



(12) PATENT

(19) NO

(11) 334788

(13) B2

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

Patentstyret

Patent endret etter innsigelse

|      |                      |                                                                                   |      |                           |                                |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr            | 20040087                                                                          | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2002.08.12<br>PCT/IL2002/00662 |
| (22) | Inng.dag             | 2004.01.09                                                                        | (85) | Videreføringsdag          | 2004.01.09                     |
| (24) | Løpedag              | 2002.08.12                                                                        | (30) | Prioritet                 | 2001.08.14, IL, 144900         |
| (41) | Ålm.tilgj            | 2004.02.19                                                                        |      |                           |                                |
| (45) | Meddelt B2 kunngjort | 2014.05.26<br>2019.12.16                                                          |      |                           |                                |
| (73) | Innehaver            | Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd, 8 Hanechoset Street, IL-69710 TEL AVIV, Israel |      |                           |                                |
| (72) | Oppfinner            | Nava Zisapel, 23 Kisufim Street, IL-69355 TEL AVIV, Israel                        |      |                           |                                |
| (74) | Fullmektig           | Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge                               |      |                           |                                |

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |
|------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremgangsmåte for behandling av søvnløshet</b>                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP 0724878 A2<br>US 5707652 A<br>EP 0513702 A2<br>no 981489 A<br>FAINSTEIN ET AL: "Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance: a pilot study", CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 58, no. 12, December 1997 (1997-12-01), pages 990-1000 |  |  |  |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |

Oppfinnelsen vedrører et medikament til behandling og bedring av den restituerende kvalitet av søvn hos en pasient som lider av primær søvnløshet. Medikamentet inneholder minst én forbindelse valgt blant melatonin, andre melatonergiske midler, melatoninagonister og melatoninantagonister i en effektiv mengde i området fra 0,0025 til 50 mg, og eventuelt ett eller flere andre terapeutisk aktive midler.

### Oppfinnelsesområde

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av melatonin for behandling og  
 5 bedring av den restituerende kvalitet av søvn hos en pasient over 55 år som lider av  
 primær søvnløshet.

### Bakgrunn for oppfinnelsen

Søvnforstyrrelser, som er komplekse, er utbredte, særlig i vestlige industriland hvor det  
 10 estimeres at ca. 1/3 del av den voksne befolkning rapporterer i det minste leilighetsvis  
 vanskeligheter med soving, mens minst halvparten av befolkningen med søvnforstyr-  
 relser har hatt klager på søvnen i årevis. I US patentskrift 5.776.969, som beskriver  
 en fremgangsmåte til behandling av forskjellige søvnforstyrrelser ved terapi med en  
 spesifisert kombinasjon av kjemiske forbindelser, diskuteres og defineres blant annet  
 15 primær søvnløshet, som kan være kjennetegnet ved ikke-restituerende søvn.

Definisjonen på primær søvnløshet i den fjerde revisjon av det Diagnostic and  
 Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association,  
 1994) angir: "Den dominerende klage er vanskeligheten med å begynne eller  
 20 opprettholde søvn, eller ikke-restituerende søvn, i minst én måned. Søvnforrykningen  
 (eller tilknyttet trøtthet om dagen) forårsaker klinisk betydelig bekymring eller svekkelse  
 på det sosiale, yrkesmessige eller andre viktige funksjonsområder". Dessuten er  
 ifølge definisjonen ikke-restituerende søvn alene tilstrekkelig til å etablere diagnosen  
 primær søvnløshet under forutsetning av at den resulterer i svekket funksjon om  
 25 dagen.

Den tiende revisjon av den internasjonale klassifisering av sykdommer (ICD-10)  
 (Verdens Helseorganisasjon, 1991) beskriver uorganisk søvnløshet som en "tilstand  
 med utilfredsstillende kvantitet og/eller kvalitet på søvn". Den fortsetter med å angi at  
 30 "der er mennesker som lider veldig av dårlig kvalitet på søvnen sin, mens søvnen i  
 mengde bedømmes subjektivt og/eller objektivt til å være innenfor de normale  
 grenser".

Diagnoseretningslinjene i ICD-10 angir at de essensielle kliniske momenter for en  
 35 definitiv diagnose av primær søvnløshet er som følger: a) klagen er enten vanskelighet  
 med å falle i søvn eller opprettholde søvn, eller dårlig søvnkvalitet, b) søvnforstyrrelsen

har opptrådt minst tre ganger per uke i minst en måned, c) der er en fordypelse i søvnløshet og overdreven bekymring over dens konsekvenser om natten og om dagen, d) den utilfredsstillende mengde og/eller kvalitet på søvn forårsaker enten markert bekymring eller innvirker på sosial og yrkesmessig funksjon. Derfor er det i ICD-10 gjentatt betoning av lik viktighet av kvalitet på søvn og mengde av søvn i diagnosen av søvnløshet. Oppfinnelsen vedrører derfor primær søvnløshet (DSM-IV) eller ikke organisk søvnløshet (ICD-10).

P.g.a. at det naturlige hormon melatonin hos normale mennesker har en økt nattlig konsentrasjon i blodet (ifølge en spesiell profil, se f.eks. US 5.498.423) sammenliknet med dens konsentrasjon om dagen, og også p.g.a. at en mangel på nattlig melatonin synes å stemme overens med eksistensen av søvnforstyrrelser, om enn ikke utelukkende hos eldre, er muligheten av å administrere eksogent melatonin for å bedre søvnforstyrrelser blitt undersøkt og er gjenstand for mange vitenskapelige publikasjoner.

Således ble f.eks. av S.P. James et al. (Neuropsychopharmacology, Vol 3, p 19-23, 1990) melatonin (1 og 5 mg) og placebo gitt klokken 22.45 for en natt hver til 10 søvndyssede personer med søvnløshet, som var utskilt på forhånd og som hadde en gjennomsnittsalder på 33,4 år. Disse pasienter (som ikke nødvendigvis har en ikke-restituerende søvnrelatert søvnløshet) hadde kvantitative søvmangler som kunne påvises ved PSG. Administrering av melatonin forandret ikke søvnlatens, søvneffektivitet, total søvntid eller våking etter søvnnittredet. Pasientene rapporterte forbedret søvnkvalitet selv om de ikke var mer uthvilte om morgenen og trodde at deres totale søvntid hadde vært kortere enn på melatonin.

I C.M. Ellis et al., (J. Sleep Res., Vol 5, p 61-65, 1996), hvor 5 mg melatonin ble gitt klokken 20.00 i en uke til pasienter med psykofysiologisk søvnløshet, ble det ikke rapportert forandring i søvnmengde eller -kvalitet. 8 pasienter av 15 var ikke i stand til å skjelle tidsrommet med aktiv melatoninbehandling.

I R.J. Hughes et al., (Sleep, Vol 21, p 52-68, 1998) ble formuleringer av melatonin (0,5 og 5 mg) med umiddelbar og kontrollert frigjøring gitt 30 minutter før søvn, og i tillegg ble et 0,5 mg melatoninpreparat med umiddelbar frigjøring gitt halvveis gjennom natten til polysomnografisk forhåndsutvalgte, eldre pasienter med søvnopprettholdelses-søvnløshet. De fant at begge melatoninpreparater reduserte søvnlatens, men

forandret ikke våkingstid etter søvninntreden (en viktig variabel i søvnopprettholdelses-søvnløshet) eller total sovetid. Ingen melatonin-forårsakede forandringer av rapportert søvnkvalitet eller dagstidsmåling av stemning og våkenhet ble funnet.

- 5 J.G. MacFarlane et al., (Biol Psychiatry, Vol 30(4), p 371-6, 1991) har rapportert at melatonin (75 mg per person) administrert klokken 22.00 daglig til 10 pasienter med søvnløshet i 14 dager etter hverandre gav en betydelig økning i den totale vurdering av total sovetid og dagstidvåkenhet, mens 7/13 pasienter rapporterte ingen vesentlig effekt av subjektiv føling av velbehag.

10

EP 724878 beskriver melatoninpreparater med langvarig frigjøring, og at melatonin kan benyttes for regulering av søvn.

15

US 5707652 beskriver melatoninformuleringer med forlenget frigivelse for å forbedre søvnkvalitet.

EP 513702 beskriver farmasøytiske sammensetninger til bruk ved søvnforstyrrelser som omfatter melatonin eller derivater derav.

20

NO981489 beskriver blandinger av melatonin og analgetika for å indusere søvn.

25

Publikasjonen til Fainstein et al., "Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance: a pilot study", Current Therapeutic Research, vol. 58, no. 12, December 1997, sider 990-1000 beskriver en studie vedrørende effekten av melatonin i eldre pasienter med primære søvnforstyrrelser.

30

Det synes derfor å være lite eller intet bevis fra publiserte artikler at administrering av eksogent melatonin (eller andre melatonergiske midler, melatoninagonister eller melatoninantagonister) i de doser som vurderes av den foreliggende oppfinnelse sannsynligvis vil bedre søvnens restituerende kvalitet hos personer som er påvirket av primær søvnløshet kjennetegnet ved ikke-restituerende søvn.

35

Men i motsetning til resultatene i de ovenfor angitte publiserte publikasjoner, har det vist seg at melatonin (og andre melatonergiske midler, melatoninagonister og melatoninantagonister) faktisk bedrer søvnens restituerende kvalitet hos personer som lider av primær søvnløshet. Egnede melatoninagonister og –antagonister omfatter

(men er ikke begrenset til) slike forbindelser som er beskrevet i US patentskrifter 5.151.446, 5.318.994, 5.385.944, 5.403.851 samt internasjonal patentsøknad WO 97/00069.

## 5 Oppsummering av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av melatonin i en effektiv mengde i området fra 0,0025 til 50 mg i fremstilling av et oralt medikament til behandling og bedring av den restituerende kvalitet av søvn hos en pasient som er over 55 år som lider av primær søvnløshet karakterisert ved ikke-restituerende søvn som definert av DSM-IV, hvor medikamentet frigir nevnte melatonin på forlenget vis og også inneholder minst én farmasøytisk akseptabel tynner, konserveringsmiddel, antioksidant, løslighetsgjører, emulgator, adjuvans eller bærer.

I en foretrukket utførelse er medikamentet videre kjennetegnet med minst ett av følgende trekk:

- (i) det er i enhetsdoseform, hvor hver enhetsdose inneholder en mengde av nevnte minst ene forbindelse som ligger i området fra 0,025 til 10 mg,
- (ii) det inneholder også minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt blant anxiolytika, antidepressiva, hypnotika, sedativer, antihypertensiver, analgetika, dopaminergiske agonister, antipsykotika, milde beroligende midler, anoretika og anti-inflammatoriske legemidler.

I en utførelse inneholder formuleringen med langvarig frigjøring en akrylharpiks.

Det beskrives også et oralt medikament for anvendelse i behandling eller bedring av den restituerende kvalitet av søvn hos en pasient som er over 55 år som lider av primær søvnløshet som definert av DSM-IV, omfattende melatonin i en effektiv mengde i området fra 0,0025 til 50 mg, hvor medikamentet frigir nevnte melatonin på forlenget vis, og nevnte medikament videre omfatter i en terapeutisk effektiv mengde minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt blant anxiolytika, antidepressiver, hypnotika, sedativer, antihypertensiver, analgetika, dopaminergiske agonister, antipsykotika, milde beroligende midler, anoretika og anti-inflammatoriske legemidler, i tillegg til minst én farmasøytisk akseptabel tynner, konserveringsmiddel, antioksidant, løslighetsgjører, emulgator, adjuvans eller bærer.

Dette beskrevne medikamentet er i enhetsdoseform, hvor hver enhetsdose inneholder en mengde av nevnte minst ene forbindelse som ligger i området fra 0,025 til 10 mg.

Videre beskrives det at formuleringen med langvarig frigjøring inneholder en akrylharpiks.

## 5 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I medikamentet er de farmasøytisk akseptable tynnere, konserveringsmidler, løslighetsgjørere, emulgatorer, adjuvanter og bærere de som vanligvis anvendes i farmasøytiske formuleringer.

10

For oral administrering kan medikamentet anvendes som f.eks. tabletter, kapsler, emulsjoner, solusjoner, sirupper eller suspensjoner. For parenteral administrering kan medikamentet anvendes i form av ampuller eller ellers som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i vandige vehikler eller oljevehikler. Behovet for suspenderende, stabiliserende og/eller dispergerende midler vil selvfølgelig ta hensyn til løsligheten eller annet av de aktive forbindelser i vehiklene som anvendes i spesielle utførelsesformer. Medikamentet kan i tillegg inneholde f.eks. fysiologisk forenelige konserveringsmidler og antioksidanter.

15

20 Medikamentet kan også anvendes som stikkpiller med konvensjonelle stikkpillebaser, så som kokussmør eller andre glyserider.

