

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680020031.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2008年6月4日

[11] 公开号 CN 101193640A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.9

[21] 申请号 200680020031.7

[30] 优先权

[32] 2005.6.9 [33] US [31] 60/688,905

[86] 国际申请 PCT/EP2006/005574 2006.6.9

[87] 国际公布 WO2006/131392 英 2006.12.14

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.6

[71] 申请人 欧洲凯尔特公司

地址 卢森堡卢森堡市

[72] 发明人 理查德·M·伍德沃德

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司
代理人 刘晓东 顾晋伟

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 3 页

[54] 发明名称

神经活性甾族化合物的药物组合物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及神经活性甾族化合物 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基- $21-(1'-咪唑基)-5\alpha$ -孕烷- 20 -酮或其药学可接受的盐或溶剂化物的药物组合物, 其具有理想地用于治疗情绪障碍或类似病症的性质。所述药物组合物提供 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基- $21-(1'-咪唑基)-5\alpha$ -孕烷- 20 -酮的持续的治疗血浆水平。本发明还涉及通过施用此药物组合物治疗这些疾病的方法。

1. 一种药物组合物，包含 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮或其药学可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学可接受的赋形剂，其中所述组合物提供约 5 ng/mL 到约 500 ng/mL 的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的稳态血浆水平。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述组合物提供约 50 ng/mL 到约 500 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 400 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 325 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 100 ng/mL 或约 100 ng/mL 到约 250 ng/mL 的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的稳态血浆水平。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述组合物提供约 50 ng/mL 到约 250 ng/mL 的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的稳态血浆水平。

4. 根据权利要求 3 的药物组合物，其中所述药物组合物包含约 20 mg 到约 40 mg，优选约 30 mg 的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述药物组合物适于口服施用。

6. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述组合物提供在施用后持续时间为约 12 小时到约 24 小时的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的稳态血浆水平。

7. 根据权利要求3的药物组合物,其中所述药物组合物处于亲水性骨架片、包囊的熔融挤出多微粒、疏水性骨架片、熔融挤出颗粒或控制珠的形式。

8. 一种治疗需要对下述病症进行治疗的患者的方法:广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍、社交焦虑障碍、抑郁、酒精成瘾和/或酒精依赖、经前紧张、经前综合症或经前烦躁不安障碍,所述方法包括给所述患者施用根据权利要求1-7中任何一项的药物组合物。

9. 根据权利要求1-7中任何一项的药物组合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍、社交焦虑障碍、抑郁、酒精成瘾和/或酒精依赖、经前紧张、经前综合症或经前烦躁不安障碍。

10. 药物组合物在制备药物中的用途,其基本上如本文中所描述和举例说明的。

11. 一种药物组合物,其基本上如本文中所描述和举例说明的。

12. 对有需要的患者进行治疗的方法,其基本上如本文中所描述和举例说明的。

神经活性甾族化合物的药物组合物及其用途

技术领域

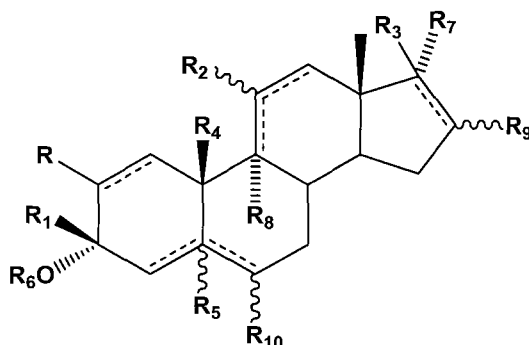
本发明涉及药物化学领域并涉及用于治疗情绪障碍等的药物组合物。更具体地，本发明涉及 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮或其药学可接受的盐或溶剂化物的药物组合物，其提供 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的持续的治疗血浆水平。本发明还涉及通过施用该药物组合物治疗这些疾病的方法。

背景技术

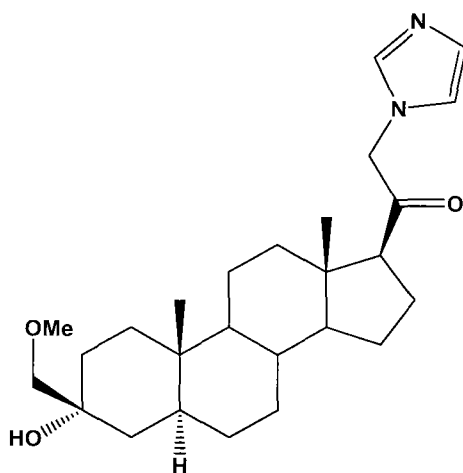
3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮是一种合成的神经活性甾族化合物。其主要分子靶是 A 型 γ -氨基丁酸 (GABA_A) 受体，它在其中起到通道功能的正向变构调节物的作用。像其他类型的 GABA_A 调节物（比如苯并二氮革类和其它的苯并二氮革类位点配体）一样，神经活性甾族化合物具有很多潜在的适应症，比如用于治疗睡眠障碍（例如参见 Edgar, D.M. 等的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:420-29 (1997), Friess, E. 等的 *Am. J. Physiol.* 272 (*Endocrin. Metab.* 35):E885-91(1997)), 焦虑(例如参见 Purdy, R.H., 等的 *Proc. Natl. Acad. Sci* 88:4553-57 (1991), Vanover, K.E., 等的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295:337-45 (2000), Ströhle, A. 等的 *Arch. Gen. Psychiatry* 60:161-68 (2003)), 抑郁(例如参见 Dong, E. 等的 *Proc. Natl. Acad. Sci* 98:2849-54 (2001), Rupprecht, R. 和 Holsboer, F. 的 *Trends Neurosci* 22:410-16 (1999), Uzunova, V. 等的 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:3239-44 (1998)), 癫痫(例如参见 Carter, R.B. 等的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280:1284-95(1997), Laxer, K. 等的 *Epilepsia* 41:1187-94 (2000), Kerrigan, J.F. 等的 *Epilepsy Res.* 42:133-39 (2000)), 以及经前综合症(PMS)和经前烦躁不安障碍(PMDD)（例如参见 Rapkin, A.J. 等的 *Obs. Gyn.* 90:709-14 (1997), Monteleone, P. 等的 *Eu. J. Endocrinol.* 142:269-73 (2000), Smith, M.J. 等的 *Biol. Psychiatry*

54:757-62 (2003))。

美国专利 Nos. 5,939,545 和 6,277,838 讨论了下式的化合物：



其可用于治疗或预防紧张或焦虑、包括抑郁、经前综合症或产后抑郁症的情绪障碍。例如参见 '838 第 60 栏第 60 行到第 61 栏 65 行。一种这样的化合物是 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮：



参见 Vanover, K.E.等的 *Psychopharmacology* 155:285-91 (2001)。

发明内容

本发明的第一个方面涉及含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮或其药学可接受的盐或溶剂化物、以及一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物，其提供 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的稳态治疗血浆水平。治疗人的情绪障碍等的目标血浆水平为约 5 ng/mL 到约 500 ng/mL，尤其是约 50 ng/mL 到约 250 ng/mL。预料在大于约 500 ng/mL 的血浆水平下发生 CNS 和其它副作用。

本发明的再一个方面涉及治疗病况或疾病的方法，该治疗受益于 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的持续的治疗血浆水平。在一个实施方案中，所述病况为情绪障碍。

附图简要说明

图 1 为血浆浓度水平随时间的图示。

图 2 为半对数血浆浓度水平随时间的图示。

图 3 为血浆浓度的剂量归一化曲线随时间的图示。

发明的详细描述

本发明提供可用于治疗人的一种或多种病况或疾病的药物组合物，所述组合物提供 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的持续的治疗血浆水平。在一个实施方案中，药物制剂为固体口服剂型。可用本发明药物组合物治疗的病况或病症可选自焦虑、抑郁、酒精成瘾、酒精依赖、经前紧张、经前综合症和经前烦躁不安障碍等。焦虑包括例如广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍、社交焦虑障碍等。

临床研究表明人口服给药后 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮具有以下药物代谢动力学性质：(1) 迅速吸收， T_{max} 为约 1 到约 3 小时；(2) 对象间可变的 C_{max} 水平；(3) 大于与剂量成比例的 C_{max} 值；和 (4) 在五个不同剂量组中 $T_{1/2}$ 值平均为约 12 小时。参见下面表 I。在本发明的上下文中，药物代谢动力学参数比如 AUC、 C_{max} 和 t_{max} 指平均值。括号内的值相当于标准偏差。

表 I

口服剂量 (禁食)	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (0-24) (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	AUC (0- 最后) (ng/mL*h)
1 mg	4	3.1 (1.7)	1.3 (0.3)	16.9 (2.8)	13.8 (0.5)	22.4 (3.2)
3 mg	4	2.8 (1.0)	5.7 (1.7)	54.6 (23.5)	8.8 (2.7)	65.6 (34.7)
10 mg	8	1.7 (0.6)	26.5 (10.2)	213 (87.0)	13.1 (3.2)	254 (115)
30mg	4	2.1 (1.3)	120 (27.8)	952 (142)	13.1 (1.0)	1117 (185)
60 mg	4	1.8 (0.9)	330 (109)	2330 (767)	12.5 (0.69)	2608 (943)

鉴于这些药物代谢动力学性质，人们相信能以确定的治疗范围提供 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的血浆水平的组合物在治疗需要该药物的持续治疗血浆水平的病症中将是有益的，比如在情绪障碍等中。可使用合适的技术实现这些持续的血浆水平，例如控制释放制剂。人们相信这样的制剂将具有优于立即释放制剂的好处，比如持续的效力、降低的副作用和提高的给药安适性。

浓度梯度或血浆曲线可通过参数比如 C_{max}、t_{max} 和 AUC 进行描述。这些参数在具体药物制剂的药物代谢动力学性质的描述中是重要的。

例如，可通过给若干合适的试验对象施用活性剂比如 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮而在临床试验中获得描述血浆曲线的参数。然后对个体对象的血浆值进行平均，例如获得平均的 AUC、C_{max} 和 t_{max} 值。在本发明的上下文中，药物代谢动力学参数比如 AUC、C_{max} 和 t_{max} 指平均值。

如果相对于健康人对象测定药物代谢动力学参数比如平均 t_{max}、C_{max} 和 AUC，则其通常通过在合适的健康人对象的测试群体中测定血浆值随时间的发展而得到。

可以任何合适的时间间隔取所述对象的血样，优选在以下时

间点中的任一个或其组合：给药前，给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、30、36、48、60、72、84 小时，以及研究结束时（例如，其可为在施用所述剂量后 96 小时）。

在本文中术语“健康”人对象指通常为白人、黑人、亚洲人或其它特殊血统的典型的男性或女性，其具有关于身高、体重和生理参数比如血压等的平均值。根据纳入和排除标准选择用于本发明目的的健康人对象，所述纳入和排除标准基于并根据临床试验国际协调会议(International Conference for Harmonization of Clinical Trials)(ICH)的推荐。为本发明的目的，可根据如实施例下列出的纳入和排除标准确认健康对象。

因此，纳入标准包括年龄在>21 岁并<45 岁之间；体重对于男性而言为 40 至 100 kg，体重指数(BMI) <30 kg/m²；一般健康状况良好由在病史、体检、生命指征、实验室评价、12 导联心电图(ECG)、和使用 Holter 监护仪 24 小时周期的动态 ECG 上无明显异常发现证明。另外，所述对象优选在随机化之前 30 天内每晚睡眠 6.5-8.5 小时，优选在给定的时间范围内。

典型的排除参数包括在过去 6 个月内任何临床上明显的睡眠异常史；在随机化之前 30 天内任何明显睡眠不规律包括夜班工作或轮班工作；在随机化之前 30 天内旅行 ≥3 个地区次；通过脉搏测氧法测定的氧饱和度(SpO₂) <94%；在随机化之前 30 天内惯例性白天打盹(≥15 分钟)；对精神药物或催眠药的任何过敏史；任何精神异常史比如精神病、强迫性障碍、重症抑郁或焦虑/惊恐病症；可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何现有病况；在随机化之前 30 天内使用任何催眠药或睡眠辅助剂包括褪黑激素；药物或酒精滥用史；在过去一年中有癫痫发作或闭合型头部外伤史；在过去三个月中有吸烟或使用含有烟碱产品的历史；在随机化之前四十八(48)小时内消费酒精饮料；在随机化之前 30 天内惯例性每日消费 ≥5 杯茶、咖啡或苏打水；给药前 3 天期间消费含有咖啡因的食物或饮料；在随机化之前 30 天期间的任何临床上明显的疾病；在随机化之前七(7)天期间使用任何药物，包括处方药和非处方药、任何超过每日值 300%的维生素类和/或矿物质补充剂、葡萄柚汁和圣·约翰草(St. John's Wort)；在给药

之前十(10)小时和施用研究药物后四(4)小时拒绝禁食和在整个研究阶段拒绝禁用含有酒精、咖啡因或黄嘌呤的食物或饮料；在随机化之前30天内参加临床研究；在随机化之前30天内捐献血液或血液产品；尿液药物筛查、尿可铁宁、血液乙醇、HBsAg、HBsAb(除非对象已具备免疫力)、抗-HCV或抗HIV的阳性结果；通过从第-7天到第-1天的睡眠记录、或通过在第-1天的夜晚(开始登记后的第一晚)的活动记录(actigraphy)表明的睡眠潜伏期>30分钟或睡眠效率<85%或>95%。

如果在对象中获得药物代谢动力学参数比如平均 t_{\max} 、 C_{\max} 和 AUC，则对象组将包括合适数量的对象。对象的合理数量将为例如 4、8、10、20、30、40、50、60、72 或甚至更多的患者。将根据待处理病况的症状选择对象。可将对象分成合适大小的组，例如用于剂量逐步提高的检查。为本发明的目的，可根据在实施例中提供的纳入和排除标准选择对象。

应当理解，如以上和以下所指明的药物代谢动力学参数的值已在实施例 7 中得到的数据的基础上推导出，所有的值涉及健康人对象的单剂量研究。然而，假定基于对健康人对象的稳态施用或对人患者的单剂量或稳态施用将获得可比较的结果。

根据本发明的药物组合物显示约 1.5 到约 5 小时的 T_{\max} 值，优选为约 1.3 到约 3.5 小时，更优选约 1.6 到约 3.2 小时。临床研究表明根据本发明的组合物快速吸收，优选不依赖于活性剂(即存在于根据本发明药物组合物中的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮)的量。

对于含有 1 mg 的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型而言，本发明药物组合物的 C_{\max} 值为约 1.0 ng/mL 到约 1.8 ng/mL，优选为约 1.2 ng/mL 到约 1.6 ng/mL。

对于含有 3 mg 的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型而言，本发明药物组合物的 C_{\max} 值为约 4.0 ng/mL 到约 8.0 ng/mL，优选约 4.0 ng/mL 到约 6.5 ng/mL，更优选约 5.0 ng/mL 到约 6.0 ng/mL。

对于含有 10 mg 的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑

基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型而言, 本发明药物组合物的 C_{\max} 值为约 16.9 ng/mL 到约 46.3 ng/mL, 优选约 21.0 ng/mL 到约 32.0 ng/mL, 更优选约 25.0 ng/mL 到约 28.0 ng/mL。

对于含有 30 mg 的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型而言, 本发明药物组合物的 C_{\max} 值为约 95.6 ng/mL 到约 154.0 ng/mL, 优选约 108.0 ng/mL 到约 134.0 ng/mL, 更优选约 115.0 ng/mL 到约 125.0 ng/mL。

对于含有 60 mg 的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型而言, 本发明药物组合物的 C_{\max} 值为约 218.0 ng/mL 到约 479.0 ng/mL, 优选约 275.0 ng/mL 到约 385.0 ng/mL, 更优选约 300 ng/mL 到约 350 ng/mL。

此外, 通过施用根据本发明的药物组合物, 可获得大于与剂量成比例的 C_{\max} 值。

在本发明的上下文中, 大于与剂量成比例的 C_{\max} 值意指活性剂归一化的 C_{\max} 值不恒定。换言之, 对于活性剂的量 1 (例如 10 mg) 的归一化的 C_{\max} 大于对于活性剂的量 2 (例如 1 mg) 的归一化的 C_{\max} 。活性剂 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的大于与剂量成比例的 C_{\max} 的行为也显示在图 3 中。图 3 表明剂量归一化的血浆浓度相对于时间的图。根据本发明含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的 3 mg、10 mg、30 mg 和 60 mg 剂型的归一化的 C_{\max} 值大于从根据本发明的 1 mg 剂型所得到的 C_{\max} 值。对于含有超过 1 mg 活性剂的剂型所得到的归一化的 C_{\max} 值可具有为从根据本发明的 1 mg 的剂型所得到的 C_{\max} 值至少约 2 倍、至少约 2.5 倍、至少约 3 倍、至少约 4 倍、至少约 5 倍的归一化 C_{\max} 值。可假定含有超过 60 mg 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的剂型表现出大于至少约 5 倍的与剂量成比例的 C_{\max} 值。不限于任何理论, 可以假定与根据本发明 1 mg 剂型的 C_{\max} 值相比, 可获得大于至少约 7、至少约 10、至少约 15 或至少约 20 或至少约 25 倍的本发明剂型的归一化的 C_{\max} 值。

根据本发明的药物组合物的大于与剂量成比例的 C_{\max} 值可允

许 C_{max} 值的显著增加而同时活性剂的量仅稍微改变或几乎维持在相同的水平。

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的治疗血浆水平可为约 5 ng/mL 到约 500 ng/mL。3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的其它治疗范围包括约 50 ng/mL 到约 500 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 400 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 325 ng/mL、约 50 ng/mL 到约 250ng/mL、约 50 ng/mL 到约 100ng/mL、和约 100 ng/mL 到约 250ng/mL。

可使用合适的技术影响这些稳态血浆水平，例如具有合适的释放特性的控制释放制剂。例如，可使用单或多微粒递送体系实现合适的释放特性。单释放体系的实例包括但不限于蜡骨架片 (wax matrix tablets)、亲水性骨架片 (hydrophilic matrix tablets) 和具有控制释放包衣的片。多微粒体系的实例包括但不限于基质系统比如熔融挤出多微粒或基于控制释放的包衣比如包衣珠 (coated-beads) 的体系。

根据本发明的这些控制释放的药物组合物可包含与活性剂一起引入所述基质的或作为在包含活性剂的基底表面的控制释放包衣应用的控制释放材料。术语“基质”可包括珠、小丸、球丸 (spheroids)、片、片芯等。控制释放材料可为所需的疏水性或亲水性的。可作为例如颗粒、球丸、小丸等提供根据本发明的剂型，优选口服剂型。另一方面，可作为以控制释放包衣层包衣的片芯或作为含有活性剂基质、控制释放材料和任选的其它药学可接受的成分比如粘合剂、稀释剂、着色剂、润滑剂等片的片而制备本发明的剂型。

控制释放制剂的实例可包括在 WO01/32148、US 4,861,598、US 4,990,341、US 4,884,909、其中引用的参考文献以及其它本领域中公开的内容中所公开的制剂。

在一个实施方案中，本发明的药物组合物提供在施用后约 12 小时到约 24 小时持续时间的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的治疗稳态血浆水平。在另一个实施方案中，本发明的药物组合物提供在施用后约 6 小时到约 12 小时持续时间

的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的治疗稳态血浆水平。3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮可作为光学异构体（对映异构体）存在，且本发明包括这样的光学异构体的外消旋混合物和富集对映异构体的混合物、以及根据对本领域普通技术人员而言众所周知的方法可分离的单独的对映异构体。

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮可作为如在美国专利申请 No. 60/604,447 中描述的同样晶型而存在，其整体通过引用并入本文。

提供 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的稳态治疗血浆水平的组合物也包含在本发明的范围内，所述组合物包含 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的溶剂化形式，特别是水合形式。水合可发生于 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮或含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的组合物的制造期间，或水合可由于 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的吸湿性而随时间推移发生。提供 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的稳态治疗血浆水平的组合物也包含在本发明的范围内，所述组合物包含 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的药学可接受的盐。通过将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的溶液与药学可接受的无毒性的酸比如盐酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、草酸、二氯乙酸等混合而形成药学可接受的酸加成盐。通过将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的溶液与药学可接受的无毒性的碱比如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠等混合而形成药学可接受的碱式盐。

本发明还涉及治疗病况或疾病的方法，该治疗受益于 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的持续的治疗血浆水平。所述治疗方法包括给需要此治疗的对象施用药物组合物，所述药物组合物提供根据本发明的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的稳态治疗血浆水平。这样的病况和疾病包括情绪障碍比如焦虑、抑郁、酒精成瘾和/或依赖性、经

前紧张、经前综合症、经前烦躁不安障碍等。焦虑包括例如广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍、社交焦虑障碍等。

定义

本文中使用的术语病况或疾病的“治疗”指(i) 抑制该病况或疾病，即阻止所述病况或疾病或其临床症状的发展，和/或(ii)缓解病况或疾病，也就是说使病况或疾病或其临床症状暂时或永久消退。

术语“手性中心”指四个不同基团与其相连的碳原子、或三个不同基团与其相连的硫原子，其中所述硫原子与其所连接的基团形成亚砷、亚磺酸酯、铈盐或亚硫酸盐。

术语“对映异构体”或“对映异构的”指与其镜像不可重叠的分子，因此为光学活性的，其中所述对映异构体使偏振光平面向一个方向旋转而其镜像则使偏振光平面向相反方向旋转。

术语“外消旋的”指等分的对映异构体的混合物且其为光学非活性的。

术语“拆分”指分子的两种对映异构体形式中一种的分离或富集或贫化。短语“对映异构体富集的”指其中一种对映异构体以比其镜像分子更大的浓度存在的混合物。

C_{\max} 值指活性剂例如 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的最大血浆浓度。

t_{\max} 值指达到 C_{\max} 值时的时间点。换言之， t_{\max} 是观察到的最大血浆浓度的时间点。

AUC (曲线下面积) 值对应于浓度曲线的面积。AUC 值与总共吸收进入血液循环的活性剂即 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的量成比例，因此是生物可利用度的度量。

AUC(0-24)值是从施用时间直到施用后 24 小时的血浆浓度-时间曲线下面积的值。

AUC(0 至最后)值是从施用时间到最后可测量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积的值。

术语“归一化的 C_{max} ”指特定剂量活性剂的 C_{max} 值与活性剂的比例。

术语“生物可利用度”为本发明的目的定义为从剂型中吸收活性剂比如 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的程度。

本发明上下文中的术语“平均值”指至少两个对象的数据的平均值。

术语“持续释放”为本发明的目的定义为 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的以这样的速率释放使得血液水平在约 6 小时或约 12 小时或约 24 小时或甚至更长的时期内维持在治疗范围内但低于毒性水平。术语“持续释放”使根据本发明的制剂与“立即释放”的制剂区分开。术语“持续释放”和“控制释放”可互换使用。

术语 $t_{1/2}$ 为本发明的目的定义为 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的可吸收剂量的一半转移至血浆所需的时间量。此值可作为“真”值计算（其将考虑消除过程的影响）而不是“表观”吸收的半衰期。

术语“稳态”意指对于 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮而言，给定药物的已达到的血浆水平，其使用随后的药物剂量维持在或高于最低有效治疗水平且低于最低毒性血浆水平。

最大有效治疗水平将部分地由在给定患者中达到的所需效果程度决定。医药领域的技术人员将会理解此度量具有很强的个体性，且可在对象中产生大的个体差异。很清楚在施用每个剂量之后浓度经历最大值并然后再次降至最小值。

所述稳态可描述如下：在施用首次剂量时间 $t=0$ 时，浓度 C 也为 0。然后浓度经历第一最大值并然后降至第一最小值。在浓度降至 0 以前，施用另一个剂量，所以第二次浓度的增加不从 0 开始。在此第一浓度最小值的基础上，曲线在施用第二剂量后经历第二最大值，所述第二最大值高于第一最大值，并降至第二最小值，所述第二最小值高于第一最小值。因此，由于重复给药和

与之相关的活性剂的逐步累积，血浆曲线逐渐升高，直到其水平达到吸收与消除处于平衡的点。这种其中吸收和消除处于平衡且浓度在定义的最小值和定义的最大值之间来回摆动的状态称为稳态。

可通过任何达到其预定目的的方法施用本发明的药物组合物。例如，可通过皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、含服或眼部途径、直肠、胃肠外、系统内、阴道内、局部（如通过粉末、软膏、滴剂或透皮贴剂）、或者作为口部或鼻部喷剂施用。作为替代或同时地，可通过口服途径施用。目前优选通过口服途径施用本发明的药物组合物。

施用频率应当与预期的施用组合物的作用周期相适应。例如，对于在施用后提供约 12 小时到约 24 小时的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的治疗血浆水平的组合物而言，可每日一次给予所述组合物。同样，对于在施用后提供约 6 小时到约 12 小时的 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的治疗血浆水平的组合物而言，可每日两次给予所述组合物。

以下实施例举例说明但不限制本发明的组合物和方法。临床治疗中常见的和对本领域技术人员来说显而易见的各种条件和参数的其它合适的修改和适应均在本发明的精神和范围之内。

实施例

可从(3R)-螺[环氧乙烷- $2\alpha,5\alpha$ -孕烷]-20-酮和甲醇钠制备 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基- 5α -孕烷-20-酮，如 Hogenkamp 等人在 "Synthesis and in Vitro Activity of 3β -Substituted- 3α -hydroxypregnan-20 ones: Allosteric Modulators of the GABA_A Receptor," *J. Med. Chem.* 40:61-72 (1997)中所描述的。

基于 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的单剂量试验，在以立即释放混悬剂给药的情况下，每日一次给予约 30 mg（基于游离化合物）的剂量预期对于给药后在约 12 小时到约 24 小时的持续时间内提供 3α -羟基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮的治疗血浆水平的组合物是合适的。此剂量

用于以下的实施例，但应理解所需剂量可在约 20 mg/天到约 40 mg/天的范围内变化。如果 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮处于盐的形式，则可对此量进行合适的调整。这样的调整在本领域技术人员的能力和知识之内。

可调整剂量以达到所需的作用持续时间。例如，每日给予两次约 15 mg（基于游离化合物）的剂量预期对于给药后在从约 6 小时到约 12 小时的持续时间内提供治疗血浆水平的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的组合物是合适的。

实施例 1

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的制备可按以下方法制备标题化合物及其盐酸盐。

a) 21-溴-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕烷-20-酮

向在室温下搅拌的 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕烷-20-酮(30.0 g, 82.9 mmol)在约 900 mL 甲醇中的溶液中加入 3 滴 48% 的 HBr 水溶液。然后在约 2 小时期间滴加在约 200 mL 甲醇中的溴(13.9 g, 87.1 mmol) 的溶液，在反应过程中使反应避光。可用 TLC(1% 丙酮/CH₂Cl₂) 指示起始原料的不存在和极性更低产物的形成(在约另外的 30 分钟之后)。将反应物浓缩至约 300 mL。加入 CH₂Cl₂(约 400 mL) 并将反应物倒入含有约 200 mL 水的分液漏斗中。进行相分离并用 CH₂Cl₂(约 100 mL, 3 \times) 萃取水相。合并有机相，以约 200 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗，以 Na₂SO₄ 干燥，并在减压下浓缩以得到为浅黄色泡沫的溴化物。可不经进一步纯化将所述产物用于下一步。

b) 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮

向上述制备的溴化物(36.7 g, 82.9 mmol)在约 800 mL CH₃CN 中的混悬液中加入咪唑(28.2 g, 415 mmol)，并将反应物在氩气下加热回流。可用 TLC(95:4.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:三乙胺)指示反应的完全(回流后约 1 小时)。将反应物冷却至室温并在真空下浓缩。将所得油溶于约 600 mL CH₂Cl₂ 中，以稀 NaHCO₃ 溶液(约 200 mL,

4×)洗,以 Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化,以 95:4.5:0.5 的 CH₂Cl₂:MeOH:三乙胺洗脱,得到约 18 g 白色固体的标题化合物, m.p. 185-187°C (近似)。

C₂₆H₄₀N₂O₃ 的计算分析值: C, 72.86; H, 9.41; N, 6.54. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (近似) 7.40 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, J=17.7 Hz), 4.64 (d, 1H, J=18 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.57 (t, 1H, J=8.7 Hz), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

c) 3α-羟基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮盐酸盐

向 3α-羟基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮的溶液 (1.00 g, 2.33 mmol 溶于约 35 mL CH₂Cl₂ 中) 鼓泡通入氯化氢气体约 7 分钟。形成白色沉淀。真空下移除溶剂而得到约 1.10 g 为白色固体的盐酸盐, m.p. 230-233°C (近似)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (近似) 9.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.45 (d, 1H, J=18 Hz), 5.26 (d, 1H, J=18 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (t, 1H, J=8.7 Hz), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

实施例 2

含有 3α-羟基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮的亲水性骨架片

3α-羟基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α-孕甾烷-20-酮	30 mg
羟丙基甲基纤维素	30 mg
喷雾干燥的乳糖	88.9 mg
胶体二氧化硅	0.15 mg
硬脂酸镁	1 mg
总计	150 mg

将胶体二氧化硅与部分乳糖混合。将混合物过筛。向所述混

合物中加入 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮、羟丙基甲基纤维素和余下的乳糖，并混合。加入硬脂酸镁并混合。将最终化合物压制成 150 mg 的目标重量。

实施例 3

含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的
包囊熔融挤出多微粒(MEMs)

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5 α -孕甾烷-20-酮	30 mg
Eudragit RLPO	50 mg
Eudragit RSPO	132 mg
硬脂醇	28 mg
山嵛酸甘油酯	10 mg
总计	250 mg

1 # 尺寸硬明胶胶囊壳

将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮、Eudragit RSPO、Eudragit RLPO、硬脂醇和山嵛酸甘油酯混合。使用热熔挤出机挤成约 1 mm 直径的条，并将所述条切成长约 1 mm 的长度以形成 MEMs。将 MEMs 以 250 mg 的目标填充重量包囊进硬明胶胶囊中。

实施例 4

含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的
疏水性骨架片

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-

5α-孕甾烷-20-酮	30 mg
喷雾干燥的乳糖	70 mg
羟乙基纤维素	10 mg
十六十八烷醇	25 mg
滑石	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
总计	140 mg

使用羟乙基纤维素作为粘合剂，将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕甾烷-20-酮、乳糖和十六十八烷醇湿法制粒。将干燥并过筛的颗粒与滑石混合。加入硬脂酸镁并混合。压制成 140 mg 的目标重量。

实施例 5

含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕甾烷-20-酮的熔融挤出颗粒(MEG)片

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-

5α-孕甾烷-20-酮	30 mg
硬脂醇	20 mg
山嵛酸甘油酯	10 mg
磷酸氢钙	29 mg
微晶纤维素	30 mg
硬脂酸镁	1 mg
总计	120 mg

将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮、硬脂醇、山嵛酸甘油酯和约一半的磷酸氢钙混合。在足以使硬脂醇和山嵛酸甘油酯熔融的温度下将所述混合物挤出成为直径几 mm 的条。将所述条切成几 mm 长的长度。使用高速研磨机研磨所得的挤出物部分。将研磨的挤出物与余下的磷酸氢钙和微晶纤维素混合。加入硬脂酸镁并混合。压制成 120 mg 的目标重量。

实施例 6

含有 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的控制释放珠

配方	组分	量/单位 (mg)	量/批 (g)
步骤 1. 药物成层	3 α -羟基- 3 β -甲氧基甲基- 21-(1'-咪唑基)- 5 α -孕甾烷-20-酮	30.0	112.5
	Nu Pariel 珠	150.0	562.5
	Opadry Clear	1.5	5.6
	水	适量	563 mL
步骤 2. 肠溶包衣	Eudragit L30D-55 (固体)	20	75
	柠檬酸三乙酯	4	15
	滑石	4.5	16.9
	水	适量	240mL
	总计	210 mg	787.5 g

步骤 1. 使用搅拌器将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮溶解于在容器中的 563 mL 水中。然后将

Opadry Clear 溶于此溶液中。在 1 kg 流化床中，将上述溶液在约 40°C 的入口温度下以约 10 mL/分钟喷雾到 NuPariel 珠上。

步骤 2. 将柠檬酸三乙酯和滑石分散到水中，然后使用混合器加入 Eudragit L30D 分散物。当分散时，在 1 kg 流化床中在约 40°C 的入口温度将此分散系以约 10 ml/分钟喷雾到来自步骤 1 的载荷药物的微珠上。

实施例 7

为确定根据本发明的药物组合物的整体效应和药物代谢动力学参数，对健康男性对象进行了逐步增加的单剂量、随机化、双盲、安慰剂对照的研究。作为口服混悬液施用根据本发明的药物组合物。

预期的起始剂量逐步增加顺序为：1、3、10、30、100、300、600 和 1000 mg。此外，也对活性剂的 60 mg 剂量进行了测试。

测试人群、纳入和排除标准

在美国进行的临床 I 期研究中纳入在 6 个对象组中总计至多 72 名对象。

根据下面列出的纳入和排除标准选择研究参加者。一般而言，年龄在 21 至 45 岁范围内的显示正常睡眠史的健康男性对象是本研究的合适对象。

具体地，根据以下的纳入标准选择对象：

年龄 21 至 45 岁的男性对象。

- 体重为 40 至 100 kg 且体重指数 (BMI) <30 kg/m²。
- 通过无显著疾病史、体检、生命特征、实验室评价、12 导联心电图 (ECG) 和使用 Holter 监护仪 24 小时周期的动态 ECG 而确定是健康的。

- 在随机化之前的 30 天内每晚睡眠 6.5-8.5 小时。在进入研究之前最少一周每晚惯例性睡眠时间在下午 9:30 和上午 12:00 之间。
- 在开始特定方案的程序之前签署知情同意书。

从本研究中排除的对象是那些：

- 在过去 6 个月期间有任何临床上明显的睡眠异常史。
- 在随机化之前 30 天内任何明显睡眠不规律，包括夜班工作或轮班工作。
- 在随机化之前 30 天内旅行 ≥ 3 个地区次。
- 通过脉搏测氧法测定的氧饱和度(SpO_2) $< 94\%$ 。
- 在随机化之前 30 天内惯例性白天打盹(≥ 15 分钟)。
- 对于精神药物或催眠药的任何过敏史。
- 任何精神异常史比如精神病、强迫性障碍、重症抑郁或焦虑/惊恐病症。
- 可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何现有病况。
- 在随机化之前 30 天内使用任何催眠药或睡眠辅助剂包括褪黑激素。
- 药物或酒精滥用史。
- 在过去一年中有癫痫发作或闭合型头部外伤史。
- 在过去三个月中有吸烟或使用含有烟碱产品的历史。
- 在随机化之前四十八 (48) 小时内消费酒精饮料。
- 在随机化之前 30 天内惯例性每日消费 ≥ 5 杯茶、咖啡或苏打水。

- 给药前 3 天期间消费含有咖啡因的食物或饮料。
- 在随机化之前 30 天期间的任何临床上明显的疾病。
- 在随机化之前七（7）天期间使用任何药物，包括处方药和非处方药、任何超过每日值 300% 的维生素类和/或矿物质补充剂、葡萄柚汁和圣·约翰草。
- 在给药之前十（10）小时和施用研究药物后四（4）小时拒绝禁食和在整个研究阶段拒绝禁用含有酒精、咖啡因或黄嘌呤的食物或饮料。
- 在随机化之前 30 天内参加临床研究。
- 在随机化之前 30 天内捐献血液或血液产品。
- 具有尿液药物筛查、尿可铁宁、血液乙醇、HBsAg、HBsAb（除非对象已具备免疫力）、抗-HCV 或抗 HIV 的阳性结果。
- 通过从第-7 天到第-1 天的睡眠记录或通过在第-1 天的夜晚（开始登记后的第一晚）的活动变化记录表明的睡眠潜伏期 > 30 分钟或睡眠效率 < 85% 或 > 95%。

仅在对象进入本研究之前在来自发起人的医学监查员特别许可的情况下，才允许纳入和排除标准的微小偏差。

研究设计：

本研究是作为在健康男性对象中的逐步增加的单剂量、随机化、双盲、安慰剂对照的研究而设计的。

本研究将在 6 个对象组中进行，其中 4 个将随机化接受活性药物，2 个将接受安慰剂。可研究至多 12 个组。

预期的起始剂量递增顺序为：1、3、10、30、100、300、600 和 1000 mg。如果有指示，此顺序可基于以下原则改变：1) 可研究以前剂量水平的额外的对象组以加强临床观察；2) 减少随后组的递增率，包括对剂量低于以前最大剂量的研究；和 3) 可与食物（例如高脂餐）一起施用的剂量水平以确定食物对生物可利用

度的影响。当与食物一起施用时，剂量将不会比以前在禁食条件下良好耐受的施用剂量大 1/10。剂量递增的标准是安全的、可耐受的，且可获得对于每组在施用研究药物以后的药物代谢动力学数据。

剂量递增将持续直到达到限制剂量的毒性或直到达到最大剂量。

本研究基本上被设计为以下的阶段：

- 筛选
- 基线期
- 处理期

在随机化之前筛选期可持续至多 28 天。在这一阶段期间，将评价对象的研究合格性并在允许进入研究单位之前保持连续 6 晚的睡眠记录。

在对象签署知情同意后在-7 天或在-7 天之前的筛选期内将进行以下评价：

- 病史
- 体检
- 生命特征
- 通过手指脉搏测氧法测定的氧饱和度
- 实验室评价
- 常规 12 导联 ECG
- 使用 Holter 监护仪或 H-12 数字记录仪的 24 小时 ECG

纳入和排除标准

在对象佩戴 Holter 或 H-12 数字记录仪的 24 小时期间，限制其剧烈体力活动或运动。

上述实验室评价包括：血液学，血清化学，肝功能检验，HBsAg、HBsAb、抗-HCV 和抗-HIV 的血清学，尿液分析，血液

乙醇，和尿药物/可铁宁筛查。

将基于以上规定的纳入和排除标准以及以上检查结果对对象的合格性作出初步评价。

基线期为从第-2天夜晚登记到第1天第一次给药前测定。在此阶段期间，对象将暂住在研究机构并通过最新的病史、体检、生命特征、脉搏测氧定、实验室检查、药物筛查、24小时 ECG、24小时 EEG、夜间活动记录、以及 CCT（计算机化认知检查）和 SSS（斯坦福嗜睡量表）训练对其合格性进行进一步的评估。将在第1天早晨完成并回顾其从第-1天的睡眠记录。将在基线期结束时随机化符合纳入标准的对象。

基线期将从在第-2天晚上被研究单位接纳时开始并在第1天第一次给药前的测定之前立即结束。

对象将在第-2天加入研究单位并被限制在研究机构内直到研究第3天（4夜5日）。由研究中心提供膳食和小吃。不允许对象将食物和饮料带入研究机构内。在整个暂住期间将不允许葡萄柚，葡萄柚汁，含有酒精、咖啡因或黄嘌呤的食物或饮料（包括巧克力）。不允许吸烟或除研究药物以外的药物，包括非处方药和草药比如圣约翰草。如果在基线期期间使用了任何药物，即使是对不良事件的治疗，对象将从该研究中止。

将在对象给药前的约-24、-23.75、-23.5、-23、-22.5、-22、-21、-20、-19、-18、-16、-14 和-12小时对象已在仰卧位休息3分钟后以仰卧位测定基线生命特征和 SpO₂。

另外，将进行基线常规 12-导联 ECG 和具有 SpO₂ 的 EEG 的测定。

将进行血液乙醇、尿药物/可铁宁筛查和实验室检查（血液学、血清化学、肝功能检查、和尿分析）。将对对象最近6天的睡眠记录进行合格性回顾。

处理阶段将至多持续5天时间。在给药日的早晨，对象被随机化以接受活性研究药物或安慰剂的口服剂量。在此阶段期间，将对对象进行严密的安全性监测并使用各种药物代谢动力学方法

进行测试。例如将采集血液和尿样品以测定活性剂及其代谢物的浓度。

双盲期从在第 1 天第一次给药前测定的收集开始并持续至第 5 天的研究结束。

在给药前 30 分钟内将按以下顺序对给药前生命特征、脉搏氧测定和 ECG 进行测定。此外,在已进行生命特征、SpO₂ 和 ECG 的测定后,将采集给药前血样和实验室检查(血液学、血清化学、肝功能检查、和尿分析)。

随后,在采集给药前血样后,将进行给药前 SSS(斯坦福嗜睡量表)和 CCT(计算机化认知检查)。将首先进行 SSS,然后将按以下顺序进行 CCT:简单反应时间、慢性反应时间、以及随后的数字警觉(Digital Vigilance)。

施用后,将在给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、30、36、48、60、72、84 小时以及研究结束(其为给药后 96 小时)进行生命特征和 SpO₂ 检查。

将对每组后分析药物代谢动力学样品以检查药物暴露的程度。将在以下时间点采集用于测定活性剂、其代谢物及其有关物质的血样:给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、30、36、48、60、72、84 小时以及研究结束时。如果在进行以前组的血样分析后有指示,则可进行至多 5 个额外的给药后血样采集和/或可改变抽取药物代谢动力学参数的时间选择。将在获取生命特征、脉搏氧测定、和 ECG 后采集样品。

从根据本发明的含有 1 mg、3 mg、10 mg、30 mg 和 60 mg 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的药物组合物中取出药物代谢动力学样品。被分析对象的平均血浆浓度列于表 II。

时间 (h)	1 mg 组合物	3 mg 组合物	10 mg 组合物	30 mg 组合物	60 mg 组合物
0	0	0	0	0	0
0,25	0	0	0	0,26625	0,6355
0,5	0,02525	0,17275	2,447625	9,185	65,435
1	0,463	3,04025	20,22625	82,2	250,125
1,5	0,69675	3,8775	26,2125	111	267
2	0,97825	5,2975	25,375	106,1	251,5
3	1,1315	5,2625	21,9875	94,4	243,75
4	1,2125	4,7125	17,8	84,35	210,75
5	1,125	4,325	15,19875	70,375	176,25
6	1,12	3,58	13,5175	63,575	153
8	0,93075	2,925	10,2675	48,55	115,675
10	0,807	2,195	7,875	39	85,8
12	0,667	1,687	6,205	29,55	68,25
24	0,3755	0,90475	2,405	7,585	20,225
30	0,2835	0,53375	1,248625	9,445	12,625
36	0,2155	0,34175	1,21175	4,1225	7,25
48	0,119	0,155	0,685	2,145	3,2875
60	0	0,0545	0,3655	1,04125	1,4215
72	0	0,03225	0,198875	0,62375	0,7625
84	0	0	0,105	0,32025	0,417
96	0	0	0,022625	0,08175	0,21375

此外，将在给药后 24 和 48 小时以及研究结束时进行实验室检查（血液学、血清化学、肝功能检查、和尿分析）。

采用 SSS 和 CCT 的药物代谢动力学评价将在生命特征、脉搏氧测定评价、以及药物代谢动力学样品采集之后的给药后第 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 和 12 小时进行（与给药前的顺序相同）。SSS 将在 CCT 之前进行。

在研究期间，将在预定时间进餐并且如果需要，研究者可根据在就餐时的镇静程度决定省略对象的某些餐。

对象可在程序完成 48 小时后离开所述机构，并在特定时间返回该机构进行随后的程序（生命特征测定和取血）。由于任何不良事件或其它与安全相关的原因，研究者可依职权要求对象限留在研究地点。

将在给药后 96 小时或在早先的中止时间进行研究结束评价。其将包括生命特征（血压、脉搏率、呼吸速率和温度）、脉搏氧测定、体检、ECG、实验室检查（血液学、血清化学、肝功能检查、和尿分析）和药物代谢动力学血液取样。

现已全面地描述了本发明，本领域普通技术人员应当理解，可在广泛而等价的条件、剂型和其它参数内进行同样的方案而不影响本发明的范围或其任何实施方案。本文中引用的所有专利和出版物通过引用以其整体全部并入本文。

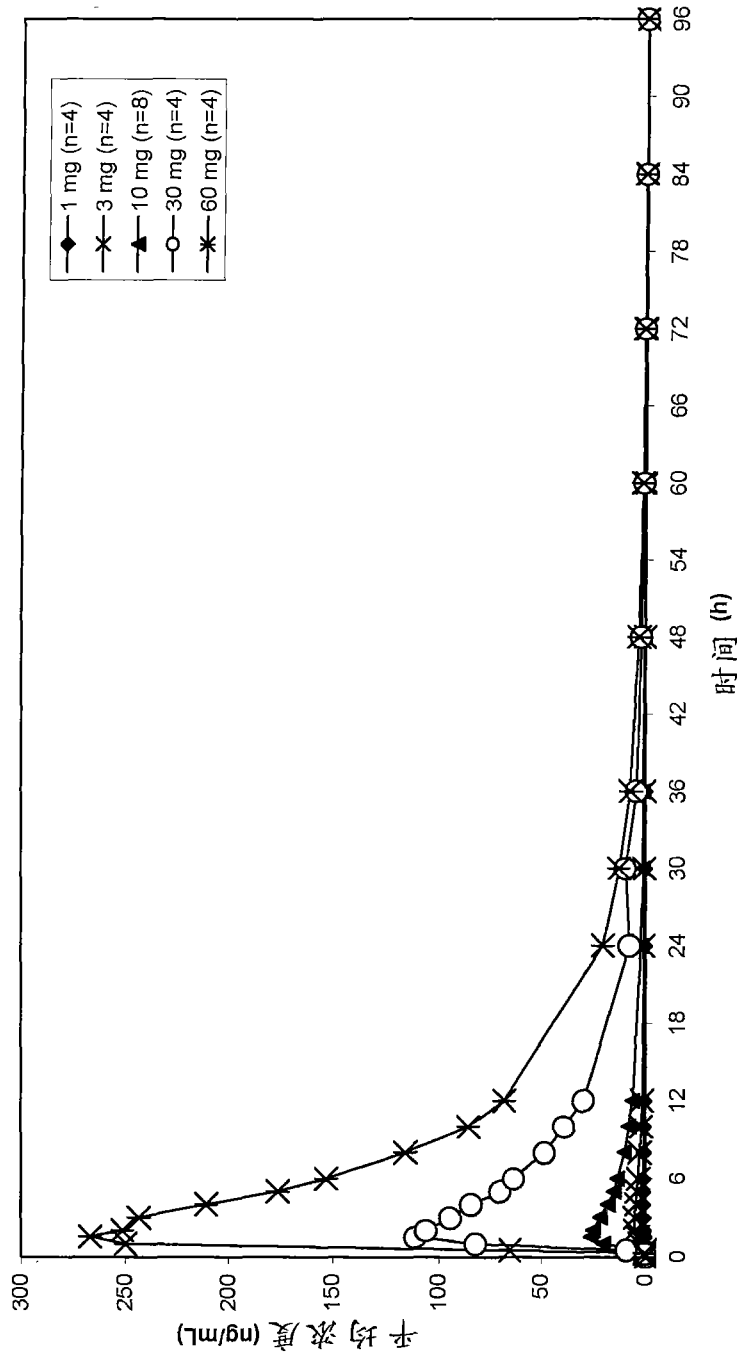


图1

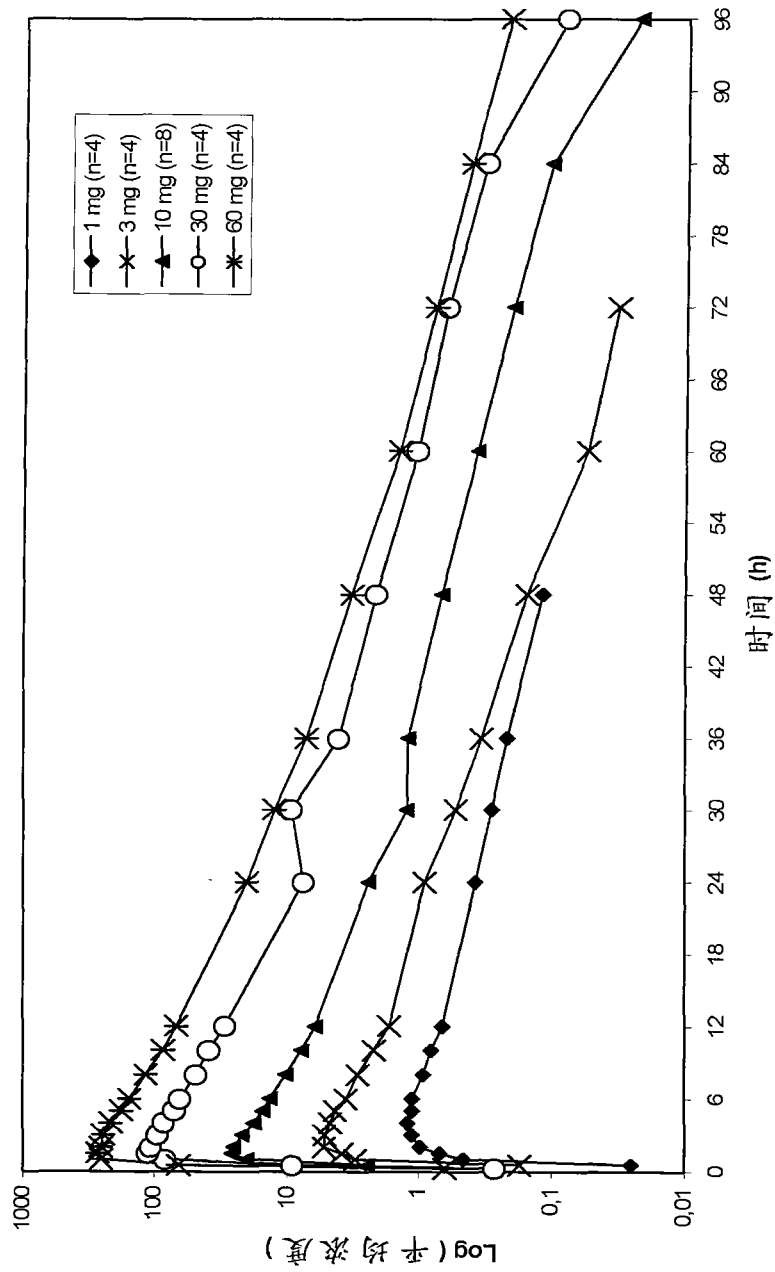


图 2

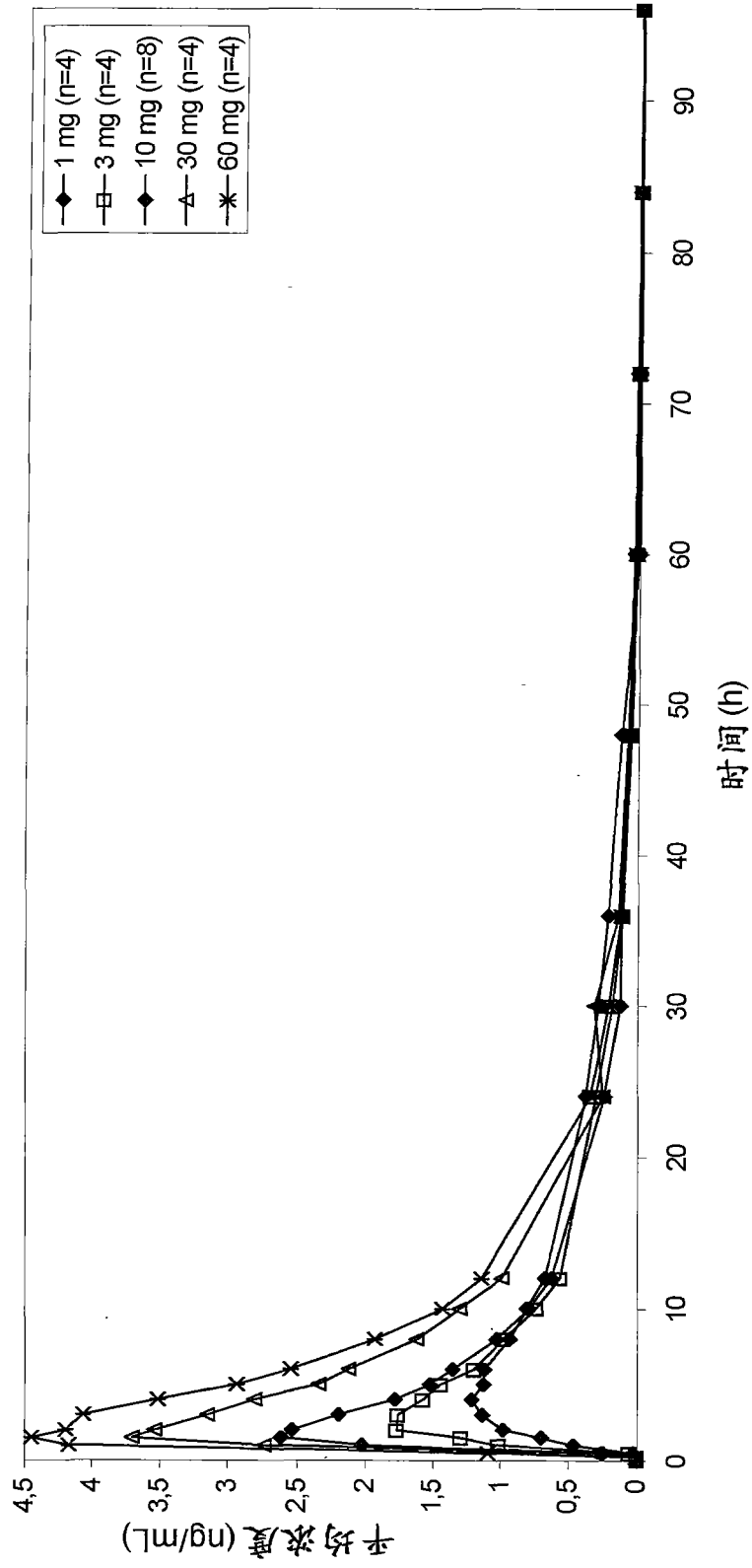


图 3