

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

七、發明說明：

發明範圍

本發明乃關於治療以非恢復活力性睡眠為特徵之原發性失眠症（依DSM-IV所規範或ICD-10所規範之非器質性失眠）的方法，關於使用褪黑激素或其他為此目的所製成藥劑內的某些複合劑，及關於混合多種複合劑組合而成的藥劑，以改善原發性失眠症患者睡眠的質與量。

發明背景

按，睡眠障礙之存在相當的普遍，其原因又極為複雜，尤其在西方工業國家中，估計成人人口中大約三分之一敘述至少偶而會有睡眠障礙，而這些睡眠障礙人口中，至少有一半抱怨其睡眠障礙已經存在數年。而在美國專利編號US5,776,969號(James)中，透露有一種以特定組合的化學複合劑，來治療各種睡眠障礙的方法；失眠，在其中所討論界定的事項中，可含或不含非恢復活力性睡眠。

原發性失眠症在精神障礙診斷與統計手冊第四版(DSM-IV)(美國精神醫學會，1994)中的定義為：多數的主要抱怨是難入睡或難維持睡眠，或非恢復活力性睡眠，已經至少有一個月。此睡眠障礙(或其合併的日間疲憊)導致具臨床意義的苦惱或損害到其社會，職業，或其他重要的機能。更甚者，依此定義，單是非恢復活力性睡眠一項，若導致白天機能障礙，即足以確立診斷為原發性失眠症。

依國際疾病分類第十版(ICD-10)(世界衛生組織，1991)描述非器質性失眠症為“睡眠的量及／或質的不足”。它並指出“雖然其睡眠量在主觀及／或客觀判斷下屬正常範圍內，仍有人極受睡眠品質低下之苦。”

據ICD-10的診斷方針敘述說，要確定診斷出原發性失

眠症的必要臨床特徵有以下：

a、抱怨難以入睡，或是難以持續睡眠，或是睡眠品質低下；

b、睡眠障礙之發生，至少每週有三次，且已有一個月；

c、在夜裡及自天耽心失眠並對其後果過度不安；

d、睡眠不足的量及／或質，或引起顯著的苦惱，或干擾社會與職業機能。如此，ICD-10反覆強調了睡眠的量與睡眠的質在診斷失眠症上具同等的重要。因此，本發明關連到原發性失眠症(DSM-IV)或非器質性失眠症(ICD-10)。

而因為，天然的激素褪黑激素在正常人血液內之濃度，比起自天來夜間會增高（依據特定檔案，見如美國專利編號US5,498,423號(Zisapel)），且因為缺乏夜間褪黑激素與睡眠障礙有關連性，尤其是在但不只限於老年人，投予外源性褪黑激素以改善睡眠障礙的可行性，已有進行研究，且亦是很多科學文獻的科目。

因此，例如：在James, S. P. 及其同僚之文(Neuropsychopharmacology 1990, 3:19-23)，褪黑激素（1毫克與5毫克）及安慰劑，在晚間10時45分，一晚各一種藥，給予10位以睡眠多電波先篩選過的失眠症患者，其平均年齡為33.4歲。這些患者（雖不一定有非恢復活力性睡眠相關的失眠症）確有可經由 PSG驗證出的睡眠量之不足。投予褪黑激素並未改變入睡潛伏期、睡眠效能、全部睡眠時間或入睡後覺醒。

患者敘述有改善睡眠的品質，雖然他們在早上並沒有得到更多的休

息，且認為他們在使用褪黑激素時全部睡眠時間較為縮短。

而在Ellis, C. M. 及其同僚之文獻(J. Sleep Res., 1996, 5:61-65)，對心理生理失眠症患者，在晚間8時投予褪黑激素(5毫克)一週，睡眠量或質並未報告出有變化；於15位患者中，有8位無法分辨出何時為褪黑激素治療時期。

另，在Hughes, R. J. 及其同僚之文獻(Sleep 1998, 21:52-68)，予睡眠多電波篩選過的不能持續睡失眠症的老年患者，在睡前30分投予立即釋外型與控制釋出型的褪黑激素(0.5毫克與5毫克)，並在夜間中途投予立即釋外型褪黑激素製劑0.5毫克。他們發現這兩種褪黑激素製劑都可減少入睡潛伏期，但並未改變入睡後覺醒時間(此為不能持續睡失眠症之重要變數)或全部睡眠時間。他們並未發現褪黑激素有改變睡眠品質或白天的情緒及敏覺。

又，在MacFarlane J. G. 及其同僚之文獻(Biol Psychiatry 1991, 30(4):371-6)報告指出，褪黑激素(75毫克口服)，連續14天於每日晚間10時投予13位失眠症患者，其主觀評估，認為有顯著增加全部睡眠時間及日間敏覺性，但其中7/13患者認為對主觀舒適感覺並無顯著作用。

因此，由已發表文獻中，並無證據顯示，投與外源褪黑激素(或其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑，或褪黑激素拮抗劑)，在本發明的劑量範圍內，對患有非恢復活力性睡眠特徵之原發性失眠症患者，會有可能改善其睡眠的恢復活力之品質。

然而，相對於上述已發表文獻的結果，本發明意外地發現了，褪黑激

素（及其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑，或褪黑激素拮抗劑）實際上增進了原發性失眠症患者其睡眠之恢復活力的品質。

本發明所適用的褪黑激素作用劑與褪黑激素拮抗劑，包含(但不只限於)美國專利編號US 5, 151, 446號，US 5, 318, 994號，US 5, 385, 944號，US 5, 403, 851號，及國際專利WO 97/00069號說明書所述之複合劑。

在此所引述的美國專利與參考文獻均係作為參考之用。

發明摘要

本發明，一方面提供了從褪黑激素，其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑，其有效量在0.0025毫克到50毫克之間，當中選用至少一種複合劑製成藥劑，以治療及改善原發性失眠症患者睡眠的恢復活力品質；在此種藥劑也是由至少一種製藥學上可接受的稀釋劑，防腐劑，抗氧化劑，溶解劑，乳化輔佐劑或載體所組成。

另一方面，本發明提供一方法以治療或改善原發性失眠症患者的恢復活力睡眠品質。此法乃從褪黑激素，其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑當中，至少選用一種複合劑，投予有效劑量予上述患者，上述有效劑量乃介於0.0025毫克至50毫克之間。

還有一方面，本發明提供一藥劑以改善原發性失眠症患者的睡眠的質量。此法乃從褪黑激素，其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑當中，至少選用一種複合劑，及另外至少加一種選自抗焦慮劑，抗抑鬱劑，安眠劑，鎮靜劑，降血壓劑，止痛劑，多巴胺致劑，抗精神病劑，小鎮靜劑，厭食劑與抗發炎藥物，有效的治療藥物，此外還要加

上至少一種製藥學上可接受的稀釋劑，防腐劑，抗氧化劑，溶解劑，乳化輔佐劑或載體。

發明詳述

本發明的藥劑，或其用途，最好再依下述特色之至少一種來分別：

(I)為適合經由口服，肛門，注射，口腔黏膜，肺內(如：吸入)，或經皮投予；

(II)為單位劑量型式；每單位劑量至少由一前述複合劑組成，其劑量介於0.025毫克到10毫克之間；

(III)為延長釋放型配方；

(IV)積儲型式，該積儲型式會在體內，在預選時間內，慢慢釋出前述至少一種成；

(V)也是加上額外選自抗焦慮劑，多巴胺作用劑，抗精神病藥物，小鎮靜劑，厭食劑與抗發炎藥物等至少一種治療藥物所組成。

本發明所提供的藥劑中，至少一種複合物者，其劑量較宜用到能改善原發性失眠症患者(依前述定義)，睡眠的恢復活力品質的劑量；而至少加一項額外治療藥物者，其劑量較宜用到能增進患者睡眠量的劑量。

本發明中治療及改善原發性失眠症患者(依前述定義)睡眠的恢復活力品質的方法，即從褪黑激素，其他褪黑激素類激等劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑當中，至少選用一種複合劑投予有效劑量，此法較宜以藥劑型式投予；此藥劑型式也是包含至少一種製藥學上可接受的稀釋劑，防腐劑，抗氧化劑，溶解劑，乳化輔佐劑或載體。

藥劑宜更進一步依上述(I)、(II)、(III)及(IV)之至少一種特性分類。

與本發明有關的藥劑，製藥學上可接受的稀釋劑，防腐劑，抗氧化劑，溶解劑，乳化劑，輔佐劑與載體，乃為傳統上用於製藥處方者。

口服投予時，藥劑可以製成例如錠劑，膠囊，乳劑，溶液，糖漿或懸浮液。注射投予時，藥劑可以製成例如玻璃製安甌，或懸浮液，水溶基劑或油溶基劑的溶液或乳劑。用到浮懸劑、安定劑及／或分散劑的，當然要考慮到其溶解度，或作用複合劑在特定製品基劑內之溶解度。藥劑也可能另外含有例如符合生理的防腐劑與抗氧化劑。藥劑也可能以傳統的栓劑基劑，譬如可可脂或其它甘油脂，當成栓劑使用。

如上所述，從褪黑激素，其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑當中，至少選用一種複合劑，能與促進睡眠量有用途的其他複合劑結合投與（即同時，分另，或連續結合）。這些其他複合劑包含例如：選自抗焦慮、抗抑鬱劑，安眠劑(benzodiazepine類以及 non-benzodiazepine類)，鎮靜劑，降血壓劑，止痛藥多巴胺作用劑，抗精神病劑，小鎮靜劑，厭食劑與抗發炎藥物等的額外至少一種治療藥物。此些額外治療藥物例如adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbitol, amoxapine, bentazepam, benzoctamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbitol, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloral phenazone, divalproex, diphe

nhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flu nitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, glutethim lde, halazepam, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetaze pam, maprotiline, mecloqualone, mephobarbital, meprobamate, methaqual one, midafalur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortript yline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, pe rphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propof ol, protriptyline, quazepam, reclazepam, roletamide, secobarbital, ser traline, suproclone, temazepam, thioridazine, tracazolate, tranlycyp romaine, trazodone, triazolam, trepipam, reicetamide, triclofos, triflu operazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, valproate, venlafaxi ne, zaleplon, zolazepam, zolpidem, zopiclone , 及其鹽類, 及其組合適合 的抗抑鬱劑類包括正腎上腺素回收抑制劑, 選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs), 單胺氧化酶抑制劑(MAOIs), 單胺氧化酶可逆制劑(RIMAs), 血清 素及與正腎上腺素吸收抑制劑(SNRIs), 腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗 劑, alpha-adrenoreceptor antagonists及atypical anti-depressants。 合適的正腎上腺素回收抑制劑包含tertiary aminet tricyclics及 secondary amine tricyclics。合適的tertiary amine tricyclics 的例 子包含: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine及 trimipramine, 及其製藥學上可接受的鹽類。合適的secondary amine tricyclics的例子包含: amoxapine, desipramine, maprotiline,

nortriptyline及protriptyline，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的選擇性血清素回收抑制劑包含：fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine及sertraline，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的單胺氧化酶抑制劑包含：isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine及selegiline，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的單胺氧化酶可逆抑制劑包含：moclobemide，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors在本發明有用到的包含：venlafaxine，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的CRF antagonists包含描述於國際專利編號WO 94/13643號，WO 94/13644號，WO 94/13661號，WO 94/13676號和WO 94/13677號（在此所引述的內容係作為參考之用）。合適的atypical anti-depressants包含：bupropion, lithium, nefazodone, trazodone及viloxazine，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的抗焦慮劑類包含benzodiazepines及5-HT_{1A}作用劑或拮抗劑，尤其5-HT_{1A} partial agonists，及腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑。合適的benzodiazepines包含：alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam及prazepam，及其製藥學上可接受的鹽類。合適的5-HT_{1A}接受器作用劑或拮抗劑包含，尤其是5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone, flesinoxan, gepirone及ipsapirone，及其製藥學上可接受的鹽類。

額外的治療藥物可為例如，某一抗發炎類固醇，譬如dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, flunisolide, budesonide，或其他譬如揭載於美國專利編號2,789,118號，2,990,401號，

3, 048, 581號，3, 126, 375號，3, 929, 768號，3, 996, 359號，3, 928, 326號及3, 749, 712號，在此所引述的美國專利均係作為參考之用。Desamethasone (Decadron. TM.) 特別適宜。

從褪黑激素，其他褪黑激素類激導劑，褪黑激素作用劑及／或褪黑激素拮抗劑，當中選用至少一種複合劑，可以與物理治療合用，如光照療法或電刺激，例如，安排亮光曝照，暴露於普通光度，或暴露於半夜或黑暗中。本發明實際應用之一，可在投予本藥時戴深色或紅色眼鏡，以產生與黑暗的加成作用。另一實際應用，所外加另一治療藥物可為厭食劑，以治療或預防飲食障礙，例如心因性飲食症或飲食症，因其可能會影響睡眠。合適的厭食劑有例如aminorex, amphechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphenmethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamphetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfetramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex及sibutramine。特別適合的厭食劑包含amphetamine及其衍生物，故包含例如amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, N-ethylamphetamine, fenfluramine, fenproporex, furfurylmethyl

amphetamine, levamfetamine, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex及sibutramine。一特別適合的厭食劑類為amphetamine鹵化衍生物，包含chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex及sibutramine。特別適合的amphetamine 鹵化衍生物，可與本發明的複合劑合併用的，包含：fenfluramine及dexfenfluramine。輔助治療或預防肥胖症，本發明的複合物也可與選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)合用。合適的選擇性血清素回收抑制劑包含：fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine 及sertraline。所有這些複合劑的製藥學上可接受的鹽類，適合時，當然也包括在內。本發明將以下面數例說明：

例1

方法：以隨機，雙盲，兩平行組研究，研究延長釋放型褪黑激素，在40位原發性失眠症老年患者（年齡76 [標準誤差8]歲）對睡眠量與質的效果。患者治療三週，每晚給予褪黑激素（2毫克延期釋放型）或安慰劑。療程最後兩天，給予紀錄整晚睡眠多電波以測量睡眠的量。作完實驗室睡眠電波紀錄的隔日早上，每位患者都作一套精神運動測驗，以測量其白天敏覺性。此外，患者每日於日誌上，紀錄其所感受到之前晚的睡眠品質。

結果：睡眠之誘導（依入睡潛伏期（SL），入睡前清醒期（DWAPSO），及入睡前之瞌睡時間所佔百分比（DWAPSOP）測量）使用褪黑激素比起使用安慰劑來，有意義地改善：SL平均縮短9分鐘（ $P=0.011$ ），（DWAPSO）與DWAPSOP

也都有意義地改善：(各為 $p=0.011$ 及 $p=0.02$)。關於持續睡眠的變數(醒來次數，入睡後清醒時間(DWASO)，睡眠效力，全部睡眠時間)，就使用褪黑激素與使用安慰劑兩者之間沒有差別。對於睡眠結構或整夜腦波譜分析，也無組別之差別。

結論：這些結果顯示，褪黑激素有好的類似安眠劑的啟始睡眠效果。褪黑激素的安眠效果記載於文獻報告顯示，褪黑激素促進人類的睡眠，但不會改變正常睡眠結構。相對於此明顯催眠效果，患者的精神運動能力，在褪黑激素治療組，顯著得高於安慰劑治療組：在治療結束時發現到，褪黑激素治療組相對於安慰劑治療組，在臨界閃光融合測驗及總反應時間，有顯著的治療效果。

故，這些結果首次顯出，在原發性失眠症患者，褪黑激素的催眠效果(縮短入睡潛伏期)，合併促進白日的敏覺性，表示這些患者已增進睡眠的恢復活力值。安眠劑縮短入睡潛伏期並改善睡眠品質，會併有早晨精神運動能力損害，或頂多是無顯著惡化。從未有催眠劑能促進白日敏覺性。令人驚奇得，在患者日誌裡，患者並未評估使用褪黑激素比起安慰劑更容易入睡。事實上，患者判斷，其睡眠品質改善，是因褪黑激素治療，而不是因安慰劑。故，睡眠之恢復活力值，已合併於睡眠品質的改善。

例 2

方法：以隨機，雙盲，兩平行組研究，研究延長釋放型褪黑激素，在 170 位原發性失眠症老年患者(年齡 68.5 [標準誤差 8.3] 歲)對主觀評估睡眠品質與白日敏覺性的效果。患者先投予兩週安慰劑以建立基本特徵，然

後再投予三週褪黑激素(延長釋放型每晚2毫克)或安慰劑。在基本特徵與治療期間各最後三天的療程，要求患者評估其前晚睡眠品質及其在早晨的感覺。睡眠品質的題目是“如何比較，有使用藥物時的睡眠品質，與沒有使用藥物(您平常)時的睡眠品質？”患者將其感受到的睡眠品質，標記在100毫米有標示兩端的水平無影線上。左端標示“平常睡得差”而右端標示“平常能睡得好”，醒時狀態的題目是“現在覺得如何？”患者將其感受到醒時狀態，標記在100毫米有標示兩端的水平無影線上。左端標示“疲累”，而右端標示“敏覺”。測量患者的標計，離線右端的毫米距離。(值愈短，表示睡愈好或愈不累)。計算三個晚上距離得其平均值。

結果：結果發現，褪黑激素比起安慰劑來，在睡眠品質與白日敏覺性，都有顯著改善(參閱附件表1)表示，睡得好，與早晨較不疲勞有關。

結論：這些結果顯示，褪黑激素促進原發性失眠症患者睡眠的恢復活力值。

例3

方法：以隨機，雙盲，兩平行組研究，研究褪黑激素，在131位原發性失眠症老年患者(年齡20-80歲)對主觀評估睡眠品質與白日警覺性的效果。患者先投予一週安慰劑以建立基本特徵，然後再投予三週褪黑激素(延長釋放型每晚2毫克)或安慰劑。在基本特徵與治療期間各最後三天的療程，要求患者評估其前晚睡眠品質及其在白天的感覺，一如例2。

結果：在55歲或以上的患者，如同在其他的研究裡的老年人一樣，有改善其睡眠品質及白日敏覺(見例2)。驚奇地，在小於55歲之患者，比起

安慰劑來，其睡眠品質與白日敏覺，有顯著的惡化。結果列表於表2(參閱附件表2)。

結論：老年人較易有維持睡眠及非恢復活力性睡眠的困難，百分之四十的老年人抱怨睡眠困難，包括易受干擾或"輕"眠，及白日瞌睡(Vitiello, Michael Geriatrics Vol. 54(11):47-52 1999)。年輕人典型地是入睡困難(Roth, Thomas and Roehrs, Timothy Sleep Vol 119(8):S48-49 1996)，且其主要困難可能是因睡眠不足，而不是因非恢復活力性睡眠。這些結果(參閱附件表2)清楚表示，褪黑激素對相關於非恢復活力性睡眠的原發性失眠有效，但在其它病因的失眠(例如，因無法入睡導至的睡眠不足)則可能有害。

例 4

方法：研究褪黑激素(2毫克延長釋放型)，N, N, 6-trimethyl-2-p-tolyimidazo[1,2-a]pyridine-3-acetamide(zolpidem; 10毫克)及安慰劑，在16位健康老年人自願者年齡59.4歲(標準誤差3.2)，對精神運動能力及駕駛的效果。以隨機，雙盲，交叉研究，患者在晚間先投予一顆安慰劑以確定基本線，然後以隨機順序在晚間投予一顆褪黑激素，zolpidem或安慰劑，治療一週，在治療當中有間隔一週沒治療。在投予藥物既定的時間後，讓患者作一套精神運動測驗，駕駛表現，駕駛時的腦波，進行研究。

結果：比起安慰劑來，zolpidem有些急性障礙，此在投予後12.5小時可緩解。zolpidem的效果，在測量注意力，短暫二次記憶及運動協調時都可見到。相對於安慰劑與褪黑激素2毫克，zolpidem 10毫克導致記憶力，

包含兩種(立即及延時)均降低。褪黑激素找不出副作用。

Zolpidem 10毫克對於駕駛表現的變數(絕對速率，偏離速限及偏離理想路徑)的標準誤差，及撞車次數，有顯著的差別。在投予 zolpidem 10毫克後兩小時，絕對速率及偏離速限與理想路徑的標準誤差，確實有增加。這些標準誤差增加，表示駕駛不規律的不只是速率不穩，連駕駛路線也不平順。偏離了理想駕駛路線，證實了 zolpidem 10毫克組投藥 2小時後撞車次數的增加。而在褪黑激素組(延長釋放型2毫克)就沒有這樣的後果。

結論：這些研究顯示，患者敘述睡眠品質的改善(就如 zolpidem組)，不一定表示促進了恢復活力性睡眠，因其並未促進白日敏覺。普遍說來，本例顯示褪黑激素並未改善非失眠症患者的敏覺性。

例5：

延長釋放型褪黑激素配方製劑。用於例1—例4的延長釋放型口服劑型乃以丙烯酸樹脂Eudragit(Rohm藥廠)基底粉塊煉劑直接壓縮調製。褪黑激素(2毫克；Sygena，瑞士)與磷酸氫鈣40毫克與乳糖80毫克在固態狀混合成基底塊(40毫克 Eudragit RSP0)，此混合物再以2.5噸7毫米圓柱製藥沖床機壓縮。

以下列出本發明相關的實驗例與功效數據資料，以及本發明與先前技藝臨床效果之比對：

藉由紀錄夜晚的心理性肌肉運動、衍生自 Leeds 心理性運動測試系列(失眠正與清醒)的認知神經測試以及注意力評估測試，來評估失眠症與早晨的認知能力狀況。治療結束時，一些與失眠相關的評量出現大幅的成效。

如表 Y 所示，出現了顯著的效果，臨界閃爍測試 (CFF) 發現了增加長效釋放褪黑激素對安慰劑的增加數據 ($p= 0.031$)。總反應時間 (TRT) 參數 ($p= 0.014$) 中亦發現長效釋放褪黑激素對安慰劑的顯著治療效果，讓我們聯想到治療後 CNS 清醒和反應時間速度改善的狀況 (見表 Y)。

表 Y

	安慰劑		延長釋放效力的褪黑激素		P 值(褪黑激素對安慰劑)
	基線	治療	基線	治療	
總反應時間 (分鐘)	709.5 \pm 114.7	704 \pm 108.6	654.7 \pm 65.1	635.6 \pm 82.4	0.031
臨界閃爍融合 (頻率)	32.7 \pm 3	31.9 \pm 2.8	33.6 \pm 3.1	33.8 \pm 2.6	0.014

zolpidem 是目前世界上最常被醫生指定處方的失眠症藥物，這是種用來治療睡眠量 (增加睡眠潛在因素，減少總睡眠時間) 和睡眠品質問題的藥物，但是並不具改善日間作息表現敏捷度的功能，因此 zolpidem 並未改善無法提振精神的睡眠狀況。本發明之發明人曾以臨床實驗 zolpidem 對於原發性失眠症的效果，由實驗發現 zolpidem 缺乏改善日間作息表現的效果，而長效釋放褪黑激素可改善兩項數據的結果，證明了褪黑激素具有改善睡眠品質的效果。

方法：我們在 114 名老年原發性失眠症患者 (年紀 68 歲 (標準偏差 9)) 身上，以隨機研究、雙重盲目、兩平行組的方式，主觀評估 Zolpidem 對睡眠品質和日間作息敏捷度所產生的效果。我們對受測者投以兩星期的安慰劑，接著給三星期的 zolpidem (10mg) 或安慰劑。

結果：主要效力結果顯示，zolpidem 的確改善了利用 LSEQ (QOS 參數， $\alpha=0.002$) 進行測量的睡眠品質及利用 LSEQ (GTS 參數， $\alpha=0.014$) 進行測量的睡眠潛伏因素，但 zolpidem 並未明顯影響早晨的警覺敏捷性 (BFW 參數) (見表 X)。

表 X

	Zolpidem mm 單位中數變化 (SE)	安慰劑 mm 單位中數變化 (SE)	P 值 (Zolpidem 對 安慰劑)
睡眠感知品質的 變化	-25.9 (2.9)*	-12.9 (2.8)	0.002
睡眠感知潛在因 素的變化	-21.1 (2.7)*	-11.9 (2.4)	0.014
日常作息敏捷度 感知變化	-16.3 (3.0)	-11.4 (2.3)	0.2

- 安慰劑的差異相當明顯 ($p < 0.05$)

結論：試驗結果同意此藥物的一般醫藥資訊，換言之，zolpidem 會降低睡眠潛伏因素，不會惡及日間作息，但也不會改善日間作息敏捷性。紀錄顯示，zolpidem 對改善睡眠品質有幫助，這項結果和投藥 10mg 劑量給病患所得到的成效結果一致。因此利用 LSEQ 評估工具取得的 zolpidem 效果結果，符合投藥 zolpidem 10 mg 所會產生效果的一般醫藥資訊，且符合 zolpidem 對日間作息表現缺乏正面影響的論點。

請比對本發明之長效釋放褪黑激素以相同臨床實驗參數所得結果：(見下頁表 Z)

表 Z

	長效釋放褪黑激素 mm 單位中數變化(SE)	安慰劑 mm 單位中數變化(SE)	P 值(長效 釋放褪黑激 素對安慰 劑)
睡眠感知品 質的變化	-22.5 (2.3)*	-16.5 (1.9)	0.047
睡眠感知潛 在因素的變 化	-14.5 (2.2)	-14.1 (1.8)	0.90
日常作息敏 捷度感知變 化	-15.7 (2.2)*	-6.8 (1.7)	0.002

- 安慰劑的差異相當明顯 ($p < 0.05$)

以下為另外一項由 Neurim (藥廠) 對 2 mg 長效釋放褪黑激素所進行的實驗，證明褪黑激素具有改善睡眠品質和日間作息敏捷度表現的結合效果。

方法：在 334 名老年 (年紀 65.7 歲, (標準偏差 6.4)) 原發性失眠症患者身上投藥長效釋放褪黑激素 2mg，以隨機研究、雙重盲目、兩平行組的方式，主觀評估其對睡眠品質和日間作息敏捷度狀況所產生的效力。我們對受測者投以兩星期的安慰劑，接著給三星期的長效釋放褪黑激素 2 mg 或安慰劑。(睡眠評估的結果說明見下頁表 1)

表 1：回應者分析大於等於 10mm QOS 和 BFW 的進步

	安慰劑	PR 褪黑激素 2 mg
Leeds QOS 和 BFW 刻度上有大於等於 10mm 的進步		
是	25 (28%)	36 (47%)
否	63 (72 %)	41 (53%)
卡方檢定		$\chi^2_{(2)}=5.93$
p 值治療		p=0.015

結果：我們注意到主要端點有明顯差異，如 10 mm 定義的進步或 Leeds QOS 和 BFW 兩項參數顯示的更大進步。在長效釋放褪黑激素-2mg 組中，兩項參數皆有進步的受測者比例幾乎是安慰劑組的兩倍(p=0.014，見表 2)。

表 2：回應者分析大於等於 10mm QOS 和 BFW 的進步

	安慰劑	PR 褪黑激素 2 mg
Leeds QOS 和 BFW 刻度上有大於等於 10mm 的進步		
是	25 (15%)	44 (26%)
否	139 (85 %)	124 (74%)
卡方檢定		$\chi^2_{(2)}=6.04$
p 值治療		p=0.014

結論：褪黑激素效力結果的臨床關聯，應藉由睡眠品質和日間作息運作兩者的臨床明顯進步來加以確認。因此，研究中的效力變化乃由於長效釋放褪黑激素 2mg 和安慰劑組回應者率而來，如 QOS 和 LSEQ 的 BFW 兩項參數所定義的 10 mm 或以上的進步改善。這項研究證實，利用長效釋放褪黑激素進行治療，回應出來的結果是睡眠品質和日間作息皆出現有益的改變。長效釋放褪黑激素組與安慰劑組相較之下，其明顯高過的反應率建立

起觀察效果的臨床關聯性。這些結果和先前的臨床研究結果顯示長效釋放褪黑激素是第一個在統計上被證明，在睡眠品質和以日間作息運作改善狀況加以追蹤的潛在因素上、會產生明顯且臨床關聯進步的失眠症藥物。

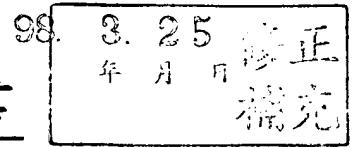
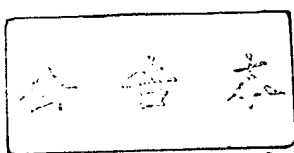
本發明某些特殊具象部份特於上述，但本發明不止限於如此，因為內行人顯然知道能作各種修訂或變化。這些修訂或變化雖未在此詳述，但應顯然認為相當於本發明。

附件：表 1 及表 2

五、中文發明摘要：

本發明，乃有關從褪黑激素，其他褪黑激素性激導劑，褪黑激素作用劑及褪黑激素拮抗劑當中，選用至少一種複合劑，其有效量在0.0025毫克到50毫克之間，並選擇性加上一種或更多種有效治療藥物，所組成的藥劑。

六、英文發明摘要：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 91118344

※申請日期： 91. 8. 9.

※IPC 分類： A61K 9/20

一、發明名稱：(中文/英文)

改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

鈕瑞安藥品有限公司/Neurim Pharmaceuticals(1991) Ltd.

代表人：(中文/英文) 內瓦 力沙佩/Nava Zisapel

住居所或營業所地址：(中文/英文)

8 Hanechoshet Street Tel Aviv 69710 ISRAEL

國 籍：(中文/英文) 以色列

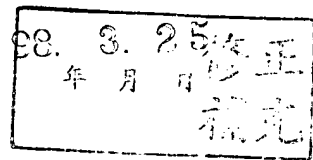
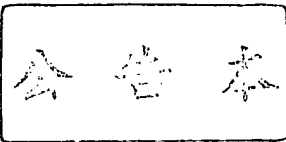
三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

內瓦 力沙佩/Nava Zisapel

國 籍：(中文/英文)

以色列



八、申請專利範圍：

1. 一種改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，施用於罹患原發性失眠症的病人，用以改善日間作息敏捷性，其成分包括至少一種從褪黑激素和褪黑激素增效劑選出的複合物，有效劑量範圍在0.0025至50毫克之間，還有至少一種有助褪黑激素延長釋放效力配方及至少一種可接受的製藥稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐藥或媒介劑或載體。

2. 依據申請專利範圍第1項所述之改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，因下列至少一種特性而進一步特徵化：

(i) 其適合經由口服法、直腸塞劑法、經頰法、肺內法或皮膚敷塗；

(ii) 其為一劑形態，每一劑至少包括一份範圍在0.0025至50毫克之間的前述化合物；

(iii) 該延長釋放效力配方內至少含有一種樹脂；

(iv) 其製成形式將會在預先選定的時間範圍內，於人體中慢慢釋出褪黑激素；

(v) 其亦包括至少一種額外選自抗焦慮劑、抗憂鬱劑、安眠劑、鎮靜劑、抗高血壓劑、止痛劑、多巴胺增效劑、抗精神病劑、微量精神安定劑、降食慾劑與抗發炎藥物的療效物質。

3. 根據申請專利範圍第2項所述之改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，其中該延長釋放效力配方內所含有的樹脂係包括丙烯酸樹脂。

4. 根據申請專利範圍第1項所述之改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，其亦包括至少一種選自抗焦慮劑、鎮靜劑、多巴胺增效劑、抗精神病劑、微量精神安定劑以及降食慾劑的其他有效劑量治療性物質。

5. 根據申請專利範圍第4項所述之改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，因下列至少一種特性而進一步特徵化：

(i) 其適合經由口服法、直腸塞劑法、經頰法、肺內法或皮膚敷塗；

(ii) 其為一劑形態，每一劑至少包括一份範圍在0.0025至50毫克之間的前述化合物；

(iii) 該延長釋放效力配方內至少含有一種樹脂；

(iv) 其製成形式將會在預先選定的時間範圍內，於人體中慢慢釋出褪黑激素；

(v) 其亦包括至少一種額外選自抗焦慮劑、安眠劑、鎮定劑、抗高血壓劑、止痛劑、與抗發炎藥物的有效劑量療效物質。

6. 根據申請專利範圍第5項所述之改善睡眠品質的長效釋放醫藥組合物，其中上述該延長釋放效力配方內所含有的樹脂係包括丙烯酸樹脂。