



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: AT 408 188 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer:	9013/96 IB96/00082	(51) Int. Cl. ⁷ : A61K 31/4045 A61K 9/22, A61P 25/30
(22) Anmeldetag:	29.01.1996	
(42) Beginn der Patentdauer:	15.02.2001	
(45) Ausgabetag:	25.09.2001	

(30) Priorität: 01.02.1995 US 381535 beansprucht. 06.06.1995 EP 95303853 beansprucht.	(73) Patentinhaber: NEURIM PHARMACEUTICALS(1991)LTD. 69710 TEL AVIV (IL).
(56) Entgegenhaltungen: EP 0513702A2 EP 0518468A1 B. GUARDIOLA-LEMAITRE ET AL: "COMBINED EFFECTS OF DIAZEPAM AND MELATONIN IN TWO TESTS FOR ANXIOLYTIC ACTIVITY IN THE MOUSE" PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, VOL. 41, NO. 2, 1992 D. DAWSON ET AL: "MELATONIN AND SLEEP IN HUMANS" JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, VOL. 15, NO. 1, 1993	

(54) VERWENDUNG VON MELATONIN ZUR BEHANDLUNG VON AN MEDIKAMENTENSUCHT
LEIDENDEN PATIENTEN

AT 408 188 B

- (57) Eine Verwendung von Melatonin bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der Sucht gegenüber Benzodiazepinen bei einem Polytokomanen oder eines Patienten, der Symptome zeigt, daß er von einem Benzodiazepin-Arzneimittel abhängig, dagegen tolerant oder danach süchtig geworden ist, oder bei der Herstellung eines Medikamente für die Behandlung eines Patienten, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels eine Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird,

befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Melatonin zur Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder die Verhütung von Abhängigkeit-, Toleranz- oder Suchtsymptomen gegenüber Benzodiazepin-Arzneimittel, für die Behandlung von Polytoxikomanen.

5 Die Abhängigkeit von Benzodiazepinen entwickelt sich oft bei an Schlaflosigkeit leidenden, die sie zur Schlafeinleitung benutzen, und bei Polytoxikomanen, die im Narkotika-Entzugsverfahren gegen Benzodiazepine zwecks Linderung von Angst- und Krampfzuständen süchtig werden. Überdies kann eine chronische Benzodiazepinverabreichung (bei der die Benzodiazepine gewöhnlich lange Halbwertszeitwerte besitzen) auf Grund eines nicht bekannten Mechanismus eine Toleranz 10 induzieren, die sich in einer unwirksamen Erhöhung in der Dosierung äußert. Weiters können Rebound- oder „Entzugs-“erscheinungen, wie sie oft auf eine abrupte Absetzung dieser Drogen folgen, zu Süchtigkeit führen, was sowohl bei Tieren als auch bei Menschen festgestellt wurde (Greenblatt, D.J., and Shader, R.I., Drug Metab. Rev., 1978, 8: 13-28). In der Umfrage von 1990 der US National Household Survey of the Use of Psychotherapeutic Medications erhöhten etwa 8% 15 der medizinischen Benutzer von Hypnotika von sich aus eine verschriebene Dosis, was einer Erhöhung von 25% im Vergleich zur früheren Umfrage von 1979 entspricht. Wenn man in Betracht zieht, daß die Umfrage fand, daß 2,6% der US-Bevölkerung Benzodiazepin-Hypnotika einnahm (im Vergleich zu 2,4% in 1979), kann man die Zahl nur der Personen in den US, die eine Toleranz und 20 Abhängigkeit entwickelten, auf 560.000 schätzen. Diese Werte schließen nicht die Benützung von Substanzen, die außerhalb der medizinischen oder gesellschaftlichen Nonnen liegen, und den Mehrfachdrogenmißbrauch ein. Es wurde bisher keine Methode eines raschen Entzuges, gefolgt von einer wirksamen Alternativbehandlung für Patienten, die eine Abhängigkeit von Benzodiazepin-Hypnotika entwickelten, berichtet und dieses Problem ist ein großes Hindernis bei der Rehabilitation und der Genesung von Narkotikadrogensüchtigen.

25 Es ist wohlbekannt, daß Melatonin, ein von Indol abgeleitetes, während der Nacht durch die Zirbeldrüse produziertes Hormon, eine Hauptrolle bei der Vermittlung des zirkadianen Schlaf-Wachzyklus' und bei der Regelung des Schlafes spielt. Es sind auch einige Anzeichen vorhanden, daß Melatonin die Wirksamkeit von Benzodiazepin erhöht, siehe z.B. Cardinali, D.P. et al, Adv. Biochem. Psychopharm., 1986, 42: 155-164; Acuna Castroviejo, D., et al, J. Pineal Res., 1986, 30 3: 101-102; und Niles, L.P. et al, J. Neural Transm. 70: 127-124]. Auch kann Melatonin die anxiolytischen Wirkungen von Diazepam bei Mäusen verstärken (Guardiola-Lemaitre, B. et al, Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 41, 405-4080). Andererseits wurde angedeutet, daß bei einigen Arten, einschließlich Menschen, Benzodiazepine die CABA-induzierte Inhibition der Melatoninproduktion und -sekretion inhibieren (McIntre, I.M. et al, Biol. Psychiat., 1988, 24: 105-108) und daß der nächtliche Anstieg von Plasmamelatonin durch Benzodiazepine bei Menschen unterdrückt werden konnte und so zu einer Verzerrung im täglichen Melatoninrhythmus führt (Kabuto, M. et al, Endocr. Japon., 1986, 33: 405-414). Überdies wurde beobachtet, daß die chronische Behandlung mit Oxazepam die täglichen Schwankungen in der Dichte von Melatoninrezeptoren in der Nacht im Rattenhirn modifizierte und daß dieser Effekt bei Tieren, bei denen die Zirbeldrüse entfernt worden war, 35 nicht beobachtet wurde (Anis, Y. et al, J. Neural Transm., 1992, 89: 155-166).

Überraschenderweise wurde im Zusammenhang mit vorliegender Erfindung gefunden, daß die Verabreichung von Melatonin zugleich mit Benzodiazepin-Arzneimitteln (1) einen Patienten potentiell von einer Abhängigkeit, der Sucht oder der Toleranz gegenüber solchen Arzneimitteln abringen kann und (2) im Falle eines Patienten, bei dem der Bedarf nach einem Benzodiazepin-Arzneimittel diagnostiziert wurde (wo solche unerwünschten Symptome noch nicht auftraten), das Auftreten solcher Symptome verhindert.

Die EP-A-513702 beschreibt die Verwendung von Melatonin und gewisser Derivate hiervon in der Therapie von Schlafstörungen und in der prä-anästhetischen Medikation, gegebenenfalls in Gegenwart von Benzodiazepin. Dieses Dokument stellt fest, daß dabei das Benzodiazepin in relativ niedriger Dosierung verabreicht werden kann und dabei Wirkungen vermieden werden (Änderung des Schlafrhythmus, Reboundeffekt und Entwicklung von Toleranz), von denen gesagt wird, daß sie mit der Verabreichung von Benzodiazepinen in hohen Dosen während längerer Zeiträumen zusammenhängen. Dieses Dokument schlägt nicht vor, daß Dosierungen von Melatonin oder Derivaten von weniger als 10 % für den angegebenen Zweck nützlich sein könnten, auch wird 50 nicht ausgesagt, daß Melatonin dann nützlich sein könnte, wenn ein Patient von einem Benzo- 55 nicht ausgesagt, daß Melatonin dann nützlich sein könnte, wenn ein Patient von einem Benzo-

diazepin-Arzneimittel bereits abhängig, gegenüber diesem tolerant oder davon süchtig geworden war.

Die EPO-A-518468 beschreibt pharmazeutische Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung welche, kurz gesagt, Melatonin nach einem Profil freisetzen, welches das Profil im Plasma eines Menschen mit einem normalen endogenen Melatoninprofil simuliert. Die Formulierungen, welche gegebenenfalls einen Melatonin-Rezeptorprofilmodifikator, wie Oxazepam, enthalten, sind nützlich für die Behandlung von Zuständen, die mit einem Melatoninmangel oder einer Melatonininstörung zusammenhängen, wie das plötzliche Kindstodssymptom und Migräne. Dieses Dokument offenbart nicht die Verwendung von Melatonin zur Verhinderung oder Behandlung von Benzodiazepinsucht.

DIALOG File Supplier PHIND. AN 00302794, 13-03-92 berichtet, daß Indol-3-brenztraubensäure (IPA) bei Schlaflosen die Schlafzeit erhöht, z.B. beim Benzodiazepinentzug, und daß die Auswirkung von IPA auf den Schlaf hauptsächlich durch vermehrte Melatoninumgruppierung in der Zirbeldrüse vermittelt wird. Dieses Dokument legt nicht die Verwendung von Melatonin zwecks Verhinderung oder Behandlung der Benzodiazepinsucht nahe.

Der Artikel aus Pharmacology, Biochemistry and Behaviour (Guardiola-Lemaitre et al.) beschreibt Tierversuche, welche einen wechselseitigen synergistischen angstlösenden Effekt der Kombination von Melatonin und Diazepam anzeigen scheinen, bei einer Dosierung von 128 und 256 mg/kg Melatonin i.p., kombiniert mit 0,5 mg/kg Diazepam p.o.

Diese Dosierungen, welche für einen erwachsenen Menschen von in etwa 70 kg ca. 9000 mg - 18000 mg Melatonin bedeuten, legen dem Fachmann die Möglichkeit der Verwendung von Melatonin zu therapeutischen Zwecken entsprechend den vorgelegten Ansprüchen, worin die Menge an Melatonin an die täglich verabreichte Rate in einem Bereich von 0,01 - 100 mg angepaßt ist, nicht nahe.

Der Artikel aus dem Journal of Pineal Research, 1993, Vol. 15, No. 1, S. 1-12, behandelt die Zusammenhänge zwischen Melatonin und Schlaf bei Menschen. Die Bemerkungen in dem Abschnitt „Benzodiazepine“ (Seite 8), d. h. die Behauptungen, daß Benzodiazepine Melatonin unterdrücken können und daß es „nützlich sein könnte, den durch Benzodiazepine modifizierten Schlaf in Gegenwart oder Abwesenheit von exogen verabreichtem Melatonin“ zu messen, müssen in diesem Zusammenhang verstanden werden. Genauso sind die „unerwünschten Nebeneffekte“ von Benzodiazepinen (welche, wie in diesem Dokument angenommen wird, von Melatonin umgekehrt werden könnten) „eine Erweckung von paradoxem Schlaf (REM-Schlaf) verbunden mit Benzodiazepinen Unterdrückung von Melatonin und nachfolgende Erhöhung der Kerntemperatur“. Folglich lehrt dieses Dokument nichts über die Verwendung von Melatonin in Verbindung mit den therapeutischen Absichten der vorliegenden Erfindung, und im speziellen, nichts über die Behandlung oder Verhinderung von Sucht nach Benzodiazepin-Arzneimitteln.

In den Chemical Abstracts Vol. 95, No. 11, 1981, Abstract No. 90760m, wird ein Artikel aus dem Jahr 1981 mit dem Thema Wechselbeziehung von Melatonin und der Bindung von Benzodiazepinen an Rezeptoren zusammengefaßt. In diesem Fall berichteten die Autoren unter anderem, daß das K_i von Melatonin für die Hemmung von etikettiertem Benzodiazepin an synaptosomalen Gehirnmembranen bei Ratten 415 war, oder anders ausgedrückt, daß eine Konzentration von mehr als 100 mg/l Melatonin im Blut notwendig wäre, um die festgestellten Effekte zu erreichen.

Demnach betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Melatonin bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der Sucht gegenüber Benzodiazepinen bei einem Polytoxikomanen oder eines Patienten, der Symptome zeigt, daß er von einem Benzodiazepin-Arzneimittel abhängig, dagegen tolerant oder danach süchtig geworden ist, oder bei der Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung eines Patienten, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels eine Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird, worin das Medikament wenigstens eine für jede dieser Behandlungen wirksame Menge Melatonin enthält, welche an eine tägliche Verabreichungsrate im Bereich von 0,01-100 mg angepaßt ist, mit der Maßgabe, daß eine solche Verwendung die Verwendung bei der Herstellung eines Medikamentes, welches 10 - 100 mg Melatonin enthält, für die Behandlung eines Patienten ausschließt, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels Erleichterung bringt, während gleichzeitig

beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird.

Weitere vorteilhafte Verwendungen der Erfindung können den abhängigen Ansprüchen entnommen werden.

5 Bei einer günstigen Ausgestaltung der Erfindung wird dabei das unter Verwendung von Melatonin hergestellte Medikament gleichzeitig mit Benzodiazepin-Arzneimittel(n) verabreicht, wobei das (die) Benzodiazepin-Arzneimittel in einer täglichen Rate verabreicht werden, welche fortschreitend verringert wird, bis eine vorbestimmte stabilisierte Verabreichungsrate der (des) Benzodiazepin-Arzneimittel(s) erreicht ist.

10 Weiters kann es vorteilhaft sein, wenn das unter Verwendung von Melatonin hergestellte Medikament gleichzeitig mit dem (den) Benzodiazepin-Arzneimittel(n) verabreicht wird, wobei das (die) Benzodiazepin-Arzneimittel in einer täglichen Rate verabreicht wird (werden), die fortschreitend vermindert wird, bis ein vollständiger Entzug des Patienten von dem (den) Benzodiazepin-Arzneimittel(n) erreicht ist.

15 Da Benzodiazepin-Arzneimittel gewöhnlich 1-4 Mal täglich verabreicht werden, wird eine Tagesrate von 0,01-100 mg Melatonin, typischerweise in der Nacht verabreicht, in derselben Formulierung wie das (die) Benzodiazepin(e), oder auch getrennt hiervon verabreicht, beispielsweise durch Verabreichung der Benzodiazepine wie folgt erreicht:

		Einheitsdosierung von Benzodiazepinen im Bereich von	
	Tage		
	1	0,01 - 100	mg
25	2	0,05 - 50	mg
	3	0,033 - 33,3	mg
	4	0,025 - 25	mg

30 Wenn also die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung in einer Einheitsdosierungsform vorliegt, wird jede Einheitsdosierung vorzugsweise nachts verabreicht und weist vorzugsweise eine Melatoninmenge im Bereich von 0,0025-100 mg auf.

35 Die folgende Tabelle gibt die Mengen an Benzodiazepin-Arzneimitteln an, die bei der Behandlung der angegebenen Zustände bei Erwachsenen angewendet werden. Für weitere Informationen, z.B. über Vorbehalte, Halbwertszeiten, Verabreichungsformen und geeignete Dosierungen für Kinder oder Jugendliche, siehe Goodman & Gilman's „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 7th Edition, 1985 (MacMillan Publishing Co.), die Textstellen betreffend die Verwendung von Benzodiazepinen (z.B. S. 352, 437), wobei alle diese Textstellen hier als Referenz einbezogen werden.

	Benzodiazepin	Gehalt an oraler Dosierungseinheit		Übliche tägliche orale Dosis*
		mg (x pro Tag)		
		Sedativ	Hypnotisch	Anxiolytisch
45	Alprazolam			0,75 - 1,5
	Chlordiazepoxid	10 - 100 (1-3)	50 - 100	15 - 40
	Chlorazepat	3,75 - 15 (2-4)	15 - 30	30
	Diazepam	5 - 10 (3-4)	5 - 10	4 - 40
50	Flurazepam		15 - 30	
	Halazepam			60 - 160
	Lorazepam		2 - 4	2 - 6
	Oxazepam	15 - 30 (3-4)	15 - 30	30 - 60
	Prazepam			20 - 40

	Benzodiazepin	Gehalt an oraler Dosierungseinheit mg (x pro Tag)	Übliche tägliche orale Dosis*		
			Sedativ	Hypnotisch	Anxiolytisch
5	Temazepam			15 - 30	
	Triazolam			0,25 - 0,5	

*mg, gewöhnlich aufgeteilt in 2-4 Einheitsdosen; für weitere Information, einschließlich parenterale Dosierungsrationen, siehe Goodman & Gilman, *loc cit*

10 Die Herstellung und das Freisetzungprofil der Formulierungen zur Verwendung in Übereinstimmung mit der Erfindung oder deren Anwendungen werden nachstehend erläutert.

(a) In einer zylindrischen 7 mm Presse wurden bei 2540 kg (2,5 Tonnen), nach dem Trockenmischen der gepulverten Materialien, nämlich 2 mg/Tablette Melatonin (Biosynth Co. Schweiz) und Acrylharzträger (Rohm Pharma), der Eudragit® RS100 (Formulierung SR-Ms) oder Eudragit RSPO (Formulierung SR-Mf) war, neben, wie angegeben, anderen bekannten Komponenten, gepreßt: Formulierung SR-Ms: Eudragit® RS100 48,8%, Lactose 50%, Melatonin 1,2%; Formulierung SR-Mf: Eudragit® RSPO 36,3%, Lactose 16,7%, Kalziumhydrogen-phosphat 41,4%, Talkum 1,3%, Magnesiumstearat 4%, Melatonin 1,3%. SR-Ms und SR-Mf sind Formulierungen für die verzögerte Freisetzung.

20 Eine herkömmliche Dosierungsform (RM) wurde in gleicher Weise wie die Formulierung SR-Mf, jedoch unter Verwendung von Lactose anstelle von Eudragit® als Träger, hergestellt.

(b) Das potentielle Freisetzungprofil der wie in Absatz (a) beschrieben hergestellten Tabletten wurde zuerst durch Herauslösen *in vitro* von Melatonin in destilliertem Wasser bei 37°C untersucht. Die Ergebnisse in Tabelle A zeigen den % Melatingehalt (Mittelwert von 6 Tabletten), der sich bei den angegebenen Zeitintervallen gelöst hatte.

Tabelle A

	Zeit (Stunden)	1	2	4	6	8	10
30	Melatonin (%) freigesetzt aus						
	SR-Ms	12	29	62	84	90	100
35	SR-Mf	32	51	76	88	100	
	RM	93	96	100			

(c) Das *in vivo* Profil der SR-Mf-Tabletten, hergestellt wie in Absatz (a) beschrieben, wurde durch zweimalige orale Verabreichung an einen gesunden Mann (Alter 36), um 10 morgens, d.i., wenn zirkulierende Melatoninwerte nicht nachweisbar sind, ermittelt. Die Menge an *in vivo* freigesetztem Melatonin wurde durch Radioimmunoassay seines wichtigsten Metaboliten, 6-Sulfatoxymelatonin, im Harn bestimmt. Die Menge an Harn-6-Sulfatoxymelatonin gibt die Blutwerte des Hormons streng wieder. Die Ergebnisse in Tabelle B zeigen das Melatonin, bestimmt als % des insgesamt verabreichten Melatonins (Mittelwert von 2 Tabletten).

45 Tabelle B

In vivo Freisetzung von Melatonin aus SR-Mf

	Zeit (Stunden)	1	2	4	6	8	10
	% Freisetzung in Intervallen	10,7	25,7	40,6	14,0	7,0	1,9
50	Gesamtfreisetzung %	10,7	36,4	77,0	91,0	98,0	99,9

Es wird bemerkt, daß die in Tabelle A gezeigte Freisetzung *in vitro* von Melatonin nur einen annähernden Hinweis auf das *in vivo* Freisetzungsprofil auf Grund des bekannten Phänomens, daß die aktive Verbindung in den frühen Stufen der Freisetzung durch die Gewebe absorbiert wird, liefert.

5 Die Menge an Melatonin in den Formulierungen mit verzögterer Freisetzung kann z.B. auf 0,5, 1 oder 5 mg/Tablette geändert werden, ohne das Freisetzungsmuster, das bei den Tabletten enthaltend 2 mg Melatonin/Tablette gefunden wurde, zu beeinträchtigen.

10 Soweit Analoga von Melatonin in der Technik bekannt sind, die im wesentlichen die Funktion von Melatonin im menschlichen Körper imitieren, wird festgestellt, daß diese Analoga im vorliegenden Kontext als chemische Äquivalente von Melatonin zu betrachten sind.

15 In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung können eines oder mehrere Benzodiazepine in den obigen Formulierungen in den Mengen, wie sie hier beschriebenen wurden, enthalten sein.

Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele erläutert.

15

BEISPIEL 1

20 Die Wechselwirkungen von chronischer Benzodiazepin- und Melatoninverabreichung und die Fähigkeit von Melatonin, diese Wirkungen umzusteuern, wurden studiert. Männliche Ratten wurden einem täglichen 14 h Licht:10 h Dunkelschema bei 24±2°C unterworfen (Licht-an 05,00h; kalte, weiße, Fluoreszenzbeleuchtung. Nahrung und Trinkwasser wurde ad libitum gegeben. Die Tiere (2 Monate alt) wurden in 4 Gruppen eingeteilt, 5 Tiere in jeder Gruppe. Die Tiere in einer Gruppe (CON) wurden täglich um 16:00 h i.p. mit Träger (200 µl Salzlösung) injiziert. Die in der zweiten Gruppe (VAL) wurden täglich i.p. um 16:00 h mit Diazepam (1 mg in 200 µl Träger; Roche) injiziert. 25 Die Tiere der dritten Gruppe (MEL) wurden täglich um 16:00 h mit Träger injiziert; das Trinkwasser dieser Gruppe enthielt Melatonin (4 mg, gelöst in 100 µl Ethanol und verdünnt auf 1 Liter). Die Tiere in der vierten Gruppe (VAL/MEL) wurden täglich um 16:00 h mit Diazepam (1 mg in 200 µl Träger) injiziert; das Trinkwasser dieser Gruppe enthielt Melatonin (4 mg gelöst in 100 µl Ethanol und verdünnt auf 1 Liter). Nach 21 Tagen wurde die Behandlung abgebrochen und wurden die 30 Tiere gewogen. Es wurde gefunden, daß die mittleren Körpergewichtswerte in der VAL-Gruppe (274±20 g) und der VAL/MEL-Gruppe (239±30 g) etwas niedriger waren als die in der CON-Gruppe (292±30 g) oder MEL-Gruppe (285±30 g).

35 Die Tiere wurden am nächsten Tag zwischen 18-19,00 h geköpft (zu diesem Zeitpunkt sollte die Dichte an 2-¹²⁵I-Iodomelatonin in den Medulla-Pons maximal sein); ihr Hirn wurde rasch entfernt und rohe Synaptosomal-Pellets wurden, wie beschrieben, hergestellt und die Melatoninrezeptoren, wie von Laudon, M. und Zisapel, N., FEBS Lett., 1986, 197: 9-12 beschrieben, wurden bewertet. Benzodiazepinrezeptoren wurden durch Messen der (³H-FNZ)- und ³H-RO 15-1788-Bindung, wie von Amiri, Z et al, Brains Res., 1991, 553: 155-158 beschrieben, bewertet. Die Bindungsparameter wurden aus den Gleichgewichtsbindungswerten berechnet. Bmax-Werte repräsentieren die spezifische Bindung von 2-¹²⁵I-Iodomelatonin, ³H-FNZ oder ³H-RO 15-1788 bei Sättigung und die Kd-Werte sind die scheinbaren Dissoziationskonstanten. Die Bindungsparameter der verschiedenen Gruppen wurden durch Varianzanalyse gefolgt vom Student-Newman-Keul's-Test für Mehrfachvergleiche verglichen. Differenzen wurden als signifikant betrachtet, wenn P<0,05. Die täglichen Injektionen von Diazepam (1 mg i.p. um 16,00 h) an männliche Ratten während 3 40 Wochen reduzierten markant die Dichte der 2-¹²⁵I-Iodomelatoninbindungsstellen in den Medulla-Pons (Tabelle 1), wogegen die Benzodiazepinbindung nicht merklich beeinflußt wurde (Tabelle 2). Wenn Melatoninrezeptoren auf die Kontrolle des Schlaf-Wachzyklus bezogen werden, so deuten die Ergebnisse an, daß die chronische Benzodiazepinverabreichung zu einer Herabsetzung von Melatonin-Antwortmechanismen und daraus folgenden physiologischen Aktivitäten führt.

45 50 Melatonin, oral über das Trinkwasser während 3 Wochen verabreicht, erhöhte signifikant die ³H-RO 15-1788-Bindung in den Medulla-Pons (Tabellen 2,3), wogegen die 2-¹²⁵I-Iodomelatonin-bindungen nicht beeinflußt wurden. Die Erhöhung in der Dichte der Benzodiazepinbindungsstellen und der scheinbaren Kd in den Medulla-Pons, induziert durch die Melatoninbehandlung, ist in Übereinstimmung mit der vorher in der Rattenkortex beobachteten Erhöhung und es zeigt sich, 55 daß sie durch Opioidpeptide vermittelt wird (Gomar, M.D. et al, Neuroendocrinology 1993,

4:987-990). Die Tatsache, daß diese Erhöhung auch bei Diazepambehandelten Tieren bestehen bleibt, kann eine Konkurrenz zwischen Melatonin und Benzodiazepinen auf die Benzodiazepinbindungsstellen ausschließen.

Die tägliche Verabreichung sowohl von Diazepam als auch von Melatonin erhöhte die ^3H -RO 15-1788-Bindung in den Medulla-Pons und bewirkte eine Umsteuerung der durch Diazepam induzierten Unterdrückung der $2\text{-}^{125}\text{I}$ -Iodomelatoninbindung in diesem Bereich (Tabellen 1,2). Diese Ergebnisse sind überraschend, da, wie früher gezeigt (Anis, Y. et al, in melatonin binding sites in the hamster brain: impact of melatonin. Molec. Cell. Endocrinol., 1989, 67: 121-128; Oaknin-Bendahan, S. et al, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 1992, 3: 253-268) und auch in den vorliegenden Studien bestätigt wurde, die Verabreichung von Melatonin durch Injektionen am Morgen oder Abend oder die orale Verabreichung über das Trinkwasser die Dichte oder die täglichen Schwankungen in den Melatoninbindungsstellen in den meisten Hirnbereichen, einschließlich Medulla-Pons, nicht beeinflußt. Überdies hebt die Entfernung der Zirbeldrüse die täglichen Schwankungen in den $2\text{-}^{125}\text{I}$ -Iodomelatoninbindungsstellen nicht auf, obwohl sie deren Phasenposition beeinflußt (Oaknin-Bendahan et al., 1992, ibid). Daher dürften Änderungen in den Dichten der Melatoninbindungsstellen nicht auf eine Selbstregulierung des Rezeptors durch Melatonin zurückzuführen sein.

In der Gehirnrinde wurde die ^3H -RO 15-1788- und ^3H -FNZ-Bindung schwach reduziert. Die Diazepambehandlung beeinflußte nicht merklich die ^3H -RO 15-1788- und ^3H -FNZ-Bindung, sie verhinderte jedoch die durch Melatonin vermittelte Abnahme (Tabellen 2,3). Diese Daten legen erstens nahe, daß die Wirkungen von Melatonin auf die Benzodiazepinbindungsstellen lokalisiert werden und nicht eine allgemeine Unterdrückung oder Förderung der Bindung stattfindet, und zweitens, daß die Melatoninersatztherapie einigen schädlichen Auswirkungen der chronischen Benzodiazepinbehandlung entgegenwirken kann.

Die Tabelle 1 zeigt Gleichgewichtsbindungsparameter von $2\text{-}^{125}\text{I}$ -Iodomelatoninbindungsstellen in Synaptosomal-Präparaten aus dem Medulla-Ponsbereich von mit Diazepam und/oder Melatonin behandelten und unbehandelten Ratten in Form von S.D.-Werten von Kd (in nM) und Bmax (in $\mu\text{Mol}/\text{mg Protein}$). Die in Tabelle 1 mit demselben Buchstaben bezeichneten Werte sind nicht sehr verschieden. (Codes mit derselben Bedeutung werden auch in den nachstehenden Tabellen 2 und 3 angewendet.)

30 Tabelle 1

	GRUPPE	Kd \pm sd	Bmax \pm sd
35	CON	0,87 \pm 0,2 a	7,9 \pm 1,0 a
	MEL	1,16 \pm 0,3 a	7,7 \pm 1,0 a
	VAL	0,98 \pm 0,21 a	5,1 \pm 0,5 a
	VAL/MEL	2,27 \pm 0,75 b	12,5 \pm 2,0 c

40 Die Tabelle 2 zeigt Gleichgewichtsbindungsparameter von ^3H -RO 15-1788-Bindungsstellen in Synaptosomal-Präparaten von Medulla-Ponsbereichen von mit Diazepam und/oder Melatonin behandelten und unbehandelten Ratten in Form der mittleren und S.D.-Werte von Kd (in nM) und Bmax (in $\mu\text{Mol}/\text{mg Protein}$).

45 Tabelle 2

	GRUPPE	Kd \pm sd	Bmax \pm sd
50	CON	2,3 \pm 0,4 a	310 \pm 22 a
	MEL	2,8 \pm 0,2 a	476 \pm 26 b
	VAL	2,5 \pm 0,4 a	295 \pm 34 a
	VAL/MEL	2,6 \pm 0,5 a	375 \pm 87 b

Die Tabelle 3 zeigt die Wirkung von Diazepam oder Melatonin auf die ^3H -FNZ- und ^3H -RO 15-1788-Bindung in Rattengehirnrindemembranen in Form von mittleren und S.D.-Werten (in $\mu\text{Mol}/\text{mg}$ Protein).

5 Tabelle 3

GRUPPE	^3H -FNZ	^3H -RO 15-1788
CON	935±31 a	1354±48 a
MEL	765±78 b	1060±26 b
VAL	870±22 a	1264±99 a
VAL/MEL	980±16 a	1362±155 a

15 BEISPIEL 2

Dieses Beispiel erläutert die überraschende Wirkung von Melatonin bei der Unterstützung einer sehr raschen Entwöhnung von einer Benzodiazepin-Arzneimitteltoleranz. Eine 43 Jahre alte Frau, verheiratet mit 2 Kindern, litt an Anfällen von Schlaflosigkeit während der letzten 10 Jahre, begleitet von oftmaligen und schweren Migräneattacken. Eine eingehende neurologische Beurteilung war negativ. Psychiatrische oder andere organische Probleme waren ebenfalls auszuschließen. Während dieser ganzen Jahre wurde sie, ohne irgendeine Besserung, mit Benzodiazepinen, tricyclischen Antidepressantien und neuroleptischen Arzneimitteln sowie mit Biofeedback- und Relaxationsmethoden behandelt. Während der letzten Jahre hatte sie 4-8 mg Lorazepam jede Nacht verwendet.

Eine eingehende psychologische Beurteilung im Schlaflaboratorium der Universität von Tel Aviv ergab keinerlei signifikante Pathologie. Die Schlafqualität wurde durch eine Aktigraphaufzeichnung beurteilt, welche automatisch das Bettzeit-Schlaf-Wachmuster über eine kleine Vorrichtung überwacht, die am Handgelenk befestigt war. Die Aufzeichnung wurde während 3 aufeinanderfolgender Tage aufgenommen und zeigte ein gestörtes Schlaufmuster: herabgesetzte Leistungsfähigkeit, lange Schlaflatenz und mehrfache Aufwachereignisse. Harn wurde alle 3 Stunden (während 36 Stunden) gesammelt und nach dem wichtigsten Melatoninmetaboliten untersucht: 6-Sulfatoxymelatonin, als Indikator für die tägliche Sekretion von Plasmamelatonin. Die Ergebnisse zeigten, daß die 6-Sulfatoxymelatoninwerte niedriger waren als bei gleichaltrigen Individuen und der typische zirkadiane Rhythmus fehlte (TABELLE 4).

Eine Verabreichung einer Melatoninformulierung mit kontrollierter Freisetzung in Form von Tabletten enthaltend 1 mg Melatonin (Neurim Pharmaceuticals, Israel) wurde begonnen, um die Unzulänglichkeit und die Verzerrung des Melatoninrhythmus zu korrigieren. Es wurde täglich eine Tablette um 8:30 nachmittags verabreicht. Die Patientin wurde aufgefordert, die Anzahl der jede Nacht eingenommenen Benzodiazepintabletten zu reduzieren. Überraschenderweise hörte nach 2 Tagen die Patientin auf, Benzodiazepinhypnotika überhaupt einzunehmen und behauptete, daß sich ihre Schlaflosigkeit deutlich gebessert habe. Weiters legten sich allmählich ihre Kopfschmerzen. Eine wiederholte Aktigraphaufzeichnung nach einer 3-wöchigen Behandlung zeigte eine deutliche Verbesserung des Schlaufmusters.

Die Behandlung wurde abgebrochen und 2 Wochen später wurde ebenfalls wieder alle 3 Stunden (während 36 Stunden) Harn gesammelt und nach 6-Sulfatoxymelatonin untersucht. Die Ergebnisse (Tabelle 4) zeigten eine mengenmäßige Erhöhung und einen deutlichen nächtlichen Peak an 6-Sulfatoxymelatonin im Harn. Eine fünfmonatige Nachbehandlung hat bestätigt, daß die Patientin immer noch ihre Schlafqualität beibehielt und kaum an Kopfschmerzen litt. Nach 6 Monaten ohne Behandlung begann sich die Schlafqualität zu verschlechtern und die Melatonintherapie wurde wieder aufgenommen.

Dieser Fallbericht zeigt einen potentiellen Durchbruch in der Hilfe für Patienten, deren Lebensqualität durch die Abhängigkeit von Benzodiazepinhypnotika beeinträchtigt war. Die Verabreichung von exogenem Melatonin kann überdies als Mittel für einen raschen und problemlosen Entzug von Benzodiazepinen bei toleranten Patienten dienen.

Tabelle 4: Harn- 6-Sulfatoxymelatonin bei einem Benzodiazepinabhängigen Patienten vor und nach der Melatonintherapie ($\mu\text{g}/\text{Stunde}$)

	Zeit	vor der Behandlung	nach der Behandlung
5	15,00	0,3	0,11
	18,00	0,16	0,45
	21,00	0,18	0,11
10	24,00	0,13	1,24
	3,00	0,23	0,74
	6,00	0,23	0,36
15	9,00	0,22	0,21
	12,00	0,13	0,01
	15,00	0,22	0,04

BEISPIEL 3

20 Dieses Beispiel zeigt die Auswirkungen bei einer Langzeitverabreichung von Melatonin bei der Behandlung von Schlaflosigkeit bei von einem Benzodiazepin-Arzneimittel abhängigen Patienten.
 Zwei Freiwillige, Y.L., ein 80 Jahre alter Mann, und E.L., eine 73 Jahre alte Frau, hatten jeder während einer Anzahl von Jahren an Schlaflosigkeit und/oder häufigem Aufwachen während der Nacht, begleitet von der Schwierigkeit, nachher wieder einzuschlafen, gelitten. Bei beiden wurde 25 eine niedrige Melatoninsekretion durch Bestimmung des Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Harn gefunden. Beide Patienten nahmen, bevor sie sich an jedem Abend zurückzogen, 1-2 mg Flunitrazepam oral zu sich.

Jeder Patient wurde von Flunitrazepam durch allmähliche Herabsetzung der Dosis und gleichzeitige orale Verabreichung von Melatonin (2 mg Melatonin täglich in Form kontrollierter Freisetzung) während einer zweimonatigen Zeitperiode weggebracht. Nach dem Ende dieser Zeitperiode 30 führ jeder Patient fort, Melatonin in derselben Form und derselben Dosierungsrate während etwa zwei Jahren weiter einzunehmen.

Jeder Patient hat subjektiv eine gute Schlafeinleitung und eine bedeutende Verbesserung der 35 Schlafqualität berichtet. Insbesondere bemerkte Patient E.L. eine Verbesserung in der Schlafqualität am Beginn der Entwöhnungsperiode und bemerkte Patient Y.L. eine ähnliche Wirkung etwa nach zwei Wochen in der Entwöhnungsperiode. Jeder Patient berichtete über eine geringere Ermüdung während der Tageszeit innerhalb mehrerer Tage nach dem Beginn der Entwöhnungsperiode und gab auch an, daß das Melatonin keinerlei Restmüdigkeit am Morgen und keinerlei Katzenjammergefühl verursachte. Es wurden keinerlei Nebenwirkungen bei keinem der Patienten berichtet.

BEISPIEL 4

45 Dieses Beispiel, bezeichnet als Doppelblind-Querstudie, zeigt die Fähigkeit der Melatonineratztherapie, das Aufrechterhalten des Schlafes bei chronisch Benzodiazepin-Arzneimittel verwendenden, älteren Patienten zu verbessern.

Die Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 78 (SD=9,7) bestand aus acht Männern und fünf Frauen, von denen alle über langzeitliche Schlaflosigkeit klagten und verschiedene Benzodiazepine zur Einleitung des Schlafes verwenden. Der Harn wurde ungefähr alle 4 Stunden während 50 15 Stunden gesammelt und die nächtliche Ausscheidung von 6-Sulfatoxy-melatonin, der wichtigste Harnmetabolit von Melatonin, wurde doppelt durch RIA untersucht. Die Harnanalyse dieser Patienten zeigte eine niedrige und verzögerte 6-Sulfatoxy-melatoninausscheidung (<14 μg pro Nacht, im Vergleich zu 25 μg pro Minute bei jungen Erwachsenen). Das Studienprotokoll bestand in zwei Behandlungsperioden von je drei Wochen mit einem einwöchigen Auswaschintervall 55 zwischen zwei Behandlungsperioden. Während der Behandlungsperioden wurden den Patienten

oral entweder 2 mg Melatoninintabletten mit kontrollierter Freisetzung oder Placebo zwei Stunden vor der Schlafenszeit verabreicht. Fünf Patienten setzten die Melatoninbehandlung während einer Zeitperiode von zwei Monaten über die anfängliche Versuchsperiode hinaus fort.

Der Schlaf der Patienten wurde objektiv am Ende einer jeden Behandlungsperiode während drei aufeinanderfolgender Nächte unter Verwendung eines am Handgelenk zu tragenden Aktigraphen bewertet. Die Bewegungsaufzeichnungen wurden unter Verwendung des Neurim-Algorithmus analysiert, um die Schlaflatenz, die Schlafeffizienz, die Gesamtschlafzeit, das Einsetzen des Aufwachens nach dem Schlaf und die Aufwachanzahl als Durchschnitt während drei Nächten für jede Person zu ermitteln. Sechs paarweise abgestimmte, protokollierte Wilcoxon Reihenanalysen zeigten statistisch signifikante Unterschiede in den Schlafparametern zwischen der Melatonin- und der Placeboreihe der Behandlungsperioden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5: Auswirkungen auf die Schlafparameter des Melatoninersatzes von Benzodiazepin-Arzneimitteln.

	Parameter	nach 3-wöchiger Behandlung Melatonin	nach +zwei Monaten Placebo	nach +zwei Monaten Melatoninbehandlung
20	Schlaf-effizienz	82% (z = -2,82, p = 0,005)	75%	85%
25	Schlaflatenz	17 min (z = -2,12, p = 0,03)	39 min	7 min
30	Aufwachen nach Schlafanfang	59 min (z = -2,00, p = 0,04)	76 min	42 min
	Nr. des Aufwachens	11 (z = -2,70, p = 0,007)	17	10
	Gesamtschlafzeit	386 min (z = -0,57, p = 0,58)	375 min	348 (min)

Aus den obigen Ergebnissen wird geschlossen, daß die Melatonin-Ersatztherapie den Schlafbeginn und die Aufrechterhaltung des Schlafs bei älteren Patienten mit niedrigem endogenem Melatoninausstoß, die Benzodiazepin-Arzneimittel verwenden, verbessern kann. Die Vorteile der Melatoninbehandlung erhöhen sich mit der Zeit, was nahelegt, daß eine Reorganisation des zirkadianen Systems stattgefunden hat.

PATENTANSPRÜCHE:

- 40 1. Verwendung von Melatonin bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der Sucht gegenüber Benzodiazepinen bei einem Polytoxikomanen oder eines Patienten, der Symptome zeigt, daß er von einem Benzodiazepin-Arzneimittel abhängig, dagegen tolerant oder danach süchtig geworden ist, oder bei der Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung eines Patienten, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels eine Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird,
- 45 **dadurch gekennzeichnet, daß**
 das Medikament wenigstens eine für jede dieser Behandlungen wirksame Menge Melatonin enthält, welche an eine tägliche Verabreichungsrate im Bereich von 0,01-100 mg angepaßt ist, mit der Maßgabe, daß eine solche Verwendung die Verwendung bei der Herstellung eines Medikamentes, welches 10 - 100 mg Melatonin enthält, für die Behandlung eines Patienten ausschließt, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem
- 50 55

Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird.

- 5 2. Verwendung von Melatonin nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Medikaments, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Medikament zur Behandlung einer Sucht gegenüber Benzodiazepinen bei einem Polytoxikomanen oder eines Patienten, der Symptome zeigt, daß er von einem Benzodiazepin-Arzneimittel abhängig, dagegen tolerant oder danach süchtig geworden ist, verwendet ist.
- 10 3. Verwendung von Melatonin nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Medikaments, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Medikament zur kontrollierten Freisetzung für die Behandlung eines Patienten, bei dem klinisch diagnostiziert wurde, daß er sich in einem Zustand befindet, in welchem die Verabreichung eines Benzodiazepin-Arzneimittels eine Erleichterung bringt, während gleichzeitig beim Patienten das Auftreten von Abhängigkeits-, Toleranz oder Suchtsymptomen gegenüber dem besagten Benzodiazepin-Arzneimittel verhindert wird, verwendet ist.
- 15 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Medikament eine für die orale, rektale, parenterale oder transdermale Verabreichung geeignete pharmazeutische Formulierung ist und wenigstens ein Verdünnungsmittel, einen Träger oder einen Hilfsstoff enthält.
- 20 5. Verwendung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** die pharmazeutische Formulierung weiters durch wenigstens eines der folgenden Merkmale gekennzeichnet ist:
 - (i) sie liegt in Form einer Einheitsdosierung vor, wobei jede Einheitsdosierung eine Menge an Melatonin enthält, die im Bereich von 0,0025-100 mg liegt;
 - (ii) sie ist eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, worin das Melatonin in einer vorbestimmten kontrollierten Rate freigesetzt wird;
 - (iii) sie enthält weiters wenigstens einen Melatoninrezeptor-Modifikator und/oder Melatoninprofil-Modifikator.
- 25 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Medikaments, **dadurch gekennzeichnet, daß** die pharmazeutische Formulierung außerdem mindestens ein Benzodiazepin-Arzneimittel beinhaltet, welches vorzugsweise zumindest eines von Alprazolam, Chlordiazepoxid, Clorazepate, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Halazepam, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam, Temazepam und Triazolam beinhaltet.
- 30 7. Verwendung von Melatonin nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Medikaments, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Medikament zur Behandlung oder zur Verhinderung der genannten Abhängigkeit, Sucht oder Toleranz eines Patienten, der gleichzeitig (ein) Benzodiazepin-Arzneimittel erhält, vorgesehen ist.
- 35 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Medikament eine Tablette mit verzögerter Freisetzung ist, welche zumindest 0,0025 mg und nicht mehr als 5 mg Melatonin enthält.

KEINE ZEICHNUNG

45

50

55