

(19)



(10)

LT 4339 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4339**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/40**

(21) Paraiškos numeris: **97-135**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 08 01**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 12 29**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 05 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IB96/00082**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 01 29**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 08 01**

(31, 32, 33) Prioritetas: **381535, 1995 02 01, US**
95303853.6, 1995 06 06, EP

(72) Išradėjas:

Nava Zisapel, IL

(73) Patento savininkas:

Neurim Pharmaceuticals (1991) LTD,
8 Hanechoshet Street, 69710 Tel Aviv, IL

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Melatonino panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų gydyti ligonius,
kenčiančius nuo palinkimo į vaistus

(57) Referatas:

Šis išradimas pateikia melatonino panaudojimą gamyboje vaistų, kurie skirti gydyti polimedikamentinį įprotį arba pacientus, kurie turi priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo į benzodiazepino vaistus simptomus, arba gydyti pacientus, kuriems kliniškai diagnozuota, kaip esantiems būsenoje, tinkamoje sušvelninti vartojant benzodiazepino vaistą, kai tuo pačiu metu profilaktiškai apsaugomi atsirandantys priklausomybės, tolerancijos ir palinkimo į benzodiazepino vaistus simptomai. Toliau, išradimas apima vaisto formą, tinkamą aukščiau nurodytų simptomų gydymo tikslams, kai ji sudaryta iš mažiausiai bent vieno skiediklio, nešiklio arba pagalbinės medžiagos ir kaip aktyvūs ingredientai įeina benzodiazepino vaistas ir melatoninas.

5

Šis išradimas pateikia melantonino panaudojimą gamyboje vaistų, skirtų gydyti arba profilaktiškai apsaugoti nuo priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo simptomų benzodiazepiną turintiems vaistams, gydyti nuo polimedikamentinio įpročio ir vaisto formą, skirtą šiam gydymui.

- 10 Priklausomybė nuo benzodiazepinų dažnai išsivysto tiems, kurie jį naudoja iššaukti miegą ir dėl polimedikamentinio įpročio tiems, kurie nutraukia narkotikų vartojimą ir vartoja benzodiazepinus, kad sumažintų baimę ir traukulius. Be to, pastovus benzodiazepino vartojimas (benzodiazepinai paprastai turi ilgą pusperiodžio reikšmę) gali sukelti toleranciją, išreikštą
- 15 nebeveiklios dozės didinimu bei nežinomu mechanizmu. Toliau, reakcijos arba "abstinencijos" fenomenas, kurį dažnai lydi šių vaistų nutraukimas, kaip stebima tiek pas gyvūnus, tiek ir pas žmones, veda į blogą įprotį (Greenblat, D. J., Shader, R. I., Drug Metab. Rev., 1978, 8:13-28). 1990 metų JAV Nacionalinėje Šeimos apžvalgoje "Psichoterapinio Gydymo Panaudojimas"
- 20 pateikiama, kad apie 8 % migdomųjų vaistų vartotojų pažengė į priekį pagal jiems prirašytą dozę, kuri išaugo 25 % , palyginus su 1979 metų apžvalgos duomenimis. Turint omenyje, kad apžvalgoje randama, kad 2,6 % JAV gyventojų naudoja benzodiazepiną kaip migdomuosius vaistus (palyginimui, 2,4 % 1979 metais), tai skaičius asmenų JAV, kurie tik išsiugdė toleranciją ir
- 25 priklausomybę, gali būti skaičiuojami iki 560 000. Šie skaičiai neapima vaistų, naudojamų už medicininių arba socialinių normų ir padidinto piknaudžiavimo vaistais. Nėra greito nutraukimo būdų, lydimų alternatyvaus gydymo, apie kuriuos galima būtų pranešti ligoniams, kuriems išsivystė priklausomybė nuo benzodiazepino migdomųjų vaistų ir ši problema yra didelė kliūtis polinkio į
- 30 narkotinių vaistų rehabilitaciją ir pasveikimą.

Gera žinoma, kad melatoninas yra hormoninis indolo darinys, naktį gaminamas kankorėžinės liaukos, vaidina pagrindinį vaidmenį cirkadiniame miego-būdravimo ciklo mediavime ir miego reguliavime. Taip pat yra keletas įrodymų, kad melatoninas gali padidinti benzodiazepino efektyvumą, žiūr., pavyzdžiui, Cardinali, D.P. et al, Adv. Biochem. Psychopharm., 1986, 42: 155-164; Acuna Castroviejo, D., et al, J. Pineal Res., 1986, 3: 101-102; ir Niles, L. P., et al, J. Neural Transm., 70: 117-124. Taip pat melatoninas gali sustiprinti diazepamo baimės efektą pelėms (Guardiola-Lemaitre, B., et al, Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 41, 405-408). Iš kitos pusės, aiškinama, kad benzodiazepinai gali kelioms rūšims, įskaitant žmogų, potencijuoti gama-aminosviesto rūgšties (GABA)-sukelto melatonino slopinimo sintezę ir sekreciją (McIntyre, I. M., et al, Biol. Psychiat., 1988, 24: 105-108) ir kad šis naktinis melatonino plazmos padidėjimas žmonėse gali būti benzodiazepinų sumažintas, kas veda į melatonino dienos ritmo iškreipimą (Kabuto, M., et al, Endocr. Japon., 1986, 33, 405-414). Toliau, pastebėta, kad pastovus gydymas oksazepamu modifikuoja paros kitimus melatonino receptorių tankyje nakties metu žiurkių smegenyse ir kad šis efektas nepastebėtas ektomizuotoje kankorėžinėje liaukoje pas gyvulius (Anis, Y., et al, J. Neural Transm., 1992, 89 : 155-166).

Šiame išradime pateiktas nustebimą keliantis atradimas, kad melatonino įvedimas konkuruojant su benzodiazepino vaistais, gali potencialiai (1) atpratinti pacientus nuo priklausomybės, palinkimo arba tolerancijos šiems vaistams, ir (2) tų pacientų atveju, kuriems diagnozuota, kad jiems reikalingas benzodiazepino vaistas (kuriems dar neiškilo nepageidaujami simptomai), apsaugoti nuo šių simptomų atsiradimo.

CITUOJAMAS TECHNIKOS LYGIS

Europos paraiškoje EP-A-513702 aprašytas melatonino ir tam tikrų jo darinių panaudojimas miego sutrikimų gydymui ir premedikacijai, pasirinktinai naudojant benzodiazepiną. Šis dokumentas teigia, kad benzodiazepinas gali

būti įvedamas santykinai mažomis dozėmis ir taip išvengiama efektų (miego ritmo pakeitimo, reakcijos efekto ir tolerancijos išsivystymo), kurie, kaip čia sakoma, turi būti surišti su benzodiazepino didelės dozės įvedimu arba vartojimo laiko periodų prailginimu. Šiame dokumente nekalbama, nei apie tai, kad melatonino arba jo darinių dozės, mažesnės negu 10 mg galėtų būti naudojamos minėtiems tikslams, nei kad melatoninas galėtų būti naudingas, kai pacientas jau tampa priklausomu, tolerantišku arba palinkusiu į diazepino vaistus.

Europos paraiškoje EP-A-518468 aprašyta kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto forma, kuri, trumpai pareiškus, atpalaiduoja melatoniną pagal profilį, kuris imituoja žmogaus plazmos profilį, turintį normalų endogeninį melatonino profilį. Vaistų formos, kurios pasirinktinai turi melatonino receptoriaus profilio modifikatorių, tokių kaip oksazepamas, yra naudingi gydyti būsenas, surištas su melatonino trūkumu arba iškreipimu, tokiu kaip staigus kūdikio mirties sindromas arba migrena. Šiame dokumente nekalbama apie melatonino panaudojimą profilaktikos arba gydymo tikslais nuo palinkimo į benzodiazepinus.

DIALOG'O failo šaltinyje PHIND.AN 00302794, 13-03-92, pranešama, kad indol-3-piruvo rūgštis (IPA) prailgina miego laiką nemigos kankinamiems žmonėms, t. y. nutraukus benzodiazepiną ir kad IPA efektas miegui pagrindinai perduodamas dėl padidėjusio melatonino, atsiradusio kankorėžinėje liaukoje. Šiame dokumente nekalbama apie melatonino panaudojimą profilaktikos arba gydymo tikslais nuo palinkimo į benzodiazepinus.

25

IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas pateikia melatonino panaudojimą gamyboje vaistų, kurie skirti gydyti palinkimą į benzodiazepinus, esant polimedikamentiniam palinkimui arba apsaugoti tuos, kurie tampa priklausomi, tolerantiški arba turi palinkimą į benzodiazepinų vaistus arba gydyti pacientus, kuriems kliniškai diagnozuota kaip turintiems sąlygas, tinkamas sušvelninmui, įvedus

30

benzodiazepino vaisto, kai tuo pačiu metu profilaktiškai apsaugojama paciento priklausomybė, tolerncija arba palinkimas į šiuos benzodiazepino vaistus, kai šis minėtas vaistas turi mažiausiai 10 mg melatonino, efektyvus bet kuriam minėtam gydymui, o minėtas kiekis pritaikytas kasdieniniam vartojimui po 0,01-100 mg ribose, ir vartojant jį, kai minėtas medikamentas yra skirtas gydymui pacientų kuriems kliniškai diagnozuota kaip turintiems sąlygas, tinkamas sušvelninimui, vartojant benzodiazepino vaistą, tada minėtas medikamentas yra sulėtinto atpalaidavimo vaisto formos, turinčios ne daugiau kaip 5 mg melatonino.

Minėtas vaistas gali būti vaisto formos, pritaikytos peroraliam, rektaliam, parentraliam arba perodiniam įvedimui ir kuris turi bent vieną skiediklį, nešiklį arba pagalbinę medžiagą, ir kuris papildomai gali būti charakterizuojamas bent viena iš šių savybių: (i) tai yra vienetinio dozavimo forma, kai kiekvienas dozuotas vienetas turi 0,0025-100 mg ribose melatonino; (ii) tai yra kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto forma, kurioje melatoninas yra pageidaujamai atpalaiduojamas pagal iš anksto nustatytą greitį; (iii) ji taip pat turi mažiausiai bent vieną melatonino receptoriaus modifikatorių ir/arba melatonino profilio modifikatorių. Vaistas taip pat gali turėti, kaip ir šio išradimo vaisto forma turi, mažiausiai bent vieną benzodiazepino vaistą, tokį kaip Alprozalam, Chlordiazepoxide, Clorazepate, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Halazepam, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam, Tamazepam ir Triazolam. Vaisto forma, kuri įjungia bent vieną benzodiazepino vaistą, toliau taip pat gali būti charakterizuojama viena arba daugiau (i), (ii), (iii) savybių, aprašytų aukščiau.

Pritaikant šį išradimą gydyti polimedikamentinį palinkimą arba pacientus, kurie turi priklausomybės, tolerancijos arba polinkio simptomus į benzodiazepino vaistus, pacientams vistiek skiriami benzodiazepino vaistai, bent jau iš pradžių, o melatoninas yra konkuruojančiai skiriamas pacientams tokiu kiekiu, kuris efektyviai sumažintų bent vieną iš šių simptomų.

Pagal konkretų šio gydymo įgyvendinimą, bent vienas benzodiazepino vaistas ir melatoninas gali būti vaisto formos, pritaikytos peroraliam, rektaliam

parenteraliam arba perodiniam įvedimui ir kuri turi bent vieną tirpiklį, nešiklį arba pagalbinę medžiagą. Alternatyviai, benzodiazepino vaistas ir melatoninas kiekvienas gali būti varojami pagaminti kaip tokie, taip pat atskirai, arba gali būti sujungti į vieną vaisto formą, sudedant abu - diazepino vaistą ir melatoniną.

5 Dėl melatonino skyrimo, ar jis būtų skiriamas atskirai arba kartu su vienu arba daugiau benzodiazepino vaistų, efektyvi dienos dozė būtų 0,01-100 mg ribose; ir ji galėtų būti įvedama kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto formoje. Pavyzdžiui, 1-2 mg melatonino kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto formos gali būti įvedamas nakčiai. Melatoninas gali būti įvedamas kartu su melatonino
10 receptoriaus modifikatoriumi arba melatonino profilio modifikatoriumi. Melatonino receptoriaus modifikatoriaus pavyzdžiu gali būti trumpai veikiantis benzodiazepinas, toks kaip Oxazepamas; melatonino profilio modifikatoriaus pavyzdžiais gali būti benzodiazepinai, beta-blokatoriai ir seratoniną nepaveikiantys inhibitoriai. Panaudojus tokio profilio modifikatorių, vietoje jo
15 arba priede prie jo, melatonino profilis gali būti modifikuotas, veikiant pacientą šviesos efektu prieš, po arba melatonino vartojimo metu.

Čia minėti benzodiazepino vaistai gali padidinti priklausomybės, tolerancijos ir/arba palinkimo simptomus. Be išankstinio nusistatymo šiam apibendrinimui, toks vaistas arba vaistai gali būti vienas arba daugiau iš šių,
20 tokių kaip Alprozalam, Chlordiazepoxide, Clorazepate, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Halazepam, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam, Tamazepam ir Triazolam, kaip parodyta aukščiau.

Viename alternatyviame išradimo įgyvendinime gydant aukščiau minėtus simptomus benzodiazepino vaistas(ai) pradžioje tebeįvedamas pacientams,
25 konkurentiškai su melatoninu ta pačia dienos doze, iš esmės tokia pačia kaip ir ankčiau pacientams duodama pradinio gydymo melatoninu doze. Kitame alternatyviame išradimo įgyvendinime gydant šiuos simptomus benzodiazepino vaistas(ai) įvedamas(mi) pacientams konkurentiškai su melatoninu palaipsniui mažinant kasdieninę dozę, palyginus su ta, kuri buvo anksčiau gaunama pradžioje gydant melatoninu. Šiame pavyzdyje palaipsniui mažėjanti dienos
30 dozė gali būti tęsiama, pavyzdžiui, iki kol bus pasiekta iš anksto nustayta

stabilizuota įvedimo dozė, arba alternatyviai, pavyzdžiui, iki kol įvedamo benzodiazepino vaisto kiekis taps nuliu.

Taikant išradimą profilaktikos tikslams, t. y., gydant pacientus, kuriems kliniškai nustatyta kaip turintiems galimybes, tinkamas sušvelninti simptomus, įvedant benzodiazepino vaistą, kai tuo pačiu metu apsaugojami pacientui išskylantys priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo benzodiazepino vaistams simptomai, tai benzodiazepino vaistas duodamas tokiu kiekiu, kuris efektyviai palengvina minėtus simptomus, tuo tarpu kai konkurentiškai duodamas pacientui melatonino kiekis, kuris apsaugo mažiausiai bent vieną iš 5 10 15 20 25

tų simptomų. Įvairūs įgyvendinimai, aprašyti aukščiau kaip tinkami gydyti pacientus, turinčius nustatytą simptomą(us) yra taip pat taikomi ir profilaktikos tikslais, išskyrus tuos atvejus, kai jie negali būti taikomi dėl priežasčių, kurie akivaizdūs patyrusiam personalui, pavyzdžiui, tuo atveju, kai gydymas benzodiazepino vaistu yra norimas, įvedant akivaizdų benzodiazepino kiekį, kurį galima sumažinti kiekvienu ypatingu atveju kaip nurodyta gydytojo, iki dozė nebus sumažinta iki nulio.

Tačiau tai bus tik išradimo taikymo profilaktikai apimtyje, ne tik vartojant sumaišius su melatoninu tam, kad benzodiazepino vaistas(ai) įprasto dienos dozuoto dydžio pasiektų ypatingų tikslų, bet alternatyviai, panašiai skiriant ir tokius vaisto(tų) kasdieninius kiekius, kurie yra mažesni, negu tie, kurie įprastai skiriami pacientui tam, kad palengvintų minėtas sąlygas.

Kaip pareikšta anksčiau, išradimas praplečiamas iki vaisto formos, kuri apima mažiausiai bent vieną benzodiazepino vaistą ir melatoniną. Nuo tada, kai benzodiazepino vaistai paprastai vartojami 1-4 kartus per dieną, kasdieninė melatonino dozė sudaro 0,01-100 mg, vartojant paprastai nakčiai, toje pačioje vaisto formoje kaip ir benzodiazepinas(ai), arba net jeigu jie vartojami atskirai, iliustratyviai pavaizduota, kad tai pasiekta vartojant benzodiazepiną taip:

	Dienos	Benzodiazepino dozuotų vienetų ribos
	1	0,01 - 100 mg
5	2	0,05 - 50 mg
	3	0,033 - 33,3 mg
	4	0,025 - 25 mg

10 Taigi, kol išradimo vaisto forma yra dozuoto vieneto formos, kiekvienas dozuotas vienetas, pageidautina, kad būtų vartojamas nakčiai ir, pageidautina, kad melatonino kiekis būtų 0,0025-100 mg ribose.

15 Sekanti lentelė pateikia benzodiazepino vaisto, naudojamo gydyti pareikštas būsenas pagyvenusiems žmonėms. Kita informacija, kaip atsarginė, pavyzdžiui, pusperiodis, vartojamos vaisto formos ir tinkamos dozės kūdikiams ir vaikams, žiūr. Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7-tas leidimas, 1985 (MacMillan Publishing Co.), vietos, liečiančios benzodiazepinų panaudojimą (pvz., pp. 352, 437).

	Benzodiazepinas	Dozuoto peroralinio vieneto kiekis mg* (x per dieną)	Įprasta dienos peroralinė dozė
20		Raminamasis Migdomasis	Trankvilizuojantis
	Alprazolam		0,75-1,0
	Chlordiazepoxide	10-100 (1-3)	50-100
	Clorazepate	3,75-15 (2-4)	15-30
25	Diazepam	5-10 (3-4)	15-30
	Flurazepam		15-30
	Halazepam		60-160
	Lorazepam		2-4
	Oxazepam	15-30 (3-4)	15-30
30	Prazepam		20-40

Tamazepam	15-30
Triazolam	0,25-0,5

*mg; paprastai padalinti į 2-4 dalis; kitą informaciją, pateikiančią parenteralių dozių dydžius, žiūr. Goodman & Gilman, *loc cit.*

5

Žemiau pateikiamas gaminimas ir vaisto formos atpalaidavimo profilis, naudojamas šiame išradime.

(a) Po miltelių formos medžiagų sauso sumaišymo, suspaudžiama 7 mm 2540 kg (2,5 t) cilindrinio presu būtent 2 mg/tabletėje melatonino (Biosynth Co., Šveicarija) ir akrilo dervos nešiklio (Rohm Pharma), kuris yra Eudragit® RS100 (forma SR-Ms) arba Eudragit® RSPO (forma SR-Mf), šalia kitų komponentų, kaip antai:

Forma SR-Ms: Eudragit® RS100 - 48,8 % , laktozė - 50 % , melatoninas - 1,2 % ;

15 Forma SR-Mf: Eudragit® RSPO - 36,3 % , laktozė - 16,7, % kalcio hidrofosfatas - 41,4 % , talkas - 1,3 % ,magnio stearatas - 4 % , melatoninas - 1,3 % . SR-Ms ir SR-Mf formos yra sulėtinto atpalaidavimo vaisto formos.

Įprasta dozuota (RM) forma pagaminta panašiai kaip ir SR-Mf forma, bet
20 vietoje nešiklio Eudragit® vartojama laktozė.

(b) Stipraus atpalaidavimo profilio tabletės gaminamos kaip aprašyta (a) skyrelyje, pirmiausia buvo ištirtos *in vitro*, melatonino tirpalą ištirpinus 37 °C temperatūroje distiliuotame vandenyje. Rezultatai, pateikti A lentelėje, rodo
25 melatonino kiekį % (išskaičiuotą iš 6 tablečių), kuris ištirpo nustatytuose laiko tarpuose.

A lentelė

Laikas (valandomis)		1	2	4	6	8	10
Melatonininas (%), atpalaiduotas iš formų:							
5	SR-Ms	12	29	62	84	90	100
	SR-Mf	32	51	76	88	100	
	RM	93	96	100			

- (c) SR-Mf formos tablečių, pagamintų kaip aprašyta (a) skyrelyje *in vivo* profilis ištirtas vartojant peroraliai dvi tabletes sveikiems vyrams (36 metų amžiaus) 10 val. ryto, t. y., kada cirkuliuojančio melatonino lygis yra nenustatomas. Atpalaiduoto melatonino kiekis *in vivo* nustatytas radioimuninės analizės būdu, nustatant šlapime pagrindinį metabolitą - 6-sulfatoksimelatoniną. Šlapimo 6-sulfatoksimelatonino kiekis glaudžiai atspindi hormono lygį kraujyje.
- 15 B lentelės rezultatai parodo melatonino %, nustatytą nuo viso suvartoto melatonino (2 tablečių).

B lentelė

In vivo atpalaiduotas melatonininas iš SR-Mf formos

20	Laikas (valandos)	1	2	4	6	8	10
	% atpalaidavimas	10,7	25,7	40,6	14,0	7,0	1,9
	susumuotas atpalaidavimas, %	10,7	36,4	77,0	91,0	98,0	99,9

- 25 Nustatyta, kad melatonino atpalaidavimas *in vitro*, iliustruojamas A lentelėje, pateikia tik apytikslius atpalaidavimo duomenis nuo duomenų, gautų *in vivo*, priklausančius žinomam fenomenui, kad aktyvų junginį audiniai absorbuoja ankstyvoje atpalaidavimo stadijoje.

Melatonino kiekis sulėtinto atpalaidavimo vaisto formoje gali būti keičiamas, pavyzdžiui, iki 0,5, 1 arba 5 mg/tabletei, nepakeičiant atpalaidavimo vaizdo, randamo tabletėje, turinčioje 2 mg/tabletėje melatonino.

Kadangi melatonino analogai, kurie iš esmės imituoja melatonino funkcijas žmogaus kūne yra žinomi iš technikos lygio, turi būti aišku, kad pagal
5 šį kontekstą tokie analogai yra akivaizdūs melatonino cheminiai ekvivalentai.

Pagal šį išradimą vienas arba daugiau benzodiazepinų gali būti įjungti į aukščiau pateiktą vaisto gamybos technologiją tokiais kiekiais, kurie čia nurodyti.

10 Išradimą iliustruoja šie pavyzdžiai.

1 PAVYZDYS

Tiriama benzodiazepino ir melatonino įsisenėjusio vartojimo tarpusavio efektas į smegenų melatonino ir benzodiazepino receptorius ir melatonino
15 galimybė pakeisti šį efektą. Vyrishkos lyties žiurkės kasdien laikomos pagal planą: 14 valandų šviesoje : 10 valandų tamsoje (šviesa nuo 05:00 valandos; šaltos baltos šviesos fluorescencija) 24 ± 2 °C temperatūroje. Maistas ir geriamas vanduo duodami *ad libitum*. Gyvuliukai (2 mėnesių amžiaus) padalinami į 4 grupes, po 5 gyvuliukus kiekvienoje. Vienos grupės (CON)
20 gyvuliukams įšvirškiama kasdien į pilvo ertmę 16:00 valandą tirpiklio (200 µl fiziologinio tirpalo). Antros grupės (VAL) gyvuliukams kasdien į pilvo ertmę 16:00 valandą įšvirškiama diazepamo (1 mg/200 µl tirpiklio; Roche firmos). Trečios grupės (MEL) gyvuliukams įšvirškiama kasdien į pilvo ertmę 16:00 valandą tirpiklio; šios grupės geriamas vanduo turi melatonino (4 mg, ištirpintus
25 100 µl etanolio ir praskiesto iki 1 l). Ketvirtos grupės (VAL/MEL) gyvuliukams įšvirškiama kasdien į pilvo ertmę 16:00 valandą diazepamo (1 mg/200 µl tirpiklio); šios grupės geriamas vanduo turi melatonino (4 mg, ištirpintus 100 µl etanolio ir praskiestus iki 1 l). Po 21 dienos bandymas nutraukiamas ir gyvuliukai pasveriami. Vidutinė kūno masė VAL gyvuliukų yra (274 ± 20) g, o
30 VAL/MEL grupės (239 ± 30) g) rasta kiek mažesnė, negu CON (292 ± 30) g) arba

MEL (285 ± 30 g) grupės gyvuliukų. Gyvuliukai dekapituojami sekančią dieną tarp 18-19:00 valandos (šiuo metu 2^{125} I-jodmelatonino tankis smegenų tilte yra didžiausias); jų smegenys greitai išimami ir nevalytos sinaptosomalinės plokštelės paruošiamos ir melatonino receptoriai nustatyti kaip aprašyta

5 Laudon, M. ir Zisapel, N., FEBS Lett., 1986, 197: 9-12. Benzodiazepino receptoriai nustatyti matuojant ^3H -flunitrazepamo (^3H -FNZ) ir ^3H -RO 15-1788 surišimą, kaip aprašyta Amiri, Z., et al, Brain. Res., 1991, 553: 155-158. Surišimo parametrai išskaičiuojami iš surišimo pusiausvyros duomenų. Bmax reikšmės parodo 2^{125} I-jodmelatonino, ^3H -FNZ arba ^3H -RO 15-1788 specifinį

10 surišimą įsotinimo metu, ir Kd reikšmės yra disociacijos tariamosios konstantos. Įvairių grupių surišimo parametrai palyginti variacinės analizės metodu, naudojant Student'o - Newman'o - Keul'o kriterijų daugkartiniam palyginimui. Skirtumai laikomi žymiais, jeigu $P < 0,05$. Kasdieninis diazepamo įšvirškimas (1 mg į pilvo ertmę 16:00 valandą) vyriškos lyties žiurkėms 3

15 savaitių laikotarpyje žymiai padidino 2^{125} I-jodmelatonino surišimo vietų tankį smegenų tilte (1 lentelė), o tuo tarpu benzodiazepino surišimas nebuvo stipriai paveiktas (2 lentelė). Jeigu melatonino receptoriai skirti kontroliuoti miego-būdravimo ciklą, tai rezultatai rodo, kad įsisenėjęs benzodiazepino vartojimas yra rezultatas melatonino atskomųjų mechanizmų ir to pasekoje psichologinio

20 aktyvumo sumažėjimo.

Melatoninas, gaunamas peroraliai su geriamuoju vandeniu 3 savaitių laikotarpyje, žymiai padidina ^3H -RO 15-1788 surišimą smegenų tilte (2 ir 3 lentelės), o tuo tarpu 2^{125} I-jodmelatonino surišimas nebuvo pažeistas. Padidėjęs benzodiazepino surišimo vietų tankis ir akivaizdus Kd smegenų tilte,

25 indukuotas gydymo melatoninu, yra suderintas su padidėjimu, stebimu anksčiau žiurkių galvos smegenų žievėje ir parodyta, kad turi būti indukuotas opioido peptidų (Gomar, M. D., et al, Neuroendocrinology, 1993, 4: 987-990). Faktas, kad šis padidėjimas išsilaiko net diazepamu gydytuose gyvuliukuose, gali atmesti varžybas tarp melatonino ir benzodiazepino benzodiazepino

30 surišimo vietose.

Kasdieninis vartojimas abiejų - diazepamo ir melatonino, pagerino $^3\text{H-RO}$ 15-1788 surišimą smegenų tilte ir apgėžė benzodiazepino indukuotą 2^{125} I-jodmelatonino nuslopinimą šioje srityje (1,2 lentelės). Šie rezultatai stebina, palyginus su tais, kurie pateikti anksčiau (Anis, Y., et al, Molec. Cell. Endocrinol., 1989, 67: 121-128; Oaknin-Bendahan, S., et al, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 1992, 3: 253-268) ir taip pat patvirtinti šiuo darbu, kad melatonino vartojimas įšvirkščiant ryte arba vakare, arba gaunant peroraliai su geriamu vandeniu, nepaveikia melatonino surišimo vietų tankumo arba paros svyravimų daugumoje smegenų sričių, apimant ir smegenų tiltus. Be to, kankorėžinės liaukos ektomija nepanaikina paros svyravimų 2^{125} I-jodmelatonino surišimo vietose nors ji ir veikia savo fazės vietą (Oaknin-Bendahan, S., et al, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 1992, 3: 253-268). Taigi, pasikeitimai melatonino surišimo vietų tankyje negalėtų būti priklausomi nuo melatonino receptorių autoreguliacijos.

Galvos smegenų žievėje melatoninas švelniai sumažina $^3\text{H-FNZ}$ ir $^3\text{H-RO}$ 15-1788 surišimą. Gydytas diazepamu nesmarkiai veikia $^3\text{H-FNZ}$ ir $^3\text{H-RO}$ 15-1788 surišimą, bet profilaktiškai apsaugo melatonino medijuojamą sumažėjimą (2,3 lentelės). Šie duomenys pirmiausiai parodo, kad melatonino poveikis į benzodiazepino surišimo vietas yra lokalizuotas, geriau, negu bendras slopinimas arba palengvinamas surišimo vietose, ir, antra, melatonino grąžinamoji terapija gali neutralizuoti chroninio gydymo benzodiazepinu žalingus efektus.

1 lentelėje parodytos 2^{125} I-jodmelatonino pusiausvyrinio surišimo parametrų reikšmės surišimo vietose sinaptosomaliniuose preparatuose iš smegenų tiltų sričių diazepamu ir/arba melatoninu gydytų ir negydytų žiurkių ir Kd standartinio nukrypimo (sd) reikšmės (nM) ir Bmax ($\mu\text{mol/mg}$ baltymo). To paties charakterio reikšmės 1 lentelėje smarkiai nesiskiria. (Kodai, turintys tas pačias reikšmes taip pat naudojami 2 ir 3 lentelėse).

1 lentelė

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

2 lentelėje parodytos ^3H -RO 15-1788 pusiausvyrinio surišimo parametrų reikšmės surišimo vietose sinaptosomaliniuose preparatuose iš smegenų tiltų sričių diazepamu ir/arba melatoninu gydytų ir negydytų žiurkių, ir Kd standartinio nukrypimo (sd) reikšmės (nM) ir Bmax ($\mu\text{mol/mg}$ baltymo).

2 lentelė

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

3 lentelėje parodytas diazepamo ar melatonino efektas į ^3H -FNZ ir ^3H -RO 15-1788 surišimą žiurkių galvos smegenų žievės membranose reikšmės ir standartinio nukrypimo (sd) reikšmės ($\mu\text{mol/mg}$ baltymo).

3 lentelė

GRUPĖ	^3H -FNZ	^3H -RO 15-1788
CON	935 ± 31 a	1354 ± 48 a
MEL	765 ± 78 b	1060 ± 26 b
VAL	870 ± 22 a	1264 ± 99 a
VAL/MEL	980 ± 165 a	1362 ± 155 a

2 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja melatonino stebinantį poveikį į labai greitą atpratimą nuo benzodiazepino vaistų tolerancijos. 43 metų moteris, vedusi, 5 turinti 2 vaikus, paskutinius 10 metų, kentėjo nuo nemigos, lydimos pasikartojančių ir aštrių migrenos priepuolių. Pilnas neurologinis ištyrimas buvo neigiamas. Psichiniai ir kiti organiniai pakitimai taip pat buvo atmesti. Per tuos metus ji buvo gydoma benzodiazepinais, tricikliniais antidepresantais ir neuroleptikais, o taip pat biogrižtamuoju ir relaksacijos metodais, be 10 akivaizdaus palengvėjimo. Paskutiniais metais ji kiekvieną naktį suvartodavo 4-8 mg lorazepamo.

Nuodugnus psichologinis ištyrimas Tel Avivo universiteto Miego laboratorijoje neatskleidė jokios žymios patologijos. Miego kokybė buvo tiriama pagal aktigrafo užrašą, kuris automatiškai kontroliuoja miego laikotarpiu miego- 15 būdravimo vaizdą mažu prietaisu, priglautu prie rankos riešo. Užrašas, padarytas 3-jų dienų iš eilės periode, parodė sutrikdyto miego vaizdą: sumažėjusį veiksmingumą, ilgą miego latenciją ir daugkartinio pabudimo epizodus. Šlapimas rinktas kas 3 valandos (viso 36 valandas) ir jame tirtas pagrindinis metabolitas - 6-sulfatoksimelatonininas, kaip melatonino plazmos 20 sekrecijos paros indikatorius. Rezultatai parodė, kad 6-sulfatoksimelatonino išsiskyrimo lygis buvo mažesnis, negu to amžiaus asmenų, ir stokoja tipiško cirkadinio ritmo (4 lentelė).

Peroralinė kontroliuojamo atpalaidavimo melatonino tabletės vaisto formos, turinčios 1 mg melatonino (Neurim Pharmaceuticals, Israel) buvo 25 pradėta vartoti tam, kad sukoreguotų sutrikimusį melatonino ritmą. Buvo kasdien vartojama viena tabletė 8:30 valandą vakare. Pacientė buvo paprašyta laipsniškai sumažinti benzodiazepino tablečių skaičių, vartojamų kas vakarą. Nuostabai, po 2 dienų pacientė nustojo naudoti benzodiazepino migdomuosius iš viso, ir pareiškė, kad jos nemiga gerokai susitvarkė. Priedo, 30 jos galvos skausmai taip pat palaipsniui nusiūgo. Pakartotas aktigrafo užrašas po 3 savičių gydymo parodė žymiai pagerėjusį miego vaizdą.

Gydymas buvo nutrauktas ir po to 2 savaites šlapimas buvo rinktas vėl kas 3 valandos (viso 36 valandas) ir nustatomas 6-sulfatoksimeletoninas. Rezultatai (4 lentelė) parodė padidėjusį pagal kiekį ir aiškų šlapimo 6-sulfatoksimeletonino naktinį piką. 5 mėnesių laiko tarpas patvirtino, kad

5 pacientė dar išlaikė savo miego kokybę ir sumažėjusias kančias nuo galvos skausmų. Po 6 mėnesių be gydymo miego kokybė pradėjo blogėti, ir buvo vėl atnaujintas gydymas melatoninu.

Šis atvejas-ataskaita parodo potencialią galimybę pasiekti palengvėjimą daugeliui pacientų, kurių gyvenimas sugadintas nuo palinkimo į

10 benzodiazepino migdomuosius vaistus. Egzogeninio melatonino vartojimas gali kažkiek padėti kaip greita priemonė ir be simptomų nutraukianti pacientų toleranciją benzodiazepinui.

4 lentelė

15 Nuo benzodiazepino priklausančių pacientų šlapimo 6-sulfatoksimeletoninas prieš ir po gydymo melatoninu (µg/val)

	Laikas	Prieš gydymą	Po gydymo
	15:00	0,3	0,11
	18:00	0,16	0,45
20	21:00	0,18	0,11
	24:00	0,13	1,24
	3:00	0,23	0,74
	6:00	0,23	0,36
	9:00	0,22	0,21
25	12:00	0,13	0,01
	15:00	0,22	0,04

3 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja ilgalaikio melatonino vartojimo efektą, gydant nemigą pacientams, priklausomiems nuo benzodiazepino vaistų.

5 Du savanoriai, Y. L., 80 metų vyras ir E. L., 73 metų moteris, kiekvienas eilę metų kentėjo nuo nemigos ir/arba dažno pabudimo nakties metu, lydimo sunkumų, susidėjusių su ankstesne nemiga. Rasta, kad abu turi žemą melatonino sekreciją, nustatytą pagal šlapime rasto metabolito 6-sulfatoksimeletonino kiekį. Abu pacientai priimdavo peroraliai 1-2 mg
10 flunitrazepamo kas vakarą prieš miegą.

Kiekvienas pacientas palaipsniui atpratintas nuo flunitrazepamo mažinant dozę ir tuo pačiu metu paskiriant peroraliai melatonino (2 mg melatonino kasdien kontroliuojamo atpalaidavimo formoje) ilgesniam, negu 2 mėnesių periodui. Nuo šio periodo pabaigos kiekvienas pacientas tebevartojo
15 melatoniną tos pačios formos ir tos pačios dozės apytiksliai dar du metus.

Kiekvienas pacientas pranešė apie pasidariusį gerą miegą ir iš esmės pagerėjusią miego kokybę. Pacientė E. L. ypatingai pastebėjo pagerėjusią miego kokybę nuo pradžios nujunkimo periodo, o Y. L. tokį efektą nustatė po dviejų savičių nujunkimo. Kiekvienas pacientas pranešė apie sumažėjusį
20 nuovargį dienos metu jau po kelių dienų nujunkimo periodu ir taip pat nustatė, kad melatoninas neiššaukė nei jokio liekamojo nuovargio ryte, nei jokio pagirių jausmo. Nei vienas iš jų nepranešė apie jokių pašalinius efektus

4 PAVYDYS

25

Šis pavyzdys, pavadintas kaip atsitiktinis, dvigubai aklas, kryžminio tyrimo, iliustruoja melatonino atstatomosios terapijos galimybę pagerinti miego palaikymą vyresio amžiaus pacientams pastoviai vartojantiems benzodiazepino vaistus.

30

Grupė, vidutinis amžius 78 (SD=9,7) metai, susidedanti iš aštuonių vyrų ir penkių moterų, visi iš kurių skundėsi ilgai trukusia nemiga ir vartojo miego

sukėlimui įvairius benzodiazepino vaistus. Šlapimas buvo renkamas maždaug kas 4 valandos 15 valandų ir naktinis šalinamasis 6-sulfatoksimeletoninas, pagrindinis melatonino metabolitas šlapime, buvo identišškai ištirtas radioimuninės analizės metodu (RIA). Šių pacientų šlapimo analizė parodė mažą užlaikytą 6-sulfatoksimeletonino išskyrimą (< 14 µg per naktį, palyginus su 25 µg per minutę pas jaunos suaugusius žmones). Tyrimų protokolą susideda iš dviejų gydymo periodų, kiekvieno trunkančio tris savaites su vienos savaitės intervalu tarp šių dviejų gydymo periodų. Gydymo periodo metu pacientams įvedamos peroraliai 2 mg kontroliuojamo atpalaidavimo melatonino tabletės arba placebo dvi valandas prieš miego laiką. Penki pacientai tęsė gydymą melatoninu dar du mėnesius be pradinio eksperimento periodo.

Trijų naktų iš eilės pacientų miegas buvo objektyviai įvertintas kiekvieno gydymo periodo gale, naudojant ant riešo užmautą aktigrafą. Judesių užrašai išanalizuoti naudojant Neurim'o algoritmą, kad nustatytų miego latenciją, miego efektyvumą, bendrą miego laiką, pabudimo po užmigimo pradžią, ir pabudimų skaičiaus vidurkį per tris naktis kiekvienam asmeniui. Šešių Wilcoxon'o suderintų porų analizės atskleidė statistiškai žymius skirtumus miego parametruose tarp vatojusių melatoniną ir placebo. Rezultatai parodyti 5 lentelėje.

20

5 lentelė

Efektas į benzodiazepino vaistų, atstų melatoninu, miego parametrus

Parametras	Po 3 savaičių melatonino	Gydymas placebo	Po + 2 mėn. gydymo melatoninu
efektyvus miegas	82 % (z = - 2,82, p = 0,005)	75 %	85 %
miego latencija	17 min. (z = - 2,12, p = 0,03)	39 min.	7 min.

30

	pabudimas nuo užmigimo	59 min. ($z = -2,00$,	76 min. $p = 0,04$)	42 min.
5	pabudimų skaičius	11 ($z = -2,70$,	17 $p = 0,007$)	10
	bendras miego laikas	386 min. ($z = -0,57$,	375 min. $p = 0,58$)	348 min.

10

Pagal rezultatus, pateiktus aukščiau galima daryti išvadą, kad melatonino atstatomoji terapija gali pagerinti miego sukėlimą ir palaikymą vyresnio amžiaus žmonėms, vartojantiems benzodiazepino vaistus ir turintiems žemą endogeninę melatonino gamybą. Gydomo nauda melatoninu išauga

15

bėgant laikui tikintis, kad įvyks cirkadinės sistemos reorganizacija.

APIBRĖŽTIS

1. Melatonino panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų gydyti palinkimą į benzodiazepinus, esant polimedikamentiniam įpročiui arba pacientus, kurie turi priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo į benzodiazepino vaistus simptomus arba gydyti pacientus, kuriems kliniškai nustatyta kaip esantiems būklėje, tinkamoje sušvelninti vartojant benzodiazepino vaistą, kai tuo pat metu apsaugomi išryškėję pacientui priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo į minėtus benzodiazepino vaistus simptomai, kai minėti vaistai susideda iš bent jau melatonino, efektyvaus bet kuriam iš minėtų gydymų, o minėtas kiekis pritaikytas kasdieniniam vartojimui 0,01-100 mg ribose, su sąlyga, kad kai minėtas vaistas yra skirtas gydymui pacientų, kuriems kliniškai nustatyta kaip turintiems būklės, tinkamas sušvelninti vartojant benzodiazepino vaistą, tada minėtas vaistas yra sulėtinto atpalaidavimo vaisto formos, turinčios ne daugiau kaip 5 mg melatonino.

2. Panaudojimas melatonino vaistų gamyboje pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas panaudojamas gydyti palinkimą į benzodiazepinus, esant polimedikamentiniam įpročiui arba pacientus, kurie turi priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo simptomus į benzodiazepino vaistus.

3. Panaudojimas pagal 2 punktą vaistų gamyboje pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra sulėtinto atpalaidavimo vaistas, kuris turi ne daugiau kaip 5 mg melatonino.

4. Panaudojimas melatonino vaistų gamyboje pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gamina sulėtinto atpalaidavimo vaistą gydyti pacientus, kuriems kliniškai nustatyta kaip esantiems būklėje, tinkamoje sušvelninti vartojant benzodiazepino vaistą, kai tuo pat metu apsaugomi išryškėję pacientui priklausomybės, tolerancijos arba palinkimo į minėtus benzodiazepino vaistus simptomai, kai minėti vaistai susideda iš bent mažiausio kiekio melatonino, efektyvaus bet kuriam iš minėtų gydymų, o minėtas kiekis pritaikytas kasdieniniam vartojimui 0,01-5 mg ribose.

5. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra vaisto formos, pritaikytos peroraliam, rektaliam, parenteraliam arba perodiniam vartojimui ir kuris turi bent vieną skiediklį, nešiklį arba pagalbinę medžiagą.

5 6. Panaudojimas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta vaisto forma papildomai charakterizuojama bent vienu iš šių požymių:

(i) ji yra vienetinės dozuotos formos, kurioje kiekvienas dozuotas vienetas turi melatonino 0,0025-100 mg ribose, kai ši forma nėra sulėtinto atpalaidavimo forma, o 0,0025-5 mg ribose ši minėta forma yra sulėtinto
10 atpalaidavimo formos;

(ii) kai minėta vaisto forma yra sulėtinto atpalaidavimo formos, tai ji yra kontroliuojamo atpalaidavimo formos, kurioje melatoninas atpalaiduojamas iš anksto nustaytu kontroliuojamu greičiu;

(iii) ji taip pat turi mažiausiai bent vieną melatonino receptoriaus
15 modifikatorių ir/arba melatonino profilio modifikatorių.

7. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta vaisto forma taip pat turi mažiausiai bent vieną benzodiazepino vaistą, kuriam teikiama pirmenybė, tokį kaip Alprazolam, Chlordiazepoxide, Clorazepate, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Halazepam, Lorazepam,
20 Oxazepam, Parazepam, Temazepam ir Triazolam.

8. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas gydymas apima benzodiazepino vaisto(tų) vartojimą konkurentiškai su melatoninu, benzodiazepino vaistą(tus) vartojant kasdien, kurio dozė palaipsniui mažinama iki kol bus pasiekta benzodiazepino vaisto(tų)
25 iš anksto stabilizuota dozė.

9. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas gydymas apima benzodiazepino vaisto(tų) vartojimą konkurentiškai su melatoninu, benzodiazepino vaistą(tus) vartojant kasdien, kurio dozė palaipsniui mažinama iki kol pacientas pasieks visišką
30 benzodiazepino vaisto(tų) nutraukimą.