



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 373 T2** 2007.12.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 272 177 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 373.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IL00/00009**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 900 110.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/049286**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.12.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/40** (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(73) Patentinhaber:
Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd., Tel Aviv, IL

(74) Vertreter:
**adares Patent- und Rechtsanwälte Reininger &
Partner, 10117 Berlin**

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

(72) Erfinder:
**ZISAPEL, Nava, 69355 Tel Aviv, IL; LAUDON,
Moshe, 44444 Kfar Saba, IL**

(54) Bezeichnung: **METHODE UND ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON RESISTENZ GEGEN ANTIHY-
PERTENSIVA UND VERWANDTEN ZUSTÄNDEN**

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 UND HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine pharmazeutische Formulierung zur Behandlung eines Patienten, der gegen die blutdrucksenkende (antihypertonische) Wirkung einer blutdrucksenkenden Verbindung in Abwesenheit von Melatonin resistent ist, ein Verfahren zur Senkung des nächtlichen Blutdrucks bei Patienten, die einen abnormen Blutdruck-Rhythmus in Abwesenheit oder Anwesenheit einer blutdrucksenkenden Verbindung haben, ein Verfahren zur Senkung der Cortisol-Spiegel und zum Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen, und die Verwendung von Melatonin bei der Herstellung von Medikamenten für die angegebenen Zwecke.

[0002] Es gibt eine tägliche Veränderung des Blutdrucks (zirkadischer Blutdruck-Rhythmus), die durch ein nächtliches Absinken und einen Anstieg während des Tages gekennzeichnet ist. Das normale Muster des zirkadischen Blutdruck-Rhythmus ist umgekehrt bei älteren Menschen und bei jenen mit Cushing-Syndrom, bei Menschen, die eine Glucocorticoid-Behandlung durchmachen, und bei Menschen mit Hyperthyreose, zentraler und/oder peripherer autonomer Dysfunktion (Shy-Drager-Syndrom, Tetraplegie, diabetischer oder urämischer Neuropathie usw.), chronischem Nierenversagen, Nieren- oder Herztransplantation, Stauungsherzinsuffizienz, Eklampsie, Schlafapnoe-Syndrom, maligner Hypertonie, systemischer Atherosklerose, beschleunigter Bluthochdruck-Organschädigung (Imai, Abe et al., *Journal of Hypertension (supplement)* 8: S125–132, 1990) und letaler familiärer Insomnie (Portaluppi, Cortelli et al., *Hypertension* 23: 569–576, 1994). Ein weniger als normales Absinken des nächtlichen Blutdrucks sieht man bei einigen Hypertonie-Patienten trotz einer Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Ein weniger als normales Absinken des nächtlichen Blutdrucks wurde mit übermäßigen kardiovaskulären Komplikationen bei Hypertonie-Patienten in Verbindung gebracht. Patienten mit gestörter nächtlicher Blutdruck-Verringerung („Non-Dipper“) laufen verstärkt Gefahr, an einem Zielorganschaden zu erkranken (1–4), und es zeigte sich, dass Non-Dipper-Frauen mehr kardiovaskuläre Ereignisse (5) erleiden als ihre „Dipper“-Gegenstücke. Der Mechanismus des normalen Blutdruckabsinkens während des Schlafs und die für das Fehlen des nächtlichen Blutdruckabsinkens verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen müssen erst vollständig geklärt werden.

[0003] Glucocorticoid-Hormone spielen bei vielerlei Körperfunktionen eine wesentlichen Rolle. Im Grundzustand üben Glucocorticoide eine permissive Wirkung auf verschiedene Körperfunktionen aus, wie Aufrechterhaltung des Blutdrucks, Euglykämie und Elektrolyten- und Wasser-Hämostase. Bei Menschen ist Cortisol lebensnotwendig. Normalerweise ist die Cortisol-Sekretion aus der Nebenniere rhythmisch, mit dem höchsten Spiegel im Blut in den frühen Morgenstunden und einem Absinken auf die Hälfte des Peak-Werts am Nachmittag. Während Stress wird die Cortisol-Ausschüttung stark erhöht, um mit einem ernsten Ganzkörper-Insult fertig zu werden. Eine Langzeit-Erhöhung des Cortisols im Kreislauf hat jedoch nachteilige Auswirkungen auf das Immunsystem und auf die Fähigkeit des Körpers, mit Stress und Krankheiten fertig zu werden. Wichtig ist insbesondere, dass Corticosteroide einen neurodegenerativen Prozess im Hippocampus hervorrufen können, der zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der kognitiven Funktionen führt. Eine längere Einwirkung von Corticosteroiden auf das Gehirn macht es anfälliger für eine durch Ischämie und Epilepsie induzierte Degeneration (McEwen, *Annals of the New York Academy of Science*, 1994, 746; 145–154). Mit dem Altern nimmt die grundlegende Cortisol-Sekretion durch unbekannte Mechanismen zu, und ihr Höhepunkt tritt früher am Morgen ein als bei jungen Erwachsenen (Moreley und Korenman, Hrsg., Blackwell Scientific Publications, 1992, S. 70–91). Außerdem zeigte es sich, dass die nächtlichen Cortisol-Spiegel bei Herz-Patienten höher sind als bei gleichaltrigen gesunden Probanden (Brugger und Herold, *Biological Rhythm Research*, 1995, 26: 373). Es gibt einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und hohen Cortisolwerten im Harn (Lichtenfeld, Hunt et al., *Hypertension*, 31: 569–74, 1998), orales Cortisol erhöht den Blutdruck in dosisabhängiger Weise (Kelly, Mangos et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 25: S51–6, 1998). Es wurde bisher nicht vorgeschlagen, dass ein Zusammenhang zwischen den hohen Cortisol-Spiegeln und dem Fehlen eines nächtlichen Absinkens des Blutdrucks besteht.

[0004] Melatonin, das in der Nacht von der Epiphyse sezernierte Hormon, erreicht bei Menschen seine Spitzen-Werte vor dem Einsetzen des Cortisol-Peaks. Die Produktion von Melatonin nimmt mit dem Alter ab. Auch sind die nächtlichen Melatonin-Spiegel bei Herz-Patienten niedriger als bei gleichaltrigen gesunden Individuen. Es wurde jedoch nicht vorgeschlagen, dass Melatonin die Cortisol-Sekretion unter normalen Bedingungen beeinflusst.

Kardiovaskuläre Auswirkungen von Melatonin mit herkömmlicher Freisetzung

[0005] Melatonin, das Hormon der Hypophyse, wird normalerweise in der Nacht sezerniert und spielt eine Rolle bei der biologischen Regulierung von zirkadischen Rhythmen, einschließlich des Schlafs (Brzezinski, N. Engl. J. Med. 1997; 336: 186–195, Penev und Zee, Ann. Neurol. 1997; 42: 545–553). Die Gefäß-entspannende Wirkung von Melatonin (bei hohen Konzentrationen 10–1000 µM) wurde an der Kaninchen-Aorta in vitro beobachtet (Satake et al., Gen. Pharmacol., 1991, 22: 219–221, und 22: 1127–1133).

[0006] Untersuchungen an Nagetieren weisen auf das Vorhandensein von Melatonin-Rezeptoren in einigen arteriellen Gefäßen und auf dessen Fähigkeit, den Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße der Ratte zu modulieren, hin (Capsoni et al., Neuroreport 1995; 6: 1346–1348, Mahle et al., J. Biol. Rhythms 1997; 12: 690–696). Diese Modulierung kann als Vasodilatation oder Vasokonstriktion manifestiert werden, je nach der Tier-Spezies.

[0007] Die Auswirkungen von Melatonin auf den Blutdruck und auf das menschliche Herz-Kreislauf-System sind komplex (Lusardi et al., Blood Press. onit. 1997; 2: 99–103, Cagnacci et al., 1998; 274: 335–338, Arangino et al., Am. J. Cardiol. 1999; 83: 1417–1419; Terzolo et al., J. Pineal Research, 1990, 9: 113–124). Eine 4-wöchige Einnahme von Melatonin (5 mg) beim Zu-Bett-Gehen führte bei jungen normotensiven Probanden zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks während des gesamten 24 h-Zeitraumes, einer Senkung des diastolischen Blutdrucks, die auf die zweite Hälfte der Nacht begrenzt war, einer geringen Verlangsamung der Herzfrequenz während der Stunden tagsüber, und einer Beschleunigung während der zweiten Hälfte der Nacht (Lusardi et al., Blood Press. Monit. 1997; 2: 99–103). Die Verabreichung von Melatonin (1 mg) tagsüber an junge Frauen oder Männer verringerte den systolischen und diastolischen Blutdruck innerhalb von 90 min nach der Verabreichung (Cagnacci et al., 1998; 274: 335–338; Arangino et al., Am. J. Cardiol. 1999; 83: 1417–1419). Die Verabreichung von Melatonin um 08:00 Uhr an ältere Frauen nach der Menopause erhöht überraschenderweise ihre Cortisol-Spiegel (Cagnacci, Soldani und Yen, L. Pineal Res. 22: 81–5, 1997).

[0008] Die Auswirkungen einer langfristigen (2 Monate), niedrig-dosierten (2 mg/os täglich), zeitspezifischen (18:00 h) Melatonin-Verabreichung auf endokrin und kardiovaskulär Variable bei erwachsenen Männern wurde ebenfalls von Terzolo et al. untersucht (J. Pineal Research, 1990, 9: 113–124). Nach der Behandlung wurde eine deutliche Erhöhung der mittleren Serum-Melatonin-Spiegel verzeichnet, mit einem signifikanten Fortschreiten des zirkadischen Rhythmus. Die 24-h-Muster von Cortisol und Testosteron zeigten eine Vorwegnahme der morgendlichen Acrophasen von etwa 1,5 h (nicht signifikant) für Cortisol und 3 h (signifikant) für Testosteron. Das Prolactin-Muster war unverändert, genauso wie die Serum-Spiegel von Triiodothyronin und Thyroxin. Ebenso war die Antwort von luteinisierendem Hormon (LH), Follikel-stimulierendem Hormon (FSH), Prolaktin, Schilddrüsen-stimulierendem Hormon (TSH) Cortisol, Adrenocorticotrophin (ACTH) und Aldosteron auf einen Stimulierungs-Test mit Gonadotropin-freisetzendem Hormon (GNRH), Thyrotrophi-freisetzendem Hormon (TRH), Adrenocorticotrophin (ACTH) und Testosteron auf humanes Chorion-Gonadotrophin (HCG) unbeeinflusst. Die zirkadische Organisation der kardiovaskulären Variablen, d.h. systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, zeigten keine Veränderungen nach einer Melatonin-Behandlung.

[0009] Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, die Cortisol-Spiegel bei Menschen zu senken und insbesondere den Cortisol-Peak im Cortisol-Profil des Menschen zu verzögern. Es ist ein weiteres Ziel der Erfindung, den Blutdruck eines Patienten, der gegen die blutdrucksenkende Wirkung einer blutdrucksenkenden Verbindung in Abwesenheit von Melatonin resistent ist, zu senken und insbesondere den nächtlichen Blutdruck bei „Non-Dippers“ zu senken. Man nimmt an, dass diese Ziele potentiell zur Verringerung des Blutdrucks, Prävention ischämischer Attacken beitragen werden und einen prophylaktischen Schutz gegen die nachteiligen Auswirkungen der Ischämie auf das Herz vorsehen. Andere Ziele der Erfindung gehen aus der nachfolgenden Beschreibung hervor.

