

Даний винахід стосується використання мелатоніну у виробництві лікарських засобів з метою короточасного підсилення деяких снодійних препаратів, і лікарських форм, що включають мелатонін і такі снодійні засоби.

Гама-аміномасляна кислота (ГАМК), що діє через ГАМК-А рецептори, є основою головної інгібуючої нейромедіаторної системи мозку. Вона відіграє вирішальну роль у регулюванні процесів збудження у мозку. ГАМК-А рецептори включають п'ять субодиниць. Різні субодиниці білків, що складають рецептор для гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), що виступає в якості інгібуючого нейромедіатора, були ідентифіковані і включають альфа, бета, гама і дельта родини, для кожної з яких існує кілька підтипів. Субодиниці, що складають рецептор, особливо альфа субодиниці, визначають його фармакологічні характеристики. Деякі ліки взаємодіють із зв'язуючими ділянками на різних субодиницях ГАМК-А рецепторів, і вони включають сучасні снодійні засоби (тобто бензодіазепіни, і більш нові засоби, що не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну, наприклад, імідазопіридини і циклопіролон), також як і протисудомні засоби, болезаспокійливі засоби і нейростероїди (наприклад, метаболіт прогестерону прегналон).

Специфічність дії снодійних засобів на окремі підтипи рецепторів пояснюється, виходячи з диференціальної спорідненості до рецепторів, що містять різні альфа субодиниці й експресовані в різних ділянках головного мозку. Таким чином, рецептори, що включають альфа 1 субодиницю, мають фармакологічний тип (I) і зв'язують засоби з високою спорідненістю, що не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну, - це, наприклад, зольпідем і залеплон, тоді як рецептори з альфа 2, альфа 3 чи альфа 5 субодиницями мають фармакологічний тип (II) і зв'язують ці ліки з низьким ступенем афінності. Обидва типи (I) і (II) зв'язують діазепам й інші бензодіазепіни. Навпроти, рецептори, що містять альфа 4 і альфа 6 субодиниці, нечутливі до діазепаму. Селективність субодиниць рецептора стосовно лігандів дає можливість одержати їхні характеристики.

Мутагенез певних ділянок показав, що бензодіазепіни зв'язуються в порожнині на внутрішній поверхні ГАМК-А рецептора між гама й альфа субодиницями. Інші лікарські препарати (флумазеніл, зопіклон, зольпідем) також зв'язуються з альфа субодиницею, але взаємодіють з амінокислотами в доменах, відмінних від доменів, що зв'язують бензодіазепіни.

Використовуючи імунохімічні методи і методи зв'язування лігандів, було показано, що субодинична структура рецептора ГАМК-А відображає ступінь регіональної специфічності ділянок мозку. Переважаюча структура рецептора ГАМК-А, виявлена в мозку, - це альфа 1 бета 2 гама 2, що кодується п'ятою хромосомою людини. Цілеспрямоване виключення гена надає можливість зрозуміти фізіологічні функції, що здійснюються ГАМК-А рецепторами, які містять різні субодиниці. Рецептори, що містять субодиницю гама 2, імовірно, відіграють істотну роль у підтримці відповідного центрального гальмування. Рецептори, що містять субодиницю бета 3, можуть також бути важливими детермінантами збудливості в деяких ділянках мозку, зауваживши, що роль альфа 5-, альфа 6- і гама 3- рецепторів досі цими способами не встановлена.

Рецептори ГАМК-А мають велике клінічне значення при лікуванні деяких розладів, включаючи безсоння, епілепсію, тривожний стан і алкоголізм; бензодіазепіни зазвичай використовуються при лікуванні тривожних станів, і деякі дослідники припускають, що антагоністи бензодіазепіну і зворотних агоністів (агенти, що стимулюють протилежну дію на агоністів у рецепторах) можуть бути корисними при реабілітації хворих на алкоголізм.

Серед найвідоміших модуляторів ГАМК-А рецептора, що використовуються (бензодіазепіни і снодійні засоби, що не відносяться до групи бензодіазепінів) - ліки від безсоння, що визначається як проблема, за наявності якої перехід до сну і/або підтримка сну має місце, принаймні, три ночі протягом тижня і супроводжуються денним стомленням або погіршенням стану здоров'я. Постійне безсоння зв'язане з безліччю індивідуальних і соціальних наслідків, включаючи більший ризик медичної і психічної захворюваності, яка загрожує життю, випадки погіршення якості життя, погіршення якості виконуваної роботи, що приводить до наступного нехтування нею і прогулів. Безсоння має негативний вплив на якість життя, що пов'язаний зі здоров'ям, денним самопочуттям; воно також має економічне значення. Вартість втрат, що викликає безсоння через погіршення продуктивності праці і нещасні випадки, була оцінена в \$77-\$92 мільярдів щорічно.

Бензодіазепіни дуже ефективні при індукуванні сну (коротшає час настання сну) і його підтримці (збільшується сумарний час сну). Однак, ці ліки виявляють шкідливий вплив при пробудженні від сну (ефекти, що нагадують похмілля) і приводять до денного безсоння (психомоторна функція) наступного ранку. Починаючи з кінця 1980-их років, були запропоновані і стали доступними нові альтернативні снодійні засоби, що не відносяться до барбітуратів і похідних бензодіазепіну (наприклад, імідазопіридини і циклопіролон). Вони скорочують час настання сну і, головне, не спричиняють дій, що нагадують похмілля наступного ранку. Можливі несприятливі впливи цих снодійних засобів включають залишковий седативний ефект і погіршення психомоторного функціонування, стан занепокоєння вдень, антерограду амнезію, погіршення пізнавальної функції, повернення безсоння, а також толерантність і залежність від лікарського засобу.

Оскільки пацієнти вдень можуть переживати сонливість, можливе погіршення якості виконання роботи і збільшений ризик нещасних випадків, особливо дорожньо-транспортного травматизму. Усі бензодіазепіни несприятливо впливають на функцію пізнання, діючи як на короткострокову, так і довгострокову пам'ять. Крім того, вони шкідливо впливають на епізодичну, семантичну й образотворчу пам'ять. Як було показано раніше, використання бензодіазепінів пов'язане зі значним збільшенням ризиком деменції в людей похилого віку (65 років і старших). Ступінь втрати пам'яті залежить від виду засобу і його дози. Тому для того, щоб уникнути цих порушень, може бути доцільним знижувати дозу цих засобів, зберігаючи їхню снодійну дію.

Розвиток залежності від цих ліків також є предметом занепокоєння. Досліджувався молекулярний механізм залежності від снодійних засобів. Напевно, має місце ослаблення регулювання транскрипції зазвичай поширених альфа 1, бета 2 і гама 2 субодиниць, а також взаємне посилення регулювання експресії більш рідкісних субодиниць. Зольпідем - засіб, похідне імідазопіридину, що призначається для короткострокового (до 4 тижнів) лікування безсоння, при рекомендованому дозуванні 10мг/день для дорослих і 5 або 10мг/день для літніх пацієнтів або пацієнтів з погіршенням діяльності печінки. Постійне лікування

снодійними засобами типу зопіклону і зольпідему, можливо, спричиняє більш обмежені зміни в експресії субодиниць рецептора ГАМК-А. Показано, що ефективність зольпідему як снодійного засобу, загалом, порівнянна з ефективністю таких бензодіазепінів, як флунітразепам, флуразепам, нітразепам, темазепам і триазолом, так само, як і з снодійними засобами, що не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну типу зопіклону і тразодона, при лікуванні літніх і дорослих пацієнтів, що страждають від безсоння.

Залеплон - це N-[3-(3-ціано піразоло[1,5-a]піримідин-7-іл)феніл]-N-етил ацетамід.

Зольпідем - це N,N,6-триметил 1-2-р-тоїл-імідазо[1,2-a]піридин-3-ацетамід L-(+)-тарtrat (2:1).

Зопіклон - це 6-(5-хлоропіридино-2-іл)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)карбонілокси-7-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піразин.

Тразодон - це 2-[3-(4-{m-хлорофеніл}-1-піперазиніл)пропіл] s-триазоло [4,3-a]-піридин-3(2H)-он монохлорид.

Зольпідему як засіб проти безсоння, наприклад, застосовують в усьому світі через його ефективність і наявність менш серйозних побічних ефектів, що забезпечує йому переваги порівняно з бензодіазепінами і барбітуратами. Є окремі свідчення повернення безсоння або абстиненції після припинення прийому лікарського засобу, коли це призначення виконується відповідно з рекомендаціями (10мг/день протягом менше одного місяця) чи протягом тривалішого періоду. На початковій стадії, на підставі численних досліджень тривалістю до 6 місяців, не було отримано ніяких повідомлень про підвищену толерантність (підвищення чутливості), що розвивається під впливом снодійної дії зольпідему. Однак, побічні ефекти (марення, галюцинації) нерідко зустрічаються при використанні зольпідему, що може свідчити про можливість виникнення залежності при його прийомі. Однак у недавньому повідомленні Експертного Комітету ВООЗ, відповідального за розгляд інформації щодо медикаментів, що призводять до виникнення залежності, з метою оцінки необхідності їхнього міжнародного контролю, зольпідем був рекомендований для введення в перелік медикаментів, за якими необхідно встановити міжнародний контроль.

Таким чином, одна з проблем охорони здоров'я - це зменшення ризику розвитку залежності.

Щоденні фізіологічні і поведінкові цикли, очевидно, є універсальною особливістю живих організмів. Внутрішній годинник організму, що знаходиться в супрахізмальному ядрі головного мозку (СХЯ), регулює складний ряд ритмів, включаючи сон - активність. Індивідуальний період ендogenous годинника виявляється повільнішим або швидшим за сонячний 24 - годинний цикл день / ніч (у людини цей період звичайно більше 24 годин). Однак, він звичайно визначається 24-годинним циклом світлого/темного часу, що відповідає ритму навколишнього середовища. Світло - повсюдний сигнал для регулювання часу. Важливий вихідний сигнал, вироблений СХЯ, - це індукування синтезу епіфізарного гормону мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптамін) вночі. Рівень мелатоніну безпосередньо регулюється СХЯ і, таким чином, служить маркером фази циркадного ритму; але він також може виступати як носій інформації про зміну часу доби (сигнал темряви) до різних органів, включаючи безпосередньо і саму СХЯ. Мелатонін, власне кажучи, викликає ефекти зсуву фаз, спрямованого у протилежну світловим ефектам сторону. Таким чином, мелатонін, уведений за кілька годин перед його ендogenous піком уночі, ефективно переводить час сну в пацієнтів із синдромом затримки стадії сну і регулює цикл сон/активність до 24 годин у сліпих, для яких світлотерапія не може бути застосована. Мелатонін і світло, при відповідному розрахунку (а саме, для внутрішніх годин світло в суб'єктивну ніч і мелатонін у суб'єктивний день) можуть також зменшувати реактивну затримку сну в робітників нічної зміни, змушених спати протягом дня. Мелатонін відіграє головну роль в ініціюванні і регулюванні сну. Активність мелатоніну в підтримці сну в людей найкраще демонструється в денний час, коли гормон не виробляється ендogenous, або в суб'єктив, що страждають від патологічного надвиробництва мелатоніну через прихід старості або використання деяких ліків (наприклад, блокаторів бета адренорецепторів). Вже повідомлялося про численні спостереження фармакодинамічних взаємодій між мелатоніном і зв'язаними з бензодіазепінами поведінковими ефектами.

Було виявлено, що терапія бензодіазепінами, придушує нічне підвищення вмісту мелатоніну в плазмі і змінює його нічну/денну ритмічність; це придушення може перешкоджати нормальній ритмічності сон - активність; добавка мелатоніну може допомагати підтримувати ефективність снодійних засобів, що є похідними бензодіазепінів. Так, призначений 23-річним пацієнтам, що страждають від хронічного безсоння і приймають бензодіазепінові снодійні засоби, тривалий прийом мелатоніну (2мг) призвів до істотного поліпшення сну і збільшення сумарного часу сну в порівнянні з плацебо.

Крім поповнення ендogenous рівнів мелатоніну, мелатонін, як повідомлялося, дозволяв скоротити терапевтичну дозу бензодіазепінового снодійного засобу - триазоламу на 50% при збереженні його снодійної активності. Ці результати можуть бути пояснені адитивним ефектом мелатоніну і бензодіазепінів на індукування сну. Найважливіше, що стимулювання сну, транквілізаторні і протисудомні властивості мелатоніну не опосередковуються бензодіазепіновими рецепторами, так, наприклад, флумазеніл, антагоніст бензодіазепіну, виявився нездатним блокувати дію мелатоніну.

Мелатонін виявився також ефективним при відміні ліків, до яких можливе звикання, включаючи бензодіазепіни. Переконливий доказ ефективності мелатоніну у вилученні речовин, до яких можливе звикання, було знайдено, коли він застосовувався для відвикання від нікотинної залежності, що звичайно супроводжується погіршенням настрою і якості виконуваної роботи. Крім того, призначення мелатоніну призвело до швидкого припинення терапії снодійним препаратом бензодіазепінового ряду у 43-літньої жінки з бензодіазепіновою залежністю. Ефекти при супутньому призначенні мелатоніну (2мг/день) порівняно з із плацебо, у вигляді зменшення залежності від бензодіазепінових снодійних засобів, оцінювались на 34 дорослих добровольцях (вік 40-90 років), що страждають безсонням і приймають бензодіазепінові препарати протягом тривалого часу. Результати показали, що призначення мелатоніну є ефективним для полегшення припинення прийому бензодіазепінових снодійних засобів при збереженні задовільної якості сну протягом періоду дослідження і до кінця цього періоду в 14 з 18 пацієнтів, що приймали мелатонін, і тільки 4 пацієнта з 16 у групі плацебо припинили прийом бензодіазепіну (p=0.006). Показники якості сну були значно вищі в групі пацієнтів, що приймали мелатонін (p=0.04). Не було виявлено ніяких серйозних побічних ефектів.

Використання мелатоніну для ліквідування залежності від лікарського засобу автори описали, наприклад, у [європейському патенті номер 0724878 B1].

Сахнер та інші автори [в журналі *Aviat. Space Environ. Med.* 72: 638 (2001)], повідомили, що спільне призначення 10г зольпідему із 5г мелатоніну, при порушенні циркадного ритму організму, було менш ефективним, ніж призначення одного зольпідему, і менш толерантним, ніж мелатоніну. Ці спільно призначувані препарати викликали різні побічні ефекти типу нудоти, блювоти, амнезії і сомнамбулізму аж до втрати працездатності, таким чином, передбачалося, що спільне призначення зольпідему і мелатоніну навряд чи буде доведено до практичного терапевтичного використання для лікування станів типу безсоння, що зв'язані з циркадним ритмом.

Однак, відповідно до даного винаходу, було несподівано визначено, що мелатонін збільшує здатність препаратів, які не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну, та є модуляторами рецептора ГАМК-А, типу зольпідему, викликати седативний ефект, а також діяти і на психомоторну функцію. Взаємодія не була адитивною і вона не була викликана фармакокінетичними змінами концентрацій зольпідему або мелатоніну в крові. Найважливіше, що фармакодинамічна взаємодія була швидкоплинною і зникла в межах 2 годин, у той час як концентрації обох лікарських засобів у крові все ще були б високими.

Таким чином, даний винахід забезпечує в одному аспекті використання мелатоніну при виготовленні лікарського засобу, ефективного для короточасного підсилення снодійної дії принаймні однієї сполуки, відібраної з групи, що складається зі снодійних засобів, які не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну, та є модуляторами рецептора ГАМК-А.

В іншому аспекті винахід забезпечує лікарську форму, що включає на додачу до одного носія, розріджувача, оболонки або присадки принаймні однієї сполуки, відібраної зі снодійних засобів, які не є барбітуратами і похідними бензодіазепіну, та є модуляторами рецептора ГАМК-А, а також мелатоніну в кількості і формі, ефективній для короточасного підсилення снодійного ефекту принаймні однієї сполуки.

Лікарський засіб або лікарська форма далі переважно характеризуються принаймні однією з наступних особливостей:

- (а) снодійні засоби - це модулятори рецептора ГАМК-А;
- (б) снодійні засоби - це сполуки, що включають систему конденсованих кілець, яка містить атом азоту в гетероциклі;
- (в) лікарський засіб або лікарська форма включає принаймні один носій, розріджувач, оболонку чи присадку;
- (г) лікарський засіб або лікарська форма знаходиться в дозованому вигляді; (д) лікарський засіб або лікарська форма включає принаймні одну сполуку, відібрану з групи снодійних засобів, що не належать до барбітуратів і похідних бензодіазепіну;
- (е) принаймні одна зазначена сполука присутня в лікарському засобі або лікарській формі в кількості, що була б субтерапевтичною, якби вона призначалася за відсутності мелатоніну;
- (ж) лікарський засіб або лікарська форма адаптовані до неперервного вивільнення мелатоніну.

Термін "короткострокове потенціювання" означає потенціювання на строк не більш ніж приблизно 4 години, переважно не більш ніж приблизно 2 години, і особливо на строк приблизно одна година, +25%.

В даному винаході приділено увагу концепції спільного використання мелатоніну і терапевтичної або субтерапевтичної дози снодійних засобів, що не належать до барбітуратів і похідних бензодіазепіну, та є модуляторами рецептора ГАМК-А, щоб викликати ефективне ініціювання сну у пацієнтів, що мають труднощі з засинанням, при цьому зменшується ризик погіршення пам'яті, виникнення випадків психомоторних порушень і розвиток толерантності й залежності.

Лікарський засіб чи лікарська форма переважно включають, принаймні, один вид акрилової смоли й адаптовані до безперервного вивільнення мелатоніну; далі бажано, щоб воно було адаптовано до регулярного вивільнення принаймні однієї сполуки.

У зв'язку з цим, підтримка здатності до вивільнення може бути досягнута, наприклад принаймні одним з наступних способів, а саме:

- (а) зміною розмірів часток мелатоніну;
- (б) за допомогою принаймні двох різних матеріалів оболонки, що розчиняються в людському організмі з різною швидкістю;
- (в) і/або змінюючи товщину матеріалу(ів) покриття, через що макрочастки мелатоніну, покриті матеріалом(ами) різної товщини, що розчиняється в людському організмі з різною швидкістю.

Принаймні одна сполука, відібрана з групи снодійних засобів, що не належать до барбітуратів і похідних бензодіазепіна, та є модуляторами рецептора ГАМК-А, переважно включає біциклічну систему конденсованих кілець, причому одне кільце включає принаймні два атоми азоту.

Приклади таких кільцевих систем наступні:

- піразоло[1,5-а]піримідиновий гетероцикл, наприклад, снодійний засіб залеплон;
- імідазо[1,2-а]піридиновий гетероцикл, наприклад, снодійний засіб зольпідем;
- піроло[3,4-б]піразиновий гетероцикл, наприклад, снодійний засіб зопіклон;
- триазоло[4,3-а]піридиновий гетероцикл, наприклад, снодійний засіб тразодон.

Винахід далі буде проілюстровано наступними прикладами, що не обмежують його використання.

Приклад 1

Спосіб. Фармакокінетика мелатоніну (2мг, формула з пролонгованою дією), зольпідему (10мг) і їх комбінація досліджувалася на 16 добровольцях (12 чоловіків і 4 жінки). Середній вік зареєстрованих суб'єктів складав 59.4 років (SD 3.2), середній індекс маси тіла був 25.5кг/м² (SD 2.3), середня вага складала 75.8кг (SD 11.8) і середня висота дорівнювала 171.8см (SD 7.7). У рандомізованому, подвійному - сліпому перехресному дослідженні, суб'єктам давали таблетку плацебо ввечері, щоб зафіксувати початковий стан, і потім таблетку мелатоніну, зольпідему, об'єднану дозу або плацебо, у випадковому порядку ввечері (тільки одну ніч), з одним тижнем перерви між лікуванням. Проби крові були відібрані у суб'єктів у попередньо встановлені інтервали

після прийому таблеток.

Результати. Фармакокінетичні параметри двох ліків, призначуваних окремо й у спільній комбінації, представлені в Таблиці 1:

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри мелатоніну (формула з пролонгованою дією, 2мг) і зольпідему (10мг), призначувані окремо й у спільній комбінації

Призначуваний лікарський засіб	Фармако-кінетичний параметр	Мелатонін у сироватці Середнє (SD)	Зольпідем у сироватці Середнє (SD)
Мелатонін	Площа області під кривою	5.91 (3.3)нг/мл	
Зольпідем	Площа області під кривою		0.88(0.61)мкг/мл
Мелатонін+Зольпідем	Площа області під кривою	5.95 (3.9)нг/мл	1.1 (0.7)мкг/мл
Мелатонін	Час досягнення максимуму	1.88 (1.4)год	
Зольпідем	Час досягнення максимуму		1.8 (1.2)год
Мелатонін+Зольпідем	Час досягнення максимуму	2.13 (1.3)год	2.0 (1.1)год
Мелатонін	Максимальна концентрація	1.21 (0.6)нг/мл	
Зольпідем	Максимальна концентрація		0.22(0.11)мкг/мл
Мелатонін+Зольпідем	Максимальна концентрація	1.26(0.8)нг/мл	0.19(0.05)мкг/мл

Усі значення Р для комбінації лікарських засобів у порівнянні з індивідуальним лікарським засобом >0.5 (ніяких істотних відмінностей).

Висновки. Після спільного призначення мелатоніну пролонгованої дії і зольпідему результати щодо поглинання мелатоніну подібні до результатів після прийому окремих доз мелатоніну пролонгованої дії. Після призначення окремих доз зольпідему, 10мг, величини концентрацій зольпідему в плазмі крові аналогічні таким після призначення комбінації зольпідему з мелатоніном пролонгованої дії. Недостатність фармакокінетичної взаємодії, не дає ніяких відмінностей щодо ефективності зольпідему, призначуваного разом з мелатоніном.

Приклад 2.

Спосіб. Вплив мелатоніну (2мг, формула з пролонгованою дією), зольпідему (10мг), їхньої комбінації і плацебо, на психомоторні функції і якість виконання вправ з водіння автомобіля були оцінені на 16 добровольцях (12 чоловіків і 4 жінки). Середній вік зареєстрованих суб'єктів складав 59.4 років (SD 3.2), середній індекс маси тіла був 25.5кг/м² (SD 2.3), середня вага складала 75.8кг (SD 11.8) і середній зріст дорівнював 171.8см (SD 7.7). У рандомізованому, подвійно-сліпому перехресному дослідженні суб'єктам давали таблетку плацебо ввечері, щоб встановити вихідний стан, а потім таблетку мелатоніну, зольпідему, поєднану дозу або плацебо, у випадковому порядку ввечері з перервою без лікування протягом одного тижня між прийомом препаратів. Комплекс іспитів з виконання робіт і вправ з водіння автомобіля проводився для пацієнтів після призначення лікування через попередньо встановлені інтервали. Вони включали завдання з визначення психомоторних функцій у тестах на реакцію, встановлення уваги і тести з координації: тести відповідно до Інструкції Американського Червоного Хреста (ARCI 49, "Grooved Pegboard, Rivermead"), представлення картинок, час простої реакції, завдання на увагу по відтворенню цифр, час реакції на вибір, уповільнення розпізнавання картинок, візуальне спостереження, тренажер з водіння, керування транспортним засобом на автостраді й електроенцефалограма активної діяльності.

Результати пізнавальних тестів при прийомі препарату: ніяких несприятливих чи інших випадків при проведенні пізнавальних тестів щодо призначення мелатоніну пролонгованої дії в індивідуальному дозуванні не було ідентифіковано. Спостерігалось кілька випадків гострих порушень, виявлених при прийомі зольпідему порівняно з плацебо, що були зняті повторним його призначенням через 12.5 годин. Дія окремо призначеного зольпідему була виявлена при вивченні впливу на увагу, епізодичної вторинної пам'яті і координації моторної функції. Коли мелатонін пролонгованої дії і зольпідем призначалися спільно, то порівняно з плацебо погіршення спостерігалися для усіх вимірів через 1 годину, частина з них зберігалася до 4 годин. Після прийому дози через 1 годину погіршення при спільному призначенні були більшими, ніж ті які викликалися при призначенні одного зольпідему, і тому вони повинні розглядатися як синергічні взаємодії. Погіршення, що спостерігалися через 4 години при спільному призначенні, були подібні до ефектів, що виникали при призначенні одного зольпідему за станом на цей же час. Через 12.5 і 15 годин після прийому дози не було виявлено ніяких свідчень будь-яких впливів спільного призначення двох сполук.

ARCI49: зменшення ейфорії (писала MBG) спостерігалось у всіх групах після прийому дози через 1 годину. Через чотири години після призначення цей ефект спостерігався як більш різко виражений у трьох лікувальних групах порівняно з плацебо. Зниження інтелектуальних можливостей (шкала ЛСД [LSD]) спостерігалось протягом 4 годин після прийому у трьох лікувальних групах порівняно з плацебо. Сильний заспокійливий ефект був відзначений (збільшення шкали PCAG) протягом перших 4 годин після прийому дози зольпідему 10мг і для груп зі спільним призначенням мелатоніну пролонгованої дії 2мг+зольпідем, 10мг порівняно з плацебо. У групі, де мелатонін пролонгованої дії і зольпідем призначалися спільно, цей ефект досягав максимуму через приблизно 1 годину після прийому, у той час як у групі зольпідему він збільшувався поступово, щоб досягти того самого максимального значення тільки приблизно через 4 години після прийому. Щодо групи, де призначався мелатонін пролонгованої дії (2мг), то також спостерігалось невелике збільшення цього ефекту приблизно через 4 години після прийому, але цей вплив не був істотним порівняно з плацебо. Нарешті, подібне зниження збудження (шкала BG) було також помічене протягом перших 4 годин після

прийому доз в групі зольпідему 10мг і в групі спільного призначення мелатоніну пролонгованої дії 2мг+зольпідем, 10мг, порівняно з групою плацебо. Це підтверджує сподівані властивості, що спостерігаються. Усі ці ефекти цілком зникли до наступного ранку (через 12 годин 30 хвилин і 15 годин після прийому засобів).

Історія перебігу хвороби: зменшення ефективності пам'яті спостерігалось в групі зольпідему, 10мг і групі спільного призначення мелатоніну пролонгованої дії 2мг+зольпідем, 10мг, для обох відгуків (негайного і відстроченого), порівняно з групою плацебо і групою мелатоніну пролонгованої дії, 2мг. Негайне відновлення працездатності було гіршим в групі спільного призначення зольпідему 10мг+мелатонін пролонгованої дії, 2мг, ніж у групі, де зольпідем, 10мг, призначався окремо, у той час як погіршення відстроченого відгуку (втрата пам'яті) було еквівалентно в двох лікувальних групах. Зазначений амнезичний ефект, що спостерігається в цих двох лікувальних групах, був, власне кажучи, зв'язаний із зольпідемом. Дійсно, мелатонін пролонгованої дії, 2мг, імовірно, підсилює дію зольпідему, 10мг, щодо миттєвої пам'яті, але не для тривалої пам'яті.

Сповільнення руху: результати, що спостерігаються в іспитах з оцінки сповільнення руху, показали уповільнення виконання завдань для обох рук, хоча тонка ручна координація не була порушена. Дійсно, для обох станів (іпсі- і контрлатерального) істотне збільшення тривалості спостерігалось через 1 і 4 години після прийому доз у групі зольпідему, 10мг, і групі спільного призначення мелатоніну пролонгованої дії, 2мг+зольпідем, 10мг, у порівнянні з початковим станом і двома іншими методами лікування (плацебо і мелатонін пролонгованої дії, 2мг). Це збільшення було значним у групі спільного призначення. Вважається, що мелатонін пролонгованої дії, 2мг, підсилює дію зольпідему, 10мг. Найбільше уповільнення виявляється через 1 годину після прийому, і потім воно зменшується з плином часу.

Тренажер керування транспортним засобом: ніяких істотних відмінностей не спостерігалось при дослідженні усереднених параметрів (абсолютна швидкість, відхилення від обмеження швидкості і відхилення від ідеального маршруту). Однак, істотні відмінності були помічені для стандартних відхилень цих параметрів і числа зіткнень. Дійсно, стандартні відхилення для абсолютної швидкості, відхилення при обмеженнях швидкості й ідеальних параметрів маршруту зросло після прийому доз через 2 години в групах зольпідему, 10мг і для груп зі спільним призначенням зольпідему, 10мг+мелатоніну пролонгованої дії, 2мг. Для абсолютного параметра швидкості цей ефект був навіть більшим у групі лікування зі спільним призначенням препаратів. Це збільшення стандартних відхилень свідчить про те, що рух іррегулярний, з коливаннями не тільки швидкості, але також зі зміною поведінки при керуванні транспортним засобом. Зміни, що спостерігаються, порівняно з ідеальними параметрами маршруту, підтверджуються збільшенням числа зіткнень, підрахованих після прийому доз через 2 години для груп зі спільним призначенням мелатоніну пролонгованої дії 2мг+зольпідем 10мг, порівняно з групою зольпідему, 10мг. До наступного ранку ці недоліки керування транспортним засобом зникли, і число зіткнень було подібним до такого для груп плацебо і мелатоніну пролонгованої дії, 2мг. Через 13 годин після призначення жоден з препаратів не порушував здатності до керування транспортним засобом.

Електроенцефалограма: При відпочинку ніяких істотних відмінностей в альфа активності не спостерігалось для мелатоніну пролонгованої дії порівняно з плацебо.

Зменшення альфа активності, помічене при прийомі одного зольпідему або спільному прийомі зольпідему+мелатоніну пролонгованої дії, узгоджується зі заспокійливою дією зольпідему. При керуванні транспортним засобом альфа активність була значно збільшена при прийомі одного зольпідему або спільному прийомі зольпідему+мелатоніну пролонгованої дії порівняно з активністю при прийомі одного мелатоніну пролонгованої дії (але не плацебо). Порівняно з плацебо, зольпідем має збільшений зета ритм лобових долей, що інтерпретується як додаткова ознака ефективності сну.

Наступного дня деякі ефекти, що демонструють зменшену пильність, зберігалися при закритих очах, і вони можуть бути пояснені відпочинком. Дійсно, ці ефекти зникали при активних станах, при русі або виконанні пізнавальних тестів.

Одним з найзвичайніших несприятливих випадків, що спостерігаються при лікуванні на цій стадії досліджень, була сонливість. Ознаки сонливості були подібні при прийомі одного зольпідему або спільному прийомі зольпідему+мелатоніну пролонгованої дії, але вони явно збільшувалися при прийомі одного мелатоніну і плацебо. Таким чином, спостерігається посилення основної дії зольпідему супутнім прийомом мелатоніну пролонгованої дії, тому що інтенсивність несприятливих подій була значніша при спільному лікуванні, ніж при прийомі одного зольпідему; однак, при прийомі одного мелатоніну пролонгованої дії толерантність була задовільною.

Висновок. Вплив лікування мелатоніном пролонгованої дії, 2мг, на виконання робіт та пам'ять, а також його седативна дія є близькими для більшості параметрів порівняно з плацебо. Це дослідження ясно ідентифікувало, що відбувається фармакодинамічна взаємодія між мелатоніном пролонгованої дії і зольпідемом, особливо через 1 годину після прийому спільної дози. Воно в значній мірі проходить через 4 години, хоча рівні цих двох ліків у плазмі були усе ще високими; їхня присутність у плазмі цілком перестала ідентифікуватися через 12.5 і 15 годин.

Варто особливо підкреслити, що погіршення, пов'язані з прийомом мелатоніну пролонгованої дії, 2мг, разом із зольпідемом, при дії на настрій, навички і пізнавальні здібності спостерігаються через 1 годину після прийому спільної дози. Необхідно відзначити, що ці взаємодії мають потенційну клінічну важливість, тому що вони повинні дозволити короточасне підсилення ефектів субклінічних доз зольпідему, особливо протягом першої години після дозування, коли це вигідно для індукції сну, а також зменшує ризик подальших погіршень після прийому зольпідему завдяки наступному зменшенню побічних впливів.

Лікування зольпідемом супроводжувалося істотним погіршенням навичок керування транспортним засобом і пам'яті в перші години після його прийому, зауважуючи, що вплив мелатоніну не відрізнявся від дії плацебо в ході лікування. Ці дослідження показують, що поліпшення якості сну, яке повідомляється пацієнтами (як має місце з зольпідемом) не обов'язково вказує на поліпшений зміцнювальний сон, якщо це не пов'язано з поліпшенням денної активності. Слід відзначити, що лікарська форма мелатоніну пролонгованої дії має особливі переваги в цьому відношенні, оскільки було доведено, що вона поліпшує якість сну в пацієнтів з

безсонням у віці 55 років і більше, з наступним поліпшенням денної активності. Однак мелатонін неоднозначно сприймається пацієнтами як засіб, що поліпшує засинання, і цей аспект добре забезпечується зольпідомом. Ці факти будуть важливі для створення методу нового лікування безсоння з кращим профілем безпеки/ефективності.

У даному винаході розглядається спільне призначення мелатоніну і певного снодійного засобу типу зольпідему. Спільне призначення в цьому контексті ставить перед собою мету, що полягає в поліпшенні клінічного результату. Він може бути досягнутий призначенням окремих форм дозувань мелатоніну і снодійного засобу чи об'єднаною формою дозування. Ілюстративний приклад підготовки об'єднаної форми дозування наведено далі. Крім того, для підготовки спільної дозованої форми можуть використовуватися інші відомі методи, наприклад, методи, описані в [патенті США 6,174,873 B1], повний зміст якого вміщено тут як посилання.

Приклад 3

У цьому прикладі застосовується таблетка з двома шарами, у якій пролонгується виділення мелатоніну (внутрішнє ядро), але забезпечується регулярне виділення снодійного засобу зольпідему (зовнішній шар). Оскільки зовнішній шар піддається негайному розчиненню в тонкому кишечнику, профіль виділення зольпідему буде схожим на профіль, наведений у Прикладі 1. Зауважуючи, що основна таблетка розпадається поступово, профіль мелатоніну в крові буде також подібний до наведеного у Прикладі 1.

Спосіб. Ядро таблеток з мелатоніном пролонгованої дії було підготовлено спочатку, змішуючи разом такі компоненти: мелатонін (2мг/таблетка), акрилова смола Eudragit RSPO (Rohm Pharma), як носій, лактоза і гідрофосфат кальцію, у співвідношенні приблизно 2:1:2.5 за вагою. Суміш пресувалася 7мм циліндричним штампом під тиском 2.5 тон.

Потім з 6мл води на 1мг твердої речовини готувалася водна суспензія для порошкоподібного покриття, шляхом суспендування акрилової смоли (Eudragit RD 100), полісорбату 80 і тальку зі співвідношенням за вагою приблизно 10:2:5, і тартрату зольпідему (5мг/таблетку). Ця суспензія далі наноситься на ядро таблетки з одержанням висушеного покриття товщиною 2мм. Таким чином формується таблетка, вкрита оболонкою.

В зв'язку з тим, що цей лікарський препарат повинен призначатися за рецептом лікаря, то встановлено, що дві такі таблетки необхідно приймати за дві години до сну.

Мелатонін пролонгованої дії впливає на сон. Це видно з поліпшення зміцнювального сну (поліпшення суб'єктивної якості сну і наступне поліпшення денної пильності), як недавно описано авторами в патенті на використання мелатоніну. Приклади 4 і 5 демонструють, що затримка піка кортизолу до ранку спостерігається при збереженні пролонгованої дії, а не при його негайному усмоктуванні (Приклад 6). Цей ефект може бути відповідальний за підвищення якості зміцнювального сну.

Приклад 4

Спосіб. Ефект мелатоніну пролонгованої дії на тривалість і якість сну вивчався у 40 літніх пацієнтів з первинним безсонням (вік 76 років) (SD 8), у рандомізованому, подвійно-сліпому дослідженні, у двох рівнобіжних групах. Пацієнтам протягом 3 тижнів щовечора призначався мелатонін (2мг, формула пролонгованої дії) чи плацебо. В останні дві доби лікування протягом усієї ночі виконувалася полісомнографічна реєстрація, щоб виміряти кількісні аспекти сну. Щоранку, після реєстрації сну в лабораторії, для усіх пацієнтів проводився комплекс психомоторних іспитів, щоб оцінити денну пильність. Крім того, пацієнти робили щодня запис у щоденниках їхнього сприйняття якості сну у попередню ніч.

Результати. Результати показують сприятливий вплив мелатоніну на ініціювання сну, подібне до дії снодійних засобів. На відміну від цього очевидно, що снодійний вплив на психомоторні функції був значно вищим в групі мелатоніну порівняно з групою плацебо. Значна дія лікування з використанням тесту критичного миготіння спалахів і сумарного часу реакції при прийомі мелатоніну проти плацебо спостерігалася наприкінці лікування.

Висновок. Таким чином, ці результати вперше показують комбінацію снодійного ефекту (скорочення сну, латентність) при використанні мелатоніну зі збільшеною денною пильністю у пацієнтів з первинним безсонням, припускаючи, що для цих пацієнтів збільшилося зміцнювальне значення сну. При використанні снодійних ліків скорочення сну, латентність і поліпшена якість сну пов'язані з послабленням психомоторних функцій вранці, або в кращому випадку з відсутністю значного погіршення стану. Жоден зі снодійних препаратів будь-коли не сприяв збільшенню денної пильності. Дивно, що у своїх щоденниках пацієнти не наводили результатів, що сон кращий з мелатоніном порівняно з плацебо. Фактично, пацієнти вважали, що якість сну поліпшується при лікуванні мелатоніном, але не при прийомі плацебо. Зміцнювальне значення сну може, таким чином, бути зв'язане зі сприйняттям поліпшення якості сну.

Приклад 5

Спосіб. Ефект мелатоніну пролонгованої дії на суб'єктивно оцінювану якість сну і денної пильності вивчався для 170 літніх пацієнтів з первинним безсонням (вік 68.5 років) (SD 8.3) у рандомізованому, подвійно-сліпому дослідженні, у двох рівнобіжних групах. Пацієнти протягом 2 тижнів приймали плацебо, щоб установити вихідний рівень, а потім протягом 3 тижнів - мелатонін пролонгованої дії (2мг на ніч) чи плацебо. Протягом останніх трьох базових днів і протягом періоду лікування пацієнтів просили оцінити якість їхнього сну за минулу ніч і їхні відчуття на ранок. Якість сну оцінювалося при відповіді на питання "Як Ви оцінюєте якість сну при використанні лікування препаратом порівняно зі сном за відсутності лікарського засобу (ваш звичайний сон)?" Пацієнти відзначали рівень їхнього сприйняття якості сну на 100мм не заштрихованій горизонтальній лінії з двома кінцевими точками. Ліва кінцева точка позначалася як пункт "неспокійніший, ніж звичайно" і права точка позначалася як пункт "спокійніший, ніж звичайно". У активному стані задавалося питання "Як Ви почуваетесь тепер?" Пацієнти відзначали рівень їхнього сприйняття активного стану на 100мм не заштрихованій горизонтальній лінії з двома кінцевими точками. Ліва кінцева точка позначалася як пункт "втомлений" і права точка позначалася як пункт "пильний". Далі вимірявся інтервал між оцінками пацієнтів із правого кінця в мм, (при цьому скорочення його величини вказує на кращий сон або менш втомлений стан). Було визначено середнє значення інтервалу протягом цих трьох ночей.

Результати. Було виявлено, що якість сну і денна пильність значно поліпшені при прийомі мелатоніну пролонгованої дії порівняно з плацебо. У таблиці 2 показано зв'язок між поліпшенням заспокійливого сну і зменшенням втоми вранці.

Таблиця 2

Дія мелатоніну пролонгованої дії і плацебо на суб'єктивну оцінку якості сну і денної пильності в пацієнтів з первинним безсонням

Показник	Мелатонін, зміна в мм середнє (SE)	Плацебо, зміна в мм середнє (SE)
Зміна в сприйнятті якості сну	-24.3(2.6)*	-17.6(2.1)
Зміна в сприйнятті денної пильності	-16.8(2.7)*	-6.6(2.0)

*Відмінність від плацебо значна ($p < 0.05$).

Висновок. Ці результати показують, що мелатонін поліпшує показники сну в пацієнтів з первинним безсонням.

Приклад 6

Спосіб. Наступні експерименти виконувалися подвійно-сліпим, плацебо-контрольованим перехресним методом. Кожен пацієнт одержував усі три види таблеток (плацебо, мелатонін регулярної дії і мелатонін пролонгованої дії), але у випадковому порядку, не відомому пацієнту чи медичному персоналу.

Результати. Призначення мелатоніну (2мг) пролонгованої дії (МПД) один раз щодня о 10 годині вечора протягом одного тижня восьми здоровим людям похилого віку, що страждають від безсоння, призвело до значного поліпшення ефективності їхнього сну, але не латентності сну. (Ефективність сну - кількість часу, проведена в сні в порівнянні із сумарним часом у ліжку; латентність сну - час, необхідний для того, щоб заснути після першого вимикання світла). З іншого боку, лікування тих самих індивідуумів мелатоніном (2мг) регулярної дії (МРД) не поліпшувало ефективність сну, але скорочувало його латентність порівняно з прийомом плацебо тими самими пацієнтами. Ці результати можна пояснити коротким періодом напіврозпаду мелатоніну в крові. А саме, мелатонін пролонгованої дії продукує нижчі рівні гормону в крові протягом продовжених періодів часу й у такий спосіб його дія може починатися повільніше, але значно пізніше протягом ночі.

Рівень кортизолу в цих пацієнтів був оцінений виділенням гормону із сечею з інтервалами в 2 години протягом 24 - годинного періоду. У групі плацебо ритм кортизолу досяг свого піку о 8:36 ранку. Крім того, приймалося до уваги, що рівень кортизолу відхиляється від норми, як відомо, у суб'єктів віком старше 40 років. Середнє виділення кортизолу із сечею протягом 24 годин (показник - інтенсивність на годину, що наближений до концентрації в крові) у групі контролю був 3.2мг/год. Амплітуда ритму (тобто максимальне відхилення середнього виділення протягом 24 годин до максимальної чи мінімальної норми виділення) була 1.8мг/год.

Після лікування протягом 1 тижня мелатоніном регулярної дії зменшувалася повна кількість виділеного кортизолу. Середня швидкість виділення протягом 24 годин зменшилася до 2.5мг/год, а амплітуда зменшилася до 1.0мг/год. Крім того, існувала невелика зміна в часі піка в зворотному напрямку, що відбулося о 8:27. Ритм виділення кортизолу після призначення мелатоніну регулярної дії аналогічний такому у спостереженнях, зроблених в роботі [Terzolo et al., J. Pineal Research, 1990, 9: 113-124].

Однак зменшення середнього рівня і амплітуди ритму кортизолу протягом 24 годин не спостерігалось в роботі Terzolo.

Після лікування протягом одного тижня мелатоніном пролонгованої дії було показано, що при цьому, до подібно призначення мелатоніну регулярної дії, секреція кортизолу зменшувалася (середня швидкість виділення протягом 24 годин була 2.5мг/год і амплітуда 1.2мг/год (як у випадку мелатоніну регулярної дії)), але пік секреції був значно відстрочений і потрапляв на 12:06 пополудні. Таким чином, пік виділення був істотно відстрочений призначенням мелатоніну пролонгованої дії. Такий же самий профіль кортизолу спостерігався в цих пацієнтів після 1 - місячного лікування мелатоніном пролонгованої дії, (що означає: швидкість його виділення протягом 24 годин була 2.5мг/год, амплітуда 1.0мг/год і піковий час 12:08).

Висновок. Ці результати показують, що відповідь організму на мелатонін не є очевидною: організм читає профіль надходження мелатоніну, а не лише факт його присутності в якийсь час. Слід зазначити, що в людей за віком молодших, ніж 40 років, ритм кортизолу також відстрочений у порівнянні зі старшими індивідуумами. Отже, профіль кортизолу для пацієнтів у літньому віці після лікування мелатоніном пролонгованої дії подібний такому для молодих індивідуумів.

Обговорення. Між вживанням кортизолу і якістю сну в людей була зареєстрована зворотна залежність, тобто, коли якість і тривалість сну знижується, спостерігається збільшення рівнів надниркового гормону - кортизолу. Необхідно відзначити, що кортизол - гормон напруги, і його високі рівні вночі можуть зашкодити зміцнювальному сну. Даний експеримент показує, що призначення мелатоніну регулярної дії може зменшити виробництво кортизолу, але призначення мелатоніну пролонгованої дії не лише знижує рівень кортизолу але і затримує його пік і, таким чином, може поліпшувати сон у години світанку.

Згідно з метою даного винаходу, для снодійних засобів типу зольпідему вирішальним є швидке виведення препарату до такого ступеня, щоб ранком не залишалося його слідів в організмі. Оскільки препарат тільки впливає на ініціювання сну, корисно збільшити його дію в першу годину, щоб одержати максимальну ефективність з нижчою дозою й уникнути шкідливих ефектів пізніше, уночі. Для цього підтримується внутрішній вплив мелатоніну, коли він призначається разом, наприклад, із зольпідемом. Комбінація мелатоніну і зольпідему, таким чином, дозволяє поліпшити латентність суб'єктивного сну (яка не

забезпечується одним мелатоніном) при виключенні негативних ефектів зольпідему пізніше уночі (вплив на пам'ять і координацію).

Приклад 7

Спосіб. Дія лікарської форми мелатоніну пролонгованої дії на суб'єктивно оцінювану якість сну і денну пильність вивчався на 5 пацієнтах з первинним безсонням, віком 55 років і більше, що вже приймали по 10мг зольпідему на ніч. Пацієнти протягом 2 тижнів приймали плацебо, щоб установити вихідний рівень, а потім протягом 3 тижнів - мелатонін пролонгованої дії (2мг на ніч). В останні три базових дні і протягом періоду лікування пацієнтів просили оцінити якість їхнього сну за минулу ніч. Якість сну оцінювалася при відповіді на питання " Як Ви оцінюєте якість сну, використовуючи лікування препаратом порівняно зі сном з відсутністю лікарського засобу (ваш звичайний сон)? " Пацієнти відзначали рівень їхнього сприйняття якості сну на 100мм не заштрихованій горизонтальній лінії з двома кінцевими точками. Ліва кінцева точка відзначалася як пункт "неспокійніший, ніж звичайно" і права точка відзначалася як пункт "спокійніший, ніж звичайно". Далі вимірювався інтервал між оцінками пацієнтів із правого кінця в мм, (при цьому скорочення його величини вказує на кращий сон чи менш утомлений стан). Середнє значення інтервалу протягом цих трьох ночей було розраховано. Відповідь була визначена як середнє поліпшення протягом трьох ночей при зміні на 10мм на 100мм на візуальній аналоговій шкалі.

Результати. Було виявлено, що 3 з 5 пацієнтів, які приймали зольпідем, реагували на супутню терапію з мелатоніном (60%). Це значення еквівалентне отриманому в рівнобіжних дослідженнях з пацієнтами, що не приймали зольпідем, як супутній засіб.

Висновок. Поліпшення якості сну при супутній терапії з мелатоніном може бути приписано мелатоніну, а не зольпідему, тому що пацієнти приймали зольпідем вже в базовому дослідженні. Крім того, синергізм між цими двома ліками особливо очевидний вже протягом першої години після призначення і не впливає на якість сну протягом усієї ночі. Крім цього, зазначені дані показують, що клінічна ефективність мелатоніну (після періоду синергізму) підтримується, коли його призначення є супутнім до зольпідему.

Обговорення. Виходячи з того, що зольпідем не змінює профіль ендogenous мелатоніну, і що мелатонін не зв'язується рецептором бензодіазепіну, стає ясно, що ініціювання (або синергізм) відповідно до даного винаходу, не повинне призвести при дефіциті мелатоніну ні до його заміни зольпідемом, ні до закріплення обох агентів на тому ж самому рецепторі.

У той час як тут описано специфічне застосування винаходу, ймовірно, що даний винахід цим не обмежується. Кваліфікованим фахівцям зрозуміло, що можуть бути зроблені численні зміни і модифікації цього винаходу. Такі зміни і модифікації, що не були деталізовані тут, як вважається, є очевидними еквівалентами існуючого винаходу. Наприклад, структурні аналоги мелатоніну, що в основному імітують функцію мелатоніну в людському організмі, очевидно, є хімічними еквівалентами мелатоніну. Сутність концепції і галузь даного винаходу будуть зрозумілішими у світлі наступних пунктів Формули винаходу.