в отсутствие падения давления. Считается, что эти результаты потенциально вносят вклад в уменьшение кровяного давления, предотвращение ишемических ударов и обеспечивают профилактическую защиту от разрушительного воздействия ишемии на сердце. Прочие цели изобретения станут очевидны из последующего описания.

В патенте США № 5700828 описывается способ лечения или минимизации гипоксических или ишемических повреждений мозга путём введения мелатонина млекопитающему, страдающему от гипоксического или ишемического инсульта, определяемого как травма, вызывающая недостаток притока крови к мозгу и/или недостаток притока кислорода к мозгу. Данный патент не предполагает, что мелатонин может предотвращать или ослаблять гипоксический или ишемический инсульт сам по себе.

В патенте США № 5849338, выданном 26 августа 1997 года, описывается единичная дозированная форма для лечения вазоконстрикции и приводящих к ней физиологических условий, содержащая, вкратце, Mg, витамины С и Е, фолиевую кислоту, Se и мелатонин. Мелатонин включён только из-за определённых своих свойств, которые были известны на момент выдачи патента, и которые описываются в этом патенте.

Содержание данных патентов США полностью включено сюда посредством ссылки.

Сущность изобретения

Вышеназванные цели могут быть достигнуты с помощью настоящего изобретения, которое, в одном из аспектов, обеспечивает фармацевтический состав, содержащий, дополнительно, по меньшей мере, один носитель, растворитель или адъювант: мелатонин в количестве, эффективном для ослабления или предотвращения симптомов гипертонии, возникшей у пациента с невосприимчивостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения, вводимого в отсутствие мелатонина; и по меньшей мере одно гипотензивное соединение в количестве, эффективном для оказания гипотензивного воздействия в присутствии мелатонина, для пациента, нуждающегося в таком лечении.

Настоящее изобретение также обеспечивает использование мелатонина при производстве медикамента для предотвращения или лечения

симптомов гипертонии у пациента с сопротивляемостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения, вводимого в отсутствие мелатонина, а также способ предотвращения или лечения симптомов гипертонии у пациента с невосприимчивостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения, вводимого в отсутствие мелатонина, который содержит введение мелатонина такому пациенту в количестве, эффективном для облегчения или предотвращения симптомов развившейся у пациента гипертонии.

В соответствии с ещё одним аспектом изобретения обеспечивает использование мелатонина при производстве медикамента для оказания на пациента по меньшей мере одного воздействия, выбираемого из улучшения настроения и дневной бессонницы, задержки пикового уровня кортизола у пациента и потенциальной профилактической защиты от разрушительных воздействий ишемии на сердце, причём данный медикамент является фармацевтическим составом, содержащим мелатонин в количестве, эффективном для оказания по меньшей мере одного из вышеназванных воздействий.

В соответствии с ещё одним аспектом изобретения обеспечивает способ для оказания на пациента по меньшей мере одного из воздействий, выбираемых из улучшения настроения и дневной бессонницы, задержки пикового уровня кортизола у пациента и потенциальной профилактической защиты от разрушительных воздействий ишемии на сердце, причём данный медикамент является фармацевтическим составом, содержащим вводимый пациенту мелатонин в количестве, эффективном для оказания по меньшей мере одного из упомянутых воздействий.

Выражение "улучшение настроения" в настоящем контексте направлено на обозначение предотвращения депрессивного настроения, которое может быть связано с введением мелатонина в общепринятом виде, то есть не в виде медикамента с управляемым высвобождением.

Неожиданным образом оказалось, что введение мелатонина людям снижает скорость выделения и вариации мочи. Также существует разница в этом отношении между мелатонином с управляемым и с регулярным высвобождением, заключающаяся в том, что форма с управляемым высвобождением способна менять и отсрочивать дневной профиль кортизола, в то время, как регулярная форма всего лишь подавляет, но не сдвигает значительно время пика.

Подробное описание изобретения

Медикамент/фармацевтический состав может вводиться в любой общепринятой форме, такой, как адаптированная для перорального, ректального, парентерального или чрескожного введения. Он может находиться, например, в виде единичной дозировки. В частном выполнении мелатонин находится в форме состава с

управляемым высвобождением, в котором мелатонин предпочтительно высвобождается с заранее определённой управляемой скоростью.

По меньшей мере один носитель, растворитель или адъювант может, к примеру, быть по меньшей мере одной акриловой смолой.

Количество мелатонина, предполагаемое в настоящее время для использования при предотвращении или лечении гипертонии, будет являться количеством, которое будет сочтено эффективным для данной цели, причём в настоящее время предполагается, что для перорального введения оно будет составлять более 0,5 мг и не более 100 мг в день, например, 0,5-50 мг, предпочтительно 2,5-20 мг, а для парентерального или чрескожного введения - между 0,1 и 50 мг. В соответствии с изобретением эффективное количество мелатонина может сочетаться, например, с эффективной дозировкой гипотензивного медикамента. Настоящий медикамент/фармацевтический состав может также содержать по меньшей мере один модификатор рецептора мелатонина и/или модификатор мелатонинового профиля.

Как только становится известна концепция настоящего изобретения в отношении лечения или предотвращения гипертонии с помощью мелатонина, не потребуется изобретательских навыков для установления диапазона эффективных количеств мелатонина для настоящей цели при различных маршрутах введения. Если фармацевтический состав содержит по меньшей мере один гипотензивный агент, он может, например, выбираться из Дилтиазема, Каптоприла, Атенолола, Бенazeприла, Эналаприла, Валсартана, Метопролола, Теразосина, Празосина, Миноксидила, Клонидина, Рамиприла и их фармацевтически приемлемых солей. Ежедневные дозировки для перорального введения приведённых для примера гипертензивных соединений показаны в следующей таблице.

Таблица 1. Гипотензивные соединения

| Соединение | Ежедневная дозировка (мг) | |
|--------------------|---------------------------|---------|
| | возможная | обычная |
| Дилтиазем HCl | 180-300 | 240 |
| Каптоприл | 12,5-50 | 12,5 |
| Атенолол | 100 | 100 |
| Бенazeприл HCl | 5-20 | 10 |
| Эналаприл малеат | 5-20 | 10 |
| Валсартан | 80-160 | 80 |
| Метопролол тартрат | 95-200 | 100 |
| Теразосин HCl | 1-10 | 1 |
| Празосин HCl 4-64 | 0,5-5 | 0,5-1 |
| Миноксидил | 5 | 5 |
| Клонидин HCl | 0,15 | 0,15 |
| Рамиприл | 1,25-5 | 2,5 |

Изобретение будет проиллюстрировано на следующих примерах.

Пример 1.

Следующие ингредиенты смешивались и смесь сжималась в 7-миллиметровом цилиндрическом прессе при давлении 2,5 т для изготов-

ления таблеток с управляемым высвобождением: Каптоприл (12,5 мг/таблетку), мелатонин (5 мг/таблетку), и акриловый смоляной носитель Eudragit™ RS 100 (Rohm Pharma) и лактоза в соотношении приблизительно 1:1 по весу. Несмотря на то, что данный состав должен приниматься в соответствии с рекомендациями врача, в настоящее время предполагается, что приемлемой дозой являются две такие таблетки, принятые за два часа до сна.

Пример 2.

Следующие ингредиенты смешивались и смесь сжималась в 7-миллиметровом цилиндрическом прессе при давлении 2,5 т для изготовления таблеток с управляемым высвобождением: Дилтиазем (180 мг/таблетку), мелатонин (5 мг/таблетку), и акриловый смоляной носитель Eudragit™ RSPO (Rohm Pharma), лактоза и гидрофосфат кальция в соотношении приблизительно 2:1:2,5 по весу. Несмотря на то, что данный состав должен приниматься в соответствии с рекомендациями врача, в настоящее время

предполагается, что приемлемой дозой являются две такие таблетки, принятые за два часа до сна.

Эксперимент 1.

Воздействие мелатонина на кровяное давление определялось с помощью тестовой группы из 52 гипертонических и 130 нормотонических пожилых пациентов. Все пациенты, страдавшие от бессонницы, получили диагноз в соответствии с DSM IV. Группа состояла из 86 мужчин и 96 женщин в возрасте 72±9 лет. Случайным образом пациентам давали ежедневно 1, 2 или 5 мг мелатонина в виде состава с управляемым высвобождением (Circadin™, Neurim Pharmaceuticals, Израиль) за два часа до сна, либо плацебо точно такого же вида, в течение 3 недель. В течение последней недели периода лечения кровяное давление измерялось утром и делалось сравнение между результатами лечения с помощью плацебо и мелатонина, а также сравнение с базовыми показателями. Результаты приводятся в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Результаты эксперимента 1
Гипертонические пациенты (базовое систолическое кровяное давление > 140 мм рт. ст.)

| Давление | Систолическое базовое, до лечения | | Систолическое, при лечении | | | Диастолическое, до лечения | | Диастолическое, при лечении | | |
|----------|-----------------------------------|----|----------------------------|----|------------|----------------------------|----|-----------------------------|----|------------|
| Доза | Среднее | SD | Среднее | SD | Значение P | Среднее | SD | Среднее | SD | Значение P |
| 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 |

Нормотонические пациенты (базовое систолическое кровяное давление <140 мм рт. ст.)

| Давление | Систолическое, до лечения | | Систолическое, при лечении | | | Диастолическое, до лечения | | Диастолическое, при лечении | | |
|----------|---------------------------|----|----------------------------|----|------------|----------------------------|----|-----------------------------|----|------------|
| Доза | Среднее | SD | Среднее | SD | Значение P | Среднее | SD | Среднее | SD | Значение P |
| 0 | 120 | 11 | 123 | 13 | 0,14 | 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 |

Выводы

Экзогенное введение мелатонина вечером увеличивает дневное систолическое и диастолическое кровяное давление у пожилых гипертоников. Неожиданно оказалось, что введение состава с управляемым высвобождением (1-5 мг) не оказывало заметного воздействия на нормотонических пациентов. Можно отметить, что гипотензивные медикаменты вызывают увеличение кровяного давления при введении их нормотоническим пациентам и что введение состава с регулярным высвобождением мелатонина (5 мг) вечером уменьшает кровяное давление у молодых нормотонических пациентов в течение 24-часового периода. (Lusardi et al., Blood Press Monit 1997, 2: 99-103).

Эксперимент 2.

Изучались шестнадцать пожилых пациентов с гипертонией. У всех пациентов амбулаторно измерялось кровяное давление в течение 24 ч. Пациенты разделялись на пациентов с падением давления (n = 8) и пациентов без паде-

ния давления (n = 8) в соответствии с ночным падением среднего артериального давления. В течение 24 ч брались два анализа мочи, один в дневное время и один в ночное время. Выделение с мочой основного мелатонинового метаболита, 6-сульфатоксимелатонина (6CMT), определялось с помощью теста ELISA на дубликатах. Обе группы были подобны в отношении возраста и пола. Среднее артериальное давление уменьшалось на 10,2% в ночное время у пациентов с падением давления и увеличивалось на 8% у пациентов без падения давления. Содержание 6CMT в моче увеличивалось во время сна на 240%, ОТ 3,28±0,87 (единиц) днем до 8,19±1,68 (единиц) ночью (p < 0,05) у пациентов с падением давления, в то время, как оно оставалось неизменным у пациентов без падения давления (2,31±0,68 (единиц) днем и 2,56±0,79 (единиц) ночью). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты эксперимента 2

| | Пациенты с падением давления | Пациенты без падения давления |
|------|------------------------------|-------------------------------|
| День | 3,28±0,87 | 2,31±0,68 |
| Ночь | 8,19±1,68 | 2,56±0,79 |

Выводы

Гипертонические пациенты без падения давления проявили ослабленную ночную секрецию мелатонина. Таким образом, экзогенный мелатонин может играть роль в циркадном ритме кровяного давления.

Исследование воздействия мелатонина на кортизоловый профиль и настроение

Следующие эксперименты выполнялись дважды слепым перекрестным способом с плацебо-контролем. Каждый пациент получал все три вида таблеток (плацебо, с регулярным высвобождением и с управляемым высвобождением), но в случайном порядке, неизвестном ни ему, ни персоналу.

Эксперимент 3.

Введение мелатонина (2 мг) в виде формулы с управляемым высвобождением (SR-Mf) раз в день в 10 ч вечера в течение одной недели восьми здоровым пожилым пациентам, страдающим от бессонницы, привело к значительному увеличению эффективности, но не латентности их сна. (Эффективностью сна является отношение времени во сне ко времени, проведенному в постели; латентностью сна является время засыпания от момента выключения света). С другой стороны, лечение тех же индивидов с помощью мелатонина (2 мг) в виде состава с регулярным высвобождением (RM) не улучшило эффективность сна, но уменьшило латентность сна по сравнению с лечением тех же субъектов с помощью плацебо. Эти результаты можно объяснить коротким периодом полураспада мелатонина в крови. Состав с управляемым высвобождением даёт более низкие уровни гормона в крови в течение более долгих периодов времени, и, таким образом, её воздействие может начинаться медленнее, но может проявляться значительно позже ночью.

Уровень кортизола у данных пациентов исследовался с помощью анализа выделения гормона с мочой с интервалами в 2 ч в течение 24-часового периода. В группе лечения с помощью плацебо у пациентов наблюдался кортизоловый ритм, достигавший пика в 8:36 утра, а затем кортизол падал, что является известным фактом для субъектов старше 40 лет (см. Sherman et al., *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985, 61: 439). Среднее за 24 ч значение скорости выделения (приблизительно равное концентрациям в крови) кортизола в моче в контрольной группе составляло 3,2 мкг/ч. Амплитуда ритма (то есть максимальное отклонение от среднего значения за 24 ч до максимальной или минимальной скорости) составляла 1,8 мкг/ч.

После лечения в течение одной недели с помощью регулярно высвобождаемого мелатонина общее количество выделяемого кортизола снизилось. Средняя за 24 ч скорость выделения уменьшилась до 2,5 мкг/ч, а амплитуда уменьшилась до 1,0 мкг/ч. Вдобавок, наблюдался небольшой сдвиг назад времени пика, который случался в 8:27 утра. Сдвиг кортизолового ритма после введения регулярно высвобождаемого мелатонина согласуется с наблюдениями Terzolo et al., *J. Pineal Research*, 1990, 9: 113-124. Однако уменьшение средних за 24 ч уровней и амплитуды кортизолового ритма не наблюдалась Terzolo.

После однонедельного лечения с помощью управляемо-высвобождаемого мелатонина было обнаружено, что, как и в случае с регулярно высвобождаемым мелатонином, секреция кортизола снизилась (средняя за 24 ч скорость была 2,5 мкг/ч), а амплитуда 1,2 мкг/ч, как и для регулярного высвобождения), но пик был сильно сдвинут на более позднее время и проявлялся в 12:06 дня. Таким образом, пик наступал позже за счёт введения управляемо-высвобождаемого мелатонина, а не приходился на то же самое время и не наступал раньше. Такой же кортизоловый профиль был обнаружен у данных пациентов после 1 месяца лечения с помощью состава с управляемым высвобождением (средняя за 24 ч скорость выделения равна 2,5 мкг/ч, амплитуда 1,0 мкг/ч и пиковое время 12:08 дня).

Выводы

Данные результаты показывают, что реакция организма на мелатонин не очевидна: организм считает мелатониновый профиль, но не факт, что он будет таковым в какой-то момент времени. Интересно, что у людей моложе 40 лет кортизоловый ритм также задерживается по сравнению с более старшими индивидами (Sherman et al., там же). Следовательно, кортизоловый профиль, выработанный у пожилых людей после лечения с помощью управляемо-высвобождаемого мелатонина, подобен профилю более молодых индивидов.

Обсуждение

Недавно обнаружено, что у коронарных пациентов уровень мелатонина ночью низок, в то время, как уровень кортизола высок (Brugger and Herold, *Biological Rhythm Research*, 1995, 26: 373). Следует отметить, что кортизол является стрессовым гормоном, и его высокий уровень утром может быть связан с увеличением сердечных приступов в утренние часы. Настоящий эксперимент показывает, что введение регулярно высвобождаемого мелатонина может понизить выработку кортизола, и что подача управляемо-высвобождаемого мелатонина как уменьшает уровень кортизола, так и отодвигает его пик, и, таким образом, может потенциально уменьшить риск ишемических атак в утренние часы.

Эксперимент 4.

Данный эксперимент выполнялся на 10 молодых здоровых мужчинах в возрасте 26-30 лет. Они получали по одной таблетке в день с управляемым высвобождением (SR-Mf) или с регулярным высвобождением (RM), содержащее мелатонин (2 мг) или плацебо, с одним днем промывания между лечениями. Таблетки принимались в 11:00 утра, и субъектов просили спать между 12 и 15 часами. Настроение исследовалось с помощью визуальных аналоговых вопросников Лейдера-Бонда до и после сна. Результаты показали, что регулярно высвобождаемый мелатонин (2 мг) значительно укоротил латентность дремлющего сна и увеличил эффективность сна. Состав с управляемым высвобождением также оказывал подобные воздействия. Однако состав с регулярным высвобождением вызывал ощущения враждебности и сонливости, в то время, как состав с управляемым высвобождением не оказывал отрицательного воздействия на настроение. Эти данные также показывают, что воздействие мелатонина на настроение зависит от выработанного профиля. Следует отметить, что отсутствие воздействия на настроение не может быть объяснено более низкими концентрациями мелатонина, выработанными в крови составом с управляемым высвобождением, поскольку подобные концентрации мелатонина (регулярно высвобождаемого), как было показано в нескольких исследованиях, влияют на настроение и сонливость. Следовательно, как время, так и схема введения мелатонина важны при воздействии на физиологические параметры. Одна и та же доза, введенная в различное время или по различным схемам, может оказывать различные воздействия.

Хотя выше описаны, в частности, конкретные выполнения изобретения, предполагается, что настоящее изобретение не ограничивается ими, поскольку, как будет ясно специалистам, может быть сделано множество вариантов и модификаций. Такие варианты и модификации, не описываемые здесь подробно, рассматриваются как очевидные эквиваленты настоящего изобретения. Например, структурные аналоги мелатонина, которые в значительной степени имитируют функцию мелатонина в человеческом организме, рассматриваются в качестве очевидных химических эквивалентов мелатонина. Концепция, сущность и объем настоящего изобретения станут лучше понятны в свете нижеизложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий в дополнение по меньшей мере к одному носителю, растворителю или адъюванту мелатонин в количестве, эффективном для облегчения или предотвращения симптомов гипертонии, развивающейся у пациента с невосприимчивостью к

гипотензивному воздействию гипотензивного соединения, вводимого в отсутствие мелатонина; и по меньшей мере одно гипотензивное соединение в количестве, эффективном для оказания гипотензивного воздействия в присутствии мелатонина на пациента, требующего такого лечения.

2. Фармацевтический состав по п.1, дополнительно отличающийся по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) он адаптирован для перорального, ректального, парентерального или чрескожного введения;

(ii) он находится в форме единичной дозировки, причём каждая единичная дозировка содержит количество мелатонина, находящееся в диапазоне от 2,5 до 20 мг;

(iii) он находится в форме состава с управляемым высвобождением, в котором мелатонин предпочтительно высвобождается с заранее определённой управляемой скоростью;

(iv) он содержит также по меньшей мере один модификатор мелатонинового рецептора и/или модификатор мелатонинового профиля;

(v) упомянутое гипотензивное соединение выбирается из Дилтиазема, Каптоприла, Атенолола, Беназеприла, Эналаприла, Валсартана, Метопролола, Терazosина, Празосина, Миноксидила, Клонидина, Рамиприла и их фармацевтически приемлемых солей;

(vi) упомянутый носитель, растворитель или адъювант содержит по меньшей мере одну акриловую смолу.

3. Применение мелатонина при производстве медикамента для предотвращения или лечения симптомов гипертонии у пациента с сопротивляемостью к гипотензивному воздействию гипотензивного соединения, вводимого в отсутствие мелатонина.

4. Применение по п.3, в котором упомянутый медикамент принимает форму фармацевтического состава, содержащего по меньшей мере один из следующих дополнительных компонентов (а) и (б): (а) по меньшей мере один носитель, растворитель или адъювант; (б) по меньшей мере одно гипотензивное соединение в количестве, эффективном для оказания понижающего кровяное давление воздействия на пациента, требующего такого лечения.

5. Применение по п.4, в котором упомянутый фармацевтический состав дополнительно отличается по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) он адаптирован для перорального, ректального, парентерального или чрескожного введения;

(ii) он находится в форме единичной дозировки, причём каждая единичная дозировка содержит количество мелатонина, находящееся в диапазоне от 2,5 до 20 мг;

(iii) он находится в форме состава с управляемым высвобождением, в котором мелатонин

предпочтительно высвобождается с заранее определённой управляемой скоростью;

(iv) он содержит также по меньшей мере один модификатор мелатонинового рецептора и/или модификатор мелатонинового профиля;

(v) упомянутое гипотензивное соединение, если оно присутствует, выбирается из Дилтиазема, Каптоприла, Атенолола, Бенazeприла, Эналаприла, Валсартана, Метопролола, Терazosина, Празосина, Миноксидила, Клонидина, Рамиприла и их фармацевтически приемлемых солей;

(vi) упомянутый носитель, растворитель или адъювант содержит по меньшей мере одну акриловую смолу.

6. Применение по п.3, в котором упомянутый медикамент принимает форму фармацевтического состава с управляемым высвобождением.

7. Применение по п.6, в котором упомянутый фармацевтический состав находится в виде частиц, содержащий покрытые частицы, а желательные свойства управляемого высвобождения достигаются за счёт по меньшей мере одной из следующих характеристик, а именно:

(a) за счёт варьирования размера частицы мелатонина;

(б) за счёт использования по меньшей мере двух различных покрывающих материалов, которые растворяются с разными скоростями в организме человека; и

(в) за счёт варьирования толщины покрывающего материала(материалов), причём частицы мелатонина покрываются различными по толщине слоями покрывающего материала(материалов), растворяющимися с различными скоростями в организме человека.

8. Применение по п.6, в котором упомянутый фармацевтический состав дополнительно отличается по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) он адаптирован для перорального, ректального, парентерального или чрескожного введения;

(ii) он находится в форме единичной дозировки, причём каждая единичная дозировка содержит количество мелатонина, находящееся в диапазоне от 2,5 до 20 мг;

(iii) он находится в форме состава с управляемым высвобождением, в котором мелатонин предпочтительно высвобождается с заранее определённой управляемой скоростью;

(iv) он содержит также по меньшей мере один модификатор мелатонинового рецептора и/или модификатор мелатонинового профиля;

(v) упомянутое гипотензивное соединение, если оно присутствует, выбирается из Дилтиазема, Каптоприла, Атенолола, Бенazeприла, Эналаприла, Валсартана, Метопролола, Терazosина, Празосина, Миноксидила, Клонидина, Рамиприла и их фармацевтически приемлемых солей;

(vi) упомянутый носитель, растворитель или адъювант содержит по меньшей мере одну акриловую смолу.

9. Применение мелатонина при производстве медикамента для оказания на пациента по меньшей мере одного воздействия, выбираемого из улучшения настроения и дневной бессонницы, смещения на более позднее время пикового уровня кортизола у пациента и потенциальной профилактической защиты от разрушительного воздействия ишемии на сердце, при этом медикамент является фармацевтическим составом, адаптированным для перорального, парентерального или ректального введения, содержащим мелатонин в количестве, эффективном для оказания по меньшей мере одного из вышеперечисленных воздействий.

10. Применение по п.9, в котором упомянутый фармацевтический состав дополнительно отличается по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) он является составом с управляемым высвобождением, адаптированным для высвобождения мелатонина через определённый промежуток времени после введения пациенту-человеку;

(ii) он является составом с управляемым высвобождением, адаптированным для высвобождения мелатонина в соответствии с профилем, стимулирующим ночной профиль в плазме человека с нормальным эндогенным ночным мелатониновым профилем;

(iii) он адаптирован для режима введения, выбираемого из перорального, ректального, парентерального или чрескожного введения;

(iv) он находится в виде единичной дозировки, содержащей количество мелатонина в диапазоне от 1 до 80 мг на единичную дозировку.

11. Применение по п.10, в котором состав является составом с управляемым высвобождением в виде частиц, содержащим покрытые частицы, а желательные свойства управляемого высвобождения достигаются за счёт по меньшей мере одной из следующих характеристик, а именно:

(a) за счёт варьирования размера частицы мелатонина;

(б) за счёт использования по меньшей мере двух различных покрывающих материалов, которые растворяются с разными скоростями в организме человека; и

(в) за счёт варьирования толщины покрывающего материала(материалов), причём частицы мелатонина покрываются различными по толщине слоями покрывающего материала(материалов), растворяющимися с различными скоростями в организме человека.

12. Применение по п.11, в котором состав содержит частицы мелатонина, покрытые по меньшей мере одним полимерным покрывающим материалом.

13. Применение по п.9, в котором состав содержит по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбираемый из модификаторов мелатонинового рецептора и модификаторов мелатонинового профиля.

14. Применение по п.13, в котором состав содержит по меньшей мере один дополнительный медикамент, выбираемый из бензодиазепиновых модификаторов мелатонинового рецептора, бензодиазепиновых модификаторов мелатонинового профиля, бета-блокаторов, блокаторов кальциевого канала и веществ, связанных с обратным захватом серотонина.

15. Применение мелатонина по п.13, в котором упомянутый пациент является пациентом с ненормальным падением ночного кровяного давления и/или проявляет утренний подъем кровяного давления, несмотря на использование гипотензивных лекарств.

16. Применение по п.15, в котором медикамент является фармацевтическим составом с управляемым выделением, адаптированным для перорального, парентерального или ректального введения, содержащим мелатонин в количестве, эффективном для предотвращения или лечения симптомов гипертензии у упомянутого пациента.

