



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101754753 A

(43) 申请公布日 2010.06.23

(21) 申请号 200880100059.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.05.23

A61K 9/22 (2006.01)

(30) 优先权数据

A01N 43/38 (2006.01)

60/940,009 2007.05.24 US

A61K 31/40 (2006.01)

60/940,240 2007.05.25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/064734 2008.05.23

(87) PCT申请的公布数据

W02008/148015 EN 2008.12.04

(71) 申请人 纽约市哥伦比亚大学托管会

地址 美国纽约市

(72) 发明人 特曼·迈克尔 哈卡拉·查尔斯

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
11130

代理人 王为

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 3 页

(54) 发明名称

褪黑素的持久释放配方

(57) 摘要

本发明涉及低剂量褪黑素配方及其使用,从而提供褪黑素持久释放方法(“SR”),以迅速提高血浆中的褪黑素水平,并保持较高的水平(即模仿年轻人的内源性水平)约5至6小时,然后下降,以达到在清晨前的低水平(快速冲洗),从而避免“宿醉作用”。此发明的SR制剂可被用于治疗睡眠有关的各种疾病,包括但不限于延迟性失眠和维持失眠形式。

1. 一种在固体药片中含有约 0.05 至 1.5 毫克褪黑素的褪黑素持久释放配方,其中药片含有占药片总重量 40 至 60%的结合物。

2. 权利要求 1 的褪黑素持久释放配方,进一步含有占总重量 30 至 50%的二氧化硅。

3. 权利要求 1 或 2 的褪黑素持久释放配方,进一步含有占总重量 2 至 12%的油。

4. 权利要求 1 或 2 的褪黑素持久释放配方,进一步含有占总重量 2 至 12%的蜡。

5. 权利要求 3 的褪黑素持久释放配方,进一步含有占总重量 2 至 12%的蜡。

6. 权利要求 1 或 2 的褪黑素持久释放配方,其中在被造成药片前,褪黑素以被微粒化的形式存在。

7. 权利要求 3 的褪黑素持久释放配方,其中在被造成药片前,褪黑素以被微粒化的形式存在。

8. 权利要求 4 的褪黑素持久释放配方,其中在被造成药片前,褪黑素以被微粒化的形式存在。

9. 权利要求 5 的褪黑素持久释放配方,其中在被造成药片前,褪黑素以被微粒化的形式存在。

10. 一种含有服用在固体药片中含有约 0.05 至 1.5 毫克褪黑素的褪黑素持久释放配方的对有需要接受此种治疗的受体进行治疗睡眠失调的方法,其中药片含有占药片总重量 40 至 60%的结合物。

11. 权利要求 10 的方法,其中药片在受体的惯常睡眠时间前 2 至 3 小时被摄入。

12. 权利要求 10 的方法,其中药片在受体的惯常睡眠时间前 5 至 6 小时被摄入。

13. 一种含有在中午时段尿液尿液 aMT6S 水平的调节褪黑素剂量的方法,其中,如果该水平在减去在同一时间独立测量内源性水平后仍然较高,褪黑素的剂量至少下降约 25%。

褪黑素的持久释放配方

[0001] 授予信息

[0002] 不适用

[0003] 优先权

[0004] 此申请以 2007 年 5 月 24 日递交的申请号为 60/940,009 的美国临时申请和 2007 年 5 月 25 日提交的申请号位 60/940,240 的美国临时申请位优先权,两者的内容皆作为参考被纳入此申请中。

[0005] 1. 引言

[0006] 本发明提供了治疗睡眠障碍的褪黑素的持久释放配方及其使用。

[0007] 2. 发明背景

[0008] 2.1 褪黑素

[0009] 松果体的丙酮提取物在蝌蚪热烫皮肤上的作用在 1917 年被首次展示。1958 年, Lerner 和他的同事汇报了从牛肉松果体中以 N-乙酰-5-甲氧或“褪黑素”的方式提取出活性主体 (Lerner et al., 1958)。Wurtman, Axelrod 和他们的同事发现,褪黑素是在哺乳动物松果腺中通过形成血清素,从色氨酸合成而来的,并紧接着由 N-乙酰转移酶催化的氨乙酰化作用和由羟基吲哚氧甲基转移酶催化的甲基化作用。

[0010] 其后人们很快发现,哺乳动物的褪黑素水平在夜间高但白天低,因而证明褪黑素和睡眠周期有联系。这个水平主要是受日间松果体褪黑素制造的视交叉核介导的抑制作用和夜间褪黑素制造的促进作用所管理 (Kalsbeek et al., 2000)。褪黑素通过羟基化作用被 P450 氧化酶系统灭活成 6-羟基褪黑素羟基,约 85% 以硫酸盐结合物 6-sulfatoxymelatonin 的方式被尿液和粪便排出体外 (Arendt, 1995)。褪黑素的半衰期再药丸配方中是短暂的,只能提供 1 至 2 小时的生理水平 (Waldhauser et al., 1984; Aldhous et al., 1985)。水平具有剂量依赖性并且一般远高于生理水平。即使半衰期短,高剂量仍可保持高于生理的剂量超过两个小时。

[0011] 2.2 失眠症

[0012] 虽然美国的长期失眠患病率的估计往往是完全基于主观的统计 - 全国卫生研究所在睡眠及清醒神经生物学方面保守估计 10% 的成年人患有失眠。全国睡眠基金会的“Sleep in America Poll”的报告发现相当高频率的成年人指出以周至少有几晚失眠 (58%), 其中 10% 有使用处方的药物, 14% 使用其它对抗失眠的睡眠辅助方法。

[0013] 使用处方药改善症状会导致对药物的依赖性,甚至死亡 (Kripke, 1998)。褪黑素的使用可作为替代物,其在美国食物及药物管理局的分类为饮食补充剂,从而虽然在美国国外仍然有所限制,但在美国国内消费者能获得简单、廉价且普遍的褪黑素。立即和持久释放的配方 (分别缩写为“IR”和“SR”) 都在商业上可得到,尽管仍然缺乏质量控制,但 3 毫克是较典型的剂量,并且普遍存在剂量变化和污染物 (Naylor, 1999), 基本药物代谢动力学特性也没有备一致地建立。

[0014] 褪黑素的标准配方,以 3 毫克剂量的方式销售,其特点是由于较短的褪黑素分子半衰期从而导致快速的系统性的释放和新陈代谢。因此,这个配方可在摄入后提供高于生

理水平的褪黑素 1 至 2 小时,然后逐步回复到正常水平。这样的立即释放配方因此无法模仿的时间过程和内源性褪黑素的幅度,因其分泌是与生物夜间的时间同步。现有商业上可得到的持久释出配方的有限数据表明,外源性褪黑素可以在睡醒后保留长达 8 个小时之久,因此会引起在日间催眠作用的问题(或“宿醉作用”)。再者,在生物可利用度可被延长至早上时,褪黑素可能导致在生物钟的阶段性的延误,最终可能导致或加剧在睡眠时间的失眠。

[0015] 在过去十年里以后几项使用外源性褪黑素治疗成年人失眠的研究。剂量有不同的等级(0.2 至 100 毫克;see MacFarlane et al.,1991;Hughes et al.,1998;Montiet al.,1999;and Zhdanova et al.,2001)。虽然缺乏的副作用(Seabra et al.,2000)是令人欣慰的,但药物代谢动力学特征的报告仍然不一致。已经有许多有关褪黑素和其使用专利和专利申请,其中包括美国专利 6,703,412,美国专利 6,214,377,美国专利 5,498,423,美国专利 5,499,683,美国专利 5,430,029,美国专利 5,242,941 和美国专利申请公开 US2004/0248966A1。

[0016] 3. 发明概要

[0017] 本发明涉及到低剂量褪黑素配方及其使用,从而提供褪黑素持久释放方法(“SR”),以迅速提高血浆中的褪黑素水平,并保持较高的水平(即模仿年轻人的内源性水平)约 5 至 6 小时,然后下降,以达到在清晨前的低水平(快速冲洗),从而避免“宿醉作用”。此发明的 SR 制剂可被用于治疗睡眠有关的各种疾病,包括但不局限于延迟性失眠和维持失眠形式。褪黑素水平上升以帮助入睡的时机,维持高水平以促进不间断的睡眠,早上洗净以避免早上嗜睡,因而促进了“良好的休息”的感觉,都为本发明的方法和配方的优点。

[0018] 4. 图表的简要说明

[0019] 图 1A-B. A. 血浆褪黑素以时间为函数的变化。B. 和内在的比较,褪黑素以的时间函数的摄入的水平。

[0020] 图 2A-B. A. 在个体中褪黑素的“快速洗净”。B. 在个体中褪黑素的“慢洗净”。

[0021] 图 3A-B. A. 在晚上 9 时使用 0.2 毫克,2.0 毫克或无效对照剂后得个体尿液中 6-sulfatoxymelatonin 的平均水平。B. 调整后的从内源性成分(与 0.2 或 2.0 毫克剂量连接)中减去内源性成分(无效对照剂水平)的 6-sulfatoxymelatonin 水平。

[0022] 5. 发明详述

[0023] 为了清楚起见,且不通过限制方式,发明的详细描述分为以下部分:

[0024] (i) 配方;及

[0025] (ii) 治疗方法。

[0026] 5.1 配方

[0027] 褪黑素可以从商业来源购买,可被合成(见例如,美国重新发出的专利 RE35631),或可从天然资源中提纯。尤其是发明的非限制体现,褪黑素是被微粉化的,例如,80%或 90%的粒子的直径少于 20 微米,甚至最好小于 10 微米。

[0028] 本发明在配方中使用的褪黑素分量可能在约 0.05 至 2 毫克(“约”意思为可与所提及数值有最多 20%的差异)、或约 0.05 至 1.5 毫克之间、或约 0.05 至 1 毫克之间,推荐在约 0.05 至 0.5 毫克之间、或约 0.05 至 0.25 毫克之间、或约 0.05 至 0.15 毫克之间、或约 0.1 毫克、或约 0.15 毫克、或约 0.2 毫克。此发明的 SR 配方为压缩药片,推荐由一个或多个复合结合物所组成。尤其是非限制的体现,复合结合物的分量可为药片的总重量的约

20%至80%之间,或约30%至70%之间。尤其是非限制的体现,复合结合物的分量可为药片的总重量的约40%至60%之间。值得注意的是,中年健康的个体在进服2毫克剂量后,在第二天的早上前剂量并没有被“洗净”,但某些个体会由于身体质量指数、排泄首过反应、肝脏新陈代谢速率、其他药物的治疗、服用的药片的时间,或年龄(儿童相对于成年人有较高的内源性水平,可能需要更高的剂量)的差异而要求这样的剂量。在本发明的非限制体现中,结合物可为是如甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素的乙醚纤维素(如Methocel K100M USP(Dow Chemical Co., Midland, MI))、羟丙基纤维素、微晶纤维素(如,硅化微晶纤维素,如被硅化微晶纤维素和胶体二氧化硅 ProSolv(by Penwest Pharmaceuticals, Patterson, NY)、聚乙烯吡咯烷酮(聚乙烯吡啶酮)、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、聚乙烯吡啶酮乳糖混合物、甘露醇、山梨醇、蔗糖、其他可压缩糖或其他在该技术领域的结合物,其中最好为能配方成持久释放的结合物。在本发明的推荐的非限制体现中,根据本发明所制造的SR药片含有如甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素或微晶纤维素或乙醚纤维素和微晶纤维素的混合物。

[0029] 本发明的SR配方可有选择地含有进一步的成分,例如一种或多种的油,一种或多种蜡,和/或二氧化硅。

[0030] 尤其是非限制的体现,根据本发明制造的SR药片含有:由以上定立的褪黑素剂量(占药片总重量少于10%,最好少于5%);含有大概在药片总重量40%至60%之间的结合物组成,以及最好大概药片总重量50%的甲基纤维素和微晶纤维素(甲基纤维素最好占药片总重量的约10%至20%之间)的混合物。相关的体现为,SR药片进一步含有约占重量30%至50%之间的二氧化硅,约占重量2%至12%之间的油,和/或约占重量2%至12%的蜡。进一步可选择地,药片可用此技术领域已知的材料裹上涂层,如有助于吞服的涂层材料。在非限制的体现中,本发明的SR配方的总重量约为50至500毫克之间,最好为100至350毫克之间。

[0031] 在一个特定的非限制体现中,本发明提供的SR药片含有以上定立的褪黑素质量,10.0毫克红花油、USP(Spectrum Chemical, Gardenia, CA),10.0毫克巴西棕榈蜡(Strahl & Pitsch, W. Babylon, NY),100毫克Micosolle(Biomicotec, Torrance, CA),37.8毫克Methocel K100M, USP(Dow Chemical Co., Midland, MI),以及88.2毫克ProSolv(Penwest Pharmaceuticals, Patterson, NY),压缩成重约250毫克的片。

[0032] 5.2 治疗方法

[0033] 根据本发明可治疗的情形包括但不限于,失眠(包括延迟睡眠性失眠发病和维持睡眠性失眠、以及由DSM-IV定义初级失眠:“一种维持至少一个月的明显的进入睡眠或维持睡眠的障碍,或无回复性睡眠”)、受扰(光)睡眠、早起、唤醒障碍、昼夜节律紊乱、抑郁性睡眠失调、高血压、轮班工作/与日间睡眠有关的失调;时差、与睡眠失调有关的老年痴呆症、与睡眠失调有关的帕金森症、与睡眠失调有关的精神分裂症、与脑发展失调有关的睡眠干扰、与焦虑有关的睡眠失调、与新陈代谢失调有关的睡眠失调、由药物引起的睡眠失调、与成人多动症和自闭症有关的睡眠失调、以及由松果腺的无序或消融引起的内源褪黑素缺少或缺乏。此外,本发明的方法可被用于和晨光疗法结合治疗上述任何疾病。

[0034] 治疗意思指减轻以上列出的任何疾病的症状和迹象,包括主观的改善和提高生活质量。例如,并非以此限制,减轻与睡眠失调相关的症状和迹象可使用Pittsburgh Sleep Quality Index(Buysse et al., 1989)或St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire(Leigh

et al., 1988)。在一个特定的非限制体现中, 治疗可能包括在每晚平均睡眠时间的增加, 例如至少增加 1 小时、至少增加 2 小时、至少增加 3 小时、至少增加 4 小时、或至少增加 5 小时。另外或亦可能为, 治疗可能包括延迟睡眠发作的减少至少 30 分钟、或至少 1 小时、或至少 2 小时和 / 或造成延迟睡眠发作少于 30 分钟、少于 1 小时或少于 2 小时。

[0035] 因此, 本发明提供了治疗上面列出的疾病如与睡眠有关的失调的方法, 包括需要接受次治疗的个体对以上定立褪黑素 SR 配方药片的服用。该方法在施行上可为根据需要原则或一个疗程中的一天可以一次或多次施行的一部分。此疗程, 在不限本发明体现的前提下, 可亦维持至 5 天、1 周、1 个月、2 个月、6 个月、1 年或至少 5 天、至少 1 周、至少 2 周至少 1 个月、至少 6 个月。可在不限本发明的体现, 持续了 5 天, 最长不超过一周, 最多一个月, 到 2 个月, 最多 6 个月, 最多一年, 或至少 5 天, 至少一个星期, 至少有两个星期, 至少一个月, 至少 6 个月。在一个长达 1 周甚至更长的疗程中, 每周少了 1 或者 2 个剂量也是可以理解的。

[0036] 在本发明一个特定的非限制体现中, 对于那些希望治疗受扰 (光) 睡眠但又不想在睡眠时间上作调整的病人, 一份根据本发明的褪黑素的 SR 剂量可在睡前 (或惯常睡眠时间前) 2 至 3 小时给予。个体惯常的睡眠时间指平均每一天上床睡觉的时间 (± 45 分钟), 例如, 并非以此限制, 基于一周内所有日子或者仅基于工作日内。

[0037] 在本发明另一个特定的非限制体现中, 对于那些希望患有延迟入睡或延迟唤醒的病人, 可在惯常睡眠时间 5 至 6 小时前服用一份根据本发明的褪黑素的 SR 剂量, 简的褪黑激素剂量根据发明可能会习惯性的管理就寝前 5-6 小时左右, 从而逐步推进昼夜睡眠和觉醒时钟信号。尽量, 但并非以此限制, 避免在服用褪黑素进入预先睡眠时受明亮光线照射, 例如约 2 至 6 小时。这可以通过, 例如, 但并非以此限制, 佩戴过滤的太阳眼镜 (如用“蓝光阻隔”包裹) 达到该目的。

[0038] 然而, 在本发明另一个特定的非限制体现中, 未了延迟睡眠, 在当天较早前睡过觉的受体, 可在惯常睡眠时间时服用褪黑素。

[0039] 在本发明另一个特定的非限制体现中, 可在预计睡醒前 10 至 14 小时或 10 至 12 小时服用 SR 剂量。

[0040] 本发明的 SR 配方为口服。

[0041] 如图 1AB 所示的平均曲线, 尤其在某些个体中并非永远合褪黑素的清除率一致。例如, 图 2A-B 显示两个个体分别带有相对较快和相对较慢的清除率。

[0042] “慢洗净”在此处指在服用药片后残留的 12 至 15 毫克外源性褪黑素。残留水平的确定需要参考内源性褪黑素的水平, 通过测量再没有服用药片时, 在相应的 12 至 15 小时的时间点测量。例如, 洗净相对较慢的病人, 再用 0.1 毫克褪黑素治疗时会比使用例如 0.2 毫克更好。因此, 需要提供能服用低剂量的剂量配方, 如带有一个或两个刻度的刻痕药片。在一个特定的非限制体现中, 一个 0.2 毫克药片刻被刻成服用 0.1 毫克的药片 (通过只吃一半药片)。临床上, 这可根据第二天早上对醒来的观察或在中午对尿中代谢物 6-sulfatoxymelatonin (aMT6S) 的高水平测量来决定剂量的调整 (见第 8 部分)。具有“慢洗净”的病人在服用 0.2 毫克药片后会在正午时段出现 aMT6S 残留, 此将会被作为降低剂量的指引。aMT6S 的“残留分量”需要被考虑, 例如, 以上得 aMT6S 水平为大概 10 微克。因此, 本发明提供了一种包括在正午时段 (最好在上午 10 时 30 分至中午 1 时 30 分之间, 或

上午 11 时至中午 1 时之间) 测量尿液 aMT6S 水平调整褪黑素剂量的方法, 其中, 剂量褪黑激素水平尿 aMT6S 中午左右 (最好是上午 10 时 30 分之间和下午 1:30, 或上午十一时至下午 1), 其中, 如果在修正在同一时段单独测量的内源性水平后该水平仍然在大概 10 微克以上, 褪黑素的剂量至少减少约 25% 或至少减少约 50%。

[0043] 6. 例子: 溶解速率

[0044] 3 毫克 SR 药片按照以下方式制成: 褪黑素是来自 Neurim Pharmaceutical S. A., Switzerland 的赠品。为准备本发明的 SR 配方, 褪黑素被微粒化从而领导 90% 的被微粒化的药物的直径小于 10 微米。3.0 毫克被微粒化的褪黑素和 10.0 毫克的红花油, USP (Spectrum Chemical, Gardenia, CA)、10.0 毫克巴西棕榈蜡 (Strahl & Pitsch, W. Babylon, NY)、100 毫克 Micosolle (Biomicotec, Torrance, CA)、37.8 毫克 MethocelK100M, USP (Dow Chemical Co., Midland, MI)、以及 88.2 毫克 ProSolv (Penwest Pharmaceuticals, Patterson, NY) 混合。这种混合物再被压缩成一个 0.225" x 0.535" 的重 249 毫克的椭圆形药片。

[0045] SR 药片的溶解能通过使用 3 型溶解仪研究 --- VanKel BioDis II 的自定设计为 12 行。每行 4 粒药片被用作研究。用作 1 小时研究的培养基为 0.1 盐酸 (pH 1.2); 用作 2 小时研究的为 0.05M 醋酸缓冲剂 (pH 4.5), 以及用作 3 至 10 小时的研究为 0.05M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)。溶解的温度为 37°C (± 0.5 度)。速度为 7 dip/分钟。采样时间分别为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 小时。在 278nm 进行吸光度测定。结果展示在本节后的表 1 中。

[0046] 值得注意的是, 在溶解过程中, 该 4 粒一药片在各自的溶解器皿中仍然保持分离。因此, 不会有明显的明显结块或黏附, 从而不会影响在每片药片的制造。

[0047] 表 1 中的第 7 列显示出, 3 毫克 SR 药片的褪黑素释出率在第 1 个小时内被观察到为大概 30%, 再其后的 3 小时内每小时为大概 10%, 然后在下一个 6 小时内出现下降的释出率。表 1 中的第 10 列显示出一半的褪黑素在第 2 至 3 小时之间被释出, 其余的在其后的 7 至 8 小时内释出。释放速度的变化暂时似乎相当低。值得注意的是, 由于每个样本由多块药片组成, 这并不是对变化率的精确的测定。

[0048] 由于很大比例的褪黑素在第一个小时内被释出, 特此进行了一个更详尽的针对第一小时内的释出的检查, 分别在 5、15、30 和 45 分钟, 用 13.0 毫克的 SR 药片放在 200 毫升的 0.1N 盐酸中, 其余条件和上述一致。结果展示在本节后的表 2 中。观察得到褪黑素载第一个小时内的释出很缓慢, 在前 15 分钟只有 6% 释出, 在下一个 15 分钟有额外的 4%, 在第三个 15 分钟内有额外的 3% 并在最后的一个 15 分钟内有额外的 17% 释出 (基于表 1)。因此, SR 药片释出的褪黑素和小量的时间滞后有关联。

[0049] 表 1

[0050]

时间	培养基	样本	吸光度	溶解 mg	溶解 %	平均溶解 %	RSD %	Cum %	平均 Cum %	标准差
1 小时	0.1NHCl	1	0.4612	3.75	31			31		

时间	培养基	样本	吸光度	溶解 mg	溶解 %	平均溶解 %	RSD %	Cum %	平均 Cum %	标准差
		2	0.4174	3.4	28	30	5.78	28	30	2
		3	0.4631	3.77	31			31		
2 小时	pH4.5	1	0.2441	1.99	17			48		
		2	0.2083	1.70	14	15	8.15	42	46	3
		3	0.2199	1.79	15			46		
3 小时	pH6.8	1	0.1953	1.59	13			61		
		2	0.168	1.37	11	11	45.41	54	57	4
		3	0.1433	1.17	10			56		
4 小时	pH6.8	1	0.1627	1.32	11			72		
		2	0.1385	1.13	9	10	12.12	63	67	5
		3	0.129	1.05	9			65		
5 小时	pH6.8	1	0.1423	1.16	10			82		
		2	0.1237	1.01	8	9	11.47	72	75	6
		3	0.1137	0.93	8			73		
6 小时	pH6.8	1	0.1158	0.94	8			90		
		2	0.1026	0.83	7	7	11.08	79	82	6
		3	0.0929	0.76	6			79		
7 小时	pH6.8	1	0.0870	0.71	6			96		
		2	0.0822	0.67	6	6	5.04	84	88	7

时间	培养基	样本	吸光度	溶解 mg	溶解 %	平均溶解 %	RSD %	Cum %	平均 Cum %	标准差
		3*	0.0787	0.64	5			84		
8 小时	pH6.8	1*	0.0716	0.58	5			100		
		2*	0.0577	0.47	4	4	12.93	88	92	7
		3*	0.0576	0.47	4			88		
9 小时	pH6.8	1*	0.0534	0.43	4			104		
		2*	0.0452	0.37	3	3	9.12	91	95	7
		3*	0.0465	0.38	3			91		
10 小时	pH6.8	1*	0.0418	0.34	3			107		
		2*	0.0363	0.30	2	3	10.61	94	98	8
		3*	0.0341	0.28	2			94		

[0051] * 并非在线形范围内

[0052] 表 2

[0053]

时间	样本	吸光度	溶解 mg	Cum % 溶解	平均 Cum % 溶解	标准差	% RSD
5	1*	0.0170	0.14	2			
	2*	0.0188	0.15	3	2	0	6.1
	3*	0.0169	0.14	2			
15	1*	0.0435	0.34	6			
	2*	0.0532	0.42	7	6	1	9.93
	3*	0.0485	0.38	6			

时间	样本	吸光度	溶解 mg	Cum%溶解	平均 Cum%溶解	标准差	% RSD
30	1*	0.0721	0.55	9			
	2	0.0880	0.67	11	10	1	9.91
	3	0.0823	0.63	10			
45	1	0.0962	0.72	12			
	2	0.1145	0.86	14	13	1	9.02
	3	0.1107	0.83	14			

[0054] 7. 例子 :体内试验

[0055] 6 位和 4 名年龄为 49.5 ± 3.2 (平均值 \pm 标准差) 的健康和正常睡眠的女性和男性参与了一下研究。

[0056] 0.2 毫克的 SR 和 2.0 毫克的褪黑素由以下方法制备:褪黑素是来自 NeurimPharmaceutical S.A., Switzerland 的赠品。为准备本发明的 SR 配方,褪黑素被微粒化从而领导 90% 的被微粒化的药物的直径小于 10 微米。2.0 毫克或 0.2 毫克的被微粒化褪黑素和 10.0 毫克的红花油, USP (Spectrum Chemical, Gardenia, CA)、10.0 毫克巴西棕榈蜡 (Strahl & Pitsch, W. Babylon, NY)、100 毫克 Micosolle (Biomicotec, Torrance, CA)、37.8 毫克 Methocel K100M, USP (Dow Chemical Co., Midland, MI)、以及 88.2 毫克 ProSolv (Penwest Pharmaceuticals, Patterson, NY) 混合。这种混合物再被压缩成一个 0.225" x 0.535" 的重 250 毫克 (± 5 毫克) 的椭圆形药片。

[0057] 受试者以随机的方式服用单粒无效对照剂、0.2 毫克 SR 褪黑素以及 2.0 毫克 SR 褪黑素。并且每个 1 至 2 周在医院进行通宵的测试,在晚上 7 时至第 2 天中午的 12 时抽取一些血浆的进行取样。样本用来检测褪黑素的浓度。图 1A 展示出内源松果体释放的褪黑素 (在无效对照剂的夜晚取得) 的数据,并能和从难外源成分中减去内源成分的剂量图作比较。

[0058] 体外溶解的研究表明,实验方法的溶解能在 6 小时达到最高 82% 的溶解并在 10 小时达到 98% 的溶解。对于在体内无效对照剂的测试,平均内源性褪黑素的曲线从晚上 7 时的 1.7pg/ml 上升至晚上 9 时的 19.3pg/ml (服入药片的时间)。最高水平达到 54pg/ml 并在晚上 10 时至第 2 天早上 6 时之间保持,随后紧接着为以指数级进行的洗净,直至中午 12 点前完成 ($t_{1/2}$ 为 71 分钟)。褪黑素的吸收和消除以一种复杂的方式进行,从晚上 9 时 30 份至晚上 11 时迅速达到最高 (0.2 毫克, 328pg/ml ; 2.0 毫克, 3467pg/mo) 浓度,然后逐渐且平衡指数式下降。在 0.2 毫克的情形下,在内源性洗净的曲线上的曲线从上午 7 点 ($t_{1/2}$ 为 73 分钟) 开始。和 2.0 毫克剂量有关的曲线保持大于 10pg/ml 直至中午 12 点。

[0059] 结果表明,对于中年的受体,内源性褪黑素的顶峰振幅 (平均 58pg/ml) 比年轻的受体低 (~ 100 -300pg/ml)。两者 SR 褪黑素剂量都顺利地产生褪黑素浓度的上升和下降。

顶峰水平 (0.2 毫克的 SR 剂量为 274pg/ml, 2.0 毫克的 SR 剂量为 3251pg/ml) 被大约一个对数单位所分隔开, 从而反映剂量。同样地, 曲线下方的面积有大概一个对数单位所分隔开 (0.2 毫克的 SR 剂量为 1603pg/ml. 30min, 2.0 毫克的 SR 剂量为 13, 831pg/ml. 30min)。

[0060] 0.2 毫克剂量的 SR 被发现在年轻成年人中能取得满意的接近褪黑素顶峰振幅, 高达 300pg/ml。褪黑素的摄取曲线与内源性曲线的形状不同, 主要在摄入后 2 小时开始逐渐下降。内源性褪黑素倾向于保持在高水平渐近几个小时, 然后才开始洗净。但是, 夜间褪黑素的生产曲线的形状在不同个体之间的差别很大, 因此不能被定有意义。

[0061] 0.2 毫克剂量 SR 的受试者展示出褪黑素水平 (更正的内源性水平) 在大约 10pg/ml 以上并维持约 11 小时, 2.0 毫克剂量 SR 的为 13 小时。在内源性和 2.0 毫克剂量 SR 的洗净的尾段出现在清晨时段。与其相反的是, 和 2.0 毫克剂量 SR 有关联的曲线在测试的尾段在再保持相对高水平, 并没有洗净。

[0062] 最后总结 :0.2 毫克的 SR 配方被证实能在摄入后以高于 10pg/ml 并维持 8.7 ± 2.1 小时的方法提供本质上的褪黑素生理剂量。在睡前 2 小时服用, 洗净能被观察到从而配合内源性褪黑素。此配方可被患有低内源性褪黑素生产的患者作为补充剂使用, 亦可以被那些希望在午后或晚上较早时段入睡的人使用用作管理昼夜周期。

[0063] 8. 例子 :不同患者的洗净

[0064] 图 2A-B 显示两个分别带有相对快 (图 2A) 和慢 (图 2B) 洗净的受体的清除率。

[0065] 图 3A-B 展示出受体在服用药片后超过 2 小时、通宵、以及早上 8 至 10 时和早上 10 时至 12 时量多的尿液 sulfatoxymelatonin (aMT6S)。平均而言, 在中午 12 时在 0.2 毫克样本中没有残留的 aMT6S, 与 2.0 毫克样本的结果相反。

[0066] 9. 参考文献

[0067] Aldhous et al., 1985, Br. J. Clin. Pharmacol. 19 :517-521.

[0068] Arendt, 1995, "Melatonin and the mammalian pineal gland." Chapman & Hall, London,

[0069] Buysse et al., 1989, Psychiatry Res. 28 :193-213.

[0070] Dawson et al., 1998, J. Biol. Rhythms 13 :532-538.

[0071] Garfinkel et al., 1995, Lancet 346 :541-544.

[0072] Haimov et al., 1995, Sleep 18 :598-603.

[0073] Haimov and Lavie, 1995, Drugs Aging 7 :75-78.

[0074] Hughes et al., 1998, Sleep 21 :52-68.

[0075] James et al., 1990, Neuropsychopharmacol. 3 :19-23.

[0076] Kalsbeek et al., 2000, Eur. J. Neurosci. 12 :3146-3154.

[0077] Kripke, 1998, Biol. Psychiatry 43 :687-693.

[0078] Leigh et al., 1988, Sleep 11(5) :448-453.

[0079] Lerner et al., 1958, J. Am. Chem. Soc. 80 :2587.

[0080] MacFarlane et al., 1991, Biol. Psychiatry 30 :371-376.

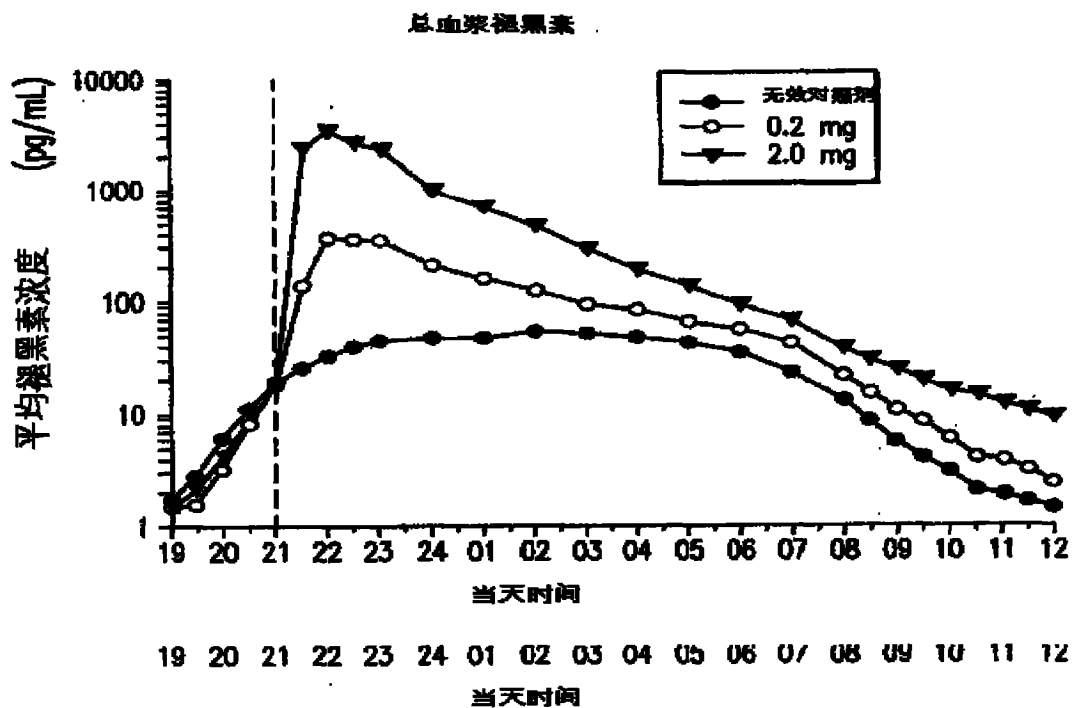
[0081] Monti et al., 1999, Arch. Gerontol. Geriatr. 28 :85-98.

[0082] Naylor et al., 1999, Adv. Exp. Med. Biol. 467 :769-777.

[0083] Seabra et al., 2000, J. Pineal Res. 29 :193-200.

-
- [0084] Waldhauser et al., 1984, Neuroendocrinol. 39 :307-313.
- [0085] Wurtman and Zhdanova, 1995, Lancet 346 :1491.
- [0086] Zhdanova et al., 1999, Soc. Neurosci. Abstr. 25, pt. 1 :26.
- [0087] Zhdanova, 2001, J. Clin. Endocrinol. Metab. 10 :4727-4730.
- [0088] 不同的文献在此处被引入,其引入的内容亦作为参考。

A



B

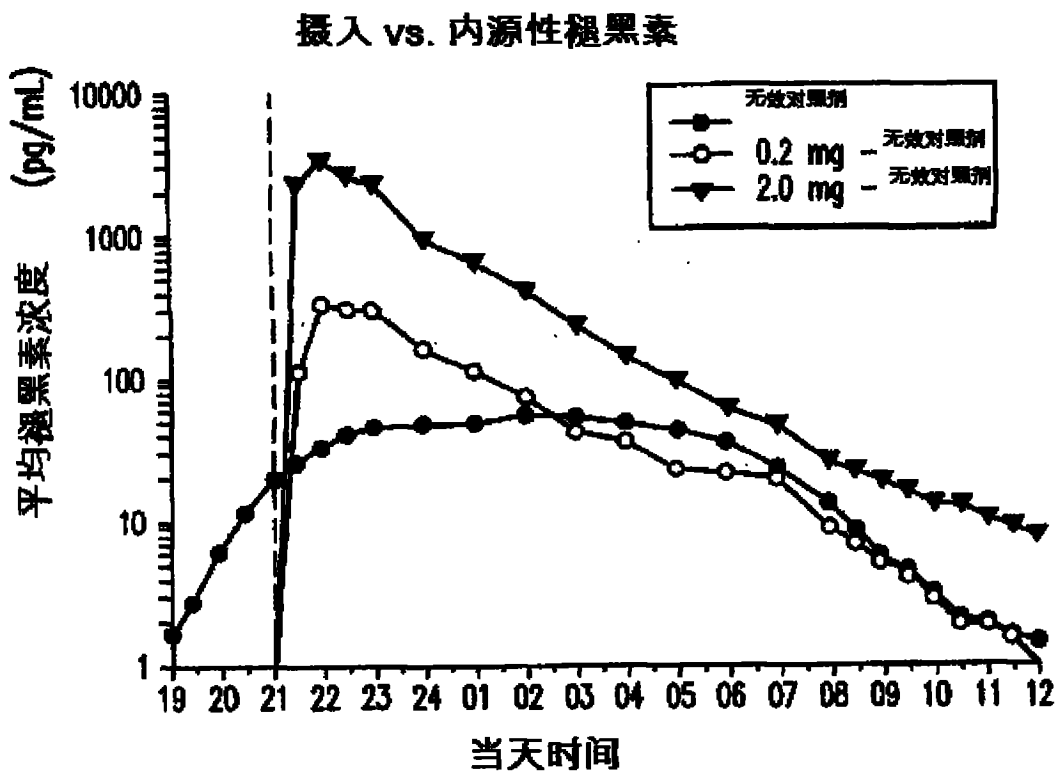
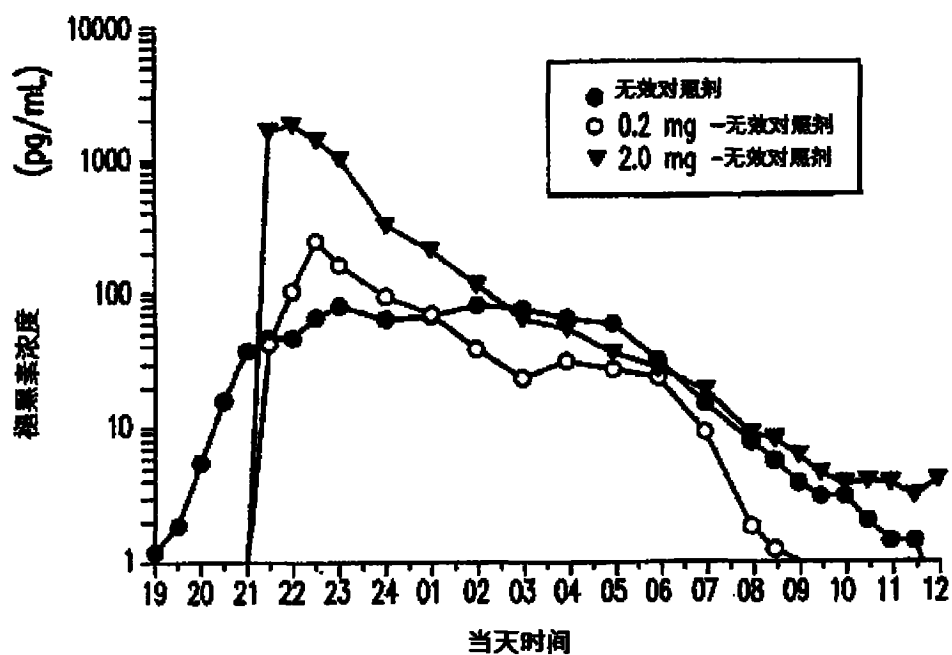


图 1A-B

A. 快洗净



B. 慢洗净

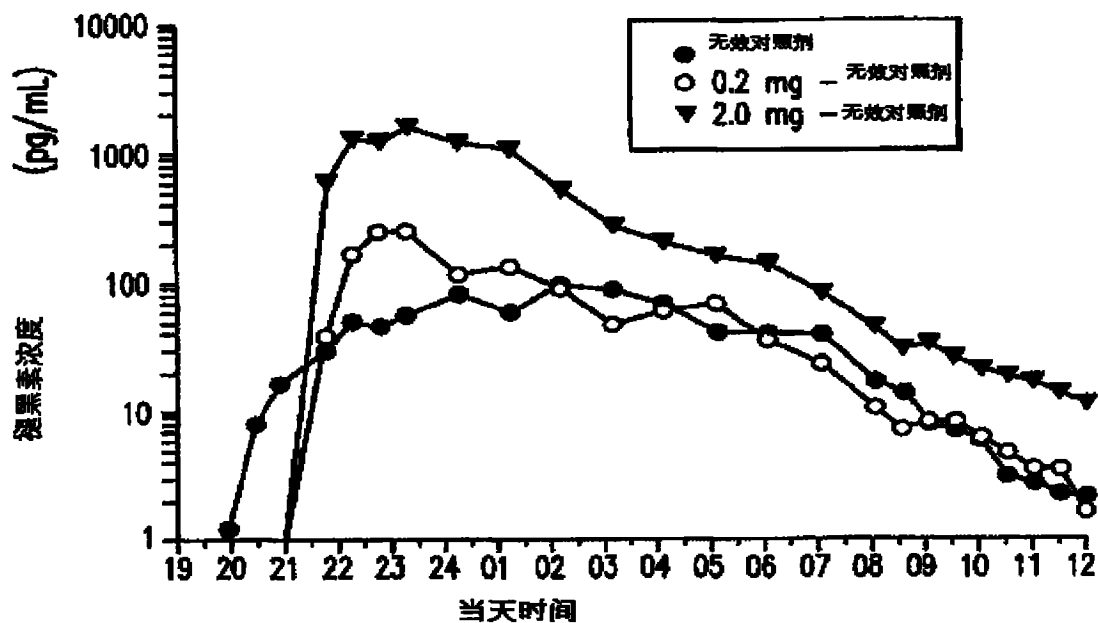
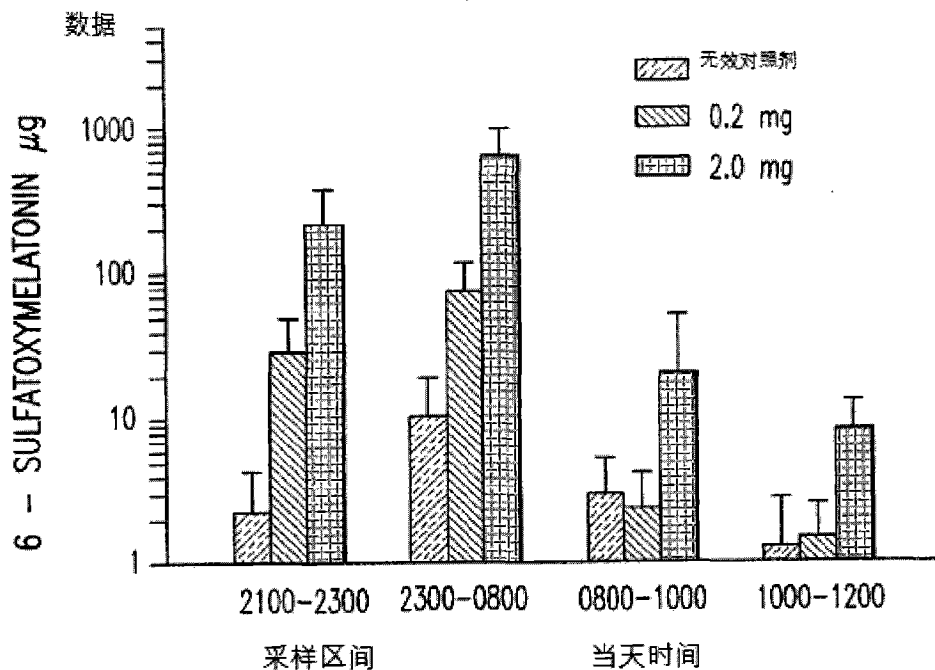


图 2A-B

A.



B.

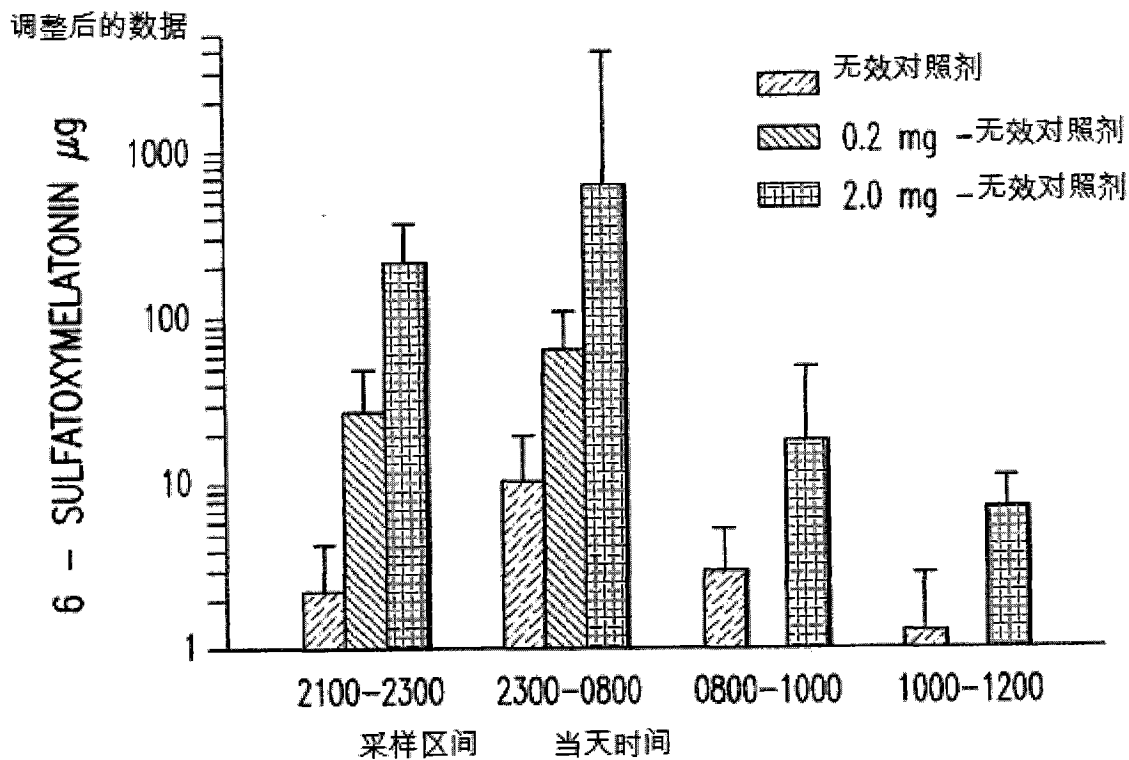


图 3A-B