



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 147 T2** 2006.01.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 202 727 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 147.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/06120**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 947 901.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/008675**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/197** (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MI991715 30.07.1999 IT

(73) Patentinhaber:

**L. Molteni & C. dei Fratelli Alitti Società di
Esercizio S.p.A., Scandicci, IT**

(74) Vertreter:

**Manitz, Finsterwald & Partner GbR, 80336
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**GESSA, Luigi, Gian, I-09124 Cagliari, IT;
COLOMBO, Giancarlo, I-09125 Cagliari, IT; PANI,
Luca, I-09126 Cagliari, IT; FRATTA, Walter, I-09047
Selargius, IT**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON GABAB-REZEPTOR AGONISTEN UND DEREN PHARMAZEUTISCH AKZEP-
TIERBAREN DERIVATE BEI DER THERAPIE ZUR ERHALTUNG VON NIKOTINABSTINENZ BEI NIKOTINAB-
HÄNGIGEN PATIENTEN**

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

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

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Verwendung von Agonisten von GABA_B-Rezeptoren und ihren pharmazeutisch brauchbaren Derivaten zur Verminderung des Wunsches zu rauchen bei nicotinabhängigen Patienten bei einer Behandlung zur Aufrechterhaltung von Nicotin-Abstinenz wird beschrieben.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Gewohnheit zu rauchen beginnt im Allgemeinen in der Jugend. Es ist nicht klar, wie schnell sich eine Abhängigkeit entwickelt, jedenfalls hatten unter denen, die erfolgreich zu rauchen aufgehört haben, weniger als 25% beim ersten Versuch Erfolg.

[0003] Die Schäden durch Tabakrauch sind gut bekannt. Nicotin, ein Tabak-Alkaloid, ist wahrscheinlich die einzige mit belohnenden Eigenschaften ausgestattete Verbindung unter den 4000 Komponenten von Zigarettenrauch, der im Gegensatz dazu toxische Substanzen verbrennt, die nicht befriedigend, aber pharmakologisch sehr aktiv sind.

[0004] Tabakrauch enthält Zigarettenbestandteile (organische Produkte, Nicotin-Alkaloide, Zusätze) und Produkte, die von der Verbrennung stammen (CO₂, CO, Teer). Einige der in Teer enthaltenen Produkte und insbesondere Verbrennungsprodukte sind die eigentlich verantwortlichen für verschiedene Krebsarten, insbesondere Lungenkrebs. Unter den aktiven Verbindungen von Rauch spielen Kohlenmonoxid und Nicotin eine wichtige Rolle bei der Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen. Nicotin hat tatsächlich eine direkte Wirkung auf cholinerge Rezeptoren und löst eine Kaskade pharmakologischer Wirkungen aus, die mit der Freisetzung von Catecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) verbunden sind, die ernsthafte kardiovaskuläre Probleme (Atherosklerose und Herzerkrankungen) verursachen können.

[0005] Beim Menschen ändert die Wirkung von Nicotin die Physiologie des Nervensystems, sowohl des zentralen als auch des peripheren. Nicotin kann die Übertragung von Nervenimpulsen durch eine spezifische Wirkung auf das sympathische Nervensystem modifizieren: Bei niedriger Konzentration wird die Übertragung der Nerven angeregt während sie bei höheren Konzentrationen blockiert wird.

[0006] Nicotintoleranz zeigt sich bei Rauchern durch die Abwesenheit von Übelkeit, Schwindelgefühl und anderen klassischen Symptomen, die nach Verabreichung von Nicotin an Nichtraucher auftreten, oder durch eine Verminderung der nach der dauerhaften Verwendung der gleichen Menge an Nicotin

enthaltenden Produkten beobachteten Wirkung.

[0007] Die Schwierigkeit für Raucher, mit Rauchen aufzuhören, liegt zum Teil an den für Nicotin typischen befriedigenden Wirkungen, das tatsächlich unter allen Aspekten eine missbrauchte Substanz (Droge) ist und als solche als positive erste Verstärkung wirkt, d.h. beim Verwender belohnende Gefühle verursacht, die ihn/sie zu wiederholter Selbstverabreichung verlocken, um kontinuierlich befriedigende Wirkungen zu erreichen. Ein Nicotinentzug bei starken Rauchen verursacht Reizbarkeit und Unwohlsein, die nur durch Verabreichung von Nicotin überwunden werden können.

[0008] Verschiedene Symptome der Abstinenz (Reizbarkeit, Angstgefühle, Hunger, Anreiz zu rauchen) sind spezifisch für Nicotin. Unter den verschiedenen in der Literatur beschriebenen Symptomen sollten die folgenden erwähnt werden, weil sie zur Bestimmung eines Rückfalls wichtig sind: Stimmungsschwankung, Reizbarkeit, Angstgefühl, Depression, Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, Schmerzen, Gliederkribbeln, Magenschmerzen. Dieses Syndrom wird oft begleitet durch Zeichen einer Bradykardie, peripheren Rötung, Abnahme von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol im Urin, EEG-Veränderungen, Veränderung der endokrinen Funktionen, kognitive Defizite, wie z.B. Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Vigilanzstörungen, Schlafstörungen, Verstopfung, Schwitzen, Mundgeschwüre und Husten.

[0009] Derzeit erhältliche Medikamente für die Behandlung der Abhängigkeit vom Rauchen können unterteilt werden in:

Nicotin ersetzende Systeme

[0010] Es werden vier verschiedene Arten aufgeführt, die geprüft wurden: Nicotinkaugummi, transdermales Nicotin, Nicotin-Nasenspray und Nicotin zur Inhalation. Alle diese Systeme zielen darauf ab, eine fortschreitende Reduzierung des Nicotinkonsums in Bezug auf den Beginn der Behandlung zu erhalten. Für drei der vorstehend genannten Ersatzsysteme [d.h. Dampf mit Nicotin (Basis zur Inhalation), Nicotin-Nasengel (jetzt auch als Spray erhältlich) und Nicotinkaugummi (2 mg)] liegt die erforderliche Zeit zum Erreichen eines klinisch signifikanten Spiegels in der Größenordnung von Minuten, während im Falle von transdermale Nicotin der Plateauspiegel nach 8 Stunden erreicht wird.

Symptomatische Behandlungen

[0011] Die Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen für Symptome und Zeichen der Abstinenz und/oder des Verlangens wird im Falle anderer missbrauchter Substanzen gezeigt. Fluoxetin für Al-

kohol und Clonidin für Heroin. Der gleiche Ansatz wird auf die Behandlungen zur Beendigung des Rauchens angewendet.

[0012] Der einzige Nicotin-Antagonist, der zum Beenden der Gewohnheit des Rauchens vorgeschlagen wurde, ist Mecamylamin, das üblicherweise für die anfängliche Kontrolle des Blutdrucks beim Sezieren von Aneurysmen der Aorta eingesetzt wird, jedoch zeigt es einige zentrale und periphere Nebenwirkungen und hat keine überzeugende klinische Langzeitwirksamkeit beim Aufrechterhalten einer Nicotin-Abstinenz gezeigt.

Abschreckungsmittel und chemischer Rauchersatz

[0013] Zahlreiche Versuche, die mit Verbindungen durchgeführt wurden, die, wenn sie Zigaretten zugegeben werden, ihren Geschmack verändern würden (Silbersalze), oder die nicht-aktive Nicotin-Agonisten sind (Lobelin) oder die selbst von Nicotin unterschiedliche, belohnende Eigenschaften aufweisen, und die alle potentielle Alternativen darstellen, die eine bedingte Verstärkung induzieren können, ergaben jedoch keine befriedigenden Ergebnisse.

Verhaltens- oder nicht-pharmakologische Behandlungen

[0014] Viele verschiedene Therapien dieser Art sind verfügbar. Sie umfassen individuellen Nutzen, ein Programm für die Verhaltensänderung, wie z.B. Verfahren, die bedingten Abscheu induzieren, spezialisierte psychologische Unterstützung und alternative Therapien, wie z.B. Hypnose oder Akupunktur.

[0015] Trotz einer offensichtlich hohen Rate der Beendigung des Rauchens am Anfang einer Behandlung, scheinen die Verhaltensbehandlungen auf lange Sicht nicht sehr erfolgreich zu sein.

[0016] Die Schwierigkeit, richtige pharmakologische Therapien gegen den Missbrauch von Substanzen wie Nicotin, Kokain, Heroin, Alkohol usw. zu finden, liegt zum Teil an ihren starken verstärkenden Wirkungen. Solche Wirkungen, die ausgehend vom Gesichtspunkt des Verhaltens positive hedonistische Wirkungen genannt werden, induzieren eine „Empfindung“, ein „Verlangen“, das die toxischen Patienten oder das Versuchstier mit uneingeschränktem Zugang zu der Droge antreibt (im Falle einer legalen Substanz wie Nicotin), sich so zu verhalten, als ob er bzw. es durch einen zwingenden Wunsch zum Erlangen der Substanz getrieben würde, was eine grundlegende Komponente beim Versagen darstellt, das Rauchen aufzugeben.

[0017] In der am 17.02.2000 veröffentlichten WO 0007583, die die Prioritäten vom 05.08.1998, 09.11.1998 und 11.12.1998 beansprucht, wird ein

Verfahren zum Ändern des mit der Zugabe verbundenen Verhaltens eines Säugetiers beschrieben, das an einer Abhängigkeit von missbrauchten Drogen leidet, indem dem Säugetier i.a. γ -Vinyl-GABA (GVG) oder γ -Hydroxybuttersäure (GHB) verabreicht wird.

Zusammenfassung

[0018] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Agonisten von GABA_B-Rezeptoren, wie in den Ansprüchen definiert ist, oder ihren pharmazeutisch brauchbaren Derivaten, für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen für die Behandlung von Nikotin-Abstinenz oder Abstinenz vom Rauchen und Abhängigkeit bei nicotinabhängigen Patienten.

Beschreibung der Erfindung

[0019] Die Anmelderin hat nun herausgefunden, dass Agonisten von GABA_B, wie in den Ansprüchen definiert ist, oder ihre pharmazeutisch brauchbaren Derivate, das „Verlangen“ nach Nikotin bei rauchenden Patienten hemmen können.

[0020] Mit Agonisten von GABA_B sind gemäß der vorliegenden Erfindung die in der Literatur bekannten Verbindungen gemeint, die sich in vivo als GABA_B-Agonisten verhalten können, beispielsweise β -(4-Chlorphenyl)-GABA (nachstehend mit seinem Trivialnamen Baclofen bezeichnet), 3-Aminopropyl(methyl)phosphinsäure (SKF 97541), 3-Aminopropylphosphinsäure (CGP 27492), γ -Amino- β -4-(4-chlorphenyl)nitropropan.

[0021] Als pharmazeutisch brauchbare Derivate der vorstehend genannten Verbindungen sollen erfindungsgemäß ihre Salze, Ester, Ether, Komplexe und ihre korrespondierenden Isomere gemeint sein.

[0022] Besonders bevorzugt unter den vorstehend genannten Verbindungen ist Baclofen, das ein gut bekanntes Medikament ist, das eine muskelentspannende Wirkung aufweist und bei der Behandlung spastischer Zustände verwendet wird.

[0023] Im Einzelnen sind die freie Base des Isomers R-(–)-Baclofen oder äquivalente Verbindungen bevorzugt.

[0024] Die vorstehend genannten, als Agonisten von GABA_B wirkenden Verbindungen werden normalerweise in der Form von Kapseln, Tabletten, transdermalen Pflastern, sublingualem Gel, intramuskulären Depot-Zubereitungen gemäß gut bekannten Techniken verarbeitet.

[0025] Für die Zubereitung der vorstehend aufgeführten Formulierungen werden die üblichen geeigneten Zusätze oder Grundstoffe verwendet. Zum Bei-

spiel sind im Falle transdermaler Pflaster die üblicherweise verwendeten Zusätze Silica, Mineralöl, Polyethylen, Polyester, Ethylen, Vinylacetat und andere Äquivalente.

[0026] Die mittlere Dosis einer Formulierung für eine orale Verabreichung liegt zwischen fünf und fünfzig Milligramm pro Tag in Abhängigkeit von der verwendeten pharmazeutischen Zubereitung.

[0027] Spezifische Beispiele für geeignete erfindungsgemäße Formulierungen werden repräsentiert von:

Kapseln und Tabletten mit verzögerter Freisetzung für eine orale Verabreichung, die durch Reservesysteme oder Matrixsysteme erhalten werden, deren Grundstoffe Methyacrylat, Polyethylen, Polyvinylchlorid, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Lipide sind;

Systeme mit transdermaler Wirkstoffabgabe (TDD) und transdermale therapeutische Systeme (TTS), wie z.B.

adhäsive Vorrichtungen,
Reservoirvorrichtungen,
monolithische Vorrichtungen.

[0028] Die in den vorstehend genannten Zubereitungen verwendeten Grundstoffe sind normalerweise Silikon, Polyethylen, Ethylenvinylacetat, Mineralöl, Klebstoffpolymere.

[0029] Es wurde überraschend herausgefunden, dass starke Raucher, die Muskelkontraktionen verschiedenen Ursprungs (amyotrophe Lateralsklerose, Bandscheibenhernie, spastischen Schiefhals usw.) zeigen, eine signifikante Reduktion ihres Rauchverhaltens mit einer tatsächlichen und drastischen spontanen Abnahme der konsumierten Nicotinzigaretten zeigten.

[0030] Ein möglicher therapeutischer Ablauf besteht in der Verabreichung von 30–75 mg aktives Produkt pro Tag an den Patienten, falls bevorzugt unterteilt in drei unterbrochene Male.

[0031] Die Ergebnisse der nachstehend aufgeführten Tests, bei denen die Wirkungen der Verabreichung von Baclofen untersucht wurden, zeigen, dass Baclofen ein brauchbares Medikament ist, das den zwingenden Wunsch und das „Verlangen“ einschränken kann, das die Basis der Nicotinabhängigkeit und -sucht bildet und den hauptsächlichen Grund für Rückfälle darstellt.

Klinische Versuchsdurchführung

[0032] Die Untersuchung wurde an 15 starken Rauchern durchgeführt, die ein Alter zwischen 30–65 Jahren aufwiesen und eine Nicotinabhängigkeit gemäß den DSM-IV-Kriterien (1994) zeigten.

[0033] Alle Patienten wurden 6–8 Wochen in Monotherapie mit 40 mg pro Tag (Bereich 30–75 mg) Baclofen behandelt. Fünf (etwa 30%) der Patienten zeigten eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen aufgrund der Aufnahme von Baclofen (Übelkeit, Alpträume, Kopfschmerzen, Sedierung, Schwindelgefühl), die sofort nach Reduzierung der Behandlung verschwanden. Nur in einem Fall war es notwendig, die Verabreichung des Medikaments einzustellen.

[0034] Beinahe alle Patienten (70%) zeigten eine Verminderung des subjektiven Wunsches zu rauchen. Diese Wirkung wurde von einer Verminderung der gerauchten Zigaretten begleitet. In keinem Fall während der Verminderung des freiwilligen Tabakkonsums wurden die für eine Nicotinabstinenz typischen Zeichen und Symptome bemerkt.

Pharmakologische Versuchsdurchführung

[0035] Das ausführliche Verfahren wurde an anderer Stelle von Martellotta et al. (1995) beschrieben.

Tiere

[0036] Männliche Albinomäuse CD1 (Charles River, Italien), die 25–28 g wogen, wurden bei dem Test verwendet. Die Mäuse wurden zu zehnt in einem Käfig untergebracht und in einem Raum mit umgekehrtem Tag/Nacht-Zyklus (12 Std. Licht/Dunkelheit) bei 22°C bei Nahrung und Wasser nach Belieben gehalten. Alle Versuche wurden zwischen 9.00 und 13.00 Uhr Vormittags durchgeführt.

Substanzen

[0037] Das (–)-Nicotinbitartratsalz (Sigma, Italien) wurde unmittelbar vor dem Test in einer physiologischen Lösung, der 1% Heparin zugegeben war, gelöst. Die Dosierungen beziehen sich auf das Salz. Das (±)-Baclofen (Tocris, UK) wird in physiologischer Lösung gelöst und intraperitoneal (i.p.) in einem Volumen von 1 ml/kg 20 Minuten vor der ersten Behandlung durch Selbstverabreichung verabreicht. Bei Tests der blockierenden Wirkung wurde CGP 35348 (0,25 und 50 mg/kg i.p.), ein Antagonist des GABA_B-Rezeptors, 15 min vor dem Baclofen verabreicht.

Geräte

[0038] Ein Mäusepaar wurde getrennt in identische Käfige aus Plexiglas (8 × 8 × 8 cm) gegeben, von denen jeder ein frontales Loch aufweist, das mit einer Photozelle ausgestattet ist, die ein Aufnahmegerät (Coulbourn Instruments, USA) und automatische Spritzen aktiviert. An der gegenüberliegenden Seite des Käfigs gibt es einen Spalt, der das Passieren und Fixieren des Schwanzes erlaubt; eine Schmetterlingsnadel kann einfach in eine der lateralen

Schwanzvenen eingeführt werden und das Venensystem der Maus wird mit den Spritzen der Pumpe verbunden.

[0039] Die Signifikanz wurde mit einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) und anschließend dem Newman-Keuls-Test bestimmt.

[0040] Baclofen kann die Wirkungen von (–)-Nicotin in Dosierungen antagonisieren, die zwischen 0,625 und 2,5 mg/kg i.p. liegen. Eine solche Wirkung wurde immer durch beide Dosierungen von CGP 35348 unterdrückt, was zeigt, dass die beobachtete Wirkung durch Rezeptoren vermittelt wurde, die für Rezeptoren des Typs GABA_B spezifisch waren.

[0041] Nach allem oben gesagten ist es offensichtlich, dass Baclofen auf absolut unerwartete Weise zeigte, wie eine antagonistische Wirkung auf GABA_B-Rezeptoren selektiv den Impuls zu Rauchen bei nicotinabhängigen Patienten unterdrücken kann. Baclofen und daher das Rezeptorsystem von GABA_B könnte die Verhaltensweisen steuern, die den Rückfall zum Missbrauch ausdrücken, nicht nur für solche Neurotransmitter, die die belohnende Wirkung des Rauchens vermitteln, sondern auch für solche, die die Basis für den zwingenden und damit unwiderstehlichen Wunsch sind, wieder mit dem Rauchen anzufangen.

[0042] In Anbetracht der spezifischen und selektiven Wirkung auf Rezeptoren des Typs GABA_B, die in den antagonistischen Versuchen mit der Verbindung CGP 35348 gezeigt wurde, soll die Erfindung auch die Verwendung pharmakologischer Äquivalente von Baclofen oder Baclofenisomere (Salze, Ester, Komplexe usw.) oder andere Agonisten des GABA_B-Rezeptors umfassen.

Bibliographie

DiChiara, G; Imperato, A: Drugs abused by humans preferentially increased synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5274–5278; 1988.
 Martelotta, M. C.; Kuzmin, A.; Zvartu, E.; Cossu, G.; Gessa, G. L.; Fratta, W.: Isradipine inhibits nicotine intravenous self-administration in drug-naïve mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 52 (2): 271–274; 1995.
 Imperato, A.; Mulas, A.; DiChiara, G.: Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. Eur. J. Pharmacol. 132: 337–338; 1986.
 Rowel, P. P.; Carr, L. A.; Gardner, A. C.: Stimulation of [³H]dopamine release by nicotine in rat nucleus accumbens. J. Neurochem. 49: 1449–1454; 1987.

Patentansprüche

1. Verwendung von Agonisten von GABA_B-Re-

zeptoren oder ihren pharmazeutisch brauchbaren Derivaten für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Verminderung des Wunsches zu Rauchen bei nicotinabhängigen Patienten bei der Behandlung zur Aufrechterhaltung von Nicotin-Abstinenz, wobei ein solcher GABA_B-Antagonist nicht die γ -Hydroxybuttersäure (GHB) ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die GABA_B-Rezeptoren-Agonisten β -(4-Chlorphenyl)GABA (Baclofen), 3-Aminopropyl(methyl)phosphinsäure, 3-Aminopropylphosphinsäure, γ -Amino- β -4-(4-chlorphenyl)nitropropan oder ihre pharmazeutisch brauchbaren Derivate sind, die aus ihren Salzen, Estern, Ethern, Komplexen und ihren korrespondierenden Isomeren ausgewählt sind.

3. Verwendung nach Anspruch 2, bei der der GABA_B-Rezeptoren-Agonist Baclofen ist.

4. Verwendung nach Anspruch 3, bei der der GABA_B-Rezeptoren-Agonist die freie Base des Isomers R-(–)-Baclofen ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die pharmazeutische Zusammensetzung in einer Form vorliegt, die für eine orale, parenterale, transdermale, Depot-Verabreichung geeignet ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, bei der die geeigneten Formen Kapseln, Tabletten, transdermale Pflaster, sublinguales Gel, intramuskuläre Depot-Zubereitungen sind.

7. Verwendung nach Anspruch 6, bei der die Tabletten mit länger anhaltender Freisetzung sind, die durch Reservesysteme oder Matrixsysteme erhalten wird.

8. Verwendung nach Anspruch 5, bei der die transdermalen Zusammensetzungen transdermale Wirkstoffabgabe-Systeme und transdermale therapeutische Systeme sind.

9. Verwendung nach Anspruch 8, bei der die Formulierungen haftende Vorrichtungen, Reservoirvorrichtungen, monolithische Vorrichtungen sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen