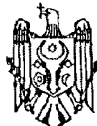




MD 1716 B2

REPUBLICA MOLDOVA



**(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale**

(11) 1716⁽¹³⁾ B2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/40;
A 61 P 25/30

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: 97-0254 (22) Data depozit: 1996.01.29 (31) Nr.: 381.535; 95303853.6 (32) Data: 1995.02.01; 1995.06.06 (33) Țara: US; EP (41) Data publicării cererii: 1999.05.31, BOPI nr. 5/1999	(44) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului cu examinarea în fond: 2001.08.31, BOPI nr. 8/2001 (86) PCT/IB96/00082; 1996.01.29 (87) WO 96/23496; 1996.08.08
(71) Solicitant: NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD., IL (72) Inventator: ZISAPEL, Nava, IL (73) Titular: NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD., IL (74) Reprezentant: SKIDAN Natalia, MD	

**(54) Utilizare a melatoninei pentru tratamentul pacienților dependenți de
benzodiazepine**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la utilizarea melatoninei în
tratamentul dependenței polimedimentoase, în
tratamentul pacientului cu simptome de toleranță,
dependență de medicamente benzodiazepinice sau
a pacientului cu o stare susceptibilă de calmare
prin administrarea unui medicament

5

2
benzodiazepinic, prevenind simultan apariția la el a
simptomelor de dependență, toleranță sau abuz de
medicamente benzodiazepinice.
Revendicări: 8

MD 1716 B2

3

Descriere:

Invenția se referă la utilizarea melatoninei în tratamentul dependenței polimedicamentoase, în tratamentul pacientului cu simptome de toleranță, dependență de medicamente benzodiazepinice sau a pacientului cu o stare susceptibilă de calmare.

5 Dependența de benzodiazepine se dezvoltă adesea la pacienții cu insomnii care le utilizează pentru inducerea somnului, precum și la pacienții dependenți de mai multe medicamente, care în procesul de renunțare la narcotice, devin dependenți de benzodiazepine pentru a diminua anxietatea și convulsiile. Mai mult, administrarea benzodiazepinei clasice (unde benzodiazepinele au în mod obișnuit, valori mari pentru timpul de înjumătățire) poate induce toleranța, exprimată printr-o creștere inefficientă a dozajului într-un mecanism necunoscut. În plus, fenomenele de revenire sau renunțare, care urmează adesea după întreruperea bruscă a acestor medicamente, așa cum s-a observat atât la animale, cât și la oameni, conduce la dependență. În 1990, US National Household Survey of Psychotherapeutic Medications, a arătat că aproximativ 8% din utilizatorii de hipnotice în scopuri medicale și-au mărit ei înșiși doza prescrisă, care este într-o creștere de 25% comparativ cu primul raport din 1979. Luând în considerare că studiul efectuat a găsit că 2,6% din populația Statelor Unite ia hipnotice benzodiazepinice (comparativ cu 2,4% în 1979), numărul de indivizi din Statele Unite care prezintă toleranță și dependență poate fi estimat la 560 000. Aceste valori nu includ substanțe utilizate în afara normelor medicale sau sociale și nici abuzul de mai multe medicamente.

15 Nici o metodă rapidă de renunțare, urmată de un tratament alternativ eficient nu a fost încă expusă în cazul pacienților care dezvoltă dependență de hipnotice benzodiazepinice și această problemă este un obstacol important în reabilitarea și recuperarea pacienților dependenți de narcotice.

20 Este bine cunoscut faptul că melatonina, un hormon derivat de la indol, produs noaptea de glanda pineală, joacă un rol major în mediarea ciclului circadian somn - trezire și în reglarea somnului. Există de asemenea evidențe că melatonina poate crește eficiența benzodiazepinei [vezi Cardinali, D.P. et al. în Adv. Biochem. Psychopharm., 1986, 42: 155-164; Acuna Castroviejo, D., et al. în J. Pineal Res. 1986, 3: 101-102; Niles, L.P. et al., J. Neural Transm. 70:117-124]. De asemenea, melatonina poate amplifica efectele anxiolitice ale diazepamului la șoareci (Guardiola - Lemetre, B. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 41, 405-408). Pe de altă parte s-a sugerat că benzodiazepinele pot, la anumite specii, care includ oamenii, să potențeze inhibarea sintezei și secreției de melatonină induse de GABA (McIntyre, I.M. et al., Biol. Psychiat., 1988, 24: 105-108) și că amplificarea nocturnă a melatoninei din plasmă poate fi suprimată de către benzodiazepine, la oameni, conducând astfel la distorsiuni în ritmul melatoninei diurne (Kabuto, M. et al., Endocr. Japon. 1986, 33, 405-414). Mai mult, s-a observat că tratamentul în cazurile cronice cu oxazepam a modificat variațiile zilnice ale densității receptorilor melatoninei noaptea, în creierul șobolanilor și că efectele nu s-au observat la animalele pinealectomizate (Anis, Y. et al., J. Neural. Transm., 1992, 89: 155-166).

25 S-a găsit în mod surprinzător, în legătură cu prezenta invenție că administrarea de melatonină în mod concurent cu medicamentele benzodiazepinice poate în mod potențial să vindece un pacient de dependență față de astfel de medicamente, de abuzul față de asemenea medicamente sau de toleranța acestor medicamente și în cazul unui pacient care a fost diagnosticat ca necesitând un medicament benzodiazepinic (unde astfel de simptome nedorite nu au avut loc), previne apariția unor astfel de simptome.

30 Sunt cunoscute formulări farmaceutice cu eliberare controlată care, exprimat pe scurt, eliberează melatonină conform cu un profil care stimulează profilul în plasmă al unui om având un profil normal de melatonină endogenă [1]. Formulările care conțin eventual un modulator al profilului receptorului de melatonină, cum este oxazepam, sunt folositoare pentru tratarea stărilor legate de deficiență de melatonină sau de convulsii cum sunt sindromul de moarte subită la copil și migrenele.

35 Dar utilizarea melatoninei pentru a preveni sau pentru a trata dependența de benzodiazepine nu se sugerează.

40 Este cunoscută utilizarea melatoninei și a anumitor derivați ai acesteia în terapia tulburărilor de somn și în medicația preanestezică, opțional în prezența unei benzodiazepine. S-a stabilit că benzodiazepina poate fi administrată la o doză relativ mai scăzută și se evită astfel efectele (alterarea ritmurilor de somn, efectul de revenire și dezvoltarea toleranței) care sunt menționate legat de administrarea benzodiazepinelor la doze mari sau pe perioade prelungite de timp [2].

45 Însă nu se sugerează faptul că dozele de melatonină sau ale derivaților săi, mai mici de 10 mg pot fi utilizate pentru scopurile stabilite, fără a sugera că melatonina poate fi folositoare atunci când un pacient a devenit deja consumator de, tolerant la sau dependent de un medicament benzodiazepinic

50 Se cunoaște [DIALOG File Supplier PHIND AN 003022794 din 13.03.1992] că acidul indol-3-piruvic (IPA) mărește timpul de somn la pacienții cu insomnii, de exemplu la renunțarea la benzodiazepine și că efectul IPA asupra somnului este mediat în principal prin modificarea melatoninei crescute în glanda pineală.

55 Însă melatonina nu se folosește pentru a preveni sau pentru a trata dependența de benzodiazepine.

MD 1716 B2

4

Prezenta invenție se referă astfel la utilizarea melatoninei pentru tratarea dependenței de benzodiazepine la un dependent de mai multe medicamente sau la un pacient care are simptome de a deveni consumator sau tolerant, sau dependent de un medicament benzodiazepinic sau pentru tratarea unui pacient care a fost diagnosticat clinic ca având o stare susceptibilă la calmare prin administrarea unui medicament benzodiazepinic, în timp ce se previne în mod simultan apariția la pacienți a simptomelor de dependență, de toleranță sau de abuz de medicamente benzodiazepinice menționate în care medicamentul menționat conține cel puțin o cantitate de 10 mg melatonină eficientă pentru oricare dintre tratamentele menționate, cantitatea menționată fiind adaptată pentru o doză zilnică de administrare în domeniul 0,01...100 mg cu condiția ca atunci când medicamentul menționat este pentru tratamentul unui pacient care a fost diagnosticat clinic ca având o stare susceptibilă la calmare prin administrarea unui medicament benzodiazepinic, medicamentul menționat să fie o formulare farmaceutică de eliberare susținută care să nu conțină mai mult de 5 mg de melatonină.

Medicamentul menționat poate fi o formulare farmaceutică adaptată pentru administrarea orală, rectală, parenterală sau transdermică și care cuprinde cel puțin un diluant, purtător sau adjuvant și poate fi în plus caracterizată de cel puțin una din trăsăturile următoare: (i) o formă de doză unitară, cuprinzând o cantitate de melatonină de 0,0025...100 mg; (ii) o formulare cu eliberare susținută melatonina fiind eliberată cu o viteză controlată permanent; (iii) care cuprinde de asemenea cel puțin un modulator al receptorului și/sau modulator al profilului melatoninic. Medicamentul poate să conțină de asemenea, o formulare farmaceutică care cuprinde cel puțin un medicament benzodiazepinic cum ar fi cel puțin unul dintre alprazolam, clordiazepoxid, clorazepat, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, temazepam și triazolam. Formularea care cuprinde cel puțin un medicament benzodiazepinic poate fi de asemenea în plus caracterizată printr-una sau mai multe dintre trăsăturile (i), (ii) și (iii) descrise mai sus.

La aplicarea prezentei invenții la tratarea unui pacient dependent de mai multe medicamente sau a unui pacient care are simptome de a deveni consumator de, tolerant la sau dependent de un medicament benzodiazepinic, administrarea unui medicament benzodiazepinic la un pacient este continuată cel puțin inițial, și melatonina este administrată în mod concurent pacientului într-o cantitate care este eficientă pentru a diminua cel puțin unul din astfel de simptome.

Intr-o realizare particulară a acestui tratament, fie unul dintre medicamentele benzodiazepinice, fie melatonina pot fi sub forma unei formulări farmaceutice adaptate pentru administrare orală, rectală, parenterală sau transdermică și care cuprinde cel puțin un diluant, un purtător sau un adjuvant. În mod alternativ, medicamentul benzodiazepinic și melatonina pot fi administrați fiecare formulați astfel sau pot fi administrați fiecare în mod separat sau pot fi combinați într-o singură formulare farmaceutică care include atât medicamentul diazepinic, cât și melatonina.

Legat de administrarea melatoninei, fie că este administrată separat, fie că este administrată împreună cu unul sau mai multe medicamente benzodiazepinice, administrarea poate fi efectuată la o doză zilnică care este, de exemplu în domeniul 0,01 la 100 mg; ea poate fi administrată sub forma unei formulări cu eliberare controlată. În mod ilustrativ, pot fi administrate noaptea 1-2 mg melatonină sub forma unei formulări cu eliberare controlată. Melatonina poate fi administrată împreună cu un modulator al receptorului pentru melatonină sau cu un modulator al profilului melatoninei. Exemple de modulatori ai receptorului pentru melatonină sunt benzodiazepine care acționează pe timp scurt cum ar fi oxazepamul, exemple de modulatori ai profilului de melatonină sunt benzodiazepinele, beta-blocanții și inhibitorii acumulării de serotonină. În loc de sau în plus față de utilizarea de astfel de modulatori ai profilului, profilul melatoninei poate fi modificat prin supunerea pacientului la efectul luminii înainte, după sau în timpul administrării melatoninei.

Medicamentele benzodiazepinice la care se face referire aici pot să producă simptome de dependență, toleranță și/sau abuz. Fără a prejudicia această generalizare, un astfel de medicament sau medicamente pot fi unul sau mai mulți dintre, de exemplu alprazolam, clordiazepoxid, clorazepat, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, temazepam și triazolam.

Intr-o altă realizare alternativă de aplicare a invenției pentru tratarea simptomelor menționate mai sus medicamentul(ele) benzodiazepinic(e) este (sunt) administrat(e) inițial continuu pacientului în mod concurent cu melatonina în mod substanțial la aceeași doză zilnică ca cea primită de către pacient înaintea începerii tratamentului cu melatonină. Într-o altă realizare alternativă de aplicare a invenției în tratarea unor astfel de simptome, medicamentul(ele) benzodiazepinic(e) este (sunt) administrat(e) pacientului în mod concurent cu melatonina la o doză zilnică care descrește progresiv comparativ cu cea primită de pacient înaintea începerii tratamentului cu melatonină. În această realizare, descreșterea progresivă a dozei zilnice de administrare poate fi continuată, de exemplu până când se realizează o doză de administrare stabilită predeterminată sau în mod alternativ, de exemplu până când cantitatea de medicament benzodiazepinic administrat este zero.

La aplicarea invenției în scopuri preventive, adică în tratarea unui pacient care a fost diagnosticat clinic ca având o stare susceptibilă la calmare prin administrarea unui medicament benzodiazepinic, prevenind simultan apariția la pacient a simptomelor de dependență de, toleranță la sau abuz de medicamentele benzodiazepinice

MD 1716 B2

5

menționate, un medicament benzodiazepinic se administrează într-o cantitate eficientă pentru a calma starea menționată, administrând în mod concurent pacientului o cantitate de melatonină care este eficientă pentru a preveni cel puțin unul din aceste simptome. Diferite realizări descrise mai sus ca aplicabile pentru tratarea unui pacient având simptomul(ele) menționat(e) sunt de asemenea aplicabile în mod corespunzător în scopuri preventive, cu excepția cazurilor în care ele nu sunt aplicabile din motive care sunt evidente de la sine unui specialist în domeniu, de exemplu în acest caz, tratamentul cu un medicament benzodiazepinic este un deziderat, astfel că în mod evident cantitatea de benzodiazepină administrată nu va fi redusă la zero, în timp ce poate fi posibil redusă în orice caz particular determinat de medic.

Totuși, va fi în domeniul invenției aplicarea preventivă nu numai pentru administrarea în mod concurent cu melatonina a medicamentului(elor) benzodiazepinic(e) la doze zilnice convenționale pentru a realiza un scop particular, dar și în alternativă pentru administrarea similară a astfel de medicament(e) la o doză zilnică care este mai mică decât cea care este administrată convențional unui pacient cu scopul de a calma stările menționate.

Așa cum s-a stabilit mai sus, invenția se extinde de asemenea la o formulare farmaceutică care include cel puțin un medicament benzodiazepinic și melatonină. Întrucât medicamentele benzodiazepinice sunt administrate în mod obișnuit de 1...4 ori pe zi, o doză zilnică de 0,01...100 mg melatonină administrată în mod specific noaptea în aceeași formulare ca benzodiazepina(ele) sau chiar dacă acestea sunt administrate separat, va fi realizată ilustrativ prin administrarea benzodiazepinelor după cum urmează

Zile	Doză unitară de benzodiazepină în domeniul
1	0,01...100 mg
2	0,05...50 mg
3	0,033...33,3 mg
4	0,025...25 mg

Astfel, atunci când formularea farmaceutică a invenției este sub formă de doză unitară, fiecare doză unitară este administrată preferabil noaptea și cuprinde preferabil o cantitate de melatonină în domeniul 0,0025...100 mg.

Tabelul următor dă cantitățile de medicament benzodiazepinic utilizat pentru tratarea stărilor stabilite la adulți. Pentru informații suplimentare, de exemplu referitoare la rețineri, timp de înjumătățire, forme de administrare și doze adecvate pentru copii sau noi născuți, vezi Goodman & Gilman's. "Bazele farmacologice ale terapiei", Ediția a 7-a, 1985 (MacMillan Publishing Co.), pasajele referitoare la utilizarea benzodiazepinei (de exemplu pp. 352, 437).

Benzodiazepină	Conținutul unității dozajului oral, mg (x per zi)		Doză orală zilnică uzuală, mg (x per zi)
	Sedativ	Hipnotic	Anxiolitic
Alprazolam			0,75...1,5
Clordiazepoxid	10...100 (1-3)	50...100	15...40
Clorazepat	3,75...15 (2...4)	15...30	30
Diazepam	5...10 (3...4)	5...10	4...40
Flurazepam		15...30	
Halazepam			60...160
Lorazepam		2...4	2...6
Oxazepam	15...30 (3...4)	15...30	30...60
Przepam			20...40
Temazepam		15...30	
Triazolam		0,25...0,5	

Prepararea și profilul de eliberare al formulării pentru utilizare în concordanță cu invenția și aplicațiile lor sunt ilustrate mai jos.

(a) Au fost comprimate într-o matriță cilindrică la 2540 kg (2,5 tone), după amestecarea uscată a materialelor sub formă de pulbere, 2 mg/tabletă melatonină (Biosynth. Co., Elveția) și rășină acrilică drept purtător (Rohm Pharma), care a fost Eudragit®RS 100 (formulare SR-Ms) sau Eudragit®RSPO (formulare SR-Mf), pe lângă alte componente notate ca:

formulare SR-Ms: 48,8% Eudragit®RS 100, 50% lactoză, 1,2% melatonină;

formulare SR-Ms: 36,3% Eudragit®RSPO, 16,7% lactoză, 41,4% fosfat acid de calciu, 1,3% talc, 4% stearat de magneziu, 1,3% melatonină. Formulările SR-Ms și SR-Mf sunt formulări cu eliberare susținută.

O formă de dozare convențională (RM) se prepară în mod similar cu formularea SR-Mf dar utilizând lactoză în loc de Eudragit® ca purtător.

MD 1716 B2

6

(b) Profilul potențial de eliberare al tabletelor preparate așa cum s-a descris în paragraful (a), a fost investigat în primul rând prin dizolvarea *in vitro* a melatoninei din acestea, în apă distilată la 37°C. Rezultatele din tabelul A arată procentul conținutului de melatonină (valoarea medie a 6 tablete) care se dizolvă la intervalele de timp stabilite.

5

Tabelul A

Timp (ore)	1	2	4	6	8	10
Melatonină (%) eliberată din:						
SR-Ms	12	29	62	84	90	100
SR-Mf	32	51	76	88	100	
RM	93	96	100			

10

c) Profilul *in vivo* al tabletelor SR-Mf preparate așa cum s-a descris în paragraful (a) s-a investigat prin administrarea orală de două ori la masculi sănătoși (vârsta 36 ani) la 10 a.m., adică atunci când nivelurile circulației melatoninei sunt nedetectabile. Cantitatea de melatonină eliberată *in vivo* se determină prin testul radioimunologic al metabolitului său major, 6-sulfatoximelatonină, în urină. Cantitatea de 6-sulfatoximelatonină reflectă în mod apropiat nivelul din sânge al hormonului. Rezultatele din tabelul B prezintă melatonina determinată ca % din melatonina totală administrată (valoarea medie a 2 tablete).

Tabelul B

Eliberarea *in vivo* a melatoninei din SR-Mf

Timp (ore)	1	2	4	6	8	10
eliberare la intervale, %	10,7	25,7	40,6	14,0	7,0	1,9
eliberare cumulativă, %	10,7	36,4	77,0	91,0	98,0	99,9

15

Este de notat faptul că eliberarea melatoninei *in vivo* ilustrată în tabelul A, reprezintă numai o indicație aproximativă a profilului de eliberare *in vivo* datorită fenomenelor cunoscute ale compușilor activi care sunt absorbiți de către țesuturi în primele stadii ale eliberării.

Cantitatea de melatonină în formulările cu eliberare susținută poate fi schimbată de exemplu la 0,5, 1 sau 5 mg/tabletă fără a modifica modelul de eliberare găsit pentru tabletele care conțin 2 mg/tabletă de melatonină.

20

În măsura în care analogii de melatonină care imită în mod substanțial funcția melatoninei în corpul uman sunt cunoscuți în domeniu, se va aprecia că astfel de analogi sunt considerați ca echivalenți chimici evidenți ai melatoninei în acest context.

Conform cu prezenta invenție, una sau mai multe benzodiazepine pot fi încorporate în formulările de mai sus în cantități care sunt descrise aici.

25

Invenția este ilustrată de următoarele exemple.

Exemplul 1. Sunt studiate efectele reciproce ale administrării clasice a benzodiazepinelor și a melatoninei asupra melatoninei din creier și asupra receptorilor benzodiazepinei și capacitatea melatoninei de a inversa aceste efecte. Șobolani masculi sunt menținuți conform unui program zilnic de 14 h lumină : 10 h întineric (se aprinde lumina la ora 05,00; iluminare fluorescentă albă rece) la 24±2°C. Se administrează hrană și apă de băut după necesități. Animalele (în vârstă de 2 luni) sunt grupate în 4 loturi a câte 5 animale. Animalele din primul lot sunt injectate intraperitoneal zilnic la ora 16.00 cu 200 μl purtător (soluție salină). Animalele din lotul 2 sunt injectate intraperitoneal zilnic la ora 16.00 cu 1 mg diazepam în 200 μl purtător (Roche). Animalele din lotul 3 sunt injectate zilnic la ora 16.00 cu purtător, apa de băut pentru acest lot conține 4 mg melatonină dizolvată în 100 μl etanol și diluate la 1 L. Animalele din lotul 4 sunt injectate zilnic la ora 16.00 cu 1 mg diazepam în 200 μl purtător, apa de băut pentru acest lot conține 4 mg melatonină dizolvată în 100 μl etanol și diluate la 1 L. După 21 de zile tratamentul se întrerupe și animalele se cântăresc. Valorile medii ale greutateii corpului în lotul 2 (274±20 g) și în lotul 4 (239±30 g) sunt găsite a fi ușor mai mici decât cele ale lotului 1 (292±30 g) sau ale lotului 3 (285±30 g).

35

Animalele sunt decapitate între orele 18.00 și 19.00 ale zilei următoare (la acest timp densitatea 2-¹²⁵I-iodomelatoninei în medulla pons ar trebui să fie maximă). Creierii lor sunt îndepărtați rapid și se prepară granule brute sinaptomale așa cum s-a descris și sunt studiați receptorii melatoninei, așa cum descrie Laudon, M. și Zisapel, N., FEBS Lett., 1986, 197: 9-12. Receptorii benzodiazepinei sunt testați prin măsurarea legării ³H-flunitrazepamului (³H-FNZ) și legării ³H-RO 15-1788 așa cum s-a descris de către Amiri, Z. et al. în Brain Res., 1991, 553: 155-158. Parametrii legării se calculează din datele de legare la echilibru. Valorile Bmax reprezintă legarea specifică a 2-¹²⁵I-iodomelatoninei, ³H-FNZ sau ³H-RO 15-1788 la saturare, la valorile Kd sunt constantele aparente de disociere. Parametrii legării diferitelor grupe sunt comparate prin analiza Variance urmată de testul Student-Newman-Keul pentru comparații multiple. Diferențele sunt considerate semnificative dacă P<0,05. Injectările zilnice cu diazepam (1 mg intraperitoneal la ora 16.00) la șobolanii masculi timp de 3 săptămâni reduce în mod marcant densitatea situsurilor de legare a 2-¹²⁵I-iodomelatoninei în medulla pons (tab.

45

MD 1716 B2

7

1), în timp ce legarea benzodiazepinei nu este afectată semnificativ (tab. 2). Dacă receptorii melatoninei sunt în legătură cu controlul ciclului somn-trezire, rezultatele sugerează că administrarea clasică a benzodiazepinelor conduce la diminuarea mecanismului sensibil la melatonină și în consecință la diminuarea activității fiziologice.

Melatonina dată pe cale orală în apa de băut timp de 3 săptămâni amplifică în mod semnificativ legarea ^3H -RO 15-1788 în medulla pons (tab. 2, 3), în timp ce legarea $2\text{-}^{125}\text{I}$ -iodomelatoninei nu este afectată. Creșterea densității situsurilor de legare a benzodiazepinei și a valorii K_d aparent în medulla pons induse prin tratamentul cu melatonină este compatibilă cu amplificarea observată anterior în cortexul șobolanilor și arată a fi mediată de peptidele opioide (Gomar, M.D. et al., Neuroendocrinology, 1993, 4: 987-990). Faptul că această amplificare persistă chiar și la animalele tratate cu diazepam poate elimina competiția dintre melatonină și benzodiazepine la situsurile de legare a benzodiazepinei.

Administrarea zilnică a diazepamului împreună cu melatonina amplifică legarea ^3H -RO 15-1788 în medulla pons și inversează suprimarea indusă de diazepam a legării $2\text{-}^{125}\text{I}$ -iodomelatoninei pe această suprafață (tab. 1, 2). Aceste rezultate sunt surprinzătoare întrucât, așa cum s-a arătat mai sus (Anis, Y. et al., în situsurile de legare a melatoninei în creierul hamsterilor: impactul melatoninei; Molec. Cell. Endocrinol. 1989, 67: 121-128, Oaknin-Bendahan, S. et al., J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. 1992, 3: 253-268) și este confirmat în studiul prezent, administrarea melatoninei prin injecții dimineața sau seara sau pe cale orală în apa de băut nu afectează densitatea sau variațiile zilnice ale situsurilor de legare a melatoninei în cele mai multe zone ale creierului incluzând medulla pons. În plus, pinelectomia nu a eliminat variațiile zilnice ale situsurilor de legare a $2\text{-}^{125}\text{I}$ -iodomelatoninei, deși ea afectează poziția lor de fază (Oaknin-Bendahan et al., 1992, ibidem). Astfel, schimbările în densitățile situsurilor de legare a melatoninei s-ar putea să nu fie datorate autoreglării receptorului de către melatonină.

În cortexul cerebral melatonina reduce puțin legarea ^3H -RO 15-1788 și a ^3H -FNZ. Tratamentul cu diazepam nu afectează în mod semnificativ ^3H -RO 15-1788 și ^3H -FNZ, dar previne descreșterea mediată de melatonină (tab. 2, 3). Aceste date sugerează în primul rând că efectele melatoninei asupra situsurilor de legare a benzodiazepinei sunt localizate, mai degrabă decât suprimarea generală sau facilitarea apariției legării și, în al doilea rând, indică faptul că terapia de înlocuire cu melatonină poate contracara anumite efecte dăunătoare ale tratamentului clasic cu benzodiazepine.

Tab. 1 prezintă parametrii de legare la echilibru ai situsurilor de legare a $2\text{-}^{125}\text{I}$ -iodomelatoninei în preparatele sinaptozomale din zona medulla pons a șobolanilor tratați cu diazepam și/sau melatonină și a șobolanilor netratați exprimați ca valori medii și valorile sd. ale constantei K_d (în nM) și B_{max} (în $\mu\text{mol}/\text{mg}$ proteină). Valorile notate prin aceleași caractere în tab. 1 nu diferă semnificativ (codurile având aceeași semnificație sunt utilizate de asemenea în tab. 2 și 3).

Tabelul 1

Lotul	$K_d \pm \text{sd}$	$B_{\text{max}} \pm \text{sd}$
1	$0,9 \pm 0,2$ a	$7,9 \pm 1,0$ a
2	$1,2 \pm 1,03$ a	$7,7 \pm 1,0$ a
3	$0,1 \pm 0,2$ a	$5,1 \pm 0,5$ b
4	$2,3 \pm 0,8$ b	$12,5 \pm 2,0$ c

sd = abatere standard

Tab. 2 prezintă parametrii de legare la echilibru ai situsurilor de legare a ^3H -RO 15-1788 în preparatele sinaptozomale din aria medulla pons a șobolanilor tratați cu diazepam și/sau melatonină și a șobolanilor netratați exprimați ca valori medii și valorile sd. ale K_d (în nM) și B_{max} (în $\mu\text{mol}/\text{mg}$ proteină).

Tabelul 2

Lotul	$K_d \pm \text{sd}$	$B_{\text{max}} \pm \text{sd}$
1	$2,3 \pm 0,4$ a	310 ± 22 a
2	$2,8 \pm 0,2$ a	476 ± 26 b
3	$2,5 \pm 0,4$ a	295 ± 34 a
4	$2,6 \pm 0,5$ a	375 ± 87 b

Tab. 3 prezintă efectul diazepamului sau melatoninei asupra legării ^3H -FNZ și ^3H -RO 15-1788 în membranele cortexul cerebral la șobolani exprimat în valori medii și valori sd ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ proteină).

Tabelul 3

Lotul	^3H -FNZ	^3H -RO 15-1788
1	935 ± 31 a	1354 ± 48 a
2	765 ± 78 b	1060 ± 26 b

MD 1716 B2

8

3	870±22 a	1264±99 a
4	980±16 a	1362±155 a

Exemplul 2. Acest exemplu ilustrează acțiunea surprinzătoare a melatoninei în facilitarea reducerii foarte rapide a toleranței la medicamente benzodiazepinice. O femeie în vârstă de 43 de ani, căsătorită, cu doi copii a suferit de insomnie în ultimii 10 ani însoțită de atacuri frecvente și severe de migrenă. Un control neurologic complet a fost negativ. De asemenea au fost eliminate problemele psihiatrice sau alte probleme organice. Pe parcursul acestor ani a fost tratată cu benzodiazepine, antidepressive triciclice și medicamente neuroleptice, precum și prin metode de relaxare și de bioconexiune inversă, fără a se observa vreo îmbunătățire aparentă. În ultimul an ea a utilizat 4-8 mg lorazepam în fiecare noapte.

Un control psihologic complet la Sleep Laboratory de la Tel Aviv University nu a relevat nici o patologie semnificativă. Calitatea somnului s-a testat prin înregistrarea la actigraf care monitorizează automat curba somn - trezire cu ajutorul unui dispozitiv mic atașat la încheietura mâinii. Înregistrarea s-a continuat timp de 3 zile consecutive și a arătat o curbă a somnului modificată: eficiență redusă, latență îndelungată a somnului și multiple treziri. S-a colectat urina la fiecare 3 h (timp de 36 h) și s-a testat pentru metabolitul major al melatoninei: 6-sulfatoximelatonină ca un indicator al secreției diurne a melatoninei plasmatice. Rezultatele au arătat că nivelurile de excreție a 6-sulfatoximelatoninei au fost mai mici decât cele pentru indivizi de vârstă medie și nu a prezentat ritmul circadian tipic (tab. 4).

S-a inițiat administrarea orală a formulării cu eliberare controlată a melatoninei sub formă de tablete conținând 1 mg melatonină (Neurim Pharmaceuticals, Israel) pentru a corecta deficiența și distorsionarea ritmului melatoninei. S-a administrat zilnic o tabletă la ora 8.30 p.m. Pacientei i s-a cerut să reducă gradat numărul tabletelor de benzodiazepină luate în fiecare noapte. În mod surprinzător pacienta a renunțat în două zile la folosirea hipnoticelor benzodiazepinice și a susținut că insomnia i s-a îmbunătățit remarcabil. În plus durerile de cap au diminuat gradat. O înregistrare repetată la actigraf după 3 săptămâni de tratament a indicat o îmbunătățire marcantă în curba somnului.

Tratamentul s-a oprit și la două săptămâni s-a colectat din nou urina la fiecare 3 h (timp de 36 h) și s-a testat pentru 6-sulfatoximelatonină. Rezultatele (tab. 4) au indicat o creștere în cantitate și un pic nocturn distinct al 6-sulfatoximelatoninei din urină. Un tratament continuat timp de 5 luni a confirmat că pacienta menține încă calitatea somnului și că suferă puțin de dureri de cap. După 6 luni fără tratament calitatea somnului a început să se deterioreze și s-a reluat terapia cu melatonină. Acest raport de caz indică o potențială descoperire pentru ușurarea multor pacienți a căror calitate a vieții este afectată de dependența de hipnotice benzodiazepinice. Administrarea de melatonină exogenă poate să servească în plus ca o reducere rapidă și fără simptome a benzodiazepinelor la pacienții care le tolerează.

Tabelul 4

6-Sulfatoximelatonina din urina pacienților dependenți de benzodiazepine înainte și după terapia cu melatonină (μg/h)

Timp	Înainte de tratament	După tratament
15.00	0,3	0,11
18.00	0,16	0,45
21.00	0,18	0,11
24.00	0,13	0,24
3.00	0,23	0,74
6.00	0,23	0,36
9.00	0,22	0,21
12.00	0,13	0,01
15.00	0,22	0,04

Exemplul 3. Acest exemplu ilustrează efectele administrării pe termen lung a melatoninei în tratamentul insomniei la pacienții dependenți de medicamente benzodiazepinice.

Doi voluntari, Y.L. un bărbat în vârstă de 80 de ani și E.L. o femeie în vârstă de 73 de ani, au suferit fiecare timp de un număr de ani de insomnie și/sau de treziri frecvente pe timpul nopții, însoțite de dificultăți în încercarea de a readormi după aceea. Ambii s-au găsit a avea o secreție redusă de melatonină, prin determinarea cantității de metabolit 6-sulfatoximelatonină, în urină. Ambii pacienți luau 1-2 mg de flunitrazepam pe cale orală în fiecare noapte înainte de culcare.

Fiecărui pacient i s-a întrerupt flunitrazepamul prin reducerea gradată a dozei și administrarea simultană a melatoninei pe cale orală (2 mg melatonină zilnic într-o formă cu eliberare controlată) timp de 2 luni. De la sfârșitul acestei perioade fiecare pacient a continuat să ia melatonină în aceeași formă și în aceeași doză timp de aproximativ doi ani.

MD 1716 B2

9

Fiecare pacient a prezentat în mod individual o inducere bună a somnului și o îmbunătățire substanțială a somnului. În mod specific pacientul E.L. a prezentat o îmbunătățire a calității somnului la începutul perioadei de întrerupere a flunitrazepamului și Y.L. a prezentat un efect similar circa două săptămâni în cadrul perioadei de întrerupere. Fiecare pacient a prezentat oboseală redusă în timpul zilei timp de câteva zile după începerea perioadei de întrerupere și de asemenea a indicat că melatonina nu a provocat nici oboseală reziduală dimineața nici altă senzație de mahmureală. Nici unul dintre pacienți nu a prezentat efecte secundare.

Exemplul 4. Acest exemplu desemnat ca un studiu aleatoriu dublu orb încrucișat ilustrează capacitatea terapiei de înlocuire cu melatonină pentru a îmbunătăți menținerea somnului la pacienți mai în vârstă care utilizează medicamente benzodiazepinice clasice.

Grupul de vârstă medie de 78 de ani (sd =9,7) a constat din 8 bărbați și 5 femei toți acuzând insomnie pe termen lung și care utilizau numeroase benzodiazepine pentru inducerea somnului. S-a colectat urina la fiecare 4 h timp de 15 h și s-a testat în duplicat, prin RIA excreția nocturnă de 6-sulfatoximelatonină, metabolitul major din urină al melatoninei. Analiza urinei acestor pacienți a prezentat excreție scăzută și întârziată a 6-sulfatoximelatoninei (<14 μg per noapte comparativ cu 25 μg per minut la adulții tineri). Protocolul de studiu a constat din două perioade de tratament de trei săptămâni fiecare, cu un interval de o săptămână de pauză între cele două perioade de tratament. În timpul perioadelor de tratament pacienților li s-au administrat oral fie tablete de 2 mg cu eliberare controlată a melatoninei, fie placebo cu două ore înainte de culcare. Cinci pacienți au continuat tratamentul cu melatonină timp de două luni peste perioada inițială de experimentare.

Somnul pacienților s-a testat în mod obiectiv la sfârșitul fiecărei perioade de tratament timp de 3 nopți consecutive utilizând un actigraf atașat la încheietura mâinii. Înregistrările s-au analizat utilizând un algoritm Neurim pentru a determina latența somnului, eficiența somnului, timpul total de somn, prima trezire de la începutul somnului și numărul de treziri ca o medie a celor trei nopți pentru fiecare individ. Șase analize Wilcoxon pentru simptome de același tip luate perechi au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între parametrii somnului între perioadele de tratament cu melatonină și cu placebo. Rezultatele sunt prezentate în tab. 5.

Tabelul 5

Efectul asupra parametrilor somnului al înlocuirii cu melatonină a medicamentelor benzodiazepinice

Parametrul	După 3 săptămâni de tratament cu melatonină placebo		După tratamentul cu melatonină + 2 luni
eficiența somnului	82%	75%	85%
	(z=-2,82, p=0,005)		
latența somnului	17 min	39 min	7 min
	(z=-2,12, p=0,03)		
prima trezire	59 min	76 min	42 min
	(z=-2,00, p=0,04)		
număr de treziri	11	17	10
	(z=-2,70, p=0,007)		
timp total de somn	386 min	375 min	348 min
	(z=-0,57, p=0,58)		

Din rezultatele de mai sus se trage concluzia că terapia de înlocuire cu melatonină poate îmbunătăți inițierea somnului și menținerea sa la pacienți vârstnici care utilizează medicamente benzodiazepinice având o producție scăzută de melatonină endogenă. Avantajele tratamentului cu melatonină cresc în timp sugerând că a avut loc o reorganizare a sistemului circadian.

MD 1716 B2

10

(57) Revendicări:

1. Utilizare a melatoninei pentru tratamentul pacienților dependenți de benzodiazepine cu politoxicomanie, dependență, toleranță, deprindere în stări susceptibile de calmare față de medicament(e) benzodiazepinic(e) în care se utilizează melatonina în doza zilnică de 0,01...100 mg, în cazul când medicamentul menționat este pentru tratamentul unui pacient la care a fost diagnosticată clinic o stare susceptibilă de calmare prin administrarea unui medicament benzodiazepinic, acesta este o formulare farmaceutică cu eliberare susținută care nu conține mai mult de 5 mg de melatonina.
2. Utilizare conform revendicării 1, în care melatonina este un medicament cu eliberare susținută administrat în doze nu mai mari de 5 mg.
3. Utilizare conform revendicării 1, în care melatonina se utilizează într-o formulă cu eliberare susținută destinată prevenirii politoxicomaniei, dependenței, toleranței, deprinderii, stărilor susceptibile de calmare față de medicament(e) benzodiazepinic(e) în doză de 0,01...5 mg.
4. Utilizare conform revendicărilor 1-3, în care melatonina este formulată pentru eliberare susținută la administrare orală, rectală, parenterală sau transdermică și conține cel puțin un diluant, un purtător sau adjuvant.
5. Utilizare conform revendicării 1, în care melatonina se utilizează într-o formă cu acțiune susținută și caracterizată prin:
 - (i) o formă de doză unitară cuprinzând o cantitate de melatonina de 0,0025...100 mg când formularea nu este cu eliberare susținută și de 0,0025...5 mg când formularea menționată este cu eliberare susținută;
 - (ii) o formulare cu eliberare susținută, melatonina fiind eliberată cu o viteză controlată permanent;
 - (iii) care cuprinde de asemenea cel puțin un modulator al receptorului și/sau modulator al profilului melatoninic.
6. Utilizare conform revendicărilor 1-5, în care melatonina cu acțiune susținută cuprinde un medicament benzodiazepinic, cel puțin unul dintre: alprazolam, clordiazepoxid, clorazepat, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, temazepam, triazolam.
7. Utilizare conform revendicărilor 1-6, în care tratamentul menționat include administrarea medicamentului(elor) benzodiazepinic(e) în mod concurent cu melatonina, unde medicamentul(ele) benzodiazepinic(e) se administrează la o doză zilnică care descrește progresiv până când se stabilește o doză de susținere de administrare a medicamentelor benzodiazepinice.
8. Utilizare conform revendicărilor 1-6, în care tratamentul menționat include administrarea medicamentului(elor) benzodiazepinic(e) în mod concurent cu melatonina, unde medicamentul(ele) benzodiazepinic(e) se administrează la o doză zilnică care descrește progresiv până când se stabilește renunțarea completă a pacienților la medicamentul(ele) benzodiazepinic(e).

(56) Referințe bibliografice:

1. EP 0 518468 A
2. EP 0 513702 A

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: IUSTIN Viorel

Redactor: ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 97-0254		(85) Data fazei naționale PCT: 1997.07.31
(22) Data depozit: 1996.01.29		(86) Cerere internațională PCT: PCT/IB96/00082; data 1996.01.29
Prioritatea invocată : (31) nr.: 381.535; 95303853.6 32) data : 01.02.1995; 06.06.1995 33) țara :US; EP (51) Int. Cl. (7) : A 61 K 31/40 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Utilizare a melatoninei pentru tratamentul pacienților dependenți de medicamente (71) Solicitantul : NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD. IL Termeni caracteristici : melatonin		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7)		
MD perioada: 1994-2000		
EA perioada: 1996-2000		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare		2000.12.11
Examinatorul		Iustin Viorel