



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8801171**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Methode voor het behandelen van nicotineverslaving en daarvoor bestemde preparaten.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61K 45/00, A61K 31/475, A61K 31/48.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8801171.
- ②2 Ingediend 4 mei 1988.
- ③2 Voorrang vanaf 7 mei 1987.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 47753 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 1 december 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

- Methode voor het behandelen van nicotineverslaving en daarvoor
bestemde preparaten -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe toepassing van dopamine receptoragonisten, in het bijzonder op een werkwijze voor het behandelen van nicotineverslaving en op daarvoor bestemde preparaten.

5 Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op het gebruik van directe dopamine receptoragonisten voor het behandelen van nicotineverslaving, in het bijzonder voor het behandelen van ontwenningsymptomen bij patienten die een behandeling ondergaan tegen nicotinemisbruik en voor het tegengaan
10 van het hunkeren naar nicotine na het ophouden met roken.

In het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op het gebruik van directe dopamineagonisten voor het bestrijden van tabaksverbruik, bijvoorbeeld roken, in het bijzonder voor het behandelen van ontwenningsymptomen bij patienten die een
15 behandeling ondergaan voor het verminderen of het staken van tabaksverbruik, bijvoorbeeld roken en voor het tegengaan van de behoefte aan tabak na het ophouden met roken.

Tabaksgebruik en in het bijzonder roken is de laatste tientallen jaren als een belangrijk medisch en sociaal probleem
20 beschouwd. Dit betreft niet alleen het roken van sigaretten, doch eveneens van sigaren en pijpen en het rookloos tabaksverbruik waaronder het kauwen van tabak en snuif. Wegens de medische problemen die gepaard gaan met het gebruik van tabak, zou het grootste gedeelte van de tabaksverbruikers gaarne willen stoppen of tenminste de elke dag geconsumeerde
25 hoeveelheid tabak willen verminderen. Behalve de medische problemen, zijn er nu eveneens beperkingen die verband houden met het roken op de arbeidsplaats en in gemeenschappelijke ruimten, zoals restaurants en winkelcentra, die eveneens de rokers ertoe dwingen een aanzienlijk grotere controle over hun rookgewoonten uit te oefenen. Vele mensen
30 vinden het echter praktisch onmogelijk, in het bijzonder in het geval van sigaretten, hun gewoonte om te roken tegen te gaan. Indien een per-

. 8801171

soon bijvoorbeeld volledig is opgehouden met het roken van sigaretten, bestaat er vaak een voortdurend verlangen naar sigaretten, en indien een dergelijk persoon tracht dit verlangen te verlichten door slechts één sigaret te roken, keert hij of zij weer snel terug tot zijn of haar oorspronkelijke consumptieverbruik. Eveneens is het zo dat indien iemand tracht de gebruikte hoeveelheid tabak te verminderen, zoals het aantal per dag gerookte sigaretten, het verlangen ernaar in intensiteit toeneemt en de roker komt weer op zijn oorspronkelijke gebruikshoeveelheid terecht. Voor deze uitvinding moesten tabaksverbruikers, in het bijzonder rokers, vertrouwen op hun wilskracht en volledige onthouding teneinde hun tabaksverbruik te beheersen. Er bestond geen bekend geneesmiddel dat het de verbruikers mogelijk maakte op effectieve wijze hun verlangen naar of gebruik van tabak te beheersen.

Volgens de onderhavige uitvinding werd nu gevonden dat nicotineverslaving, in het bijzonder roken, vooral van sigaretten, bestreden kan worden door aan een humane nicotinemisbruiker een langdurig werkende, directe dopamine receptoragonist toe te dienen in een hoeveelheid die doeltreffend is om het verlangen naar nicotine bij het verminderen van roken of het volledig staken van het roken te verminderen of op te heffen. Directe dopamine receptoragonisten stimuleren receptoren, in tegenstelling met indirecte dopaminerge middelen die alleen actief zijn voor dopaminerge neuronen. De dopamineagonist kan elk direct dopamine-stimulerend middel zijn, zoals bromocriptine, pergolide, lisuride en lergotril om maar enkele te noemen. De aanbevolen dopamineagonist volgens de uitvinding is bromocriptine. De toe te dienen hoeveelheid agonist zal variëren, afhankelijk van het toegepaste actieve middel en de persoon die de behandeling ondergaat. Men heeft echter gevonden dat goede resultaten in de meeste gevallen worden verkregen met dagelijkse doses in het laagste traject dat toegepast wordt voor de voor agonisten bekende indicaties. Bromocriptine wordt in het algemeen in individuele doseringen variërende van 0,5 tot 10 mg per dag toegediend. Pergolide en lisuride zijn doeltreffend in dagelijkse doses van ongeveer 0,05 tot 1,0 mg.

In het algemeen zal de dagelijkse dosis voor

. 8801171

de dopamineagonist van het ergot alkaloidetype voor de nicotine-indicatie liggen tussen 0,05 tot , in enkele gevallen, ongeveer 50 mg per dag. Normaliter wordt tenminste 0,5 mg agonist per dag toegediend en in de meeste gevallen is het niet nodig 20 mg per dag te overschrijden. De agonist wordt gewoonlijk via een vast schema toegediend, bijvoorbeeld elke 4 tot 6 uren, of de agonist kan naar behoefte ter bestrijding van het tabaksgebruik worden toegediend. De agonist kan eveneens één maal daags in een vorm met geregelde afgifte worden toegediend. In het algemeen wordt de aanbevolen agonist, bromocriptine, toegediend in dosés van ongeveer 0,5 tot ongeveer 15 mg per dag, hoewel hogere doses nodig kunnen zijn bij enkele personen teneinde hun tabaksverbruik tegen te gaan. In de meeste gevallen wordt de agonist echter toegediend in eenheidsdoses van ongeveer 0,5 tot 2,5 mg 2 tot 4 malen daags, bij voorkeur 2,5 mg 3 maal daags, geschikt bij de maaltijden. Normaliter is de aanvangsdosis van het bromocriptine ongeveer 0,5-1, bij voorkeur ongeveer 0,625 mg, 3 maal daags gedurende 1 week en daarna ongeveer 1 tot 2, bij voorkeur 1,25 , mg 3 maal daags voor de tweede week en van dan af ongeveer 2 tot 4, bij voorkeur 2,5, mg 3 maal daags of naar behoefte. Het zal duidelijk zijn dat dergelijke doses lager kunnen zijn dan die welke voor de bekende indicaties van dit geneesmiddel , die kan variëren van ongeveer 7,5 tot ongeveer 50 mg per dag , worden toegediend.

Indien nodig kan de bij de uitvinding toegepaste dopamineagonist worden toegepast in basevorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm. De verschillende, hiervoor genoemde, ergotderivaten kunnen bijvoorbeeld in de vorm van het mesylaat of hydrochloride worden gebruikt. In het algemeen zullen de activiteiten van dergelijke zoutvormen van een overeenkomstige orde zijn als die van de overeenkomstige vrijebasevorm en referenties naar verbindingen in de vrijebasevorm in de beschrijving en conclusies dienen te worden opgevat als omvattende eveneens bekende zoutvormen.

Het actieve bestanddeel van de uitvinding kan oraal of parenteraal als zodanig, of gemengd met gebruikelijke, farmaceutische dragers worden toegediend. Ze kunnen oraal in vormen zoals tabletten, dispergeerbare poeders , korrels, capsules, siropen en elixers of parenteraal als oplossingen, bijvoorbeeld een steriele , injecteerbare, waterige oplossing worden toegediend.

Tabletten kunnen de actieve bestanddelen gemengd met gebruikelijke, farmaceutisch aanvaardbare, excipienten, bijvoorbeeld inerte verdunningsmiddelen en verkorrelingsmiddelen, middelen die het uiteenvallen bevorderen en smeermiddelen, bevatten .De

5 tabletten of het actieve bestanddeel kan onbekleed of volgens bekende methoden bekleed zijn, teneinde het uiteenvallen en de absorptie in het maag-darmstelsel te vertragen en daardoor een aanhoudende werking gedurende een lange tijdsperiode te geven. Eveneens kunnen suspensies, siropen en elixers de actieve bestanddelen

10 gemengd met elk van de gebruikelijke excipienten die bij het bereiden of vervaardigen van dergelijke preparaten worden toegepast, bevatten. Capsules kunnen de actieve bestanddelen alleen, of gemengd met een inert , vast verdunningsmiddel bevatten. De injecteerbare preparaten worden op een uit de stand der techniek bekende wijze

15 geformuleerd. Deze farmaceutische preparaten kunnen tot ongeveer 90% aan actieve bestanddelen in combinatie met de drager of adjuvans, bevatten.

De onderhavige uitvinding verschaft dus verder een farmaceutisch preparaat waarin een directe dopamine

20 receptoragonist voor toepassing bij de behandeling van nicotineverslaving is opgenomen.

Farmaceutische preparaten die de meest aanbevolen verbinding, bromocriptinemesylaat, in doses van 2,5 en 5 mg bevatten en die geschikt zijn voor orale toediening volgens de uit-

25 vinding zijn in de handel verkrijgbaar . De tabletvorm kan gemakkelijk in tweeën of vieren worden gebroken voor toediening van lagere doses. Bij voorkeur wordt de 2,5 mg vorm 3 maaldaags tijdens een maaltijd toegediend. Ook kan een doseringseenheid in een vorm met een vertraagde afgifte die equivalente doses, bijvoorbeeld 10 mg ,

30 bevat worden toegepast.

Tabletten met een middellijn van 6 mm en de hierna vermelde samenstelling kunnen volgens gebruikelijke methoden worden vervaardigd en zijn geschikt voor de behandeling van nicotineverslaving.

35 0,574 mg Van het bromocriptinemesylaat komen overeen met 0,5 mg van de vrijebasevorm.

	Bromocriptinemesylaate	0,574 mg
	Het dinatriumzout van ethyleendiamine- tetraazijnzuur 2 H ₂ O	0,325 mg
	Siliciumdioxide (Aerosil 200)	0,225 mg
5	Lactose	71,076 mg
	Magnesiumstearaat	0,450 mg
	Maïszetmeel	11,700 mg
	Maleïnezuur	0,650 mg
		85.000 mg

10

De onderhavige uitvinding verschaft eveneens een methode voor het behandelen van nicotineverslaving, in het bijzonder voor het behandelen van ontwenningsymptomen bij patiënten die behandeld worden voor nicotinemisbruik en voor het tegengaan van het hunkeren naar nicotine na het ophouden met roken, welke omvat het toedienen van een doeltreffende hoeveelheid van een directe dopamine receptoragonist aan een patient die een dergelijke behandeling behoeft. Bovendien heeft de onderhavige uitvinding betrekking op het toepassen van een directe dopamine receptoragonist voor het bereiden of vervaardigen van een farmaceutisch preparaat ter behandeling van nicotineverslaving.

20

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

25

Voorbeeld I

Een geschoolde en getrouwde vrouw van 55 jaar rookte vanaf haar 15-jarige leeftijd 1-2 pakjes sigaretten per dag. Ze rookte ongeveer 1 pakje per dag gedurende ongeveer 20 jaren en verhoogde dit geleidelijk tot 2 pakjes per dag gedurende de laatste 20 jaren. Ze begon met het innemen van 2,5 mg bromocriptine 2 maal daags op onregelmatige basis en verhoogde dit geleidelijk tot 2,5 mg drie maal daags. Na ongeveer 2 maanden besloot ze volledig met roken te stoppen en vond dat dit mogelijk was zonder het gebruikelijke verlangen naar sigaretten. Daarna bleek dat ze in staat was sociaal op partijtjes en beroepsmatig te roken zonder weer terug te vallen op

35

haar oorspronkelijke consumptiepatroon. Nu rookt ze hoogstens 3 pakjes sigaretten per jaar.

Voorbeeld II

5 Een 42 jaar oude mannelijke bouwvakker begon op de leeftijd van 14 jaar te roken en hij rookte gedurende ongeveer 28 jaren 1 pakje sigaretten per dag. Op een gegeven moment hield hij ongeveer 2 maanden op met roken, doch begon daarna weer en gebruikte snel weer 1 pakje per dag. Daarna begon hij met 2,5 mg
10 bromocriptine, 3 maal daags en gedurende 6 maanden, in te nemen en het gelukte hem het roken te verminderen tot 7 sigaretten per dag. Vervolgens staakte hij met het innemen van bromocriptine en begon de centrale stimulant methyلفenidaat, dat een indirect dopaminerg
15 middel is, in te nemen. In zeer korte tijd gebruikte hij weer 1 pakje sigaretten per dag; de directe dopamine receptoragonist, bromocriptine, vermindert het hunkeren naar sigaretten en maakte het hem mogelijk zijn roken in de hand te houden. De indirecte dopamine receptoragonist aan de andere kant maakte het
20 weer mogelijk dat de bouwvakker weer normaal naar zijn sigaretten hunkerde en uiteindelijk kwam de man weer terecht op zijn oorspronkelijke consumptiepeil.

Voorbeeld III

25 Een 43 jaar oude vrouw begon op 17-jarige leeftijd te roken en rookte, gedurende ongeveer 24 jaren, ongeveer $\frac{1}{2}$ pakje sigaretten per dag. Opeens stopte ze gedurende ongeveer 2 jaren met roken, doch kwam tenslotte weer op haar oorspronkelijke verbruik terug. Vervolgens begon ze met 2,5 mg bromocriptine, 3 maal daags,
30 in te nemen en stopte spoedig daarna geheel met roken. Zoals in het geval van het hiervoor gaande voorbeeld I bleek haar daarna dat ze sociaal kon roken zonder tot haar vroegere consumptiepeil terug te keren. Nu rookt ze 1 of 2 sigaretten één of twee maal per jaar.

Voorbeeld IV

35 Een 50 jaar oude vrouw begon op 16-jarige leeftijd sigaretten te roken en rookte $\frac{1}{2}$ pakje per dag totdat ze 27 jaar was. Ze begon geleidelijk meer te roken tot 1 pak per dag. Op 44-jarige leeftijd hield ze gedurende 6 maanden geheel op met roken. Daarna begon

ze weer te roken en op 45-jarige leeftijd rookte ze 1,5 pakje per dag. Haar arts schreef haar 2,5 mg bromocriptine 3 maal daags voor en de hoeveelheid die ze rookte daalde tot minder dan $\frac{1}{2}$ pakje per dag. Ze hunkerde niet meer naar sigaretten en had evenmin een grote behoefte om te roken. De arts hield op met de bromocriptinebehandeling en schreef haar methyfenidaat voor. Binnen een zeer korte tijdsperiode was haar sigarettenverbruik weer terug tot 1,5 pakjes per dag.

Voorbeeld V

10 Gedurende 20,5 jaren had een man van 30 jaar elke maand ongeveer 25 blikjes van een in de handel verkrijgbaar snuifprodukt dat ongeveer 1,2 oz. per blik bevatte, gebruikt. Dit werd toegediend door een geringe hoeveelheid snuif tussen zijn tandvlees en wang te plaatsen. Bij verschillende gelegenheden trachtte hij deze gewoonte op te geven door er s'morgens mee op te houden. In de namiddag echter werd het heftige verlangen naar snuif en werden de onthoudings-
15 symptomen, waaronder transpireren en angst, onverdraaglijk. Hij begon met 2,5 mg bromocriptine 3 maal daags en gedurende een week te nemen en staakte bijna volledig met het gebruik van het produkt.
20 Er traden geen onthoudingssymptomen op en hij ondervond geen sterke behoefte aan rookloze tabak sinds hij gestopt was.

- C O N C L U S I E S -

1. Methode voor het behandelen van nicotine-
verslaving bij een patient die een dergelijke behandeling behoeft,
met het kenmerk, dat men aan een dergelijke patient een doeltreffende
hoeveelheid van een direkte dopamine receptoragonist toedient.

5 2. Het gebruik van een direkte dopamine
receptoragonist voor het behandelen van nicotineverslaving.

3. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen
van een farmaceutisch produkt voor het behandelen van nicotineversla-
ving, met het kenmerk, dat men een direkte dopamine receptoragonist
10 in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm
brengt.

4. Farmaceutisch preparaat voor het behandelen
van nicotineverslaving, dat als actief middel een direkte dopamine
receptoragonist bevat.

15 5. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 4
voor het tegengaan van tabaksgebruik .

6. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 5
voor het staken of verminderen van roken.

20 7. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie
4, met het kenmerk, dat het actieve middel bromocriptine in vrije-
basevorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar
zuuradditiezout is.

8. Een farmaceutisch preparaat volgens con-
clusie 7 dat 0,5-2,5 mg bromocriptine per eenheidsdosis in vrije base-
30 vorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-
zout bevat.

9. Produkten zoals beschreven in de
beschrijving en/of voorbeelden.

10. Gevormde farmaceutische preparaten zoals
35 beschreven in de beschrijving of volgens één der voorgaande conclusies.

8801171