[0010] Im US-Patent Nr. 5,700,828 ist ein Verfahren zur Behandlung oder Minimierung anoxischer oder ischämischer Hirnverletzungen durch Verabreichung von Melatonin an einen Säuger, der an einem anoxischen oder ischämischen Insult leidet, beschrieben, wobei dies als Trauma definiert ist, welches ein Fehlen eines Blutstroms zum Gehirn und/oder ein Fehlen von Sauerstoff zum Gehirn verursacht. Dieses Patent schlägt nicht vor, dass Melatonin den anoxischen oder ischämischen Insult an sich verhindern oder verbessern könnte.

[0011] Im U.S. Patent Nr. 5,849,338, das am 26. August 1997 eingereicht wurde, ist eine Dosisform zur Behandlung der Gefäßverengung und von physiologischen Zuständen beschrieben, die dazu führen, welche kurz gesagt Mg, die Vitamine C und E, Folsäure, Se und Melatonin umfasst. Melatonin ist nur wegen bestimmten seiner Eigenschaften inkludiert, die zum Zeitpunkt der Einreichung bekannt waren und die in diesem

Patent beschrieben sind.

[0012] Das Europäische Patent 0518 468 beschreibt eine pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, die Melatonin in Verbindung mit mindestens einem pharmazeutischen Träger-, Verdünnungs- oder Beschichtungsmittel umfasst, und die so ausgelegt ist, dass sie Melatonin über einen vorbestimmten Zeitraum freisetzt, gemäß einem Profil, welches, unter Berücksichtigung des existierenden Profils, das im Plasma eines Menschen mit einem normalen endogenen Melatonin-Profil vorhandene Profil simuliert. Es beschreibt auch die Verwendung einer Formulierung, die Melatonin in Verbindung mit mindestens einem Verdünnungsmittel, Trägermittel, Beschichtungsmittel oder Adjuvans umfasst, bei der Herstellung eines Medikaments für die therapeutische Anwendung zur Prävention des Plötzlichen Säuglingstod-Syndroms (SIDS) bei Kleinkindern. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung kann das Medikament mit kontrollierter Freisetzung die Form einer pharmazeutischen Formulierung haben, die mindestens eine der folgenden zusätzlichen Komponenten (α) und (β) inkludiert: (α) mindestens ein Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans; (β) mindestens eine blutdrucksenkende Verbindung in einer Menge, die wirksam ist, eine blutdrucksenkende Wirkung bei einem Patienten auszuüben, der einer solchen Behandlung bedarf, und sie ist zusätzlich gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Merkmale:

- (i) sie ist zur oralen, rektalen, parenteralen oder transdermalen Verabreichung ausgelegt;
- (ii) sie liegt in Dosiseinheitsform vor, wobei jede Dosiseinheit eine Menge an Melatonin aufweist, die im Bereich von 2,5–20 mg liegt;
- (iii) sie ist zur Freisetzung von Melatonin mit einer vorbestimmten, kontrollierten Rate ausgelegt;
- (iv) sie umfasst mindestens einen Melatonin-Rezeptor-Modifikator und/oder Melatonin-Profil-Modifikator;
- (v) das Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans inkludiert mindestens ein Acryl-Harz.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die obigen Ziele können durch die vorliegende Erfindung erreicht werden, welche gemäß einem Aspekt die Verwendung von Melatonin bei der Herstellung eines Medikaments mit kontrollierter Freisetzung zur Verhinderung oder Behandlung von Symptomen des Bluthochdrucks bei einem Patienten vorsieht, der gegen die blutdrucksenkende Wirkung einer in Abwesenheit von Melatonin verabreichten blutdrucksenkenden Verbindung resistent ist. Das Medikament kann eine pharmazeutische Formulierung sein, die zusätzlich zu mindestens einem Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans aufweist:

Melatonin in einer Menge, die wirksam ist zur Verbesserung oder Verhinderung von Symptomen der Hypertonie, die bei einem Patienten entstehen, der gegen die blutdrucksenkende Wirkung einer in Abwesenheit von Melatonin verabreichten blutdrucksenkenden Verbindung resistent ist; mindestens eine blutdrucksenkende Verbindung in einer Menge, die wirksam ist, eine blutdrucksenkende Wirkung in Anwesenheit von Melatonin bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, auszuüben. Diese Verwendung ist besonders dann anwendbar, wenn der Patient ein „Non-Dipper“ ist und/oder einen morgendlichen Blutdruckanstieg trotz der Verwendung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln aufweist. Das obige Medikament findet Verwendung bei einem Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung von Hypertonie-Symptomen bei einem Patienten, der gegen die blutdrucksenkende Wirkung einer in Abwesenheit von Melatonin verabreichten blutdrucksenkenden Verbindung resistent ist, welches Verfahren die Verabreichung von Melatonin an einen solchen Patienten in einer Menge umfasst, die wirksam ist, die im Patienten entstehenden Symptome der Hypertonie zu verbessern oder zu verhindern.

[0014] Gemäß einem anderen Aspekt sieht die Erfindung die Verwendung von Melatonin bei der Herstellung eines Medikaments vor, welches auf einen Patienten mindestens eine Wirkung ausübt, die ausgewählt ist aus Stimmungsverbesserung und Wachsamkeit bei Tag, Modifikation des 24-h-Cortisol-Profiles sowohl durch Verringerung des 24-h-Durchschnitts-Cortisol-Spiegels und Verzögerung des 24-h-Peak-Spiegels von Cortisol im Patienten, und prophylaktischen Schutz gegen Herz-Ischämie, wobei das Medikament eine pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung ist, die zur oralen Verabreichung ausgelegt ist, welche Melatonin in einer Menge aufweist, die wirksam ist, mindestens eine der oben angeführten Wirkungen auszuüben. Ein solches Medikament kann auf einen Patienten mindestens eine Wirkung ausüben, die ausgewählt ist aus Stimmungsverbesserung und Wachsamkeit bei Tag, Hinauszögern des Cortisol-Spitzenwerts bei einem Patienten und potentiell prophylaktischem Schutz gegen die nachteiligen Auswirkungen von Ischämie auf das Herz, wobei das Medikament eine pharmazeutische Formulierung ist, die Melatonin in einer Menge aufweist, die wirksam ist, mindestens eine der oben erwähnten Wirkungen zu vermitteln.

