



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 527 T2** 2007.04.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 374 952 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 527.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/ES02/00008**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 716 090.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/056964**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.04.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61P 25/32** (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
200100106 17.01.2001 ES

(73) Patentinhaber:
Hythiam, Inc., Los Angeles, Calif., US

(74) Vertreter:
Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
LEGARDA IBANEZ, Juan Jose, 28007 Madrid, ES

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON FLUMAZENIL BEI DER ENTWICKLUNG EINES ARZNEIMITTELS ZUR BEHANDLUNG VON ALKOHOLABHÄNGIGKEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche Flumazenil enthalten zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit, und insbesondere betrifft die Erfindung Verbesserungen bei der Verwendung von Flumazenil zur Behandlung dieser Abhängigkeit.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Alkoholabhängigkeit ist ein Syndrom, welches sich in Alkoholikern entwickelt, welche den Alkoholkonsum auf einmal vollständig einstellen. Unbedeutendere Symptome umfassen Zittern, Schwäche, Schweiß und Übelkeit. Die schwersten Fälle umfassen Krämpfe und Halluzinationen. Falls unbehandelt, kann Alkoholentzug Delirium tremens verursachen.

[0003] Die übliche Behandlung von Alkoholabhängigkeit umfasst die Verabreichung von Vitamin B- und C-Komplexen, Benzodiazepinen (um allgemeine körperliche Unruhe zu beruhigen und um einer Abhängigkeit vorzubeugen) und manchmal Disulfiram (um Alkoholgebrauch) vorzubeugen. Eine Übersicht zu verschiedenen pharmakologischen Behandlungen, welche zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit bestehen, kann in A Practice Guideline for the Work Group on Substance Use Disorders von der American Psychiatric Association und veröffentlicht in Am. J. Psychiatry 152:11, Nov. 1995 Anhang gefunden werden. Eine aktualisierte Übersicht zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit wurde von Mayo-Smith et al., JAMA 9. Juli 1997, Bd. 278, Nr. 2, zusammengestellt, welche zu dem Schluss kamen, dass die Benzodiazepine (Alprazolam, Diazepam, Halazepam, Lorazepam oder Oxazepam) Mittel darstellen, welche zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit geeignet sind, wohingegen b-Blocker (Propranolol) Neuroleptika (Chlorpromazin und Promazin), Clonidin und Carbamazepin in einer Coadjuvanttherapie verwendet werden können, ihre Verwendung im Rahmen einer Monotherapie jedoch nicht empfohlen wird. In keiner dieser Übersichten wird die Verwendung von Flumazenil, welche zur Behandlung des Alkoholentzugsyndroms gedacht ist erwähnt.

[0004] Flumazenil [Ethyl 8-fluor-5,6-dihydri-5-mentyl-6-oxo-4H-imidazo-1-[1,5-a][benzodiazepin-3-carboxylat] ist ein Benzodiazepin-Antagonist, welcher selektiv die Wirkungen blockiert, die auf das zentrale Nervensystem mittels des Benzodiazepin-Rezeptors ausgeübt werden. Dieses Wirkprinzip ist dadurch gekennzeichnet, dass es die zentrale sedative Wirkung der Sedierung neutralisiert, welche mit Benzodiazepinen in Patienten erzeugt wird, die sich kurzen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren auf stationärer oder ambulanter Grundlage unterziehen.

[0005] Einige klinische Untersuchungen haben die Rolle von Flumazenil bei der Umkehrung des Alkoholentzugsyndroms untersucht.

[0006] Gerra et al., 1991, Current Therapeutic Research, Bd. 50, 1, S. 62–66, beschreiben die Verabreichung an 11 ausgewählte Alkoholiker (welche keine Zirrhose, Stoffwechselstörungen, Krämpfe, Abhängigkeit von anderen Substanzen oder psychologische Erkrankungen aufwiesen) von 2 mg/Tag Flumazenil aufgeteilt in 4 Dosierungseinheiten (0,5 mg), intravenös (IV), in Salzlösung, alle 6 Stunden für 48 Stunden, wobei die Behandlung mit Flumazenil für 2 weitere Tage fortgesetzt wurde. Die Verwendung von 0,5 mg Flumazenil ist auf die Präsentation von pharmazeutischen Präparationen bezogen, welche das Wirkprinzip umfassen, zum Beispiel ANEXATE® ROCHE, aber nicht auf in Menschen durchgeführte Studien, welche den Besetzungsgrad der beteiligten Rezeptoren betreffen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Halbwertszeit von Flumazenil im menschlichen Körper etwa 45 Minuten beträgt, scheint die Verabreichung von 0,5 mg Flumazenil alle 6 Stunden (d.h. 0,08 mg/Stunde Flumazenil) nicht angemessen, um die zerebralen Benzodiazepin-Rezeptoren wirksam abzudecken (Savic et al., Lancet, 1991, 337, 133–137), wobei dies das bestätigt, was von Gerra et al., hier zitiert, angegeben wurde, welche auf Seite 64, vorletzter Absatz ausführen, dass sie weder hinsichtlich des Blutdrucks noch der Herzfrequenz von Patienten nach der Verabreichung von Flumazenil signifikante Veränderungen beobachten konnten, was überraschend ist, wenn eine wirksame Wechselwirkung von verabreichtem Flumazenil mit den zerebralen Benzodiazepin-Rezeptoren stattgefunden hätte. Der von Gerra et al. durchgeführte Test zeigt einige Merkmale, welche bei Weitem nicht die tatsächlichen Verhältnisse berücksichtigen; so wurde der Test beispielsweise mit einer geringen Auswahl (11 Individuen) von ausgewählten Patienten durchgeführt, welche für die Pathologie als nicht repräsentativ angesehen werden können, da es relativ üblich ist, dass diese Patienten Zirrhose, Stoffwechselstörungen aufweisen. Darüber hinaus zeigen Gerra et al. keine Daten, welche die Bewertung von Flumazenil betreffen, in Übereinstimmung mit dem Protokoll, welches von Gerra et al. entwickelt wurde, wenigstens 4 Tage, wobei dies einen sehr langen Zeitraum bedeutet,

welcher sowohl zu Unannehmlichkeiten für den Patienten als auch zu einer Steigerung hinsichtlich der Behandlungskosten und -dauer führt.

[0007] Nutt et al. [Alcohol & Alcoholism, 1993, Anhang 2, S. 337–341. Pergamon Press Ltd.; Neuropsychopharmacology, 1994, Bd. 10, 35, Teil 1, Anhang, S. 85f] beschreiben die Verabreichung von 2 mg Flumazenil durch IV für 1 Minute an 8 Alkoholiker in der akuten Entzugsphase. Diese Dosierung wurde auf Grundlage von Untersuchungen ausgewählt, welche zeigten, dass bei dieser Dosierungseinheit etwa 75 % der zerebralen Benzodiazepin-Rezeptoren besetzt sind (Savic et al., Lancet, 1991, 337, 133–137). Die Ergebnisse, welche nach der Verabreichung von Flumazenil erhalten wurden, waren nicht völlig zufriedenstellend, da es in einigen Fällen zu einer unmittelbaren Verschlechterung der Entzugssymptome kam, insbesondere zu Schweißausbrüchen und Unruhe. In einigen Fällen verschwanden die Entzugssymptome, traten aber wenige Stunden später wieder auf. Da Flumazenil sehr schnell verstoffwechselt und eliminiert wird, weist die IV-Verabreichung einer relativ hohen Menge Flumazenil in einer einzelnen Dosierungseinheit von 2 mg über 1 Minute mehrere Nachteile auf, da sie einerseits Nebenwirkungen auslöst und andererseits ein Teil des verabreichten Flumazenils zu keiner pharmakologischen Antwort oder einer schwachen Antwort führt, wobei dies einen unannehmbaren Aufwand führt.

[0008] Die von Gerra et al. und Nutt und al., zitiert, mit Flumazenil zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit durchgeführten Untersuchungen stellen aufgrund der Verwendung einer sehr kleinen Auswahl (nur 19 untersuchte Patienten von etwa 600 000 Patienten, welche jährlich in den Vereinigten Staaten während der Jahre 1991–1994 behandelt wurden, Jahre, während derer die Arbeit von Gerra et al. und Nutt et al. stattfand), welche für diese Patienten nicht repräsentativ ist (die im Versuch von Gerra et al. behandelten 11 Patienten waren ausgewählte Alkoholiker, welche keine Zirrhose, Stoffwechselstörungen, Krämpfe, Abhängigkeiten von anderen Substanzen oder psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen) keine repräsentativen Ergebnisse bereit. Darüber hinaus sind die erhaltenen Ergebnisse nicht schlüssig, da in einigen Fällen weder hinsichtlich des Blutdrucks oder der Herzfrequenz von Patienten nach der Verabreichung von Flumazenil signifikante Veränderungen beobachtet wurden (Gerra et al., hier zitiert), wohingegen in anderen Fällen eine unmittelbare Verschlechterung der Entzugssymptome beobachtet wurde, insbesondere Schweißausbrüche und Unruhe (Nutt et al., hier zitiert). Diese sehr entmutigend wirkenden Ergebnisse scheinen die Aufgabe von Flumazenil als therapeutisches Mittel oder die Behandlung von Alkoholabhängigkeit zu befürworten, wobei es sich um eine Situation handelt, welche sowohl ein Fehlen von Veröffentlichungen neuer Untersuchungen erklären könnte, welche mit der Behandlung von Alkoholabhängigkeit mit Flumazenil während der letzten 6 Jahre in Zusammenhang stehen, als auch das Fehlen einer Aufnahme dieser Behandlung in die vorausgehend erwähnten Übersichtsartikel, welche die Behandlung von Alkoholabhängigkeit betreffen [A Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids und Mayo-Smith et al.].

[0009] Deshalb wäre es wünschenswert, ohne Ungewissheit bestimmen zu können, ob Flumazenil ein geeignetes Mittel zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit ist, und falls dem so ist, ein Protokoll zur Verabreichung von Flumazenil zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, welches einen in die Lage versetzen würde, die Symptome von Alkoholentzug wirksam auszuräumen (eradicate). Es wäre auch wünschenswert, die Menge an Flumazenil, welche pro Dosierungseinheit während eines kurzen Zeitraums zu verabreichen ist, zu verringern, um einerseits das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu verringern und andererseits einen unnötigen oder zwecklosen Verbrauch von Flumazenil zu verringern oder zu vermeiden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die Erfindung beschäftigt sich mit dem Problem der Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit auf Grundlage einer sicheren und wirksamen Verabreichung von Flumazenil und welches nur einer kurzen Zeitspanne bedarf, um die Symptome von Alkoholabhängigkeit wirksam auszuräumen.

[0011] Die durch diese Erfindung bereitgestellte Lösung basiert auf der Verwendung pharmazeutischer Zusammensetzungen, welche eine therapeutisch wirksame Menge Flumazenil zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit und zur Ausräumung der Symptome des Syndroms in einer kurzen Zeitspanne enthält, wobei die pharmazeutischen Zusammensetzungen kleine Mengen Flumazenil enthalten und zur sequenziellen Verabreichung gedacht sind.

[0012] Deshalb stellt diese Erfindung ein Verfahren zur effektiven Verabreichung von Flumazenil bereit, welches eine kleinere Menge an Arzneimittel pro zu verabreichender Dosierungseinheit enthält, durch sequenzielle Verabreichung kleiner Mengen an Flumazenil, zur Ausräumung der Symptome von Alkoholentzug in einer

kurzen Zeitspanne, während gleichzeitig die durch die Verabreichung großer Mengen des Arzneimittels in einer einzigen Anwendung innerhalb eines kurzen Zeitraums verursachten Nebenwirkungen verringert werden.

[0013] Eine zusätzliche Aufgabe dieser Erfindung besteht in der Verwendung von Flumazenil zur Herstellung eines Arzneimittels zur sequenziellen Verabreichung in kurzen Zeitabständen, von kleinen Mengen an Flumazenil bis eine therapeutisch wirksame Menge zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit verabreicht worden ist.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Flumazenil zur Herstellung eines Arzneimittels zur sequenziellen Verabreichung in kurzen Zeitabständen von kleinen Mengen an Flumazenil, bis eine therapeutisch wirksame Menge zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit verabreicht worden ist.

[0015] Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von Flumazenil zur Herstellung eines Arzneimittels zur sequenziellen Verabreichung in Abständen von 3 Minuten, von 0,2 mg Flumazenil, bis eine therapeutisch wirksame Menge von 2 mg/Tag Flumazenil verabreicht worden ist, zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.

[0016] In der in dieser Beschreibung verwendeten Bezeichnung umfasst der Begriff Arzneimittel die Gruppe an pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche Flumazenil enthalten, zusammen mit den pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln, welche für die Verabreichungsform der pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet sind.

[0017] Obwohl die Versuche, welche im Stand der Technik im Zusammenhang mit der Behandlung von Alkoholabhängigkeit mit Flumazenil beschrieben wurden, die Verabreichung einer IV-Perfusion an den Patienten von 2 mg/Tag Flumazenil eingeteilt in 4 Dosierungseinheiten (0,5 mg/Dosis) alle 6 Stunden für 48 Stunden oder 2 mg durch IV für 1 Minute umfassen, wurde überraschenderweise herausgefunden, dass Flumazenil an Patienten sicher verabreicht werden kann, in kleinen Mengen, sequenziell angewendet und getrennt durch relativ kurze Zeitabstände, bis eine therapeutisch wirksame Menge Flumazenil zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit erreicht worden ist.

[0018] Diese überraschende Entdeckung bedeutet, dass es möglich ist, Flumazenil in kleineren Dosierungseinheiten zu verabreichen als für notwendig erachtet wurde, um die gewünschte therapeutische Reaktion zu erhalten, wobei dies einerseits das Risiko von Sekundärwirkungen im Patienten erniedrigt (als ein Ergebnis der Verringerung der Menge an Arzneimittel, welche pro angewendeter Dosierungseinheit verabreicht wird), und andererseits eine bessere Verwendung von Flumazenil bereitstellt zur Behandlung der Symptome von Alkoholentzug und zur Verringerung eines unnötigen und zwecklosen Verbrauchs des Arzneimittels (wobei dies das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten verbessert und die Kosten verringert) zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit in einem sehr kurzen Zeitraum.

[0019] Beispiel 1 zeigt, dass die Verabreichung von 2 mg/Tag Flumazenil an Patienten aufgeteilt in Dosierungseinheiten von 0,2 mg alle 3 Minuten die Symptome von Alkoholentzug in einem hohen Prozentsatz der behandelten Patienten ausräumt.

[0020] Konsequenterweise betrifft die Erfindung in einer Ausführung die Verwendung von Flumazenil zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung, sequenziell, von 0,2 mg Flumazenil alle 3 Minuten bis zu einer Menge von 2 mg/Tag zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.

[0021] Flumazenil kann über einen beliebigen geeigneten Verabreichungsweg verabreicht werden, beispielsweise oral oder parenteral, für welchen es mit den geeigneten Hilfsmitteln für zu verwendende Verabreichungsform formuliert wird. In einer Ausführungsform wird Flumazenil durch IV verabreicht.

[0022] Die Erfindung macht auch ein Verfahren zu Behandlung von Alkoholabhängigkeit möglich, welches die Verabreichung an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, einer therapeutisch wirksamen Menge von Flumazenil umfasst, üblicherweise zwischen 1,5 und 2,5 mg/Tag Flumazenil aufgeteilt in Flumazenilmengen zwischen 0,2 und 0,3 mg und zur sequenziellen Verabreichung gedacht, in Zeitabständen zwischen 1 und 15 Minuten, bis die therapeutisch wirksame Menge an Flumazenil zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit erreicht worden ist.

[0023] Flumazenil kann durch einen beliebigen Verabreichungsweg verabreicht werden, beispielsweise oral

oder parenteral, für welchen es mit den geeigneten Hilfsmitteln für die zu verwendende Verabreichungsform formuliert wird. In einer Ausführungsform wird Flumazenil durch IV verabreicht.

[0024] Das Verfahren zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit, welches durch diese Erfindung bereitgestellt wird, ist auf jeden Patienten anwendbar, welcher, wenn die Behandlung beginnen soll, keine akute oder nicht kompensierte Erkrankung aufweist oder keine Medikamente einnimmt, welche Flumazenil entgegenwirken. Im Allgemeinen beginnt das Verfahren zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit, welches durch diese Erfindung bereitgestellt wird, mit einer vollständigen medizinischen und physiologischen Untersuchung. Vor und nach der Verabreichung von Flumazenil werden die Symptome von Alkoholentzug, Herzfrequenz und Blutdruck bewertet. Wenn der Patient einen Schwächeanfall zeigt, ist es möglich, vor der Verabreichung von Flumazenil ein geeignetes therapeutisches Mittel zu verabreichen, wie beispielsweise Clomethiazol. Auf ähnliche Art und Weise wird die erste Verabreichung von Flumazenil unter Sedierung durchgeführt, beispielsweise mit Propofol, unter Intensivbetreuungsbedingungen, wenn der Patient eine ernste Diagnose von Benzodiazepin-Abhängigkeit zeigt. Die Verabreichung von Flumazenil kann oral oder intravenös ausgeführt werden, beispielsweise durch Boluse, welche die geeignete Menge enthalten, und unter Beobachtung der Patientenreaktion. Sobald die Behandlung des ungeduldigen Verlangens abgeschlossen worden ist, muss der Patient als Teil des therapeutischen Programms, die pharmakologische Behandlung fortführen und Sitzungen mit seinem Therapeuten fortführen, um seinen Fortschritt zu bewerten. Die Behandlung wird unterstützt durch eine semi-strukturierte Nachbetreuung zum kognitiven Verhalten des Patienten.

[0025] Das folgende Beispiel veranschaulicht die Erfindung und darf hinsichtlich deren Schutzbereichs nicht als beschränkend aufgefasst werden.

BEISPIEL 1

Behandlung von Patienten mit Flumazenil sequenziell und mit niedriger Dosierungseinheit

1.1 Experimentelles Protokoll

[0026] 64 alkoholabhängige (51 männliche und 13 weibliche) Freiwillige begannen ein Behandlungsprogramm, um den Konsum von Alkohol nicht mehr fortzuführen. Diese Patienten stellten die geeignete Information dar und es wurde die entsprechend informierte Einverständniserklärung von ihnen erhalten. Die Patienten wurden gewarnt, am Morgen, an welchem die Behandlung durchgeführt werden sollte, keinen Alkohol zu trinken, um eine bessere Bewertung der Entzugssymptome zu ermöglichen.

[0027] Tabelle 1 fasst die Charakteristika der Patienten zusammen, welche im Zusammenhang mit Alkoholkonsum behandelt wurden.

Charakteristika der Patienten in Verbindung mit Alkoholkonsum

Tabelle 1

	Mittelwert	SA	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	42,7	10,2	20	75
Alter bei Beginn des täglichen Alkoholkonsums (Jahre)	24,6	10,2	6	71
Tägliche Einheiten an Alkoholaufnahme	24,9	15,4	4	73
γ -Glutamyltranspeptidase (GGT)	159,1	227,2	12	1,230
Korpuskelvolumen (RBC)	97,8	6,4	72	111
Zahl vorausgehender Entgiftungen	1,6	1,2	0	5

[SA: Standardabweichung]

ANMERKUNG:

85 % konsumierten täglich Alkohol und 39,1 % konsumierten täglich Benzodiazepine.

[0028] Vor Beginn der Behandlung wurden die Patienten einer vollständigen medizinischen und psychologischen Untersuchung unterzogen. Die Überwachung der Patienten über den Morgen hinweg umfasste ein vollständiges Blutbild, ein biochemisches Profil [Creatinin, Glucose, Harnstoff, Cholesterin (HDL und LDL), Triglyceride, alkalische Phosphatase, LDH (Lactatdehydrogenase) und Gesamtproteine], Lebertfunktionstests [GOT, GPT, GGT, Bilirubin], Elektrokardiogramm und, falls nötig, Schwangerschaftstests und Röntgenuntersuchung. Die angewandten Ausschlusskriterien umfassten sowohl akute oder nicht kompensierte Erkrankungen als auch die Einnahme eines beliebigen Arzneimittels, welches mit Flumazenil kontraindiziert ist. Nach dem Voraufnahme-Interview wurde kein Patient ausgeschlossen und die Tests wurden durchgeführt. Die Aufnahme eines Patienten wurde verschoben, bis seine Herzpathologie überprüft worden war.

[0029] Vor und nach der Verabreichung von Flumazenil wurde sowohl die Entzugssymptomalogie unter Verwendung der CIWA-A-Bewertung (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172–196 (1998)) als auch die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen.

[0030] Tabelle 2 zeigt die anschließende Behandlung während des Krankenhausaufenthalts.

Eingehaltenes Protokoll während des Krankenhausaufenthalts

Tabelle 2

Zeit	Tag der Aufnahme	Tag 2	Tag der Entlassung
9:00 vormittags		Clomethiazol 192 mg Vitamin B-Komplex Piracetam 3 g (oral) Getränk mit Vitaminen, Mineralien, Proteinen und Aminosäuren	Clomethiazol 192 mg Vitamin B-Komplex Piracetam 3 g (oral) Getränk mit Vitaminen, Mineralien, Proteinen und Aminosäuren
11:00 vormittags		Flumazenil 2 mg	
1:00 mittags	Clomethiazol 192 mg Vitamin B Complex Piracetam 3 g (oral)		
4:30 nachmittags	Flumazenil 2 mg		
7:30 abends	Vitamin B-Komplex	Vitamin B-Komplex Disulfiram 250 mg	
9:30 abends	Clomethiazol 384 mg	Clomethiazol 384 mg	

[0031] Flumazenil wurde verabreicht in einer Dosierungseinheit von 0,2 mg alle 3 Minuten (bis zu insgesamt 2 mg/Tag) aufgrund der Tatsache, dass die Wirkungen von Flumazenil nach 1 bis 2 Minuten nach dessen Verabreichung detektiert werden können. Diese Menge pro Dosierungseinheit wurde festgelegt, um die schädlichen Nebenwirkungen, welche mit Entzug oder Wechselwirkungen mit anderen Pharmazeutika oder Psychopathologien im Zusammenhang stehen, zu minimieren. Durch Verabreichung von 2 mg Flumazenil pro Tag waren mehr als 55 % der GABA-Rezeptoren besetzt.

[0032] Patienten, welche eine merkliche Unruhe zeigten, wurde eine zusätzliche Dosierungseinheit von 192

mg Clomethiazol 30 Minuten vor der Verabreichung von Flumazenil verabreicht. Bei solchen Patienten, die eine schwere Diagnose von Benzodiazepin-Abhängigkeit zeigten, wurde die anfängliche Verabreichung von Flumazenil unter Sedierung mit Propofol unter Intensivpflegebedingungen durchgeführt.

[0033] Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde die im Folgenden beschriebene medikamentöse Behandlung verschrieben:

Vitamin B-Komplex: 1 Monat 1-1-0 (Frühstück-Mittagessen-Abendessen);

Piracetam 3 g: 1 Woche 1-0-0; Piracetam 800 mg: 1 Monat 1-1-0;

Fluoxetin 20 mg: 2 Monate 1-0-0;

Clomethiazol 192 mg: 1 Woche 1-0-1 und Verringerung auf 0-0-0 während der zweiten Woche; und

Disulfiram 250 mg 1-0-0.

[0034] Nach dem Behandlungsprogramm wurden die Patienten instruiert, dass ambulante Behandlungszentrum für 9 Monate mit abnehmender Häufigkeit zu besuchen [einmal pro Woche für die ersten drei Monate, einmal alle zwei Woche während der zweiten drei Monate und einmal pro Monat während der dritten drei Monate].

[0035] Eine semi-strukturierte Nachbetreuung zum kognitiven Verhalten war ebenfalls eingeschlossen. Die individuelle und Familienpsychotherapie konzentrierte sich auf 4 Hauptmaßnahmen (kognitive Restrukturierung, Arbeitstherapie, Vorbeugung eines Rückfalls und Stressverringerung), welche auf Rehabilitation des sozialen Lebens, des Familienlebens, des Arbeitslebens, des Privatlebens und des Freizeitlebens des Patienten zielten.

1.2 Ergebnisse

[0036] Von den 64 behandelten Patienten wurde in 3 Fällen die erste Verabreichung von Flumazenil unterbrochen und auf den nachfolgenden Tag verschoben: Einer von ihnen, welcher offensichtlich mit Alkohol berauscht war, zeigte eine beunruhigende Verstärkung von Verwirrung, ein anderer zeigte einen signifikanten Anstieg distaler Krämpfe und der andere, welcher auch von Benzodiazepinen abhängig war, zeigte eine signifikante Verstärkung von Unruhe. Eine andere Gruppe von 3 Patienten erhielt die erste Flumazenildosierungseinheit unter Sedierung mit Propofol auf der Intensivstation.

[0037] Etwa 10 Prozent der Patienten litten während oder unmittelbar im Anschluss an die Verabreichung von Flumazenil unter Kopfschmerzen, welche nach wenigen Minuten oder nach Verabreichung von Metamizolmagnesium verschwanden.

Ergebnisse nach der ersten Verabreichung von Flumazenil

[0038] Die CIWA-A-Bewertung von 55 Patienten zeigte, dass:

47,3 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -7,713; p <, 000);

40,0 % keine Veränderung erfuhren, und

12,7 % eine signifikante Erhöhung aufwiesen (t: 2,511; p <, 046) [in den drei Fällen, welche den höchsten Anstieg aufwiesen, wurde die Behandlung unterbrochen].

[0039] Die Herzfrequenzwerte von 55 Patienten zeigten, dass:

50,9 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -8,820; p <, 000);

40,0 % keine Veränderung erfuhren, und

9,1 % einen signifikanten Anstieg aufwiesen (t: 4,750; p <, 009).

[0040] Die systolischen Blutdruckwerte von 53 Patienten zeigten, dass:

47,2 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -9,908; p <, 000);

37,7 % keine Veränderung erfuhren, und

15,1 % einen signifikanten Anstieg aufwiesen (t: 4,314; p <, 004).

[0041] Die diastolischen Blutdruckwerte von 53 Patienten zeigten, dass:

34 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -9,220; p <, 000);

47,2 % keine Veränderung erfuhren, und

18,9 % einen signifikanten Anstieg aufwiesen (t: 5,511; p <, 000).

Ergebnisse nach der zweiten Verabreichung von Flumazenil

[0042] Die CIWA-A-Bewertung von 58 Patienten zeigte, dass:
36,2 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -5,363; p <, 000);
5,25 % keine Veränderung erfuhren, und
8,6 % eine signifikante Erhöhung aufwiesen (t: 4,000; p <, 016).

[0043] Die Herzfrequenzwerte von 55 Patienten zeigten, dass:
41,8 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -8,523; p <, 000);
58,2 % keine Veränderung erfuhren.

[0044] Die systolischen Blutdruckwerte von 56 Patienten zeigten, dass:
28,6 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -7,596; p <, 000);
55,4 % keine Veränderung erfuhren, und
16,1 % einen signifikanten Anstieg aufwiesen (t: 4,612; p <, 002).

[0045] Die diastolischen Blutdruckwerte von 56 Patienten zeigten, dass:
28,6 % eine signifikante Verringerung aufwiesen (t: -6,325; p <, 000);
51,8 % keine Veränderung erfuhren (n = 29), und
19,6 % einen signifikanten Anstieg aufwiesen (t: 6,640; p <, 000).

[0046] Tabelle 3 fasst die Ergebnisse, welche vor und nach den Behandlungen (nach Ablauf von 18 Stunden) erhalten wurden statistisch zusammen.

fasst statistisch die Ergebnisse zusammen, welche vor und nach den Behandlungen (nach Ablauf von 18 Stunden) erhalten wurden.

Tabelle 3

X		N	EM	Sig.	SA	T
CIWA-A		4.13			54	
		4.28		0.58		
vor Behandlung						
				6.190		
				0.002		
CIWA-A		0.76			54	
		1.52		0.21		
nach Behandlung						
systolischer Blutdruck	135.20	51				
	18.22	2.55				
vor Behandlung						
				5.256		
				0.000		
systolischer Blutdruck	126.67	51				
		13.99	1.96			
nach Behandlung						
diastolischer Blutdruck	86.27	51	10.76			
	1.51					

vor Behandlung

3.273

0.002

diastolischer Blutdruck	82.75	51	9.13
	1.28		

nach Behandlung

Herzfrequenz	81.42	53	13.83
	1.90		

vor Behandlung

4.273

0.000

Herzfrequenz	75.02	53	9.93
	1.36		

nach Behandlung

[X: Mittelwert, N: Zahl der Proben, SA: Standardabweichung, EM: mittlerer Fehler, T: Studentfaktor, Sig.: Signifikanz]

[0047] Tabelle 4 fasst die Nachfolgeuntersuchungsdaten zusammen.

Zusammenfassung der Nachfolgeuntersuchung

Tabelle 4

Monat 1 Monat 3 Monat 6 Monat 9

	(%/N)	67.2/43	34.4/22	18.8/12	12.5/8
Therapie und Disulfiram	95.3%	86.4%	75.0%	75.0%	
Therapie ohne Disulfiram			4.5%		
			12.5%		
Ausfälle	4.7%	9.1%	25.0%	12.5%	

[0048] Die psychologischen Funktionen wie beispielsweise Appetit und Schlaf wurden während des Krankenhausaufenthalts sehr schnell wiederhergestellt.

[0049] Am zweiten Tag des Krankenhausaufenthalts wurde es den Patienten gestattet, während des Nachmittags einige Stunden außerhalb der Klinik zu verbringen. Einige Patienten aßen außerhalb der Klinik zu Abend.

[0050] Das wahrscheinlich auffälligste Ergebnis ist der spontane mündliche Bericht der Mehrzahl der Patienten hinsichtlich des Fehlens von Unruhe und des Verlangens, Alkohol zu trinken.

Patentansprüche

1. Verwendung von Flumazenil zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Flumazenildosierung zwischen etwa 0,1 und 0,3 mg zur sequentiellen Verabreichung in Zeitabständen zwischen 1 und 15 Minuten bis zur Verabreichung einer zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit wirksamen Menge umfasst.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Flumazenildosierung zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit zwischen 1,5 und 2,5 mg/Tag Flumazenil beträgt.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung einzelne Dosierungseinheiten von 0,2 mg Flumazenil enthält.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die sequentielle Verabreichung der einzelnen Dosierungseinheiten in Abständen von 3 Minuten durchgeführt wird.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Dosierung zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit 2 mg/Tag beträgt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen oder parenteralen Verabreichung geeignet ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur intravenösen Verabreichung geeignet ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen