



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109922795 B

(45) 授权公告日 2021. 10. 08

(21) 申请号 201680090550.4	(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
(22) 申请日 2016.11.29	代理人 曹立莉
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 109922795 A	(51) Int.Cl. A61K 9/20 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.06.21	(56) 对比文件 CN 1646098 A,2005.07.27 CN 1172431 A,1998.02.04 CN 1172431 A,1998.02.04 EP 0518468 A1,1992.12.16 CN 102325526 A,2012.01.18 Natalie Spomer ,等.Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study.《Arch Dis Child》.2012,第 97卷(第3期),
(30) 优先权数据 62/415,014 2016.10.31 US	审查员 吴扬
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2019.04.30	权利要求书2页 说明书10页 附图1页
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/IB2016/057190 2016.11.29	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02018/078429 EN 2018.05.03	
(73) 专利权人 纽里姆药物有限公司 地址 以色列特拉维夫	
(72) 发明人 M.劳顿 N.齐萨佩尔	

(54) 发明名称
褪黑素小片剂及其制备方法

(57) 摘要
本发明主要涉及用于目标人群如儿童及老年患者的患者友好的药物递送系统。具体地,本发明涉及小片剂形式的药物组合物。还更具体地,本发明涉及小片剂形式的包含治疗有效量的褪黑素的药物组合物。

1. 控释褪黑素小片剂,其包含:
治疗有效量的褪黑素;和
一种或多种药学上可接受的载体;
其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm,且
其中所述控释褪黑素小片剂包含按重量计比例为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8的褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物,
其中所述褪黑素的治疗有效量为1mg、2mg、3mg、4mg或5mg。
2. 权利要求1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为1mg。
3. 权利要求1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为2mg。
4. 权利要求1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为3mg。
5. 权利要求1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为4mg。
6. 权利要求1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为5mg。
7. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中配制所述小片剂使得在人患者口服摄入控释褪黑素小片剂后经至少4小时,其产生60至200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平。
8. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中配制所述小片剂使得在人患者口服摄入控释褪黑素小片剂后经至少4小时,其产生100至200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平。
9. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述季胺基甲基丙烯酸酯共聚物为季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型。
10. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述季胺基甲基丙烯酸酯共聚物为季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型。
11. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述控释褪黑素小片剂具有在1小时内小于50%褪黑素释放且在6小时内大于70%褪黑素释放的释放曲线。
12. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述小片剂包含快速溶解的糖或醇,其不为乳糖。
13. 权利要求1-6任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述小片剂涂覆有药学上可接受的包衣。
14. 制备控释褪黑素小片剂的方法,该方法包括:
将治疗有效量的褪黑素和季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物以按重量计比例为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8混合以制备混合物;和
压制该混合物成为各自直径小于或等于4mm的小片剂。
15. 权利要求14所述的方法,进一步包括用药学上可接受的包衣涂覆小片剂的步骤。
16. 权利要求14-15任一项所述的方法,其中所述混合步骤包括将该混合物干混。
17. 权利要求14-15任一项所述的方法,其中所述小片剂包括快速溶解的糖或醇,其不为乳糖。
18. 权利要求14-15中任一项所述的方法,还包括以下步骤:将多个小片剂填充到胶囊中。
19. 权利要求1的控释褪黑素小片剂在制备用于在需要的患者中诱导睡眠的药物中的用途。

20. 权利要求19所述的用途,其中所述患者为儿童患者。
21. 权利要求19所述的用途,其中所述患者为老年患者。
22. 权利要求19所述的用途,其中所述治疗有效量为1mg。
23. 权利要求19所述的用途,其中所述治疗有效量为2mg。
24. 权利要求19所述的用途,其中所述治疗有效量为3mg。
25. 权利要求19所述的用途,其中所述治疗有效量为4mg。
26. 权利要求19所述的用途,其中所述治疗有效量为5mg。
27. 权利要求19所述的用途,其中所述小片剂在睡眠之前给予。
28. 权利要求19所述的用途,其中所述小片剂在第一睡眠期和第二睡眠期之间给予。
29. 权利要求1的控释褪黑素小片剂在制备用于向具有片剂或胶囊吞咽困难的患者口服给予褪黑素的药物中的用途。
30. 权利要求29所述的用途,其中所述治疗有效量为1mg。
31. 权利要求29所述的用途,其中所述治疗有效量为2mg。
32. 权利要求29所述的用途,其中所述治疗有效量为3mg。
33. 权利要求29所述的用途,其中所述治疗有效量为4mg。
34. 权利要求29所述的用途,其中所述治疗有效量为5mg。
35. 权利要求1的控释褪黑素小片剂在制备用于诱导需要的患者的昼夜节律阶段转移的药物中的用途,其中该药物口服给予。
36. 包含一个或多个褪黑素小片剂的药物产品在制备用于在需要的患者中安全诱导和保持睡眠的药物中的用途,
其中所述褪黑素小片剂包含按重量计比例为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8的褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物,
且其中该产品能在患者中诱导睡眠且实现在给药后经至少4小时的最小血液水平为60至200皮克褪黑素/毫升,而不在人体诱导不可接受的副作用。
37. 药物小片剂制剂,其包含按重量计比例为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8的褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物,
其中,在给药至患者后,该小片剂制剂随时间释放褪黑素,使得患者的褪黑素血浆曲线模拟具有正常内源性褪黑素曲线的人的褪黑素血浆曲线。

褪黑素小片剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明主要涉及用于目标人群如儿童及老年患者的患者友好的药物递送系统。

背景技术

[0002] 任何药物递送系统的目标皆是将治疗量的药物提供至体内适当位点,以实现并维持期望的药物浓度。药物递送的最方便且通常采用的途径以往是通过固体口服剂型,特别是片剂及胶囊。然而,常规片剂及胶囊受其严格剂量含量限制。此外,吞咽片剂及胶囊困难对许多患者而言成为问题,且可导致多种不良事件及患者不顺应治疗方案。

[0003] 褪黑素为由松果腺在夜间产生的吲哚衍生的激素,且其在睡眠调节中起主要生理作用。褪黑素以平行于睡眠-清醒周期的昼夜节律产生并分泌至血浆中。外源性褪黑素通常作为睡眠助剂给予。褪黑素也用于治疗对苯并二氮革的依赖性、耐受性或成瘾性,如美国专利第6,469,044号中所述,其公开内容以引用方式全部并入本文中。已显示利用褪黑素治疗对睡眠诱导、睡眠质量及最重要的日间功能以及生活品质产生积极效应。褪黑素使用与依赖性的发展不相关。

[0004] 褪黑素可用于若干固体口服剂型,特别是片剂及胶囊。现有褪黑素口服剂型包括用于治疗延迟的睡眠开始的立即释放剂型及用于睡眠维持的延长释放剂型。口服吸收褪黑素为快速的且在摄取后20min至60min达成峰值血浆水平。

[0005] 现有褪黑素产品存在缺点,包括由于吞咽片剂困难(例如直径约8.1mm且厚3-5mm的延长释放Circadin®片剂)所致的差的患者顺应性问题。由于这些困难,一些患者使延长释放Circadin®片剂破裂、将其压碎或咀嚼,这导致其丧失延长的释放曲线。因此,当使Circadin®片剂破裂、将其压碎或咀嚼时,其展现出接近立即释放褪黑素的释放曲线。

[0006] 本领域存在对用于不能吞咽片剂及胶囊的患者群体(例如儿童及老年群体)的经改良药物递送系统的需要。具体而言,本领域存在对新型小片剂制剂的需要。甚至更具体而言,本领域存在对具有精确药理学及药物动力学性质的新型褪黑素小片剂制剂的需要。

发明内容

[0007] 本发明主要涉及患者友好的药物递送形式和系统,其用于完整吞咽褪黑素口服剂型有困难的患者。

[0008] 在一个实施方案中,本发明涉及褪黑素小片剂,其包含治疗有效量的褪黑素和一种或多种药学上可接受的载体,其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm。

[0009] 本发明的另一实施方案涉及制备褪黑素小片剂的方法,该方法包括将治疗有效量的褪黑素和一种或多种药学上可接受的载体混合以制备混合物,且压制该混合物成为各自直径小于或等于4mm的片剂。

[0010] 本发明还涉及在有需要的患者中诱导睡眠的方法,该方法包括将包含治疗有效量的褪黑素的药物小片剂口服给予患者,其中在患者中诱导睡眠。另外,本发明涉及将褪

褪黑素口服给予吞咽片剂有困难的患者,该方法包括将包含治疗有效量的褪黑素的药物小片剂口服给予患者。

[0011] 本发明进一步涉及包含褪黑素与至少一种药物载体、稀释剂或包衣的组合的药物小片剂制剂,其中在给予人类时,制剂随时间释放褪黑素,使得人的褪黑素血浆曲线基本上模拟具有正常内源性褪黑素曲线的人的褪黑素血浆曲线。

[0012] 在一些实施方案中,本发明进一步涉及含有多个含褪黑素的小片剂的药物制剂。在一些实施方案中,药物制剂中的多个小片剂为立即释放小片剂与控制释放小片剂的组合。在其它实施方案中,药物制剂中的多个小片剂各自为控制释放小片剂。在其它实施方案中,药物制剂中的多个小片剂各自为立即释放小片剂,其以具有控制释放曲线的药物制剂的形式(例如以控制释放胶囊的形式)提供。

[0013] 本发明的其它实施方案包括诱导有需要的患者睡眠的方法,该方法包括制备褪黑素小片剂,及将包含治疗有效量的褪黑素的药物小片剂口服给予患者。

[0014] 本发明的这些及其它实施方案将在下文进一步详细阐述。

[0015] 附图简述

[0016] 图1为内源性褪黑素血浆水平的图(改编自Arendt等人,J Clin Endocrinol Metab.1985;60(6):1166-73.1985)。

[0017] 发明详述

[0018] 本发明的小片剂满足长期、但未达到的治疗需要,以将有效的褪黑素疗法提供至遭受吞咽受损和/或经历多种药物疗法的患者。现有褪黑素口服剂量(立即释放剂型或延长释放剂型)的问题在于其对一些患者而言难以吞咽。因此,现有褪黑素产品具有包括由于吞咽片剂困难所致的患者顺应性问题的缺点,例如直径约8.1mm且厚3-5mm的延长释放的Circadin®片剂。由于这些困难,一些患者使延长释放的Circadin®片剂破裂、将其压碎或咀嚼,这导致丧失片剂延长释放曲线。因此,当使Circadin®片剂破裂、压碎或咀嚼时,其展现接近立即释放褪黑素的释放曲线。由于这些问题,在本发明之前,存在对具有经改良吞咽、灵活剂量及更好患者顺应性的褪黑素的延长释放剂型的长期、但未满足的需要。本发明通过提供褪黑素小片剂来满足此领域中的需要,该褪黑素小片剂具有改良的吞咽、灵活剂量及较佳患者顺应性,以及实现与人脑中在夜间所存在的正常内源性褪黑素曲线(显示于图1中)相同的褪黑素的最小血液水平的控制释放曲线,以及可接受的安全性曲线。

[0019] 本发明小片剂提供的药物动力学及药效学性质使得患者在给药后经至少4小时实现约60至约200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平,而不具有不可接受的副作用。在一些实施方案中,本发明小片剂提供的药物动力学及药效学性质使得患者在给予褪黑素的后经至少4小时达成约100至约200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平,而不具有不可接受的副作用。

[0020] 在一些实施方案中,在口服给予1小时内,小片剂将释放小于50%的活性药物成分。在一些实施方案中,在口服给予6小时内,小片剂将释放大于约70%的活性药物成分。

[0021] 小片剂也提供治疗益处,例如剂量灵活性。小片剂为直径小于4.0mm的平坦或略弯曲的片剂。小片剂特别适于多种药物疗法及剂量灵活性,因为它们可被填充至胶囊中,从而允许给予特别定制的剂量或药物混合剂用于个性化患者疗法。小片剂促进不相容药

物(即,原本不可配制在一起的药物)的同时给予。小片剂可包括立即释放、延迟释放和/或控制释放制剂。由于表面积相对于体积增加,故与传统片剂相比,药物可自小片剂更有效地释放。

[0022] 小片剂用于儿童群体中尤其有前景,因为较小的片剂更有可能为儿童所接受。研究已发现小片剂为适于2-6岁儿童的潜在剂型(基于直径3mm的安慰片剂)(Thomson, S.A. 等人, *Pediatrics*, 2009; 123:e235-e8.)。其他研究已发现极年幼的儿童(6-12个月)完全能够吞咽2mm直径的小片剂且儿童通常喜欢这些小片剂胜过甜液体制剂(Spomer, N. 等人, *Arch. Dis. Child.*, 2012; 97:283-86.)。如本文中所使用,“儿童患者”或“儿童受试者”意指年龄在2岁与18岁的间的人。

[0023] 在本发明的一个实施方案中,小片剂包含活性药物成分及一种或多种药物上可接受的载体,其经调配以提供根据期望的药物动力学及药效学曲线的活性药物成分的控制释放。如本文中所使用,术语“小片剂”意指直径在约1.0mm与4.0mm之间范围内的平坦或略弯曲的药物片剂。

[0024] 根据本发明的实施方案,小片剂含有褪黑素作为活性成分。褪黑素可以小片剂总重量的约1.0重量%至约20.0重量%的治疗有效量存在。在一些实施方案中,在每一小片剂中活性药物成分的治疗有效量为约1mg至约10mg,例如1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg或10mg。可使用基本上模拟褪黑素在人体内的功能的褪黑素类似物代替本发明制剂及方法中的褪黑素。这些类似物包括雷美替胺(ramelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)、他司美琼(tasimelteon)、 β -甲基-6-氯褪黑素及TK-301。其他可接受的类似物为本领域技术人员所知且包括于Depreux等人, *J. Med. Chem.* 37:3231-3239 (1994)中所列示的那些。

[0025] 根据本发明的实施方案,小片剂可包含一种或多种药学上可接受的载体。合适的载体包括,例如,稀释剂、润滑剂、结合剂、助流剂、抗粘剂、和其它赋形剂。合适的载体包括乳糖、磷酸氢钙和丙烯酸树脂载体如Rohm Pharmaceuticals in Darmstadt, Germany以EUDRAGIT®的名称制备的那些。除了上述成分,小片剂中也可包含药物级硬脂酸镁/硬脂酸作为助流剂,滑石作为抗粘剂,和胶体二氧化硅作为润滑剂。根据本发明的小片剂可包含季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物、乳糖一水合物中的一种或多种。季胺基甲基丙烯酸酯共聚物可为季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型(U.S. Pharmacopeia#1029909)或季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型(U.S. Pharmacopeia#1029910)或任何其它提供所需控制释放曲线的聚合物。在一些实施方案中,根据本发明的小片剂包含快速溶解的糖或醇,其不为乳糖,例如,甘露醇、山梨醇、赤藓醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖。

[0026] 在一些实施方案中,小片剂中褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物之间的重量比例可为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8。在其它实施方案中,小片剂中褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物之间的比例可为1:1.175:0.85:1.865。在其它实施方案中,小片剂中褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物之间的重量比例可为1:5.88:8.25:8.75。

[0027] 药物-释放曲线强烈地受配方参数影响。小片剂中使用的释放控制剂(通常为聚合物)的类型及量类似地决定药物释放模式主要通过扩散。本发明人发现,在基质小片

剂研究中,增加速率控制化合物的量导致药物释放减慢,这可由于系统的疏水性增加而致。已发现,增加水溶性化合物(例如,乳糖)提供较快的药物释放,这是由于其水溶性及药物扩散促进。

[0028] 小片剂生产类似于标准片剂的生产,但由于小模具而需要优良粉末流动。小片剂生产也需要过程参数的精确控制并在压片机组装期间特别谨慎以避免工具损坏。本发明人发现,不可能使用关于 **Circadin®** 片剂的已知信息以作出关于小片剂制剂的所得流动性、溶出及释放特性的先验假设或预测。另外,本发明人发现不可能使用关于已开发小片剂剂型(例如,第一褪黑素小片剂)的已知信息,以作出关于具有不同剂量的小片剂(例如,第二小片剂)的所得流动性、溶出及释放特性的先验假设或预测。

[0029] 本发明小片剂可作为压制片剂来提供。压制小片剂可使用直接压制的方法来制备。在片剂生产的直接压制方法中,将干成分充分混合并然后压制成片剂。直接压制的方法方便且成本有效。然而,该方法高度受活性药物成分(API)以及赋形剂的特性影响,这些特性包括流动性、压缩性及相容性。赋形剂必须小心选择,因为对于成功操作而言,原材料必须展示良好流动性及压实性。就提供均匀的模具填充及对于生产具有可接受重量及含量均匀性的小片剂而言,良好的粉末流动性是必需的。

[0030] 为改良API/赋形剂粉末的流动性,可采用经由击压(slugging)或碾压进行干式造粒。干式造粒用于增加粉末的堆积密度,同时增加粒度,产生较佳流动材料,其为在高速生产设备上制备片剂的先决条件。在压实过程期间,将多种物质的颗粒粘合在一起降低不同物质的粉末颗粒分离的倾向。这导致粉末掺合物内活性成分(API)的均质性的改良,引起这些剂型的剂量均匀性的改良。

[0031] 在一些实施方案中,将小片剂包衣。所使用的包衣过程的类型通常取决于欲施加的包衣材料的类型,而片剂核心的耐久性取决于包衣材料与施加过程二者。一般而言,在药物工业中使用以下包衣程序的类型之一:糖衣包覆、膜衣包覆、压制包覆及肠溶包覆。

[0032] 本发明小片剂可作为药物控制释放制剂来提供,该制剂包含褪黑素与至少一种药物载体、稀释剂或包衣的组合,其中,在给予患者后,制剂随时间释放褪黑素,使得患者的褪黑素血浆曲线基本上模拟具有正常内源性褪黑素曲线的人的褪黑素血浆曲线。

[0033] 可将小片剂给予给与具有正常内源性血浆褪黑素曲线的人相比具有睡眠困难或遭受褪黑素缺乏或畸变的患者。患者可为(例如)儿童患者、老年患者、残障患者、患有自闭症谱系障碍的患者、患有神经系统遗传性疾病的患者或已诊断为咽下困难(吞咽困难)的患者。

[0034] 如本文中所使用,“老年患者”或“老年受试者”意指年龄大于65岁的人。

[0035] 本发明的褪黑素小片剂可(例如)在预选时间每天一次或两次给予患者,以使患者血液中褪黑素的水平升高至期望水平。在一个优选实施方案中,给予褪黑素小片剂,以使得患者血液中褪黑素的量将基本上模拟如图1中所示的正常血浆褪黑素夜间曲线。优选地,将在睡觉前给予小片剂,以使得在患者睡眠时达成期望的曲线。任选地,可在第一睡眠期(例如睡前)与第二睡眠期(例如半夜觉醒时期期间)之间给予褪黑素小片剂。在一些实施方案中,可在第一睡眠期之前给予第一小片剂,并可在第一睡眠期与第二睡眠期之间给予第二小片剂。第一小片剂与第二小片剂可含有不同量的褪黑素。

[0036] 在其它实施方案中,可在期望就寝时间前若干小时给予褪黑素小片剂,以重置遭

受暂时或长期昼夜节律病症(例如越子午线飞行后的时差、夜班后的睡眠、具有非24h睡眠觉醒周期病症的全盲个体中的时钟重置、睡眠相位延迟综合征)的受试者的生物钟。

[0037] 在一些实施方案中,褪黑素小片剂与改变患者的褪黑素血浆曲线的相位或形状的物质组合给予,该物质例如褪黑素受体调节剂或褪黑素曲线调节剂。因已知由于褪黑素受体的日变化,褪黑素在一天的特定时间起作用且在一天中的其他时间无效,故褪黑素与其受体同时存在是重要的。褪黑素受体调节剂包括短效苯并二氮杂~~革~~,如奥沙西洋和三唑仑;褪黑素曲线调节剂包括苯并二氮杂~~革~~,如阿普唑仑(McIntyre,等人,Chronobiology International, 10:205-213[1993]), β -阻断剂,如普萘洛尔(Brismar等人,Acta Medica Scandinavica,223:525[1988]),5-羟色胺摄取抑制剂,如地昔帕明(Franey等人,British J. Med. Pharmacol.,22:73[1986]),乙酰胆碱酯酶抑制剂(Wong, C.W.,Drugs Aging,33(7):451-60[2016]),和 α 拮抗剂,如可乐定(Lewy等人,J. Pharmaceutics and Pharmacology,38:55[1986])。

[0038] 在一些实施方案中,褪黑素小片剂可与光疗法组合给予。光可用于调整患者的生物钟。另外,照光不足的患者可具有其身体节律的体内同步化失调,此可导致褪黑素在日间而非夜间产生。在该情况中,仅利用褪黑素治疗将不会完全满意,因为患者将在日间其血液中也具有褪黑素。已知光阻抑由松果腺产生褪黑素,故在这些环境中光可用于帮助使褪黑素产生在日间迟缓。可持续在日间照光,直至患者的生物钟稳定为止。因此,根据本发明,将期望促使在日间照光并在夜间避免光。

[0039] 本发明的各种实施方案包括:

[0040] 1. 控释褪黑素小片剂,其包含:治疗有效量的褪黑素;和一种或多种药学上可接受的载体;其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm并具有在1小时内小于50%褪黑素释放且在6小时内大于约70%褪黑素释放的释放曲线。

[0041] 1. 实施方案1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为1 mg。

[0042] 3. 实施方案1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为2 mg。

[0043] 4. 实施方案1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为3 mg。

[0044] 5. 实施方案1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为4 mg。

[0045] 6. 实施方案1的控释褪黑素小片剂,其中所述褪黑素的治疗有效量为5 mg。

[0046] 7. 实施方案1至6任一项的控释褪黑素小片剂,其中配制所述小片剂使得在人患者口服摄入控释褪黑素小片剂后经至少4小时,其产生约60至约200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平。

[0047] 8. 实施方案1至7任一项的控释褪黑素小片剂,其中配制所述小片剂使得在人患者口服摄入控释褪黑素小片剂后经至少4小时产生约100至约200皮克褪黑素/毫升的最小血液水平。

[0048] 9. 实施方案1至8任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述小片剂包含季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物、乳糖一水合物中的一种或多种。

[0049] 10. 实施方案9任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述季胺基甲基丙烯酸酯共聚物为季胺基甲基丙烯酸酯共聚物A型。

[0050] 11. 实施方案9的控释褪黑素小片剂,其中所述季胺基甲基丙烯酸酯共聚物为季

胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型。

[0051] 12. 实施方案9、10和11任一项的控释褪黑素小片剂,其中褪黑素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物、磷酸氢钙二水合物和乳糖一水合物之间的比例按重量计为1:1.1-5.9:0.8-8.3:1.8-8.8。

[0052] 13. 实施方案1至12任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述小片剂包含快速溶解的糖或醇,其不为乳糖。

[0053] 14. 实施方案1至32任一项的控释褪黑素小片剂,其中所述小片剂涂覆有药学上可接受的包衣。

[0054] 15. 制备控释褪黑素小片剂的方法,该方法包括:将治疗有效量的褪黑素和一种或多种药学上可接受的载体混合以制备混合物;和压制该混合物成为各自直径小于或等于4mm的小片剂,使得小片剂具有在溶解1小时内释放少于50%褪黑素和在溶解6小时内释放多于约70%褪黑素的控制释放曲线。

[0055] 16. 实施方案15的方法,进一步包括用药学上可接受的包衣涂覆片剂的步骤。

[0056] 17. 实施方案15或16的方法,其中所述混合步骤包括将治疗有效量的褪黑素和一种或多种药学上可接受的载体干混。

[0057] 18. 实施方案15、16或17任一项的方法,其中所述一种或多种药学上可接受的载体包含快速溶解的糖或醇,其不为乳糖。

[0058] 19. 实施方案15至18任一项的方法,其中所述药学上可接受的载体包括磷酸氢钙二水合物、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物和乳糖一水合物中的一种或多种。

[0059] 20. 在需要的患者中诱导睡眠的方法,该方法包括:向患者口服给予实施方案1的控释小片剂;其中在该患者中诱导睡眠。

[0060] 21. 实施方案20的方法,其中所述患者为儿童患者。

[0061] 22. 实施方案20的方法,其中所述患者为老年患者。

[0062] 23. 实施方案20至22任一项的方法,其中所述治疗有效量为1mg。

[0063] 24. 实施方案20至22任一项的方法,其中所述治疗有效量为2mg。

[0064] 25. 实施方案20至22任一项的方法,其中所述治疗有效量为3mg。

[0065] 26. 实施方案20至22任一项的方法,其中所述治疗有效量为4mg。

[0066] 27. 实施方案20至22任一项的方法,其中所述治疗有效量为5mg。

[0067] 28. 实施方案20至27任一项的方法,其中所述小片剂包含磷酸氢钙二水合物、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物和乳糖一水合物中的一种或多种。

[0068] 29. 实施方案20至28任一项的方法,其中所述片剂在睡眠之前给予。

[0069] 30. 实施方案20至29任一项的方法,其中所述片剂在第一睡眠期和第二睡眠期之间给予。

[0070] 31. 向具有吞咽片剂困难的患者口服给予褪黑素的方法,该方法包括:向患者口服给予实施方案1的控释小片剂。

[0071] 32. 实施方案31的方法,其中所述治疗有效量为1mg。

[0072] 33. 实施方案31的方法,其中所述治疗有效量为2mg。

[0073] 34. 实施方案31的方法,其中所述治疗有效量为3mg。

[0074] 35. 实施方案31的方法,其中所述治疗有效量为4mg。

[0075] 36. 实施方案31的方法,其中所述治疗有效量为5mg。

[0076] 37. 实施方案31至36任一项的方法,其中所述小片剂包含磷酸氢钙二水合物、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物和乳糖一水合物中的一种或多种。

[0077] 38. 在有需要的患者中诱导昼夜节律阶段转移的方法,该方法包括:向患者口服给予实施方案1的控释小片剂;其中在患者中诱导患者的昼夜节律的阶段转移。

[0078] 39. 在需要的患者中安全诱导睡眠和保持睡眠的方法,该方法包括:提供包含一个或多个褪黑素小片剂的药物产品,该褪黑素小片剂能在患者中诱导睡眠且实现在给药后经至少4小时的最小血液水平为约60至约200皮克褪黑素/毫升,而不在人体诱导不可接受的副作用,其中所述药物产品通过以下制备:将治疗有效量的褪黑素和一种或多种药学上可接受的载体混合以制备混合物,将该混合物压制成为一个或多个各自直径小于或等于4mm的小片剂,使得小片剂具有在1小时内小于50%褪黑素释放且在6小时内大于约70%褪黑素释放的释放曲线,且任选将多个小片剂填充至胶囊;和向患者口服给予一个或多个小片剂。

[0079] 40. 药物小片剂制剂,其包含褪黑素与至少一种药物载体、稀释剂或包衣的组合,其中,在给药至患者后,该小片剂制剂随时间释放褪黑素,使得患者的褪黑素血浆曲线基本上模拟具有正常内源性褪黑素曲线的人的褪黑素血浆曲线。

[0080] 41. 控释褪黑素小片剂用于治疗的用途,所述控释褪黑素小片剂包含治疗有效量的褪黑素;和一种或多种药学上可接受的载体;其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm并具有在1小时内释放小于50%的褪黑素且在6小时内释放大于约70%褪黑素的释放曲线。

[0081] 42. 控释褪黑素小片剂在需要的患者中诱导睡眠的方法中的用途,所述控释褪黑素小片剂包含治疗有效量的褪黑素;和一种或多种药学上可接受的载体;其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm并具有在1小时内释放小于50%的褪黑素且在6小时内释放大于约70%的褪黑素的释放曲线。

[0082] 43. 控释褪黑素小片剂在诱导需要的患者的昼夜节律阶段转移的方法中的用途,所述控释褪黑素小片剂包含治疗有效量的褪黑素;和一种或多种药学上可接受的载体;其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm并具有在1小时内释放小于50%的褪黑素且在6小时内释放大于约70%的褪黑素的释放曲线。

[0083] 44. 控释褪黑素小片剂在需要的患者中安全诱导睡眠和保持睡眠的方法中的用途,所述控释褪黑素小片剂包含治疗有效量的褪黑素;和一种或多种药学上可接受的载体;其中所述小片剂具有的直径小于或等于4mm并具有在1小时内释放小于50%的褪黑素且在6小时内释放大于约70%的褪黑素的释放曲线。

[0084] 本发明通过以下实施例说明,这些实施例不旨在用来限制。

实施例

[0085] 实施例1-第一褪黑素小片剂的开发

[0086] 本发明人寻求开发第一褪黑素小片剂。2mg控释褪黑素片剂(约8mm直径)可以商标名Circadin®商购,且本发明人最初试图使用Circadin®的制剂来开发第一褪黑素小片剂。市售Circadin®制剂含有季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型、磷酸氢钙二水合物及乳

糖一水合物的特定组合。**Circadin®**的制剂 阐述于美国专利第6,469,044号中,该专利以引用方式全部并入本文中。2mg **Circadin®**制剂也显示于下表I中。

[0087] 本发明人最初试图使用与市售**Circadin®** 2mg中所使用的那些相同的非 活性成分通过直接压制制备褪黑素小片剂。然而,由于意识到褪黑素释放速 率的不可接受差异,故不可能使用**Circadin®**制剂生产褪黑素小片剂。具体 而言,片剂大小自标准等级(8mm)减少至微小等级($\leq 4\text{mm}$)由于表面积对 体积的比增加而导致不可接受的快速药物释放。另外,**Circadin®**片剂使用湿 法制粒生产且需要使用有机溶剂作为制粒液体,此引起健康、安全、处置及 残留量问题。因此,需要开发完全新颖的制剂及制备方法,以产生可达成与**Circadin®**片剂相同的药物动力学及药效学性质的小片剂。

[0088] 用于褪黑素小片剂的多种制剂通过干混制备。最初,与**Circadin®** 2mg 相比时,片剂利用减少比率的乳糖一水合物与增加比率的磷酸氢钙二水合物 调配。这些小片剂展示有前景的溶出曲线,但仍在**Circadin®** 2mg溶出规格 之外。

[0089] 在随后研究中,分别使用增加量的磷酸氢钙(55.5重量%)和12重量%或 15重量%的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型制备两个额外批次。作出这些变 化以试图减慢第一褪黑素制剂的溶出曲线。含有35%乳糖及约33%磷酸氢钙 的小片剂给出最佳结果,其中溶出曲线落在溶出规格下限及上限之间。表I 显示与**Circadin®**制剂相比,第一褪黑素小片剂制剂中成分的比率(按重量 计)。

[0090] 表I

[0091]		褪黑素	磷酸氢钙二水合物	季胺基甲基丙烯酸酯共聚物, B型或A型	乳糖
[0092]	第一小片剂	1	8.25	5.87	8.75
	2mg Circadin	1	20	20	40

[0093] 实施例2-第二褪黑素小片剂的开发

[0094] 为生产可接受的第二褪黑素小片剂,需要设计、制备及测试至少10种 不同制剂。初始制剂基于表I中所示的第一小片剂制剂。表II呈现7种不同 片剂制剂(实施例1-实施例7),其磷酸氢钙二水合物、季胺基甲基丙烯酸酯 共聚物和乳糖一水合物的比例有所变化,以获得适当小片剂物理性质并获得 可接受的溶出曲线。

[0095] 对于第一制剂(实施例1),通过降低磷酸氢钙的量补偿增加量的褪黑素。然而,经压制的片剂显示的溶出曲线与目标曲线相比太慢。

[0096] 乳糖一水合物为快速释放剂。基于亲水性乳糖将增加溶出速率的假设,利用增加量的乳糖制备第二原型(实施例2)。为补偿增加的乳糖,减少季胺 基甲基丙烯酸酯共聚物B型的量,同时磷酸氢钙保持与第一原型相同。第二 原型的片剂的溶出曲线令人惊讶地太慢。

[0097] 在证实第二原型中较高含量的乳糖使溶出速率增加后,利用最大量的乳 糖制备

第三原型(实施例3)。为补偿增加量的乳糖,降低季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型及磷酸氢钙的量。此第三原型的测试显示平均值的溶出曲线符合第一小片剂制剂的目标溶出曲线。然而,在这些经测试的样品(8个片剂)中存在不可接受地高可变性。

[0098] 假设第三原型的高可变性是由于不完整的基质形成,利用增加量的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物B型制备第四原型(实施例4)。通过减少磷酸氢钙补偿此增加。此第四原型的测试显示平均溶出速率不可接受地慢且不满足目标规格。

[0099] 为了得到具有较快溶出速率的制剂,制备第五原型(实施例5)。尽管组分组合与第二制剂相似,但使用具有较小粒度的不同品质的乳糖。第五原型的测试显示乳糖的粒度不影响褪黑素的溶出。因此,需要设计并测试其他原型。使用更易渗透等级的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物(A型)制备第六及第七原型(实施例6及实施例7)。第六及第七原型分别基于第一及第二原型。第六及第七原型的溶出曲线是可接受的。

[0100] 表II

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
褪黑素	1	1	1	1	1	1	1
季胺基甲基丙烯酸酯类型	B	B	B	B	B	A	A
季胺基甲基丙烯酸酯	1.17	0.78	0.6	0.8	0.8	1.18	0.78
磷酸氢钙	0.85	0.85	0.6	0.4	0.4	0.85	0.85
乳糖一水合物	1.75	2.15	2.58	2.58	2.58	1.75	2.15

[0101] 实施例3-人体临床试验

[0102] 在由随机化的125名患有自闭谱系病症(ASD)和/或神经系统遗传性疾病的儿童所组成的研究群体中测定本发明的延长释放(PR)褪黑素小片剂的作用。对儿童进行筛选并使其进入4周睡眠卫生时期,使对非药物治疗无反应的那些继续进入单盲安慰剂程序(run-in)达2周;将在该两周后仍合格的那些随机化以接受2mg活性治疗(2X 1mg PR褪黑素小片剂)或安慰剂达3周。在该3周后,使两个治疗组中对治疗无反应的那些递增至5mg(5×1mg PR褪黑素小片剂)的剂量再保持10周双盲期(共13周双盲治疗期)。在此时期后,使儿童以到那时其所摄取的剂量持续13周的开放标签期。

[0103] 睡眠参数通过在每次就诊前2周由父母所完成的每日睡眠及小睡日记(Daily Sleep and Nap Diary)量测。对于每一受试者,将平均睡眠变量计算为在每次排定就诊前的14天内的平均值;使用用于重复测量的混合效应模型(MMRM)分析平均变量中自基线的变化。

[0104] 3个月后,发现PR褪黑素小片剂相对安慰剂显著改良总睡眠时间(SE=标准误

差),如表III中所示。

[0106] 表III

[0107]		调节的治疗平均睡眠变量 (SE)		治疗差异 (SE)	p-值
		PR 褪黑素小 片剂(N=58)	安慰剂 (N=61)		
	15 周	56.16 (10.46)	18.73 (10.82)	32.43 (15.10)	0.034

[0108] 也发现3个月后,PR褪黑素MT相对安慰剂显著改善入睡(SL),如表 IV中所示。

[0109] 表IV

[0110]		调节的治疗平均入睡 (SE)		治疗差异 (SE)	p-值
		PR 褪黑素小片剂(N=58)	安慰剂 (N=61)		
	15 周	-37.88 (6.82)	-12.58 (7.00)	-25.30 (9.79)	0.011

[0111] 结论:PR褪黑素小片剂治疗通过缩短入睡并改善睡眠维持来改善遭受 睡眠障碍的ASD儿童的睡眠。

[0112] 本文中所提及的所有引用(例如,科技期刊、专利及其他参考材料)以引 用方式并入本文中,其并入程度如同每一个别引用明确且个别地指示以引用 方式并入一般。

[0113] 尽管在上文中已具体阐述本发明的具体实施方案,但将了解本发明并不 限于此,因为如本领域技术人员所容易明了的,可作出许多修改或变化。本 文中并未详述的这些修改或变化视为本发明的明显等效物。

[0114] 本发明的上述概述、说明、实施例及图示并不欲具有限制性,而仅为权 利要求中所定义的发明特征的例示。

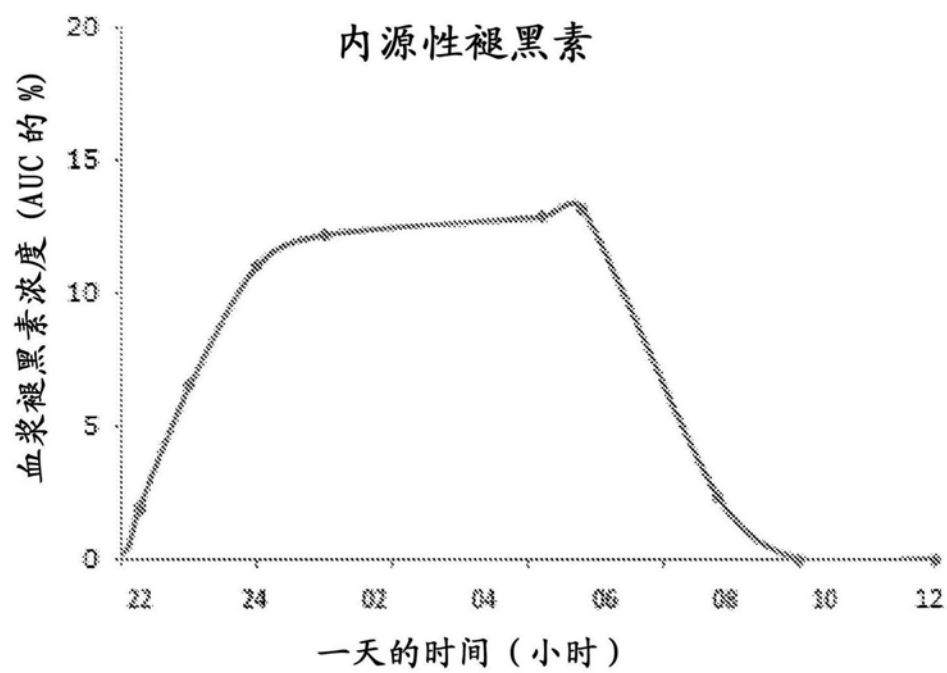


图1