

**PRIMER ÁLMATLANSÁG KEZELÉSÉRE**  
ALKALMAS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

5

A találmány primer álmatlanság kezelésére és regeneráló al-  
vásminőség javítására alkalmas gyógyszerkészítményre vonatkozik,  
amely legalább egy vegyület, mégpedig melatonin, egyéb melatonerg  
anyag, melatonin agonista és melatonin antagonistá 0,0025 mg és  
10 50 mg közötti hatásos mennyiségét tartalmazza adott esetben egy  
vagy több egyéb terápiás hatású szerrel és hordozó- és/vagy segéd-  
anyaggal összekeverve.

TR

**PRIMER ÁLMATLANSÁG KEZELÉSÉRE**

ALKALMAS GYÓGYSZER KÉSZÍTMÉNYEK

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány primer álmatlanság kezelésére alkalmas eljárásra vonatkozik (ahol az álmatlanság DSM-IV-ként jelölt álmatlanság vagy ICD-10-zel jelölt nem organikus álmatlanság), amely nem regeneráló alvással jellemzett. A találmány kiterjed a melatoninnak vagy bizonyos egyéb vegyületeknek ilyen célra alkalmazható gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazására, valamint egy olyan vegyületkombinációt tartalmazó gyógyszerkészítményre, amely primer álmatlanság esetén mind az alvás időtartamának növelésére, mind minőségének javítására alkalmas.

Az alvási rendellenességek igen összetettek és különösen a nyugati iparosodott országokban gyakoriak, ahol a becslések szerint a felnőtt lakosság körülbelül egy harmada számol be legalább alkalmi alvási problémákról, továbbá az alvási rendellenességben szenvedő népesség legalább felének évek óta vannak alvási panaszai. Az 5 776 969 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (James) eljárást ismertettek különböző alvási rendellenességeknek meghatározott vegyületkombináción alapuló terápiával történő kezelésére, külön tárgyalták többek között a primer álmatlanságot, amelyre jellemző vagy nem jellemző a nem regeneráló alvás.

A mentális rendellenességek diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének 4. átdolgozott kiadásában (DSM-IV) [American Psychiatric Association, (1994)] a primer álmatlanság meghatározása a következő: "A fő panasz a nehéz elalvás vagy alvó állapotban maradás vagy a nem regeneráló alvás, amely panasz legalább egy hónapig fennáll. Az alvási zavar (vagy az ehhez kapcsolódó nappali fáradtság) klinikailag kimutatható mértékű szorongást vagy szociális, foglalkozási vagy egyéb fontos területen jelentkező elégtelenséget okoz." Ezen túlmenően, definíciójának megfelelően, a nem regeneráló alvás önmagában elegendő a primer álmatlanság diagnózisának megalapozá-

megalapozására, ami elégtelen nappali működést okoz.

A betegségek nemzetközi osztályzásának (ICD-10) 4. átdolgozott kiadásában [World Health Organisation (1991)] a nem organikus álmatlanságot úgy írták le, mint "nem kielégítő mennyiségű és/vagy  
5 minőségű alvási állapot"-ot. Azt is állítják, hogy "vannak emberek, akiknek a gyenge minőségű alvás nagy szenvedést okoz, emellett alvásuk szubjektíven és/vagy objektíven megítélve mennyiségileg a normális határok között van".

Az ICD-10 dokumentumban található diagnosztikai iránymutató  
10 szerint a primer álmatlanság meghatározó diagnózisának alapvető klinikai jellemzői a következők: a) elalvásra vagy alvó állapotban maradásra vagy gyenge alvásminőségre vonatkozó panasz; b) az alvási zavar hetente legalább háromszor jelentkezik legalább egy hónapon át; c) álmatlansággal kapcsolatos gond és ennek következményeivel  
15 kapcsolatos nagymértékű aggodalom éjszaka és a nap folyamán; d) a nem kielégítő mennyiségű és minőségű alvás jelentős szorongást okoz vagy befolyásolja a szociális és foglalkozásbeli tevékenységet. Tehát az ICD-10 iratban többször hangsúlyozták, hogy az alvás minőségének és az alvás mennyiségének egyforma jelentősége van az  
20 álmatlanság diagnózisában. Találmányunk primer álmatlanságra (DSM-IV) és nem organikus álmatlanságra (ICD-10) vonatkozik.

Mivel a normális személyeknél a természetes melatonin hormon koncentrációja a vérben éjszaka megnő [egy meghatározott profil szerint, ahogy ezt az 5 498 423 számú amerikai egyesült államokbeli  
25 szabadalmi leírásban (Zisapel) ismertették] a nappali koncentrációval összehasonlítva, továbbá mivel úgy tűnik, hogy az éjszakai melatonin hiánya összefüggésben van az alvási rendellenességek jelentkezésével, különösen – bár nem kizárólag – idősebb korban, megvizsgálták az exogén melatonin alvási rendellenességek enyhítése céljából tör-  
30 ténő beadásának lehetőségét, és ennek vizsgálata számos tudományos irat tárgyát képezi.

Például James, S. P. és munkatársai [Neuropsychopharmacology, 3, 19-23 (1990)] este 10 óra 45 perckor egy éjszakára 1 mg

és 5 mg melatonint vagy placebo-t adtak be 10 álmatlanságban szenvedő 33,4 év közepes életkorú személynek, akiket előzőleg poliszomnográf-fal megvizsgáltak. Ezeknek a betegeknek (akik nem szükségképpen szenvedtek nem regeneráló alvással kapcsolatos álmatlanságban) PSG-vel kimutatható mennyiségű alvásle-maradásuk volt. A melatonin beadása nem változtatta meg az alvás látenciát, az alvás hatékonyságát, a teljes alvási időt vagy az elalvás utáni felébredést. A páciensek jobb alvásminőségről számoltak be, habár reggel nem voltak kipihentebbek és úgy gondolták, hogy teljes alvásidejük rövidebb volt, amikor melatonint kaptak.

Ellis, C. M. és munkatársai [J. Sleep Res., 5, 61-65 (1996)] pszichofiziológias álmatlanságban szenvedő betegeknek egy héten át este 8 órakor 5 mg melatonint adtak be, az alvás mennyiségével és minőségével kapcsolatos változásról nem számoltak be. A 15 betegből 8 nem volt képes megkülönböztetni az aktív melatoninnal végzett kezelés időtartamát.

Hughes, R. J. és munkatársai [Sleep, 21, 52-68 (1998)] alvó állapotban maradással kapcsolatos álmatlanságban szenvedő, előzőleg poliszomnográf-fal vizsgált idősebb betegeknek elalvás előtt 30 perccel 0,5 mg és 5 mg melatonint tartalmazó azonnal felszabaduló és szabályzott felszabadulású készítményt adtak be, emellett az éjszaka közepén 0,5 mg melatonint tartalmazó azonnal felszabaduló készítményt adtak be. Azt találták, hogy mindkét melatonin tartalmú készítmény csökkentette az alvási látenciát, de nem változtatta meg az elalvás utáni felébredési időt (az alvó állapotban maradással kapcsolatos álmatlanság fontos változója) és a teljes alvási időt. A közölt alvásminőségben vagy a napközbeni hangulatban vagy az éberség mértékében nem észleltek melatoninnal kiváltott változásokat.

MacFarlane, J. G. és munkatársai [Biol. Psychiatry, 30(4), 371-376 (1991)] leírták, hogy 13 álmatlanságban szenvedő betegnek 14 egymást követő napon este 10 órakor naponta 75 mg per os melatonint beadva a teljes alvási idő és a napközbeni éberség szubjektív megítélése jelentősen javul, ezzel szemben a 13 beteg közül 7

nem számolt be a szubjektíven megítélt közérzetre gyakorolt jelentős hatásról.

Tehát úgy tűnik, hogy a irodalmi publikációkban csekély bizonyíték található vagy nem található arra, hogy a melatonin (vagy egyéb melatonerg szer, melatonin agonista vagy melatonin antago-

5      nista) a találmányunk szerinti megoldásban alkalmazott dózisban exogén módon beadva javítaná a nem regeneráló alvással jellemzett primer álmatlanságban szenvedő egyedeknél a regeneráló alvásminőséget.

10      Azonban a fent említett publikációkban közölt eredményekkel ellentétben jelen feltalálók arra a meglepő eredményre jutottak, hogy a melatonin (továbbá az egyéb melatonerg anyagok, melatonin agonisták vagy melatonin antagonisták) javítják a regeneráló alvásminőségét primer álmatlanságban szenvedő egyedeknél. A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható megfelelő melatonin

15      agonisták és antagonisták például az 5 151 446, 5 318 994, 5 385 944 és 5 403 851 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban és a WO 97/00069 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyületek.

20      A fent említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások és irodalmi hivatkozások teljes tartalma leírásunk részét képezi.

Találmányunk egyik kiviteli alakja melatonin, egyéb melatonerg anyagok, melatonin agonisták és melatonin antagonisták közül választott legalább egy vegyület 0,0025 mg és 50 mg közötti tartományba tartozó hatásos mennyiségének alkalmazására vonatkozik

25      primer álmatlanságban szenvedő betegek kezelésére és regeneráló alvásminőségének javítására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amely gyógyszerkészítmény legalább egy gyógyászatilag elfogadható hígítószer, tartósítószer, antioxidáns, oldódást elősegítő

30      anyagot, emulgeáló adalékanyagot vagy hordozót is tartalmaz.

Találmányunk egyik megvalósítási módja primer álmatlanság kezelésére és regeneráló alvásminőségének javítására vonatkozik, amelynek során a betegnek melatonin, egyéb melatonerg anyagok,

melatonin agonisták és melatonin antagonisták közül választott legalább egy vegyület hatásos mennyiségét adjuk be, amely hatásos mennyiség 0,0025 mg és 50 mg közötti tartományban van.

5 Találmányunk egy másik kiviteli alakja primer álmatlanságban szenvedő betegek mind alvásminőségének, mind mennyiségének javítására alkalmas gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely melatonin, egyéb melatonerg anyagok, melatonin agonisták és melatonin antagonisták közül választott legalább egy vegyületet, továbbá legalább egy további terápiás szert, mégpedig szorongásgátló szert, antidepresszánt, hipnotikumot, nyugtatót, vérnyomáscsökkentőt, analgetikumot, dopaminerg agonistát, antipszichotikumot, enyhe nyugtatót, 10 étvágycsökkentőt vagy gyulladásgátló hatóanyagot, emellett legalább egy gyógyászatilag elfogadható hígítószert, tartósítószert, antioxidánst, oldódást elősegítő anyagot, emulgeáló adalékanyagot vagy 15 hordozót tartalmaz.

A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható gyógyszerkészítmény előnyösen az alábbi jellemzők legalább egyikével is jellemzett:

20 (i) orális, rektális, parenterális, transzbukkális, intrapulmonáris (például inhalálással történő) vagy transzdermális beadásra alkalmas;

(ii) egységdózis formában van, ahol mindegyik egységdózis legalább egy vegyületet tartalmaz 0,025 mg és 10 mg közötti mennyiségben;

25 (iii) nyújtott felszabadulású készítmény;

(iv) depo formában van, amelyből a melatonin a testben előre meghatározott időtartam alatt lassan szabadul föl;

(v) legalább egy további terápiás szert, mégpedig szorongásgátló szert, antidepresszánt, hipnotikumot, nyugtatót, vérnyomáscsökkentőt, analgetikumot, dopaminerg agonistát, antipszichotikumot, 30 gyenge nyugtatót, étvágycsökkentőt vagy gyulladásgátló szert is tartalmaz.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítményben legalább egy

vegyület előnyösen (fent meghatározott) primer álmatlanságban szenvedő beteg regeneráló alvásminőségének javításához szükséges hatásos mennyiségben van jelen, továbbá legalább egy további terápiás szer, előnyösen a beteg alvás mennyiségének javításához szükséges hatásos mennyiségben van jelen.

Egy (fent meghatározott) primer álmatlanságban szenvedő beteg kezelésére és regeneráló alvásminőségének javítására szolgáló találmányunk szerinti eljárás során melatonin, egyéb melatonerg anyagok, melatonin agonisták és melatonin antagonisták közül választott legalább egy vegyület hatásos mennyiségét adjuk be előnyösen olyan gyógyszerkészítmény formájában, amely legalább egy gyógyászatilag elfogadható hígítószer, tartósítószer, antioxidáns, oldódást elősegítő anyagot, emulgeáló adalékanyagot vagy hordozót is tartalmaz. Előnyösebben a gyógyszerkészítmény a fent megadott (i), (ii), (iii) és (iv) jellemzők legalább egyikével jellemzett.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmény szokásosan alkalmazott gyógyászatilag elfogadható hígítószereket, tartósítószereket, oldódást elősegítő anyagokat, emulgeálószereket, adalékanyagokat és hordozókat is tartalmaz.

Orális beadás esetén a gyógyszerkészítmény például tabletták, kapszulák, emulziók, oldatok, szirupok vagy szuszpenziók formájában használhatók. Parenterális beadás esetén a gyógyszerkészítmény ampullákban vagy egyéb módon, vizes vagy olajos hordozóval készült szuszpenziók, oldatok vagy emulziók formájában használható. A szuszpendáló, stabilizáló és/vagy diszpergáló szerek alkalmazásánál természetesen figyelembe kell venni a hatóanyagoknak az adott kiviteli alakokban használt hordozókban mutatott oldhatóságát és egyéb tulajdonságait. A gyógyszerkészítmény emellett például fiziológiásan összeférhető tartósítószereket és antioxidánsokat is tartalmazhat.

A gyógyszerkészítmény szokásos kúp alapokkal, például kakaóvajjal vagy egyéb gliceridekkel készült kúpok formájában is használható.

Ahogy fentebb ismertettük, a melatonin, az egyéb melatonerg anyagok, a melatonin agonisták és a melatonin antagonisták közül választott legalább egy vegyület olyan egyéb vegyületekkel együtt (azaz egyidejűleg, külön vagy egymás után) adható be, amelyek a

5 szakirodalomban ismert módon az alvás mennyiségének növelésére használhatók, az ilyen legalább egy további terápiás szer lehet például szorongásgátló, antidepresszáns, hipnotikum (benzodiazepinek vagy nem-benzodiazepinek), nyugtató, vérnyomáscsökkentő, analgetikum, dopaminerg agonista, antipszichotikum, gyenge nyugtató,

10 étvágycsökkentő vagy gyulladásgátló szer. Ilyen terápiás szerek például a következők: adinazolám, allobarbitál, alonimid, alprazolám, amitriptilin, amobarbitál, amoxapin, bentazepám, benzoktamin, brotizolám, bupropion, buszprion, butabarbitál, butalbitál, kapurid, karboklorál, klorál-betain, klorál-hidrát, klórdiazepoxid, klomipramin,

15 kloperidon, klorazepát, kloretát, klozapin, ciprazepám, deszipramin, dexklamol, diazepám, diklóralfenazon, divalproex, difenhidramin, doxepin, esztazolám, etklórvinol, etomidát, fenobám, flunitrazepám, flurazepám, fluvoxamin, fluoxetin, foszazepám, glutetimid, halazepám, hidroxizin, imipramin, lítium, lorazepám, lormetazepám,

20 maprotilin, meklokvalon, mefobarbitál, meprobamát, metakvalon, midaflur, midazolám, nefazodon, nizobamát, nitrazepám, nortriptilin, oxazepám, paraldehyd, paroxetin, pentobarbitál, perlapin, perfenazin, fenelzin, fenobarbitál, prazepám, prometazin, propofol, protriptilin, kvazepám, reklazepám, roletamid, szekobarbitál, szertralin, szupro-

25 klon, temazepám, tioridazin, trakazolát, tranilcipromain, trazodon, triazolám, trepipám, tricetamid, triklofosz, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepám, valproát, venlafaxin, zaleplon, zolazepám, zolpidem, zopiklon, továbbá ezek sói vagy kombinációi.

Megfelelő antidepresszáns osztályok például a következők:

30 norepinefrin újrafelvétel inhibitorok, szelektív szerotonin újrafelvétel inhibitorok (SSRI-k), monoamin-oxidáz inhibitorok (MAOI-k), reverzibilis monoamin-oxidáz inhibitorok (RIMA-k), szerotonin és noradrenalin újrafelvétel inhibitorok (SNRI-k), kortikotropin felszaba-



dító faktor (CRF) antagonisták, alfa-adrenoreceptor antagonisták és atipusos anti-depresszánsok. Megfelelő norepinefrin újrafelvétel inhibítorok például a triciklusos terciér aminok és triciklusos szekunder aminok. Triciklusos terciér aminok például a következők: amitriptilin, klomipramin, doxepin, imipramin és trimipramin, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói. Triciklusos szekunder aminok például a következők: amoxapin, deszipramin, maprotilin, nortriptilin vagy protriptilin, továbbá gyógyászatilag elfogadható sóik. Megfelelő szelektív szerotonin újrafelvétel inhibítorok például a következők: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin vagy szertralin, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói. Megfelelő monoamin-oxidáz inhibítorok például a következők: izokarboxazid, fenelzin, tranilcipromin vagy szelegilin, továbbá gyógyászatilag elfogadható sóik. Megfelelő reverzibilis monoamin-oxidáz inhibítorok például a következők: moklobemid és gyógyászatilag elfogadható sói. A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható megfelelő szerotonin és noradrenalin újrafelvétel inhibítorok például a következők: venlafaxin és gyógyászatilag elfogadható sói. Megfelelő CRF antagonisták például a WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 és WO 94/13677 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyületek (amelyek teljes tartalma leírásunk részét képezi). Megfelelő atipusos antidepresszánsok például a következők: bupropion, lítium, nefazodon, trazodon vagy viloxazin, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói. A szorongásgátló szerek megfelelő osztályai például a következők: benzodiazepinek és 5-HT<sub>1A</sub> agonisták és antagonisták, különösen 5-HT<sub>1A</sub> részleges agonisták, továbbá kortikotropin felszabadító faktor (CRF) antagonisták. Megfelelő benzodiazepinek például a következők: alprazolám, klórdiazepoxid, klonazepám, klorazepát, diazepám, halazepám, lorazepám, oxazepám vagy prazepám, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói. Különösen előnyös 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonisták vagy antagonisták például a következők: az 5-HT<sub>1A</sub> receptor részleges agonista buspiron, fleszinoxán, gepiron vagy ipszapiron, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói.



A további terápiás szerek választhatók lehet például az alábbiak közül: gyulladásgátló kortikoszteroid, mint a dexametaszon, a betametaszon, a triamkinolon, a triamkinolon-acetonid, a fluniszolid, a budeszonid és egyébek, amelyeket a 2 789 118, 2 990 401, 3 048 581, 3 126 375, 3 929 768, 3 996 359, 3 928 326 és 3 749 712 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettek, ezen amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások teljes tartalma leírásunk részét képezi. Különösen előnyös a Desamethasone (Decadron.TM.).

- 10 A melatonin, az egyéb melatonerg anyagok, a melatonin agonisták és/vagy antagonisták közül választott legalább egy vegyület beadható fizikai eljárások alkalmazásával egyidejűleg, mint a fényterápia vagy az elektromos stimulálás, ilyen például az ütemezett napfény adagolás, közönséges intenzitású fénybesugárzás vagy halvány fénnel való kezelés vagy sötétség. Találmányunk egyik megvalósítási módjánál a beadást sötét vagy vörös szemüveg viselésével kapcsoljuk össze, ezzel a kezelés plusz a sötétség összeadódó hatását biztosítjuk. Egy másik megvalósítási módnál egy másik terápiás szerként egy étvágycsökkentő szert alkalmazhatunk evési rendellenesség, például bulima nervosa vagy bulimia kezelésére vagy megelőzésére, ami csökkentheti az alvás időtartamát. Megfelelő étvágycsökkentő szerek például a következők: aminorex, amfeklorál, amfetamin, benzfetamin, klórfentermin, klobenzorex, kloforex, klominorex, klórtermin, ciklexedrin, dexfenfluramin, dextroamfetamin, dietilpropion, difemetoxidin, N-etilamfetamin, fenbutrazát, fenfluramin, fenizorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamin, levamfetamin, levofacetoperán, mazindol, mefenorex, metamfetramon, metamfetamin, norpszeudoeffedrin, pentorex, fendimetrazin fenmetrazin, fentermin, fenilpropanolamin, pikilorex vagy szibutramin.
- 25 Különösen előnyösen alkalmazható étvágycsökkentő szerek például az amfetamin és származékai, mint az amfetamin, a benzfetamin, klórfentermin, klobenzorex, kloforex, klotermin, dexfenfluramin, dextroamfetamin, dietilpropion, N-etilamfetamin, fenfluramin, fen-
- 30



proporex, furfurilmetilamfetamin, levamfetamin, mefenorex, metamfepramon, metamfetamin, norpszeudoeffedrin, pentorex, fendimetrazin, fenmetrazin, fentermin, fenilpropanolamin, pikilorex és szilbutramin. Az étvágycsökkentő szerek egy különösen megfelelő osztályát képezik a halogénezett amfetamin-származékok, mint a klórfentermin, a kloforex, a klórtermin, a dexfenfluramin, a fenfluramin, a pikilorex és a szibutramin. A találmányunk szerinti vegyületekkel kombinált alkalmazásban különösen előnyösek a halogénezett amfetamin-származékok, mint a fenfluramin vagy a dexfenfluramin. Természetesen az elhízás kiegészítő kezelése vagy megelőzése esetén a találmányunk szerinti vegyületek szelektív szerotonin újrafelvétel inhibitorokkal (SSRI) kombinálva is használhatók. Megfelelő szelektív szerotonin újrafelvétel inhibitorok a következők: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin vagy szertralin. Természetesen ide értendők ezen vegyületek gyógyszerileg elfogadható sói is, ahol ezek alkalmazhatók.

Találmányukat az alábbi példákkal szemléltetjük.

### **1. példa**

#### Elijárás

Melatonint tartalmazó nyújtott felszabadulású készítménynek az alvás minőségére és mennyiségére gyakorolt hatását vizsgáljuk két párhuzamos csoporton alapuló véletlenszerű kettős vak vizsgálatban 40 primer álmatlanságban szenvedő idős (76 [SD 8] éves) betegnél. A személyeket 3 hétig minden este 2 mg melatonint tartalmazó nyújtott felszabadulású készítmény vagy placebo beadásával kezeljük. A kezelés utolsó két napján egész éjszakán át poliszomnográfós felvételt készítünk az alvás mennyiségi vonatkozásának meghatározására. Az alvást követően a laboratóriumban minden reggel az összes beteggel pszichomotoros vizsgálatsorozatot készítünk a napközbeli éberség becslése céljából. Ezen túlmenően a betegek naplójukba minden nap feljegyzik az előző éjszakai alvás minőségét.

#### Eredmények

Az alvás indukció [amelyet az alvás kezdetének latenciája (SL), az alvás kezdetét megelőző ébrenléti időtartam (DWAPSO) és az al-



vás kezdetét megelőző elalvással töltött idő százalékban kifejezve (DWAPSOP) alapján határozunk meg] a melatonin hatására jelentősen javul a placeboval összehasonlítva: az SL időtartam átlagosan 9 perccel rövidül ( $P = 0,011$ ), a DWAPSO és a DWAPSOP szintén jelentősen javul: rendre  $p = 0,011$  és  $p = 0,02$ . Az alvó állapot fennmaradásának változóit tekintve [felébredések száma, alvás kezdete utáni ébrenlét időtartama (DWASO), alvás hatékonysága, teljes alvással töltött időtartam], nincs különbség a melatonin és a placebo között. A csoportok között nem mutatkozik eltérés az alvás szerkezetében és a teljes éjszakára kiterjedő EEG spektrum analízis eredményében.

### Értékelés

Az eredmények a melatoninnak a hipnotikus hatóanyagok elalvásra gyakorolt hatásához hasonló előnyös hatását mutatják. A melatonin hipnotikus hatása egyezést mutat a szakirodalomban leírtakkal, ami azt jelzi, hogy a melatonin az alvást az embereknél a normális alvási szerkezet megváltoztatása nélkül segíti elő. Ezen észlelt hipnotikus hatással ellentétben a pszichomotoros hatás lényegesen nagyobb a melatonin esetében a placeboval kezelt csoporttal összehasonlítva: a Kritikus Flicker fúziós vizsgálat esetén jelentős kezelési hatást és a placeboval szemben melatonin esetében teljes reakcióidőt észlelünk a kezelés végén.

Ezekkel az eredményekkel először demonstráljuk a melatonin hipnotikus hatásának (alvás látencia rövidülése) napközbeni fokozott éberséggel való kapcsolatát primer álmatlanságban szenvedő betegeknél, ami arra utal, hogy az alvás regeneráló értéke ezeknél a betegeknél nő. A hipnotikus hatású szereknél az alvás látencia rövidülése és a jobb alvásminőség reggel elégtelen pszichomotoros képességekkel társul vagy legjobb esetben is nincs jelentős rosszabbodás. Mostanáig nem ismertettek olyan hipnotikus hatású anyagot, amelynél a napközbeni éberség fokozódik. Meglepő módon a betegek naplójukban nem jelezték, hogy az elalvás könnyebb lenne melatoninnal, mint placeboval. Tehát a betegek alvásminőségüket melatoninnal jobbnak ítélték, de placebo kezeléssel nem. Az elalvás regeneráló



értéke tehát az alvásminőség érzékelhető javulásával társulhat.

## **2. példa**

### Eljárás

Melatonint tartalmazó nyújtott felszabadulású készítménynek  
5 szubjektíven értékelt alvásminőségre és napközbeni éberségre gyakorolt hatását vizsgáljuk két párhuzamos csoporton alapuló véletlenszerű kettős vak vizsgálatban 170 primer álmatlanságban szenvedő  
idős (68,5 [SD 8.3] éves) betegnél. A személyeket 2 hétig placeboval  
kezeljük az alapvonal karakterisztika meghatározása céljából, ezután  
10 3 hétig melatoninnal (éjszakánként 2 mg nyújtott felszabadulású készítmény) vagy placeboval kezeljük őket. Az alapvonal és a kezelési időtartam utolsó 3 napján megkérjük a betegeket, hogy becsüljék meg  
előző éjszakai alvásminőségüket és tájékoztassanak róla, hogy hogy  
érezik magukat reggel. Az alvás minőségére vonatkozó kérdés a következő:  
15 "Hogy hasonlítaná össze az alvás minőségét a gyógyszer alkalmazása esetén és a gyógyszerezés nélküli (szokásos) alvás esetén?". A betegek észlelt alvásminőségük szintjét egy 100 mm-es két végén lezárt nem-szaggatott vízszintes vonalon jelölik be. A bal  
végpontot a "nyugtalanabb, mint általában" felirattal jelezzük és a  
20 jobboldali végpontot a "nyugtatóbb, mint általában" végponttal jelezzük. Az ébrenléti állapotra vonatkozó kérdés a következő volt "Hogy érzi most magát?". A betegek az ébrenléti állapot érzékelt szintjét egy 100 mm-es két végponttal lezárt nem-szaggatott vízszintes vonalon jelölik be. A bal végpontot a "fáradt" kifejezéssel jelöljük és a  
25 jobboldali végpontot az "éber" kifejezéssel jelöljük. Milliméterben megmérjük a beteg jelének a jobb végponttól vett távolságát (így az érték csökkenése jobb alvást vagy kevésbé fáradt állapotot jelöl). Kiszámítjuk a három éjszakára vonatkozó jelölés közepes távolságát.

### Eredmények

30 Azt találtuk, hogy mind az alvás minősége, mint a napközbeni éberség jelentősen javul a melatonin hatására a placeboval összehasonlítva, ahogy ez az 1. táblázatban látható, ahol a pihentető alvás javulása és a kisebb mértékű reggeli fáradtság közötti kapcsolat lát-



ható.

### 1. táblázat

Melatonin és placebo hatása a szubjektíven becsült alvásminőségre és a napközbeni éberségre primer álmatlanságban szenvedő

5 betegeknel

| Válasz                                | Melatonin esetében<br>mm-ben meghatározott közepes változás (SE) | Placebo esetében<br>mm-ben meghatározott közepes változás (SE) |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Alvásminőség érzékelt változása       | -24,3 (2,6)*                                                     | -17,6 (2,1)                                                    |
| Napközbeni éberség érzékelt változása | -16,8 (2,7)*                                                     | -6,6 (2,0)                                                     |

\* A placebotól való eltérés jelentős ( $p < 0,05$ ).

### Értékelés

10 Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a melatonin fokozza az alvás regeneráló értékét a vizsgált primer álmatlanságban szenvedő betegeknel.

### 3. példa

#### Eljárás

15 A melatonin szubjektíven értékelt alvásminőségre és napközbeni éberségre gyakorolt hatását vizsgáljuk két párhuzamos csoporton alapuló véletlenszerű kettős vak vizsgálatban 131 primer álmatlanságban szenvedő (20-80 éves) betegnél. Az egyedeket 1 hétig placeboval kezeljük az alapvonal karakterisztika meghatározása céljából, ezután 3 hétig melatoninnal (éjszakánként 2 mg nyújtott felszabadulású készítményben) vagy placeboval kezeljük. Az alapvonal és a kezelési időtartam utolsó 3 napján megkérjük a betegeket, hogy becsüljék meg előző éjszakai alvásminőségüket és tájékoztassanak róla, hogy hogy érzik magukat napközben, ahogy ezt a 2. példában leírtuk.



### Eredmények

Az 55 éves vagy ennél idősebb betegek esetében az alvásminőség és a napközbeni éberség javul, ahogy ezt az idősekre vonatkozó egyéb vizsgálatokban, például a 2. példában is észleltük. Meglepő módon azt találtuk, hogy az 55 évesnél fiatalabb betegeknek az alvás minősége és a napközbeni éberség jelentősen romlott a placebohoz képest. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

#### 2. táblázat

10 Melatonin és placebo hatása a szubjektíven becsült alvásminőségre és a napközbeni éberségre 55 éves vagy ennél idősebb korú primer álmatlanságban szenvedő betegeknek és 55 évesnél fiatalabb betegeknek [középérték mm-ben (SE)]

| Válasz                                                                   | Melatonin   | Placebo    |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Alvásminőség észlelt változása 55 éves és ennél idősebb betegeknek       | -13,1 (4)   | -7,4 (3)   |
| Napközbeni éberség észlelt változása 55 éves és ennél idősebb betegeknek | -16,3 (3,7) | -7,5 (3,3) |
| Alvásminőség észlelt változása 55 évesnél fiatalabb betegeknek           | -1,6 (2)    | -13,7 (5)  |
| Napközbeni éberség észlelt változása 55 évesnél fiatalabb betegeknek     | +2,9 (3)    | -4,0 (4)   |

### Eredmények

15 Az idősebbeknél gyakoribb az alvó állapotban maradás és a nem regeneráló alvás problémája, így az idősebb személyek 40 %-a alvási problémákról számol be, beleértve a zavart vagy "felszínes" alvást és a nemkívánt napközbeni álmoságot [Vitiello, Michael, 20 Geriatrics, 54(11), 47-52 (1999)]. A fiatalabb embereknél jellemzően elalvási problémák jelentkeznek [Roth, Thomas és Roehrs, Timothy, Sleep, 19(8), 48-49 (1996)], és fő problémájuk a nem regeneráló al-

5 való képtelenség következtében jelentkező alváshiány.

John

## Eljárás

10 mg) és placebo pszichomotoros képességekre és vezetési teljesítményre gyakorolt hatását vizsgáljuk 16 egészséges idősebb, 59,4 év (SE 3,2) közepes életkorú önkéntesnél. Véletlenszerű kettős vak keresztvizsgálatban az egyedeknek placebo tablettát adunk este az alapvonal meghatározása céljából, ezután véletlenszerű sorrendben esténként melatonin, zolpidem vagy placebo tablettát adunk be a kezelések között egy hetes nem kezelt időszak beiktatásával. A személyeknél a tabletták beadása után előre kiválasztott időtartamokban vizsgáljuk pszichomotoros feladatok sorozatát, a vezetési teljesítményt és a vezetési vizsgálat közben meghatározott ébrenléti EEG-t.

20 Eredmények

kal kapcsolatos méréseknél láthatók. A 10 mg zolpidem hatására a memória hatékonysága mindkét emlékezetnél (közvetlen és késleltett) csökken a placeboval és a 2 mg melatoninnal összehasonlítva. A melatonin esetében észlelési hatást, káros vagy egyéb hatást nem azonosítunk. A vezetési teljesítményben 10 mg zolpidem esetén jelentős különbséget észlelünk a paraméterek (abszolút sebesség, sebességhatártól való eltérés és az ideális útvonaltól való eltérés) standard deviációjában és az ütközések számában. Tehát az abszolút sebesség és a sebességhatártól és az ideális útvonal paramétereiktől



való eltérés standard deviációja 2 órával a 10 mg zolpidem dózis beadása után megnő. A standard deviációban bekövetkező ezen növekedés arra utal, hogy a vezetés szabálytalan, továbbá nem csak a sebesség, de az úttartás tekintetében is ingadozó. A 10 mg zolpidemmel kezelt csoportban az ideális úttartási paraméterben megfigyelt változások összhangban vannak a dózis beadása után 2 órával megszámlolt ütközések számával. Ilyen hatás nem látható a melatoninnal kezelt egyedek esetében (2 mg nyújtott felszabadulású készítményben).

#### 10 Értékelés

Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a betegek által közölt alvásminőség javulás (akárcsak zolpidem esetében) nem szükségképpen jelzi a regeneráló alvás javulását, mivel nem jár együtt a napközbeni éberség javulásával. Ez a példa általánosságban azt mutatja, hogy a melatonin nem javítja a nem álmatlan betegek éberségét.

#### **5. példa**

Nyújtott felszabadulású melatonin tartalmú készítmény előállítása

Az 1-4. példákban használt nyújtott felszabadulású orális dózisformát őrölt Eudragit (Rohm Pharma) akrilgyanta porral történő közvetlen összepréseléssel állítjuk elő. 2 mg Melatonint (Sygena, Svájc) száraz állapotban összekeverünk 40 mg kalcium-hidrogén-foszfáttal és 80 mg laktózzal, és egy 40 mg-os őrölt Eudragit (RSPO) táblába keverjük, majd a keveréket 7 mm átmérőjű hengeres lyukasztóban 2,5 tonna tömeggel összepréseljük.

Találmányunkat a fentiekben meghatározott kiviteli alakokkal kapcsolatban ismertettük, azonban természetesen találmányunkat nem kívánjuk ezekre a megoldásokra korlátozni, mivel a szakterületen járatos személy számára nyilvánvaló, hogy ezeken sokféle módosítás és változat hajtható végre, és ezek a módosítások és változatok, amelyeket itt részletesen nem ismertettünk, a találmányunk szerinti megoldás nyilvánvaló ekvivalensei.



### Szabadalmi igénypontok

1. Legalább egy vegyület, mégpedig melatonin, egyéb melatonerg anyag, melatonin agonista vagy melatonin antagonistá-  
5 0,0025 mg és 50 mg közötti tartományba tartozó hatásos mennyisé-  
gének alkalmazása primer álmatlanság kezelésére és regeneráló al-  
vásminőség javítására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására,  
amely gyógyszerkészítmény legalább egy gyógyászatilag elfogadható  
hígítószer, tartósítószer, antioxidáns, oldódást elősegítő szer,  
10 emulgeáló adalékanyagot vagy hordozóanyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészít-  
mény az alábbi tulajdonságok legalább egyikével jellemzett:

(i) orális, rektális, parenterális, transzbukkális, intrapulmonáris  
(például inhalálással történő) vagy transzdermális beadásra alkal-  
15 mas;

(ii) egységdózis formában van, ahol mindegyik egységdózis le-  
galább egy fent említett vegyületet tartalmaz 0,025 mg és 10 mg kö-  
zötti mennyiségben;

(iii) nyújtott felszabadulású készítmény;

20 (iv) depo formában van, amelyből a melatonin a testben előre  
meghatározott időtartam alatt lassan szabadul föl;

(v) legalább egy további terápiás szer, mégpedig szorongásgátló szer, antidepresszáns, hipnotikumot, nyugtatót, vérnyo-  
más csökkentőt, analgetikumot, dopaminerg agonistát, antipszicho-  
25 tikumot, gyenge nyugtatót, étvágy csökkentőt vagy gyulladásgátló  
szer is tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nyújtott felszaba-  
dulású készítmény akrilgyantát tartalmaz.

4. Gyógyszer primer álmatlanság kezelésére és regeneráló al-  
30 vásminőség javítására, amely legalább egy vegyületet, mégpedig  
melatonint, egyéb melatonerg anyagot, melatonin agonistát vagy  
melatonin antagonistát tartalmaz 0,0025 mg és 50 mg közötti tarto-  
mányba tartozó hatásos mennyiségben, továbbá legalább egy további



terápiás szer, mégpedig szorongásgátló szer, antidepresszáns, hipnotikum, nyugtató, vérnyomáscsökkentő, analgetikum, dopaminerg agonista, antipszichotikum, enyhe nyugtató, étvágycsökkentő vagy gyulladásgátló hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét, továbbá  
5 legalább egy gyógyászatilag elfogadható hígítószert, tartósítószert, antioxidánst, oldódást elősegítő anyagot, emulgeáló adalékanyagot vagy hordozót tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az alábbi tulajdonságok legalább egyikével jellemzett:

10 (i) orális, rektális, parenterális, transzbukkális, intrapulmonáris (például inhalálással történő) vagy transzdermális beadásra alkalmas;

(ii) egységdózis formában van, ahol mindegyik egységdózis legalább egy fent említett vegyületet tartalmaz 0,025 mg és 10 mg közötti mennyiségben;  
15

(iii) nyújtott felszabadulású készítmény;

(iv) depo formában van, amelyből a melatonin a testben előre meghatározott időtartam alatt lassan szabadul föl.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a nyújtott felszabadulású készítmény akrilgyantát tartalmaz.  
20

7. Eljárás primer álmatlanság kezelésére és regeneráló alvásminőség javítására, **azzal j e l l e m e z v e**, **hogy** egy ilyen betegségben szenvedő egyednek legalább egy vegyület, mégpedig melatonin, egyéb melatonerg anyag, melatonin agonista vagy melatonin antagonist 0,0025 mg és 50 mg közötti tartományba tartozó hatásos mennyiségét adjuk be.  
25

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e**, **hogy** a melatonint olyan gyógyszerkészítmény formájában adjuk be, amely legalább egy gyógyászatilag elfogadható hígítószert, tartósítószert, antioxidánst, oldódást elősegítő szert, emulgeáló adalékanyagot vagy hordozót tartalmaz.  
30

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e**, **hogy** az alábbi tulajdonságok legalább egyikével jellemzett gyógy-



szerkészítményt adjuk be:

(i) orális, rektális, parenterális, transzbukkális, intrapulmonáris (például inhalálással történő) vagy transzdermális beadásra alkalmas;

5 (ii) egységdózis formában van, ahol mindegyik egységdózis legalább egy fent említett vegyületet tartalmaz 0,025 mg és 10 mg közötti mennyiségben;

(iii) nyújtott felszabadulású készítmény;

10 (iv) depo formában van, amelyből a melatonin a testben előre meghatározott időtartam alatt lassan szabadul föl;

15 (v) legalább egy további terápiás szert, mégpedig szorongásgátló szert, antidepresszánt, hipnotikumot, nyugtatót, vérnyomáscsökkentőt, analgetikumot, dopaminerg agonistát, antipszichotikumot, gyenge nyugtatót, étvágycsökkentőt vagy gyulladásgátló szert is tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** akrilgyantát tartalmazó nyújtott felszabadulású készítményt adunk be.

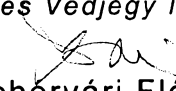
20

Tisztelettel:  
a meghatalmazott:

**DANUBIA**

25

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

  
Dr. Fehérvári Flóra

szabadalmi ügyvivő