



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87262** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 9/20**  
**A61K 31/4045** (2009.01)  
**A61P 25/20** (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО БЕЗСОННЯ

1

(21) 2004031856  
(22) 12.08.2002  
(24) 10.07.2009  
(86) PCT/IL02/00662, 12.08.2002  
(31) 144900  
(32) 14.08.2001  
(33) IL  
(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.  
(72) ЗІСАПЕЛ НАВА, IL  
(73) НЬЮРІМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ (1991) ЛТД., IL  
(56) EP A2 0724878 07.08.1996  
EP A1 0565296 13.10.1993  
WO A1 01/49286 12.07.2001  
US A 5498423 16.12.1992  
(57) 1. Застосування принаймні однієї сполуки, вибраної з мелатоніну і агоністів мелатоніну, у ефективній кількості від 0,0025 до 50 мг при виробництві лікарського засобу для покращення суб'єктивно оцінюваної відновлювальної якості сну, включаючи покращення активності протягом дня, для пацієнтів, що страждають від первинного безсоння (відповідно до DSM-IV) або неорганічного безсоння (відповідно до ICD-10), який також містить принаймні один фармацевтично-прийнятний розчинник, консервант, антиоксидант, солюбілізатор, емульгатор або інший носій.  
2. Застосування за п. 1, в якому такий лікарський засіб додатково має одну із зазначених властивостей: (i) він придатний для перорального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегового (наприклад шляхом інгаляції) або трансдермального призначення; (ii) він застосовується у вигляді дозованої лікарської форми, кожна з яких містить принаймні одну згадану сполуку у кількості від 0,025 до 10 мг; (iii) він є композицією пролонгованого вивільнення; (iv) має форму депо, з якого мелатонін повільно вивільняється в організмі пацієнта протягом попередньо заданого періоду часу; (v) вона також містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з анксіолітиків, антидепресантів, гіпнотичних, седатив-

2

них, антигіпертензивних засобів, анальгетиків, дофамінергічних агоністів, антипсихотичних засобів, слабких транквілізаторів, анорексичних та протизапальних засобів.  
3. Застосування за п. 2, в якому така композиція пролонгованого вивільнення містить акрилову смолу.  
4. Спосіб лікування та покращення суб'єктивно оцінюваної відновлюваної якості сну, включаючи покращення активності протягом дня, для пацієнтів, що страждають від первинного безсоння (відповідно до DSM-IV) або неорганічного безсоння (відповідно до ICD-10), який полягає у призначенні зазначеному пацієнту ефективної кількості медикаменту, що містить принаймні одну сполуку, вибрану з мелатоніну і агоністів мелатоніну, при цьому така ефективна кількість становить від 0,0025 до 50 мг, який також містить принаймні один фармацевтично прийнятний розчинник, консервант, антиоксидант, солюбілізатор, емульгатор або інший носій.  
5. Спосіб за п. 4, в якому такий лікарський засіб додатково має одну із зазначених властивостей: (i) він придатний для перорального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегового (наприклад шляхом інгаляції) або трансдермального призначення; (ii) він застосовується у вигляді дозованої лікарської форми, кожна з яких містить принаймні одну згадану сполуку у кількості від 0,025 до 10 мг; (iii) він є композицією пролонгованого вивільнення; (iv) має форму депо, з якого мелатонін повільно вивільняється в організмі пацієнта протягом попередньо заданого періоду часу; (v) вона також містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з анксіолітиків, антидепресантів, гіпнотичних, седативних, антигіпертензивних засобів, анальгетиків, дофамінергічних агоністів, антипсихотичних засобів, слабких транквілізаторів, анорексичних та протизапальних засобів.

Цей винахід стосується способу лікування первинного безсоння (відповідно до визначення

DSM-IV<sup>1</sup> (<sup>1</sup> DSM-IV - Довідник з діагностики та статистики психічних розладів, четверта редакція)

(19) **UA** (11) **87262** (13) **C2**

або неорганічного безсоння відповідно до визначення ICD-10<sup>2</sup> (<sup>2</sup> ICD-10 - Міжнародна класифікація захворювань, десята редакція)), яке характеризується втратою відновлювальної якості сну, застосування мелатоніну або певних інших сполук для виготовлення лікарського засобу, який застосовується з цією метою, та лікарського засобу, який складається із композиції сполук і застосовується для покращення як якості, так і тривалості сну у випадках первинного безсоння.

Розлади сну, які є складними захворюваннями, надзвичайно поширені, особливо у західних промислово розвинених країнах, в яких, за оцінками, приблизно в однієї третьої дорослого населення зареєстровані випадки принаймні нечастих проблем зі сном, тоді як принаймні половина людей, які страждають від розладів сну, скаржаться на ці проблеми роками. У патенті США 5,776,969 (James), в якому описаний спосіб лікування різних розладів сну шляхом застосування певної композиції хімічних сполук, між іншим піднімається питання та дається визначення первинному безсонню, яке необов'язково характеризується втратою відновлювальної якості сну.

Визначення первинного безсоння, наведене у четвертій редакції "Довідника з діагностики та статистики психічних розладів" (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (Американська асоціація психіатрів, 1994), є таким: "Основною скаргою є складність засинання або підтримання сну, принаймні упродовж одного місяця. Порушення сну (або пов'язана з ним втома протягом дня) зумовлює суттєве клінічне нездужання або ж негативно позначається на соціальній, професійній та інших важливих сферах діяльності". Крім того, відповідно до визначення сама по собі втрата відновлювальної якості сну достатня для того, щоб підтвердити діагноз первинного безсоння за умови, що вона є причиною погіршення активності упродовж дня.

У десятій редакції Міжнародної класифікації захворювань (ICD-10) (Міжнародна організація охорони здоров'я, 1991) неорганічне безсоння описується як "стан незадовільної тривалості і/або якості сну." Це визначення продовжується твердженням, що "є люди, які непомірно страждають від незадовільної якості свого сну, тоді як тривалість їх сну визначається з суб'єктивної і/або об'єктивної точки зору як така, що не виходить за межі норми".

В інструкції для діагностики ICD-10 зазначено, що суттєвими клінічними симптомами для остаточного діагностування первинного безсоння є: а) скарга на проблеми із засинанням або підтриманням сну, або на погану якість сну; б) порушення сну траплялись принаймні тричі на тиждень щонайменше протягом місяця; в) стурбованість безсонням та надмірне переживання щодо його наслідків вночі та протягом дня; г) незадовільна тривалість і/або якість сну зумовлює виражену пригніченість або ж позначається на соціальних та професійних функціях. Таким чином, у ICD-10 неодноразово наголошується на рівній значущості якості і тривалості сну в діагностиці безсоння. Таким чином, винахід стосується проблем первинно-

го безсоння (DSM-IV) або неорганічного безсоння (ICD-10).

Оскільки у здорових людей природний гормон мелатонін має вищу концентрацію у крові вночі (відповідно до індивідуального профілю, див., на пр., патент US 5,498,423 (Zisapel)), порівняно з денною концентрацією, та враховуючи те, що нестача мелатоніну вночі, очевидно, пов'язана з виникненням порушень сну, особливо, хоча і не винятково, у людей похилого віку, можливість призначення екзогенного мелатоніну для усунення порушень сну була і є предметом чисельних досліджень та ряду наукових праць.

Таким чином, наприклад, James, S.P. та ін. (Neuropsychopharmacology 1990, 3:19-23) (Нейропсихофармакологія), описують призначення мелатоніну (1 і 5мг) і плацебо о 22:45 на одну ніч десяти (10) особам, що страждаються від безсоння, щодо яких проводився попередній полісомнографічний скринінг, при цьому середній вік піддослідних пацієнтів становив 33.4 роки. Ці пацієнти (які необов'язково мали безсоння внаслідок втрати відновлювальної якості сну) страждали від дефіциту тривалості сну, про що свідчили результати полісомнографії. Призначення мелатоніну не позначалось на тривалості очікування настання сну, його ефективності, загальній тривалості або прокиданні після засинання. Пацієнти повідомили про покращення якості сну, хоча вони не почувались краще відпочилими зранку і вважали, що загальна тривалість їх сну була коротшою при призначенні мелатоніну.

У випадку, описаному Ellis, CM., та ін. (J. Sleep Res., 1996, 5: 61-65), коли мелатонін (5мг) призначали о 20:00 протягом 1 тижня пацієнтам з психофізіологічним безсонням, покращення якості або тривалості сну не було помічене, натомість 8 з 15 пацієнтів не могли знайти відмінностей між періодом активного лікування мелатоніном та їх повсякденним життям.

У випадку, описаному Hughes, R.J. та ін. (Sleep 1998, 21: 52-68), пацієнтам похилого віку, які страждали від безсоння, пов'язаного з проблемою підтримання сну, щодо яких проводився попередній полісомнографічний скринінг, за 30 хвилин до сну призначали композицію миттєвого вивільнення та контрольованого вивільнення мелатоніну (0.5 і 5мг) і додатково серед ночі призначали мелатонін миттєвого вивільнення у кількості 0.5мг. Було виявлено, що обидві лікарські форми мелатоніну знижували тривалість очікування настання сну, але не позначались на часі прокидання після настання сну (важлива компонента у безсонні, пов'язаному з підтриманням сну) або на загальній тривалості сну. Не було виявлено жодних змін у якості сну або настрої чи активності протягом дня.

MacFarlane J.G. та ін. (Biol Psychiatry 1991, 30(4): 371-6) повідомили, що результатом призначення мелатоніну (75мг per os), який щоденно о 22:00 призначали 13 пацієнтам з безсонням протягом 14 днів, стало суттєве підвищення суб'єктивної оцінки загальної тривалості сну та денної активності, тоді як семеро з тринадцяти пацієнтів не відмітили жодного суттєвого впливу на своє самопочуття.

Таким чином, як видно із зазначених публікацій, існують незначні або й зовсім відсутні докази того, що призначення екзогенного мелатоніну (або інших мелатонінових агентів, мелатонінових агоністів або антагоністів) у дозах згідно з винаходом могли б покращити відновлювальну якість сну у суб'єктів, що страждають від первинного безсоння, яке характеризується втратою відновлювальної якості сну.

Однак, на відміну від результатів, опублікованих у вищезазначених статтях, автори цього винаходу несподівано виявили, що мелатонін (та інші мелатонінові агенти, агоністи або антагоністи мелатоніну) насправді покращують відновлювальну якість сну у суб'єктів, які страждають від первинного безсоння. Придатними агоністами та антагоністами мелатоніну для застосування у цьому винаході є (але не обмежуються цим переліком) сполуки, описані у патентах США № US 5,151,446; US 5,318,994; US 5,385,944; US 5,403,851 та в міжнародній заявці No. WO 97/00069.

Вищезазначені патенти США та інші джерела становлять частину цього опису.

Відповідно до одного із аспектів винахід стосується застосування принаймні одної сполуки, вибраної з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів та антагоністів мелатоніну в ефективних кількостях в діапазоні від 0.0025 до 50мг у виробництві лікарського засобу для лікування та покращення відновлювальної властивості сну у пацієнтів, які страждають від первинного безсоння, який також містить принаймні один фармацевтично прийнятний розбавник, консервант, антиоксидант, солюбілізуючий агент, присадку-емульгатор або носій.

Відповідно до іншого аспекту винахід стосується способу лікування та покращення відновлювальної властивості сну у пацієнтів, які страждають від первинного безсоння, відповідно до якого пацієнту призначають ефективну кількість принаймні однієї сполуки, вибраної з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів та антагоністів мелатоніну в ефективних кількостях в діапазоні від 0.0025 до 50мг.

Відповідно до ще одного аспекту винахід стосується лікарського засобу, що застосовується для покращення якості і тривалості сну у пацієнтів, які страждають від первинного безсоння, який містить принаймні одну сполуку, вибрану з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів та антагоністів мелатоніну та принаймні один додатковий терапевтичний агент в ефективній кількості, вибраний з нейролептиків, антидепресантів, снодійних, седативних, антигіпертензивних засобів, анальгетиків, антипсихотичних засобів, агоністів допамінових рецепторів, слабких транквілізаторів, аноректиків та протизапальних засобів, а також принаймні один фармацевтично прийнятний розбавник, консервант, антиоксидант, солюбілізуючий агент, присадку-емульгатор або носій.

Лікарський засіб згідно з винаходом або для використання згідно з винаходом додатково характеризується принаймні однією із нижчевказаних ознак:

(i) він є придатним для перорального, ректального, парентерального, трансбукального, внут-

рішньолегенового (наприклад, шляхом інгаляцій) або трансдермального призначення;

(ii) він являє собою готову лікарську форму, яка містить певну кількість принаймні однієї згаданої сполуки в інтервалі доз від 0.025 до 10мг;

(iii) він є лікарською формою пролонгованої дії;

(iv) він має форму „депо“, яке повільно вивільняє мелатонін в організмі протягом заданого періоду часу;

(v) він також містить принаймні один додатковий терапевтичний агент, вибраний з нейролептиків, антидепресантів, снодійних, седативних, антигіпертензивних засобів, анальгетиків, антипсихотичних засобів, агоністів допамінових рецепторів, слабких транквілізаторів, аноректиків та протизапальних засобів.

У лікарському засобі згідно з винаходом принаймні одна сполука переважно присутня у кількості, ефективній для покращення відновлювальної якості сну у пацієнтів, які страждають від первинного безсоння (як визначено вище), та принаймні один додатковий терапевтичний агент переважно присутній у кількості, яка є ефективною для покращення тривалості сну пацієнта.

У способі згідно з винаходом для лікування та покращення відновлювальної властивості сну у пацієнтів, які страждають від первинного безсоння (як визначено вище) ефективну кількість принаймні одної сполуки, вибраної з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів та антагоністів мелатоніну переважно призначають у формі лікарського засобу, який також містить принаймні один фармацевтично прийнятний розбавник, консервант, антиоксидант, солюбілізуючий агент, присадку-емульгатор або носій. Більш переважно такий лікарський засіб додатково характеризується однією із вищезазначених ознак (i), (ii), (iii) і (iv).

У лікарському засобі згідно з винаходом застосовуються ті ж самі фармацевтично прийнятні розбавники, консерванти, солюбілізуючі агенти, емульгатори, ад'юванти та носії, що і в відомих фармацевтичних композиціях.

Для перорального призначення цей лікарський засіб може призначатися у формі таблеток, капсул, емульсій, розчинів, сиропів або суспензій. Для парентерального призначення цей лікарський засіб може застосовуватися у формі ампул або суспензій, розчинів або емульсій у водному або масляному носії. Необхідність суспендування, стабілізування і/або диспергування сполук, звичайно ж, буде позначатись на необхідності врахування розчинності активних сполук у носіях, які підбираються у конкретних варіантах винаходу. Лікарський засіб може додатково містити, наприклад, фізіологічно сумісні консерванти і антиоксиданти.

Цей лікарський засіб також може використовуватись у формі супозиторіїв із традиційними основами для супозиторіїв, такими як масло какао та інші гліцериди.

Як було описано вище, принаймні одна сполука, вибрана з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів і антагоністів мелатоніну, може призначатися у поєднанні з (наприклад, одночасно, окремо або послідовно) з іншими сполуками, які відомі у цій галузі як такі, що мають здатність

підвищувати тривалість сну, такими як, наприклад, принаймні один додатковий терапевтичний агент, вибраний з нейролептиків, антидепресантів, снодійних (бензодіазепінів, а також небензодіазепінів), седативних, антигіпертензивних засобів, анальгетиків, антипсихотичних засобів, агоністів допамінових рецепторів, слабких транквілізаторів, аноректиків та протизапальних засобів. Прикладами таких додаткових терапевтичних агентів є адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолам, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, бентазепам, бензотамін, бротизолам, буспропіон, буспропіон, бутабарбітал, буталбітал, капурид, карбохлорал, хлорал-бетаїн, хлорал-гідрат, хлордіазепоксид, хломіпрамін, клоперідон, хлоразепат, хлоретат, клозапін, ципразепам, дезипрамін, декскламол, діазепам, дихлоралфеназон, дівалпрекс (divalproex), дифенгідрамін, докsepін, естазолам, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, глутетимід, галазепам, гідроксизин, іміпрамін, літій, лоразепам, лорметазепам, мапротилін, мефлокалон, мефобарбітал, мепробамат, метаквалон, мідафлур, мідазолам, нефазодон, нізобамат, ніразепам, нортриптилін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзин, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропofол, протриптилін, квазепам, реклазепам, ролетамід, секобарбітал, сертралін, супроклон, темазепам, тіоридазин, траказолат, транілципромаїн, тразодон, триазолам, трепіпам, трицетамід, трихлoфос, трифлуоперазин, триметозин, триміпрамін, ульдазепам, валпроат, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопідед, зопіклон і та їх солі і комбінації.

Придатні класи антидепресантів включають інгібітори повторного захоплення норепінефрину, селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну (SSRIs), інгібітори моноаміноксидази (MAOIs), реверсивні інгібітори моноаміноксидази (RIMAs), інгібітори повторного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRIs), антагоністи фактору вивільнення кортикотропіну (CRF), антагоністи альфа-адренорецепторів та атипові антидепресанти. Придатні інгібітори повторного захоплення норепінефрину включають третинні трициклічні аміни та вторинні трициклічні аміни. Приклади придатних третинних трициклічних амінів включають: амітриптилін, хломіпрамін, докsepін, іміпрамін та триміпрамін та їх фармацевтично прийнятні солі. Приклади придатних вторинних трициклічних амінів включають: амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптилін і протриптилін та їх фармацевтично прийнятні солі. Прийнятні інгібітори повторного захоплення серотоніну включають: флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін та їх фармацевтично прийнятні солі. Придатні інгібітори моноаміноксидази включають: ізокарбоксазид, фенелзин, транілципромід і селегілін та їх фармацевтично прийнятні солі. Придатні реверсивні інгібітори моноаміноксидази включають: моклобемід та його фармацевтично прийнятні солі. Прийнятні інгібітори повторного захоплення серотоніну і норадреналіну згідно з винаходом включають: венлафаксин та його фармацевтично прийнятні солі. Придатні агоністи CRF включають

сполуки, описані в міжнародних заявках WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677 (зміст яких у повному об'ємі включений становить частину цього опису). Придатні атипові антидепресанти включають: буспропіон, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазин та їх фармацевтично прийнятні солі. Придатні класи нейролептиків включають бензодіазепіни та агоністи або антагоністи 5-HT<sub>1A</sub>, зокрема часткові агоністи 5-HT<sub>1A</sub> та антагоністи фактору вивільнення кортикотропіну (CRF). Придатні бензодіазепіни включають: алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам та їх фармацевтично прийнятні солі. Придатні агоністи або антагоністи рецептора 5-HT<sub>1A</sub> включають, зокрема, часткові агоністи рецептора 5-HT<sub>1A</sub> буспірон, флезиноксан, гепірон та іпсапірон і їх фармацевтично прийнятні солі.

Додатковим терапевтичним агентом може бути, наприклад, протизапальний кортикостероїд, такий як дексаметазон, бетаметазон, тріамхінолон, тріамхінолон ацетонід, флунізолід, будезонід або інші, такі як описані у патентах США № 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 і 3,749,712, які повністю охоплюються цим описом. Особлива перевага надається дезаметазону ((Декадрон) Decadron.TM.).

Принаймні одна сполука, вибрана з мелатоніну, інших мелатонінових агентів, агоністів і/або антагоністів мелатоніну, може призначатися у поєднанні з використанням фізичних методик, таких як світлова терапія або електричне стимулювання, наприклад контролювання потрапляння яскравого світла, перебуванням на світлі звичайної інтенсивності або ж перебуванням при темному світлі або у темряві. Відповідно до одного з варіантів реалізації винаходу призначення сполук може здійснюватись одночасно з використанням темної або червоної наочної пов'язки пацієнтом на момент призначення для того досягнення поєднання ефектів лікування плюс темрява. Відповідно до ще одного варіанту винаходу додатковим терапевтичним агентом може бути анорексичний агент для лікування або профілактики порушення харчування, такого як нейрогенна булімія або булімія, яка може впливати на тривалість сну. Придатними анорексичними агентами є, наприклад, амінорекс, амфехлорал, амфетамін, бензфетамін, хлорфентермін, клобензорекс, клофорекс, кломінорекс, хлортемін, циклекседрин, дексфенфлурамін, декстроамфетамін, діетилпропіон, дифеметоксидин, N-етиламфетамін, фенбутразат, фенфлурамін, фенізорекс, фенпропорекс, флудорекс, флумінорекс, фурфурилметиламфетамін, левамфетамін, левофациетоперан, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамін, норпсевдоефедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермін, фенілпропаноламін, піцілорекс і сибутрамін. Особливо переважним анорексичним агентом є амфетамін і його похідні, такі як амфетамін, бензфетамін, хлорфентермін, клобензорекс, клофорекс, клотермін, дексфенфлурамін, декстроамфетамін, діетилпропіон, N-етиламфетамін, фенфлурамін, фенпропорекс, фурфурилметиламфетамін, левамфетамін, мефенорекс, метамфе-

прамон, метамфетамін, норпсевдоефедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермін, фенілпропаноламін, піцилорекс і сибутрамін. Особливо переважним класом анорексичних агентів є галогенізовані амфетамінові похідні, включно з такими сполуками, як хлорфентермін, хлофорекс, хлортермін, дексфенфлурамін, фенфлурамін, піцилорекс і сибутрамін. Особливо переважними галогенізованими амфетаміновими похідними, які використовуються у поєднанні зі сполуками цього винаходу, є: фенфлурамін і дексфенфлурамін. Також важливо, що як допоміжне лікування та профілактика ожиріння сполуки згідно з винаходом також можуть використовуватися у поєднанні з селективним інгібітором повторного захоплення серотоніну (SSRI). Придатними селективними інгібіторами повторного захоплення серотоніну є: флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін. Також, якщо це можливо, ці переліки включають фармацевтично прийнятні солі названих сполук.

Винахід буде проілюстровано наступними прикладами.

#### Приклад 1

Спосіб. Ефект пролонгованої композиції мелатоніну на якість і тривалість сну у 40 пацієнтів похилого віку (віком 76 [SD 8] років) вивчали у двох паралельних групах шляхом рандомізованого подвійного сліпого дослідження. Суб'єктам призначали мелатонін щовечора протягом 3 тижнів (2мг композиції пролонгованої дії) або плацебо. Для оцінки тривалих аспектів сну протягом останніх двох днів лікування здійснювали цілонічні полісомнографічні записи. Кожного ранку після запису сну у лабораторії всі пацієнти використовували акумулятори для психомоторних тестів з метою оцінки неспання упродовж дня. Крім того, кожного дня пацієнти відзначали у щоденниках свою оцінку якості сну за попередню ніч.

Результати. Індукування сну (яке визначається часом очікування настання сну (SL), тривалість неспання до настання сну (DWAPSO) і % часу, проведеного у сні до настання сну (DWAPSOP)) суттєво покращилося з призначенням мелатоніну, порівняно з плацебо: SL-час був в середньому скорочений на 9 хвилин ( $P=0.011$ ), (DWAPSO) і DWAPSOP також суттєво покращилися: ( $p=0.011$ , і відповідно  $p=0.02$ ). Щодо параметрів підтримання сну (кількість прокидань, тривалість прокидань після настання сну (DWASO), ефективність сну, загальна тривалість сну), різниці між мелатоніном і плацебо не було. Різниці в архітектурі сну або у показниках нічного електроенцефалограмного спектрального аналізу між членами груп не спостерігались.

Висновки. Ці результати свідчать про позитивний вплив мелатоніну на початок сну, подібно до ефекту, який викликається снодійними лікарськими засобами. Снодійні властивості мелатоніну відповідали звітам, опублікованим в літературі, які свідчать про те, що мелатонін сприяє сну людини, не змінюючи його нормальну архітектуру. На противагу очевидним снодійним властивостям, психомоторні функції були значно вищими у групі, якій призначали мелатонін, порівняно з групою, якій призначали плацебо: важливі результати лі-

кування за тестом злиття мигань та загальною тривалістю реакції спостерігались по закінченні лікування щодо мелатоніну у порівнянні з плацебо.

Ці результати свідчать про зв'язок снодійного ефекту (скорочення часу очікування засинання) мелатоніну з покращеним неспанням упродовж дня у пацієнтів з первинним безсонням, з чого випливає те, що відновлювальна якість сну у цих пацієнтів покращилась. Скорочення часу очікування засинання під впливом снодійних засобів та покращення якості сну пов'язане з послабленням психомоторних функцій зранку або ж, у разі випадку, не викликають їх послаблення. Жоден із снодійних засобів не демонстрував покращення неспання протягом дня. Несподівано, у своїх щоденниках пацієнти не відзначали покращення засинання при призначенні мелатоніну у порівнянні з плацебо. В дійсності пацієнти розцінювали якість сну як покращену при прийомі мелатоніну порівняно з плацебо. Таким чином, відновлювальна якість сну може бути пов'язана з помітним покращенням якості самого сну.

#### Приклад 2

Спосіб. Вплив пролонгованої композиції мелатоніну на суб'єктивну оцінку якості сну та неспання протягом дня у 170 пацієнтів старшого віку, що страждають від первинного безсоння (віком 68.5 [SD 8.3] років), вивчали у двох паралельних групах шляхом рандомізованого подвійного сліпого дослідження. Суб'єктів лікували протягом 2 тижнів, призначаючи їм плацебо для визначення вихідного рівня, а потім протягом 3 тижнів призначали мелатонін (2мг композиції пролонгованої дії) або плацебо. В останні три дні вихідного рівня та періоду лікування пацієнтів просили оцінити якість їх сну за попередню ніч та їх самопочуття зранку. Питання щодо якості сну було сформульоване таким чином: "Як би ви співставили якість сну при прийомі лікарського засобу із звичайним для вас сном (без прийому лікарського засобу)?" Пацієнти позначали оцінену ними якість сну на 100-міліметровій горизонтальній лінії без поділок, яка мала дві кінцевих точки. Ліва крайня точка була позначена як "сильніше безсоння, ніж звичайно", а права крайня точка була позначена як "більш спокійний сон, ніж звичайно". Питання щодо стану під час прокидання звучало так: "Як ви почуваетесь зараз?" Пацієнти позначали оцінений ними стан прокидання на 100-міліметровій горизонтальній лінії без поділок, яка мала дві кінцевих точки. Ліва крайня точка була позначена як "стомлено", а права крайня точка була позначена як "активно". Відстань від позначки, зробленої пацієнтом, до крайньої правої точки вимірювали у мм (зменшення цієї величини, відповідно, свідчило про кращий сон та меншу втому на момент прокидання). Також визначали середню відстань між позначками, які відповідали трьом ночам.

Результати. Було виявлено, що як якість сну, так і активність протягом дня суттєво покращувались внаслідок призначення мелатоніну порівняно з плацебо (Таблиця 1), що свідчить про зв'язок між покращеним спокійним сном і меншою втомою зранку.

Таблиця 1

Вплив мелатоніну і плацебо на суб'єктивну оцінку якості сну і активності протягом дня у пацієнтів з первинним безсонням

Відповідь	Мелатонін, середня зміна у мм (SE)	Плацебо, середня зміна у мм (SE)
Зміна у якості сну в сприйнятті пацієнта	-24.3 (2.6)*	-17.6(2.1)
Зміна в активності протягом дня у сприйнятті пацієнта	-16.8(2.7)*	-6.6 (2.0)

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

Висновки. Ці результати свідчать про те, що мелатонін покращував відновлювальні якості сну у пацієнтів з первинним безсонням.

#### Приклад 3

Спосіб. Вплив мелатоніну на суб'єктивну оцінку якості сну та неспання протягом дня у 131 пацієнта, які страждають від первинного безсоння (віком 20-80 років) вивчали у двох паралельних групах шляхом рандомізованого подвійного сліпого дослідження. Суб'єктів лікували протягом 1 тижня, призначаючи плацебо для визначення вихідного рівня, а потім протягом 3 тижнів призначали мелатонін (2мг композиції пролонгованої дії) або

плацебо. В останні три дні вихідного рівня та періоду лікування пацієнтів просили оцінити якість їх сну попередньої ночі та їх самопочуття зранку як описано у Прикладі 2.

Результати. У 55-річних і старших від них пацієнтів було зафіксовано покращення якості сну та активності протягом дня, як це було виявлено у попередніх дослідках із пацієнтами похилого віку (див. Приклад 2). Несподівано було виявлено, що у пацієнтів, молодших 55 років, помічалось суттєве погіршення якості сну і активності протягом дня порівняно з випадками призначення плацебо. Результати підсумовані у Таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив мелатоніну і плацебо на суб'єктивну оцінку якості сну та активності протягом дня у пацієнтів з первинним безсонням віком 55 років і старших та у пацієнтів віком менше 55 років (середнє в мм (SE))

Відповідь	Мелатонін	Плацебо
Зміна у якості сну в сприйнятті пацієнта Пацієнти віком 55 років і більше	-13.1 (4)	-7.4 (3)
Зміна в активності протягом дня у сприйнятті пацієнта Пацієнти віком 55 років і більше	-16.3 (3.7)	-7.5 (3.3)
Зміна у якості сну в сприйнятті пацієнта Пацієнти віком до 55 років	-1.6 (2)	-13.7 (5)
Зміна в активності протягом дня у сприйнятті пацієнта Пацієнти віком до 55 років	+2.9 (3)	-4.0 (4)

Висновки. Люди похилого віку мають найбільшу схильність до проблем з підтриманням сну та втратою відновлювальної якості сну, оскільки 40% осіб старшого віку жаліються на проблеми зі сном, включно з порушенням сну або його "неглибокістю", а також на небажану сонливість протягом дня (Vitiello, Michael Geriatrics Vol. 54(11):47-52 1999). Молоді люди, як правило, мають проблеми із засинанням (Roth, Thomas та Roehrs, Timothy Sleep Vol 19(8): S48-49 1996), і їх основною проблемою може бути недостатній сон, а не втрата відновлювальної якості сну. Ці результати (Таблиця 2) чітко вказують на те, що мелатонін був ефективним у лікуванні первинного безсоння, пов'язаного з втратою відновлювальної якості сну, але може мати негативний вплив на безсоння інших етіологій (наприклад, недостатній сон внаслідок труднощів із засинанням).

#### Приклад 4

Спосіб. Вплив мелатоніну (2мг композиції пролонгованої дії), N,N,6-триметил-2-п-толілімідазо[1,2-а]піридин-3-ацетамід (золпідем;

10мг) і плацебо на психомоторні функції і життєдіяльність визначали на 16 здорових добровольцях віком 59.4 років (SD 3.2). Під час рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження суб'єктам увечері призначали таблетку плацебо для встановлення вихідного рівня, а потім вечорами призначали таблетку мелатоніну, золпідем або плацебо у довільному порядку, при цьому перерва між призначеннями препаратів становить один тиждень. Дані психомоторних тестів із використанням акумулятора, оцінку рухливості та електроенцефалограму прокидання вивчали у пацієнтів після призначення таблетки у попередньо заданих відрізках часу.

Результати. При призначенні золпідему спостерігались декілька випадків гострого погіршення стану порівняно з випадками призначення плацебо, що було усунено через 12,5 годин після призначення. Ефекти, які спостерігались при призначенні золпідему, виявлялись в ході оцінки уваги, епізодичної вторинної пам'яті та координації рухів. Гострота пам'яті погіршилась при призначенні

10мг золпідему в обох випадках (одразу по призначенні і через деякий час) порівняно з плацебо і мелатоніном (2мг). Не було виявлено жодної шкідливої або будь-якої іншої несприятливої дії мелатоніну. Щодо водіння, були виявлені суттєві відмінності між призначенням золпідему (10мг) у стандартних відхиленнях у параметрах (абсолютна швидкість, відхилення від ліміту швидкості та відхилення від ідеального шляху), а також у кількості зіткнень. Насправді, відхилення від стандарту в абсолютній швидкості та відхилення від ліміту швидкості та ідеального шляху зросли через 2 години після призначення золпідему (10мг). Такі зростання у відхиленнях від стандарту свідчать про те, що водіння було непослідовним із відхиленням не тільки у швидкості, але і в тому, щоб чітко слідувати дорожній смугі. Відмінності, які спостерігалися щодо параметра ідеального шляху, підтвердили збільшення кількості зіткнень через 2 години після призначення препарату у групі, якій призначали Золпідем (10мг). Подібні ефекти з мелатоніном (композиція пролонгованої дії, 2мг) не спостерігались.

Висновки. Ці дослідження свідчать про те, що покращення якості сну, про яке повідомляють пацієнти (як у випадку із золпідемом) необов'язково

вказує на покращення відновлювальної якості сну, оскільки вона не пов'язана з покращенням неспання протягом дня. В більш загальних рисах, цей Приклад свідчить про те, що мелатонін не покращує неспання у пацієнтів, які не страждають безсонням.

Приклад 5: Одержання мелатонінової композиції пролонгованої дії.

Пероральну композицію пролонгованої дії, яку використовували у Прикладах 1-4, одержували безпосереднім пресуванням розмеленої акрилової смоли Eudragit (Rohn Pharma). Мелатонін (2мг; Sygena, Швейцарія) змішували з 40мг гідрофосфату кальцію і 80мг лактози у сухому стані до одержання однорідної перемеленої маси (40мг Eudragit RSPO) і суміш пресували при тиску 2.5 тон у циліндричному пресі діаметром 7мм.

Незважаючи на те, що вище були описані конкретні варіанти реалізації цього винаходу, зрозуміло, що винахід не обмежується ними, оскільки, як відомо фахівцям у галузі техніки, можливий цілий ряд модифікацій і варіантів. Такі модифікації і варіанти, які детально не згадувались у цьому описі, вважаються очевидними еквівалентами цього винаходу.