25

Som beskrevet ovenfor kan nevnte minst ene forbindelse valgt blant melatonin, andre melatonergiske midler, melatoninagonister og melatoninantagonister administreres sammen med (dvs. samtidig, separat eller etter tur) andre forbindelser som er kjent på området for å være anvendelige når det gjelder å øke søvnkvantitet hvor disse forbindelser f.eks. omfatter minst et ytterligere terapeutisk middel valgt blant anxiolytika, antidepressiva, hypnotika (benzodiazepiner og ikke-benzodiazepiner), sedativer, antihypertensiver, analgetika, dopaminergiske agonister, antipsykotika, milde beroligende midler, anoretika samt anti-inflammatoriske legemidler. Eksempler på slike ytterligere terapeutiske midler er adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptylin, amobarbitol, amoksapin, bentazepam, benzoktamin, brotizolam, bupropion, busprion, butabarbitol, butalbital, kapurid, karbokloral, kloralbetain, kloralhydrat, klordiazepoksid, klomipramin, kloperidon, klorazepat, kloretat, klorazepam, cyprazepam, desipramin, deksclamol, diazepam, dikloralfenazon, divalproeks, difenhydramin, doxepin, estazolam, etklorvynol, etomidat, fenobam, flunitrazepam,

30

35

flurazepam, fluvoksamin, fluoxetin, fosazepam, glutetimid, halazepam, hydroksyzin, imipramin, litium, lorazepam, lormetazepam, maprotilin, meklokvalon, mefobarbital, meprobamat, metakvalon, midaflur, midazolam, nefazodon, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, oxazepam, paraldehyd, paroxetin, pentobarbital, perlapin, perfenazin, fenelzin, fenobarbital, prazepam, prometazin, propofol, protriptylin, kvazepam, reklazepam, roletamid, sekobarbital, sertralin, suproklon, temazepam, tioridazin, trakazolat, tranlycypromain, trazodon, triazolam, trepipam, tricetamid, triklofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, valproat, venlafaxin, zaleplon, zolazepam, zolpidem, zopiklon samt salter og blandinger derav.

10

Egnede klasser av antidepressiver omfatter norepinefrin-gjenopptaksinhibitorer, selektive serotonin-gjenopptaksinhibitorer (SSRIer), monoaminoksidaseinhibitorer (MAOIer), reversible inhibitorer av monoaminoksidase (RIMAer), serotonin- og noradrenalin-gjenopptaksinhibitorer (SNRIer), kortikotropin frigjørende faktor (CRF) antagonist, alfa-adrenoreseptor-antagonister og atypiske anti-depressiver. Egnede norepinefrin-gjenopptaksinhibitorer omfatter tertiære amin-tricykliske forbindelser og sekundære amin-tricykliske forbindelser. Egnede eksempler på tertiære amin-tricykliske forbindelser omfatter: amitriptylin, klomipramin, doksepin, imipramin og trimipramin samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede eksempler på sekundære amin-tricykliske forbindelser omfatter: amoxapin, desipramin, maprotilin, nortriptylin og protriptylin samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede selektive serotonin-gjenopptaksinhibitorer omfatter: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede monoaminoksidaseinhibitorer omfatter: isokarboksazid, fenelzin, tranlykypromin og selegilin samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede reversible inhibitorer av monoaminoksidase omfatter: moklobemid samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede serotonin- og noradrenalin-gjenopptaksinhibitorer for anvendelse omfatter: venlafaksin og farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede CRF-antagonister omfatter de forbindelser som er beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 og WO 94/13677 (hvis hele innhold inkorporeres herved under henvisning). Egnede atypiske antidepressiver omfatter: bupropion, litium, nefazodon, trazodon og viloksazin samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede klasser av anxiolytika omfatter benzodiazepiner og 5-HT<sub>1A</sub>-agonister eller antagonister, særlig 5-HT<sub>1A</sub> partielle agonister, samt kortikotropin-frigjørende faktor (CRF) antagonister. Egnede benzodiazepiner omfatter: alprazolam, klordiazepoksid, klonazepam, klorazepta, diazepam, halazepam,

35

lorazepam, oxazepam og prazepam samt farmasøytisk akseptable salter derav. Egnede 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoragonister eller –antagonister omfatter særlig de 5-HT<sub>1A</sub>-reseptor-partielle agonister buspiron, flesinoxan, gepiron og ipsapiron samt farmasøytisk akseptable salter derav.

5

Det ytterligere terapeutiske middel kan f.eks. være et anti-inflammatorisk kortikosteroid, så som dexametason, betametason, triamkinolon, triamkinolon-acetonid, flunisolid, budesonid eller andre, så som de som er beskrevet i US patentskrifter 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 og 3.749.712, hvorved hele innholdet i disse patentskrifter inkorporeres herved under henvisning. Dexametason ("Decadron") er særlig foretrukket.

Nevnte minst ene forbindelse valgt blant melatonin, andre melatonergiske midler, melatoninagonister og/eller –antagonister kan administreres i tilknytning til anvendelsen av fysikalske metoder, så som med lysterapi eller elektrisk stimulering, f.eks. administrering av planlagt, sterkt lys, eksponering for lys av ordinær intensitet eller eksponering for svakt lys eller mørke. I en utførelsesform kan administrering ledsages av å la personen bære mørke eller røde briller på administreringstidspunktet for å oppnå tilleggseffekter av behandlingen pluss mørke. I en annen utførelsesform kan det ytterligere terapeutiske middel være et anorektisk middel for behandling eller hindring av spiseforstyrrelse, så som bulimia nervosa eller bulimia som kan svekke søvnkvantiteten. Egnede anorektiske midler er f.eks. aminoreks, amfekloral, amfetamin, benzfetamin, klorfentermin, klobenzoreks, kloforeks, klominoreks, klotermin, cykleksedrin, deksfenfluramin, dekstroamfetamin, dietylpropion, difemetoksidin, N-etylamfetamin, fenbutrazat, fenfluramin, fenisoreks, fenproporeks, fludoreks, fluminoreks, furfurylmetylamfetamin, levamfetamin, levofacetoperan, mazindol, mefenoreks, metamfepramon, metamfetamin, norpseudoefedrin, pentoreks, fendimetrazin, fenmetrazin, fentermin, fenylpropanolamin, pikiloreks samt sibutramin. Særlig foretrukne anorektiske midler omfatter amfetamin og derivater derav, så som amfetamin, benzfetamin, klorfentermin, klobenzoreks, kloforeks, klotermin, dexfenfluramin, dekstroamfetamin, dietylpropion, N-etylamfetamin, fenfluramin, fenproporeks, furfurylmetylamfetamin, levamfetamin, mefenoreks, metamfepramon, metamfetamin, norpseudoefedrin, pentoreks, fendimetrazin, fenmetrazin, fentermin, fenylpropamolamin, piciloreks samt sibutramin. En særlig egnet klasse av anorektiske midler er de halogenerte amfetaminderivater, bl.a. klorfentermin, kloforeks, klotermin, deksfenfluramin, fenfluramin, piciloreks og sibutramin. Særlig foretrukne halogenerte

35

amfetaminderivater for anvendelse i kombinasjon med en forbindelse ifølge oppfinnelsen omfatter: fenfluramin og deksfenfluramin. Det vil forstås at for den underordnede behandling eller hindring av fedme kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen også anvendes i kombinasjon med en selektiv serotonin-gjenopptakshemmer (SSRI).  
 5 Egnede, selektive serotonin-gjenopptakshemmere omfatter: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin og sertralin. Farmasøytisk akseptable salter av alle disse forbindelser er når de er anvendelige selvfølgelig inkluderte.

Oppfinnelsen vil bli belyst ved hjelp av de følgende eksempler.

10

#### EKSEMPEL 1

Metode. Virkningen av en melatoninformulering med langvarig frigjøring på søvn-  
 kvantitet og -kvalitet hos 40 eldre pasienter med primær søvnløshet (alder 76 år [SD  
 8]) ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind undersøkelse med to parallelle  
 15 grupper. Personene ble behandlet i tre uker hver kveld med melatonin (2 mg  
 formulering med langvarig frigjøring) eller placebo. Helnatts polysomografiske  
 registreringer ble utført de to siste behandlingsdager for å måle kvantitative aspekter av  
 søvnen. Hver morgen etter søvnregistrering i laboratoriet ble et batteri av psykomotor-  
 tester tatt av alle pasienter for å fastlegge dagtidårvåkenhet. I tillegg registrerte  
 20 pasienter hver dag i dagbøker sin oppfattede søvnkvalitet den foregående natt.

Resultater. Søvninduksjon (målt ved søvninntredenlatens (SL), våkingsvarighet før  
 søvninntreden (DWAPSO), og prosent tid brukt i søvn før søvninntreden (DWAPSOP)  
 bedret vesentlig med melatonin sammenlignet med placebo: SL tid ble forkortet med  
 25 gjennomsnittlig 9 minutter ( $P=0,011$ ), (DWAPSO) og DWAPSOP bedret seg også  
 vesentlig: ( $p=0,011$  respektive  $p=0,02$ ). For søvnopprettholdelsesvariablene (antall  
 oppvåkninger, varighet av våking etter søvninntreden (DWASO), søvneffektivitet, total  
 søvntid) var det ingen forskjeller mellom melatonin og placebo. Der var ingen  
 forskjeller mellom gruppene i søvnoppbygging eller total natt-EEG-spektralanalyse.

30

Konklusjoner. Disse resultater viser gunstige virkninger av melatonin på søvn-  
 initiering, liknende virkningene av hypnotiske legemidler. De hypnotiske virkninger av  
 melatonin var på linje med rapporter i litteraturen som viser at melatonin fremmer søvn  
 hos mennesker uten forandring av normal søvnoppbygging. I motsetning til denne  
 35 tilsynelatende hypnotiske effekt var psykomotor-dyktighet vesentlig høyere i den  
 melatonin- sammenliknet med den placebo-behandlede gruppe: Vesentlige

behandlingseffekter i den kritiske flikker-fusjonstest og total reaksjonstid under melatonin i forhold til placebo ble iaktatt ved avslutningen av behandlingen.

Disse resultater viser derved for første gang sammenhengen mellom hypnotisk effekt (forkortning av søvnlatens) ved hjelp av melatonin og økt dagtidårvåkenhet hos pasienter med primær søvnløshet, noe som antyder at den restituerende verdi av søvn har økt hos disse pasienter. Hypnotiske legemidlers forkortelse av søvnlatens og bedret søvnkvalitet er forbundet med svekket psykomotorferdighet om morgenen, eller best ingen vesentlig svekkelse. Intet hypnotisk legemiddel har noensinne vist seg å øke dagtidårvåkenhet. Overraskende evaluerte pasienten i sine dagbøker ikke at det var lettere å oppnå søvn med melatonin sammenlignet med placebo. Faktisk bedømte pasientene at deres søvnkvalitet ble bedret med melatonin, men ikke med placebobehandling. Søvnens restituerende verdi kan således være forbundet med en oppfattet bedring av søvnkvalitet.

15

## EKSEMPEL 2

Metode. Effekten av en melatoninformulering med langvarig frigjøring på subjektivt vurdert søvnkvalitet og dagtidårvåkenhet hos 170 eldre pasienter med primær søvnløshet (alder 68,5 år [SD 8,3]) ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind undersøkelse med to parallelle grupper. Personene ble behandlet i 2 uker med placebo for å etablere grunnlinjekarakteristika og deretter i 3 uker med melatonin (2 mg per natt av formuleringen med langvarig frigjøring) eller placebo. På de tre siste dager av grunnlinje- og behandlingsperiodene ble pasientene bedt om å vurdere kvaliteten på søvnen sin den foregående natt og følelsen deres om morgenen. Spørsmålet om søvnkvalitet var "hvordan vil du sammenligne søvnkvaliteten ved anvendelse av medisiner med ikke-medisinert (din vanlige) søvn?" Pasientene markerte nivået for sin oppfattede søvnkvalitet på en 100 mm, uskravert, horisontal linje med to endepunkter. Det venstre endepunkt ble merket "uroligere enn vanlig". Våkentilstandsspørsmålet var "hvordan føler du deg nå?" Pasientene markerte nivået for sin oppfattede våkentilstand på en 100 mm, uskravert, horisontal linje med to endepunkter. Det venstre endepunkt var merket "trøtt", og det høyre endepunkt var merket "årvåken". Pasientens merkes avstand fra det høyre endepunkt i millimeter ble målt (en reduksjon i verdi indikerer derfor en bedre søvntilstand eller en mindre trøtt tilstand). Gjennomsnittsavstanden gjennom de tre netter ble beregnet.

35

Resultater. Det viste seg at både søvnkvalitet og dagtidårvåkenhet bedret seg vesentlig med melatonin sammenliknet med placebo (tabell 1), noe som viser en forbindelse mellom bedret, rolig søvn og mindre utvatning om morgenen.

5

Tabell 1:

Virkninger av melatonin og placebo på subjektivt fastslått kvalitet av søvn og dagtidårvåkenhet hos pasienter med primær søvnløshet.

| Respons                                 | Melatonin, gjennomsnittlig forandring i mm (SE) | Placebo, gjennomsnittlig forandring i mm (SE) |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Forandring i oppfattet søvnkvalitet     | -24,3 (2,6)*                                    | -17,6 (2,1)                                   |
| Forandring i oppfattet dagtidårvåkenhet | -16,8 (2,7)*                                    | -6,6 (2,0)                                    |

\*Forskjellen fra placebo er vesentlig ( $p < 0,05$ ).

10

Konklusjoner. Disse resultater viser at melatonin økte den restituerende verdi av søvn hos disse pasienter med primær søvnløshet.

15

### EKSEMPEL 3

20

Metode. Effekten av melatonin på subjektivt fastlagt søvnkvalitet og dagtidårvåkenhet hos 131 pasienter med primær søvnløshet (alder 20-80 år) ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind undersøkelse med to parallelle grupper. Personene ble behandlet i 1 uke med placebo for å etablere grunnlinjekarakteristika og deretter i 3 uker med melatonin (2 mg per natt med formulering med langvarig frigjøring) eller placebo. På de tre siste dager i grunnlinje- og behandlingsperiodene ble pasientene bedt om å fastlegge kvaliteten på søvnen sin den foregående natt og sin føling på dagtid slik som beskrevet i eksempel 2.

25

Resultater. Hos pasientene som var 55 år og eldre var der en bedring av søvnkvaliteten og dagtidårvåkenheten slik som det ble funnet i andre undersøkelser av de eldre (se eksempel 2). Overraskende viste det seg at hos pasienter som var under 55 år gamle var der en betydelig forverring av søvnkvaliteten og dagtidårvåkenheten sammenliknet med placebo. Resultatene er angitt i tabell 2.

30

Tabell 2:

Virkninger av melatonin og placebo på subjektivt fastlagt søvnkvalitet og dagtidårvåkenhet hos pasienter med primær søvnløshet med alder 55 år og høyere og hos pasienter med alder på 55 år og lavere (gjennomsnitt i mm (SE)).

5

| Respons                                                                  | Melatonin   | Placebo    |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Forandring i oppfattet søvnkvalitet<br>Pasienter på 55 år og over        | -13,1 (4)   | -7,4 (3)   |
| Forandring i oppfattet<br>dagtidårvåkenhet<br>Pasienter på 55 år og over | -16,3 (3,7) | -7,5 (3,3) |
| Forandring i oppfattet søvnkvalitet<br>Pasienter på under 55 år          | -1,6 (2)    | -13,7 (5)  |
| Forandring i oppfattet<br>dagtidårvåkenhet<br>Pasienter på under 55 år   | +2,9 (3)    | -4,0 (4)   |

Konklusjoner. Det er mer sannsynlig at de eldre har problemer med å opprettholde søvn og ikke-restituerende søvnproblemer idet 40% av de eldre individer beklager seg over søvnproblemer, deriblant forstyrret eller "lett" søvn, og uønsket dagtidsovninghet (Vitiello, "Michael Geriatrics", Vol 54(11), 1999, p 47-52). Yngre mennesker har typisk inntredenproblemer (Roth, Thomas og Roehrs, "Timothy Sleep", vol 19(8), 1996, p48-49), og hovedproblemet deres kan skyldes søvnangel, ikke ikke-restituerende søvn. Disse resultater (tabell 2) indikerer klart at melatonin var effektiv i primær søvnløshet relatert til ikke-restituerende søvn, men kan være skadelig for søvnløshet relatert til andre etologier (f.eks. søvnangel p.g.a. manglende evne til å initiere søvn).

EKSEMPEL 4

Metode. Effekten av melatonin (2 mg formulering med langvarig frigjøring), N, N, 6-trimetyl-2-p-tolylimidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid (zolpidem, 10 mg) og placebo på psykomotorferdighet og kjøreegenskaper ble fastlagt hos 16 sunne, eldre frivillige med alder på 59,4 år (SD 3,2). I en randomisert, dobbeltblind overkrysningsundersøkelse ble personene gitt en tablett placebo om kvelden for å etablere grunnlinje og deretter en tablett av melatonin, zolpidem eller placebo i en tilfeldig rekkefølge om kvelden med en uke uten noen behandling mellom behandlingene. Et batteri av

psikomotoroppgaver, kjøreegenskap og våke-EEG under en kjøreprøve ble undersøkt hos pasientene i forutbestemte intervaller etter administreringen av tabletten.

Resultater. Der var atskillige akutte svekkelser iaktatt med zolpidem sammenliknet med placebo, noe som ble løst ved 12,5 times etterdosering. Virkningene som ble funnet med zolpidem ble iaktatt over målinger av oppmerksomhet, episodisk sekundært minne og motorkoordinering. Minneeffektivitet avtok med 10 mg zolpidem for begge tilbakekallinger (umiddelbar og forsinket) sammenliknet med placebo og 2 mg melatonin. Ingen kognitiv effekt av melatonin, ugunstig eller annen ble identifisert. For kjøreegenskapen ble det iaktatt betydelige forskjeller med 10 mg zolpidem for standardavvikene av parametrene (absolutt hastighet, avvik fra fartsgrense og avvik fra ideell rute), og antallet kollisjoner. Faktisk var parametrene for standardavvikene for den absolutte hastighet og avvikene fra fartsgrensen og den ideelle rute økt ved 2 timers etterdosering med 10 mg zolpidem. Disse standardavvikøkninger antyder at kjøringen var uregelmessig og fluktuerte ikke bare når det gjaldt hastigheten, men også veiholdingen. De iaktatte variasjoner for parameteren for den ideelle rute bekreftet det økte antall kollisjoner som ble talt 2 timer etter dosering i gruppen med 10 mg zolpidem. Ingen slike virkninger ble iaktatt med melatonin (2 mg formuleringen med langvarig frigjøring).

20

Konklusjoner. Disse undersøkelser viser at bedring av søvnkvalitet rapportert av pasienter (som i tilfellet med zolpidem) ikke nødvendigvis indikerer økt restituerende søvn, idet den ikke er knyttet til bedret dagtidårvåkenhet. Mer generelt viser dette eksempel at melatonin ikke bedrer årvåkenhet hos ikke-søvnløse pasienter.

25

EKSEMPEL 5: Fremstilling av melatoninformulering med langvarig frigjøring.

Den orale doseformulering med langvarig frigjøring som ble anvendt i eksemplene 1-4 ble fremstilt ved direkte komprimering med oppmalt pulvermasse av en akrylharpiks "Eudragit" (Rohm Pharma). 2 mg melatonin (Sygena, Sveits) ble blandet med 40 mg kalsiumhydrogenfosfat og 80 mg laktose i tørr tilstand i den oppmalte tabellmasse (40 mg "Eudragit" RSPO), og blandingen ble komprimert med 2,5 tonn i et sylindrisk stempel 7 mm i diameter.

35

P A T E N T K R A V

1. Anvendelse av melatonin i en effektiv mengde i området fra 0,0025 til 50 mg i fremstilling av et oralt medikament til behandling og bedring av den restituerende  
5 kvalitet av søvn hos en pasient som er over 55 år som lider av primær søvnløshet karakterisert ved ikke-restituerende søvn som definert av DSM-IV, hvor medikamentet frigir nevnte melatonin på forlenget vis og også inneholder minst én farmasøytisk akseptabel tynner, konserveringsmiddel, antioksidant, løslighetsgjører, emulgator, adjuvans eller bærer.
- 10 2. Anvendelse i samsvar med krav 1, hvor medikamentet er videre kjennetegnet med minst ett av følgende trekk:
- (i) det er i enhetsdoseform, hvor hver enhetsdose inneholder en mengde av nevnte minst ene forbindelse som ligger i området fra 0,025 til 10 mg,
  - 15 (ii) det inneholder også minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt blant anxiolytika, antidepressiva, hypnotika, sedativer, antihypertensiver, analgetika, dopaminergiske agonister, antipsykotika, milde beroligende midler, anoretika og anti-inflammatoriske legemidler.
- 20 3. Anvendelse i samsvar med krav 1, hvor formuleringen med langvarig frigjøring inneholder en akrylharpiks.