[0015] Das obige Medikament wird bei einem Verfahren verwendet, um einem Patienten mindestens eine Wirkung zu vermitteln, die ausgewählt ist aus Stimmungsverbesserung und Wachsamkeit bei Tag, Verzögerung des Cortisol-Spitzenwerts im Patienten und potentiell prophylaktischem Schutz gegen die nachteiligen

Auswirkungen von Ischämie auf das Herz, welches das Verabreichen von Melatonin an den Patienten in einer Menge und in einer Weise, die zur Erreichung mindestens einer Wirkung wirksam ist, umfasst.

[0016] Der Ausdruck „Stimmungsverbesserung“ im vorliegenden Zusammenhang soll das Vermeiden einer Stimmungsdepression bedeuten, die mit der Verabreichung von Melatonin in herkömmlicher Form, d.h. nicht in kontrollierter Freisetzung-Form, verbunden sein kann.

[0017] Überraschenderweise scheint die Verabreichung von Melatonin an Menschen die Ausscheidungsraten und Veränderungen untertags zu verringern. Es gibt auch einen Unterschied in dieser Hinsicht zwischen Melatonin mit kontrollierter und mit regulärer Freisetzung, insofern als die Form mit kontrollierter Freisetzung das Cortisol-Tagesprofil verändern und verzögern kann, wogegen die reguläre Form die Zeit des Peaks nur unterdrückt, aber nicht wesentlich verschiebt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Das Medikament/die pharmazeutische Formulierung kann in jeder geeigneten Form verabreicht werden, wie in einer, die für orale, rektale, parenterale oder transdermale Verabreichung ausgelegt ist. Dies kann z.B. in Dosisform sein. Das Melatonin hat die Form einer Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, wobei das Melatonin vorzugsweise mit einer vorbestimmten, kontrollierten Rate freigesetzt wird.

[0019] Das mindestens eine Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans kann beispielsweise mindestens ein Acrylharz inkludieren.

[0020] Die Menge an Melatonin, die derzeit zur Verwendung zur Verhinderung oder Behandlung der Hypertonie erwogen wird, ist jene Menge, die sich für diesen Zweck als wirksam herausstellt hat, und es wird derzeit angenommen, dass sie im Fall der oralen Verabreichung mehr als 0,5 mg und nicht mehr als 100 mg täglich, z.B. 0,5–50 mg, vorzugsweise 2,5–20 mg ist, und bei parenteraler oder transdormaler Verabreichung zwischen 0,1 und 50 mg liegt. Erfindungsgemäß kann eine wirksame Menge des Melatonins z.B. zusammen mit einer wirksamen Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels formuliert werden. Demgemäß kann gemäß einem Aspekt der Erfindung das Medikament mit kontrollierter Freisetzung in Dosisform vorliegen, wobei jede Dosisform eine Menge an Melatonin umfasst, die im Bereich von 0,5–50 mg liegt.

[0021] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung kann das Medikament mit kontrollierter Freisetzung die Form einer pharmazeutischen Formulierung haben, die mindestens eine der folgenden zusätzlichen Komponenten (α) und (β) inkludiert: (α) mindestens ein Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans; (β) mindestens eine blutdrucksenkende Verbindung in einer Menge, die wirksam ist, eine blutdrucksenkende Wirkung bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, auszuüben; und ist zusätzlich durch mindestens eines der folgenden Merkmale gekennzeichnet:

- (i) es ist zur oralen, rektalen, parenteralen oder transdormalen Verabreichung ausgelegt;
- (ii) es liegt in Dosisform vor, wobei jede Dosisform eine Menge an Melatonin aufweist, die im Bereich von 2,5 bis 20 mg liegt;
- (iii) es ist zur Freisetzung von Melatonin mit einer vorbestimmten, kontrollierten Rate ausgelegt;
- (iv) es umfasst auch mindestens einen Melatonin-Rezeptor-Modifikator und/oder einen Melatonin-Profil-Modifikator;
- (v) das Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans inkludiert mindestens ein Acrylharz.

[0022] Gemäß einem weiteren Aspekt kann das Medikament mit kontrollierter Freisetzung zur oralen, parenteralen oder transdormalen Verabreichung ausgelegt sein und kann im Fall der oralen Verabreichung mehr als 0,5 mg und nicht mehr als 100 mg Melatonin und im Fall der parenteralen oder transdormalen Verabreichung zwischen 0,1 und 50 mg enthalten. Bei diesem Aspekt kann das Medikament mit kontrollierter Freisetzung die Form einer pharmazeutischen Formulierung haben, welche zusätzlich zu Melatonin mindestens ein Trägermittel, Verdünnungsmittel oder Adjuvans aufweist, und mindestens eine blutdrucksenkende Verbindung in einer Menge, die wirksam ist, um eine blutdrucksenkende Wirkung in Anwesenheit von Melatonin bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, auszuüben.

[0023] Gemäß einem Aspekt der Erfindung kann die pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, die zur oralen Verabreichung ausgelegt ist, weiters durch mindestens eines der folgenden Merkmale gekennzeichnet sein:

- (i) sie ist zur Freisetzung von Melatonin über einen vorbestimmten Zeitraum ausgelegt;
- (ii) sie ist zur Freisetzung von Melatonin gemäß einem Profil ausgelegt, das das nächtliche Profil im Plasma

eines Menschen mit einem normalen endogenen nächtlichen Melatonin-Profil simuliert. Bei diesem Aspekt kann die pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, die zur oralen Verabreichung ausgelegt ist, in teilchenförmiger Form vorliegen, welche beschichtete Teilchen umfasst, und die gewünschten Eigenschaften der kontrollierten Freisetzung können durch mindestens eines der folgenden Merkmale erreicht werden, nämlich:

- (a) durch Variieren der Teilchengröße des Melatonins;
- (b) durch Verwendung von mindestens zwei verschiedenen Beschichtungsmaterialien, die sich mit unterschiedlicher Rate im menschlichen Körper auflösen; und
- (c) durch Variieren der Dicke des (der) Beschichtungs-Materials (-Materialien), wodurch das teilchenförmige Melatonin mit verschiedenen Dicken an Beschichtungsmaterial(ien) beschichtet ist, die sich mit unterschiedlicher Rate im menschlichen Körper auflösen.

Insbesondere kann bei diesem Aspekt die zur oralen Verabreichung ausgelegte pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung teilchenförmiges Melatonin aufweisen, das mit mindestens einem polymeren Beschichtungsmaterial beschichtet ist.

[0024] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung kann die für die orale Verabreichung ausgelegte pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung mindestens ein zusätzliches Medikament aufweisen, das ausgewählt ist aus Benzodiazepin-Melatonin-Rezeptor-Modifikatoren, Benzodiazepin-Melatonin-Profil-Modifikatoren, Betablockern, Calcium-Kanalblockern und Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren.

[0025] Die zur oralen Verabreichung ausgelegte pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung kann auch mindestens einen Melatonin-Rezeptor-Modifikator und/oder Melatonin-Profil-Modifikator aufweisen.

[0026] Sobald das Konzept der vorliegenden Erfindung zur Behandlung oder Prävention von Hypertonie unter Verwendung von Melatonin gemäß der vorliegenden Erfindung bekannt ist, wäre kein erfinderisches Können nötig, um den Bereich der wirksamen Mengen an Melatonin für den vorliegenden Zweck für verschiedene Verabreichungswege zu bestimmen. Wenn die pharmazeutische Formulierung mindestens ein blutdrucksenkendes Mittel inkludiert, so kann dies beispielsweise ausgewählt sein aus Diltiazem, Captopril, Atenolol, Benazepril, Enalapril, Valsartan, Metoprolol, Terazosin, Prazosin, Minoxidil, Clonidin, Ramipril und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon. Die Tagesdosis-Raten für die orale Verabreichung der beispielhaften blutdrucksenkenden Verbindungen sind in der folgenden Tabelle gezeigt:

Tabelle 1: blutdrucksenkende Verbindungen

Verbindung	Tagesdosis (mg)	
	möglich	üblich
Diltiazem-HCl	180-300	240
Captopril	12,5-50	12,5
Atenolol	100	100
Benazepril-HCl	5-20	10
Enalapril-Maleat	5-20	10
Valsartan	80-160	80
Metoprolol-Tartrat	95-200	100
Terazosin-HCl	1-10	1
Prazosin-HCl 4-64	0,5-5	0,5-1
Minoxidil	5	5
Clonidin-HCl	0,15	0,15
Ramipril	1,25-5	2,5

[0027] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

[0028] Die folgenden Ingredienzien werden zusammengemischt, und die Mischung wurde in einer zylindrischen 7 mm Presse mit 2,5 Tonnen zusammengepresst, um Tabletten mit kontrollierter Freisetzung zu erzeugen: Captopril (12,5 mg/Tablette), Melatonin (5 mg/Tablette) und Eudragit™ RS 100 Acrylharz-Trägermittel (Rohm Pharma) und Lactose in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1:1. Während diese Formulierung gemäß den Vorschriften eines Arztes verabreicht werden sollte, wird derzeit erwogen, dass zwei solche Tabletten, die zwei Stunden vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen werden, angemessen wären.

Beispiel 2

[0029] Die folgenden Ingredienzien werden zusammen gemischt, und die Mischung wurde in einer zylindrischen 7 mm-Presse mit 2,5 Tonnen zusammengepresst, um Tabletten mit kontrollierter Freisetzung zu erzeugen: Diltiazem (180 mg/Tablette), Melatonin (5 mg/Tablette) und Eudragit™ RSPO Acrylharz-Trägermittel (Rohm Pharma), Lactose und Calciumhydrogenphosphat in einem Gewichtsverhältnis von etwa 2:1:2,5. Während diese Formulierung gemäß den Vorschriften eines Arztes verabreicht werden sollte, wird derzeit erwogen, dass zwei solche Tabletten, die zwei Stunden vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen werden, angemessen wären.

Versuch 1

[0030] Die Wirkung von Melatonin auf den Blutdruck wurde bei einer Versuchspopulation von 52 älteren Bluthochdruck- und 130 normotensiven Patienten bestimmt. Von allen Patienten, die an Schlaflosigkeit gelitten hatten, wurde gemäß DSM IV eine Diagnose erstellt. Es waren 86 Männer und 96 Frauen im Alter von 72 ± 9 Jahren. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde den Probanden täglich entweder 1,2 oder 5 mg Melatonin in einer Formulierung mit kontrollierter Freisetzung (Circadin™, Meurim Pharmaceuticals, Israel) zwei Stunden vor dem Zu-Bett-Gehen oder ein Placebo mit identischem Aussehen über einen Zeitraum von 3 Wochen verabreicht. Während der letzten Woche des Behandlungszeitraumes wurde am Morgen der Blutdruck gemessen, und Vergleiche zwischen Placebo oder Melatonin-Behandlungen und der Grundlinie („baseline“) gezogen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 gezeigt.

Tabelle 2: Ergebnisse von Versuch 1

Bluthochdruck-Patienten (>140 mm Hg systolischer Blutdruck an der Grundlinie)										
	Systol.Grundlinie		Systolische Behandlung			Diastol.Grundlinie		Diastolische Behandlung		
Do-sis	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	P-Wert	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	P-Wert
0	149	5	146	11 1	0,24	83	6	85	6	0,62
1	145	7	137	9	0,05	82	4	79	3	0,09
2	147	8	132	9	0,000009	81	6	76	6	0,0064
5	144	5	137	11 1	0,04	82	7	81 1	6	0,97
Normotensive Patienten (<140 mm Hg systolischer Blutdruck an der Grundlinie)										
	Systol.Grundlinie		Systolische Behandlung.			Diastol.Grundlinie		Diastolische Behandlung		
Do-sis	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	P-Wert	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	P-Wert
0	120	11	123	13	0,14	74	7	75	6	0,42
1	121	10	126	16	0,11	75	7	75	9	0,71
2	122	13	124	15	0,69	75	7	74	8	0,59
5	121	12	124	14	0,16	75	8	76	9	0,55

Schlussfolgerungen

[0031] Eine exogene Melatonin-Verabreichung am Abend verringerte tagsüber den systolischen und diastolischen Blutdruck bei älteren Probanden mit Hypertonie. Überraschenderweise hatte die Verabreichung der Formulierung mit kontrollierter Freisetzung (1–5 mg) keine signifikante Wirkung bei normotensiven Probanden. Es kann festgestellt werden, dass blutdrucksenkende Arzneimittel eine Verringerung des Blutdrucks bewirken, wenn sie an normotensive Probanden verabreicht werden, und dass es sich zeigte, dass eine Verabreichung einer Melatonin-Formulierung mit üblicher Freisetzung (5 mg) am Abend den Blutdruck bei jungen normotensiven Probanden über die gesamte Zeitdauer von 24 h senkte (Lusardi et al., Blood Press. Monit. 1997; 2: 99–103).

Versuch 2

[0032] Sechzehn ältere Patienten mit essentieller Hypertonie wurden untersucht. Der ambulante 24-h-Blutdruck wurde bei allen Patienten gemessen. Die Patienten wurden als „Dipper“ (n = 8) oder „Non-dipper“ (n = 8) definiert gemäß dem nächtlichen Absinken des mittleren arteriellen Drucks. 24-Stunden-Harn wurde in zwei Sammlungen, eine untertags, eine während der Nacht, gesammelt. Die Harnausscheidung des Haupt-Melatonin-Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin (6SMT) wurde mittels ELISA-Test in Duplikaten bestimmt. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht ähnlich. Der mittlere arterielle Druck nahm um 10,2% während der Nacht bei den „Dippers“ ab und stieg um 8% bei den „Non-dipper“-Patienten. Harn-6SMT nahm während des Schlafes um 240 zu, von $3,28 \pm 0,87$ (Einheiten) tagsüber auf $8,19 \pm 1,68$ (Einheiten) während der Nacht ($p < 0,05$) bei den „Dippers“, wogegen er bei den „Non-dippers“ unverändert blieb (tagsüber $2,31 \pm 0,68$ (Einheiten) und $2,56 \pm 0,79$ (Einheiten) während der Nacht). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Ergebnisse von Versuch 2

	Dippers (n=8)	Non-Dippers (n=8)
Tag	3,28 ± 0,87	2,31 ± 0,68
Nacht	8,19 ± 1,68	2,56 ± 0,79

Schlussfolgerungen

[0033] Bluthochdruck-Non-dipper-Patienten weisen eine abgestumpfte nächtliche Melatonin-Sekretion auf. Somit kann exogenes Melatonin eine Rolle im zirkadischen Rhythmus des Blutdrucks spielen.

Untersuchung der Wirkung von Melatonin auf Cortisol-Profil und Stimmung

[0034] Die folgenden Versuche wurden auf doppelblinde, Placebo-kontrollierte „cross-over“-Weise durchgeführt. Jeder Patient erhielt alle drei Arten von Tabletten (Placebo, übliche Freisetzung und kontrollierte Freisetzung), jedoch in beliebiger Reihenfolge, die weder ihm noch dem Personal bekannt war.

Versuch 3

[0035] Die Verabreichung von Melatonin (2 mg) in einer Formulierung mit kontrollierter Freisetzung (SR-Mf), einmal täglich um 22 Uhr, 1 Woche lang, an acht gesunde ältere Personen, die an Schlaflosigkeit litten, führte zu einer signifikanten Zunahme ihrer Schlaf-Effizienz, jedoch nicht Schlaf-Latenz. (Schlaf-Effizienz ist die von der Gesamtzeit im Bett schlafend verbrachte Menge der Zeit; Schlaf-Latenz ist die Zeit, die ab dem ersten Lichtabdrehen bis zum Einschlafen benötigt wird). Andererseits verbesserte eine Behandlung derselben Individuen mit Melatonin (2 mg) in einer Formulierung mit üblicher Freisetzung (RM) nicht die Schlaf-Effizienz, verkürzte jedoch die Schlaf-Latenz im Vergleich zur Placebo-Behandlung derselben Probanden. Diese Ergebnisse können durch die kurze Halbwertszeit von Melatonin im Blut erklärt werden. Die Formulierung mit der kontrollierten Freisetzung erzeugt nämlich niedrigere Blutspiegel des Hormons für längere Zeit, und somit können ihre Wirkungen langsam beginnen, können jedoch später in der Nacht signifikant sein.

[0036] Der Cortisol-Spiegel bei diesen Patienten wurde durch Harnausscheidung des Hormons in zweistündigen Intervallen über einen Zeitraum von 24 h bewertet. Bei der Placebo-Behandlungsgruppe wiesen die Patienten einen Cortisol-Rhythmus auf, der seinen Peak um 8:36 morgens erreichte, und das Cortisol nahm danach ab, wie es für Probanden mit einem Alter von über 40 Jahren bekannt ist (vgl. Sherman et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1985, 61: 439). Die mittlere 24-Stunden-Ausscheidungsrate/Stunde (welche den Blutkonzentrationen angenähert war) des Cortisols im Harn der Kontrollgruppe war 3,2 Mikrogramm/Stunde. Die Amplitude des Rhythmus (d.h. die maximale Abweichung des 24-h-Mittelwerts zur maximalen oder minimalen Ausscheidungsrate) betrug 1,8 µg/Stunde.

[0037] Nach einwöchiger Behandlung mit dem Melatonin mit üblicher Freisetzung war die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Cortisols verringert. Der 24 h-Mittelwert der Ausscheidungsrate nahm auf 2,5 µg/Stunde ab, und die Amplitude nahm auf 1,0 µg/Stunde ab. Zusätzlich gab es eine geringe Verschiebung der Zeit des Peaks nach hinten, welcher um 8:27 morgens auftrat. Die Erwartung des Cortisol-Rhythmus nach der Verabreichung von Melatonin mit üblicher Freisetzung passt zu den von Terzolo et al., J. Pineal Research, 1990, 9: 113–124 gemachten Beobachtungen. Jedoch wurde die Verringerung der mittleren 24-h-Spiegel und der Amplitude des Cortisol-Rhythmus von Terzolo nicht beobachtet.

[0038] Nach einwöchiger Behandlung mit dem Melatonin mit kontrollierter Freisetzung zeigte sich, dass wie beim üblichen Melatonin die Sekretion von Cortisol abgeschwächt war (die mittlere 24-h-Rate war 2,5 µg/Stunde und die Amplitude 1,2 µg/Stunde, wie bei der üblichen Freisetzung), jedoch war der Peak signifikant auf später im Tag verzögert und trat um 12:06 mittags auf. Somit wurde der Peak durch die Verabreichung von Melatonin mit kontrollierter Freisetzung verzögert, statt gleich oder etwas früher zu sein. Dasselbe Cortisol-Profil fand man bei diesen Patienten auch nach einmonatiger Behandlung mit der Formulierung mit kontrollierter Freisetzung (mittlere 24-Stunden-Ausscheidung 2,5 µg/Stunde, Amplitude 1,0 µg/Stunde und Peak-Zeit 12:08 mittags).

Schlussfolgerungen

[0039] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Antwort des Körpers auf Melatonin nicht offensichtlich ist: der Körper liest das Melatonin-Profil und nicht nur die Tatsache, dass es irgendwann vorhanden ist. Interessanterweise ist bei Menschen, die jünger als 40 Jahre sind, der Cortisol-Rhythmus auch verzögert im Vergleich zu älteren Individuen (Sherman et al., loc cit). Folglich ist das bei älteren Menschen nach der Behandlung mit Melatonin mit kontrollierter Freisetzung erzeugte Cortisol-Profil ähnlich jenem bei jüngeren Individuen.

Diskussion

[0040] Es zeigte sich kürzlich, dass bei Herz-Patienten das Melatonin in der Nacht niedrig ist, wogegen die Cortisol-Spiegel hoch sind (Brugger und Herold, Biological Rhythm Research, 1995, 26: 373). Es sei bemerkt, dass Cortisol ein Stress-Hormon ist, und dass seine hohen Spiegel am Morgen mit dem erhöhten Vorkommen von Herzinfällen in den Morgenstunden in Verbindung stehen kann. Der vorliegende Versuch zeigt, dass die Verabreichung von Melatonin mit üblicher Freisetzung die Cortisol-Produktion senken kann, dass jedoch die Verabreichung von Melatonin mit kontrollierter Freisetzung sowohl den Cortisol-Spiegel senkt als auch seinen Peak verzögert und somit das Risiko eines ischämischen Anfalls während der Morgenstunden potentiell verringern kann.

Versuch 4

[0041] Dieser Versuch wurde an 10 jungen, gesunden Männern im Alter von 26–30 Jahren durchgeführt. Sie erhielten eine Tablette mit kontrollierter Freisetzung (SR-Mf) oder mit üblicher Freisetzung (RM), enthaltend Melatonin (2 mg) oder Placebo pro Tag mit einem Tag Auswaschung („washout“) zwischen den Behandlungen. Die Tabletten wurden um 11:00 vormittags eingenommen, und die Probanden wurden ersucht, zwischen 12 und 15 Stunden lang zu schlafen. Die Stimmung wurde mit Lader-Bond Visuell-Analog-Maßstab-Fragebögen vor und nach dem Schlafen bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass reguläres Melatonin (2 mg) die Kurzschlaf-Latenz signifikant verkürzte und die Schlafeffizienz erhöhte. Die Formulierung mit kontrollierter Freisetzung hatte ebenso ähnliche Wirkungen. Jedoch erzeugte die Form mit üblicher Freisetzung Gefühle der Feindseligkeit und Schläfrigkeit, wogegen die Form mit kontrollierter Freisetzung keine negative Auswirkung auf die Stimmung hatte. Diese Daten zeigen auch an, dass die Auswirkungen von Melatonin auf die Stimmung vom erzeugten Profil abhängen. Es sei bemerkt, dass das Fehlen einer Auswirkung auf die Stimmung nicht durch die niedrigeren Melatonin-Konzentrationen, die von der Formulierung mit kontrollierter Freisetzung im Blut erzeugt wurden, erklärbar ist, da durch mehrere Studien gezeigt wurde, dass ähnliche Konzentrationen von (üblichem) Melatonin die Stimmung und Schläfrigkeit beeinflussen. Folglich sind sowohl das Timing als auch das Muster der Melatonin-Verabreichung wichtig bei der Beeinflussung physiologischer Parameter. Dieselbe Dosis, die zu verschiedenen Zeiten oder in verschiedenen Mustern gegeben wird, kann verschiedene Auswirkungen haben.

Patentansprüche

1. Verwendung von Melatonin zur Herstellung eines Medikaments mit kontrollierter Freisetzung zur Vorbeugung oder Behandlung von Symptomen von Hypertonie bei einem Patienten, der nicht auf die antihypertonische Wirkung einer antihypertonischen Verbindung anspricht, die in Abwesenheit von Melatonin verabreicht wird.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament in Form einer Dosiseinheit ist und jede Dosiseinheit eine Menge an Melatonin umfasst, die in dem Bereich von 0,5–50 mg liegt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament die Form einer pharmazeutischen Formulierung annimmt, die mindestens einen der folgenden zusätzlichen Bestandteile (α) und (β) enthält: (α) mindestens einen Träger, ein Verdünnungsmittel oder einen Hilfsstoff; (β) mindestens eine antihypertonische Verbindung in einer Menge, um eine wirksame Blutdruck senkende Wirkung bei einem Patienten auszuüben, der eine derartige Behandlung benötigt; und zusätzlich durch mindestens eines der folgenden Merkmale charakterisiert ist:

- (i) es ist angepasst für die orale, rektale, parenterale oder transdermale Verabreichung;
- (ii) es ist in Form einer Dosiseinheit, wobei jede Dosiseinheit eine Menge an Melatonin umfasst, die in dem Bereich von 2,5–20 mg liegt;
- (iii) es ist angepasst, um Melatonin mit einer vorbestimmten kontrollierten Geschwindigkeit freizusetzen;
- (iv) es umfasst auch mindestens einen Melatoninrezeptor-Modifikator und/oder Melatoninprofil-Modifikator;

(v) der Träger, das Verdünnungsmittel oder der Hilfsstoff enthält mindestens ein Acrylharz.

4. Verwendung von Melatonin zur Herstellung eines Medikaments zur Vermittlung bei einem Patienten mindestens einer Wirkung, ausgewählt aus Verbesserung der Gemütsverfassung und Tageswachsamkeit, Modifikation des 24-Stunden Cortisolprofils sowohl durch Reduktion des durchschnittlichen 24-Stunden Cortisollevels als auch durch Verzögerung des 24-Stunden Höchststandes von Cortisol bei dem Patienten, und prophylaktischer Schutz gegen Herzischämie, wobei das Medikament eine pharmazeutische Formulierung mit kontrollierter Freisetzung ist, angepasst für die orale Verabreichung, welches Melatonin in einer Menge umfasst, um mindestens eine der vorstehenden Wirkungen wirksam zu vermitteln.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei die Formulierung ferner durch mindestens eines der folgenden Merkmale charakterisiert ist:

- (i) sie ist angepasst, um Melatonin über eine vorbestimmte Zeitspanne freizusetzen;
- (ii) sie ist angepasst, um Melatonin gemäß einem Profil abzugeben, das das nächtliche Profil im Plasma eines Menschen mit einem normalen, endogenen, nächtlichen Melatoninprofil simuliert.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei die Formulierung partikelförmig ist, umfassend beschichtete Partikel, und die gewünschten Eigenschaften zur kontrollierten Freisetzung durch mindestens eines der folgenden Merkmale erreicht werden, nämlich:

- (a) durch Variation der Partikelgröße des Melatonins;
- (b) durch Verwendung von mindestens zwei unterschiedlichen Beschichtungsmaterialien, die im menschlichen Körper mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten gelöst werden; und
- (c) indem die Dicke des/der Beschichtungsmaterial(s/ien) variiert wird, wobei das partikuläre Melatonin mit unterschiedlichen Dicken von Beschichtungsmaterial(ien) beschichtet wird, das/die mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten im menschlichen Körper gelöst werden.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die Formulierung partikuläres Melatonin umfasst, das mit mindestens einem polymeren Beschichtungsmaterial beschichtet ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei die Formulierung mindestens einen zusätzlichen Inhaltsstoff umfasst, der ausgewählt wird aus Melatoninrezeptor-Modifikatoren und Melatoninprofil-Modifikatoren.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei die Formulierung mindestens ein zusätzliches Medikament umfasst, das ausgewählt wird aus Benzodiazepin-Melatoninrezeptor-Modifikatoren, Benzodiazepin-Melatoninprofil-Modifikatoren, Beta-Blockern, Calciumkanal-Blockern und Hemmern der Serotoninaufnahme.

10. Verwendung von Melatonin gemäß Anspruch 1, wobei der Patient ein Patient mit verminderter nächtlicher Blutdruckabsenkung (non-dipper) ist und/oder einen morgendlichen Anstieg des Blutdrucks zeigt, trotz der Verwendung von anti-hypertonischen Arzneimitteln.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament für die orale, parenterale oder transdermale Verabreichung angepasst ist, und im Fall der oralen Verabreichung mehr als 0,5 mg und nicht mehr als 100 mg Melatonin, und im Fall der parenteralen oder transdermalen Verabreichung zwischen 0,1 und 50 mg enthält.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei das Medikament die Form einer pharmazeutischen Formulierung annimmt, welche zusätzlich zu Melatonin mindestens einen Träger, ein Verdünnungsmittel oder einen Hilfsstoff umfasst, und mindestens eine antihypertonische Verbindung in einer Menge, um eine wirksame antihypertonische Wirkung in Gegenwart von Melatonin bei einem Patienten auszuüben, der eine derartige Behandlung benötigt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen