

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11

1002833

12

C OCTROOI²⁰

21

Aanvraag om octrooi: 1002833

51

Int.Cl.⁶

A61K31/565

22

Ingediend: 10.04.96

41

Ingeschreven:
12.08.96 I.E. 96/10

47

Dagtekening:
03.04.97

45

Uitgegeven:
02.06.97 I.E. 97/06

73

Octrooihouder(s):
Gerardus Joannes Emile Maria Nefkens te Rotterdam.
Helga Manuela Nuijen te Rotterdam.

72

Uitvinder(s):
Gerardus Joannes Emile Maria Nefkens te Rotterdam
Helga Manuela Nuijen te Rotterdam

74

Gemachtigde:
Ir. J.J.H. Van kan c.s. te 5600 AP Eindhoven.

54

Werkwijze, voor duurzame ontwenning van/aan nicotine en andere verslavende producten door toediening van sex steroïde voorlopers (precursors), alsmede het gebruik van die voorlopers als medicijn.

57

De uitvinding heeft betrekking op sex steroïde voorlopers (precursors) zoals dehydroepiandrosteron ofwel dehydroepiandrosteronsulfaat ofwel analoog aan genoemde te vervaardigen precursors zoals (n)-alphafluoroepiandrosteron en ook samenstellingen welke in vivo worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors.

Deze precursors kunnen volgens deze uitvinding met positief resultaat in de bloedbaan van de gebruiker gebracht worden bij behandeling van een verslaving, zoals om een enkel voorbeeld te geven: de verslaving aan nicotine, alsmede op het gebruik van sex steroïde voorlopers (precursors) zoals dehydroepiandrosteron ofwel dehydroepiandrosteronsulfaat ofwel analoog aan genoemde te vervaardigen precursors zoals (n)-alphafluoroepiandrosteron en ook samenstellingen welke in vivo worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors, voor het verkrijgen c.q. de bereiding van een medicijn, bedoeld om op welke wijze dan ook in de bloedbaan van de gebruiker gebracht worden voor geneeskundig gebruik bij de behandeling van verslaving zoals om een enkel voorbeeld te geven: de verslaving aan nicotine.

NL C 1002833

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Werkwijze, voor duurzame ontwenning van/aan nicotine en andere verslavende producten door toediening van sex steroïde voorlopers (precursors), alsmede het gebruik van die voorlopers als medicijn.

5 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze, die ontwenning van/aan verslavende stoffen, zoals onder andere bijvoorbeeld nicotine, bewerkstelligt, bestaande uit het in de bloedbaan brengen op welke manier dan ook van sex steroïde voorlopers, alsmede op gebruik van sex steroïde voorlopers, voor het verkrijgen c.q. de bereiding van een medicijn, bedoeld voor geneeskundig gebruik bij de behandeling van
10 verslaving zoals bijvoorbeeld, de verslaving aan nicotine ontstaan door het roken van tabak, het plakken van pleisters, de consumptie via inhalers, sprays, inspuitingen e.d. Evenzeer wordt de uitvinding geacht effectief te zijn voor andere vormen van verslaving, ontstaan door consumptie van bepaalde in het algemeen lichaamsvreemde stoffen zoals
15 koffie, thee, alcohol, etc., etc.

De sex steroïde precursors dehydroepiandrosteron (DHEA) en dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEAS) zijn natuurlijke producten van de bijnier en kunnen ook synthetisch worden bereid. Analogen van genoemde te vervaardigen precursors zijn o.a. synthetisch te vervaardigen gedeeltelijk gelijke molecuulketens zoals fluoroepiandrosteron en
20 het is ook denkbaar dat samenstellingen in vivo worden geconverteerd tot een van de hierboven genoemde precursors of analogen. DHEAS komt in het menselijk lichaam van een 25 jarige in overvloed voor, waarna de concentratie met de leeftijd daalt tot circa 10% op ongeveer
25 80 jarige leeftijd. Het lichaam gebruikt deze precursors om sex steroïde hormonen aan te maken naar behoefte, maar vermoed wordt dat er nog andere gebieden van werkzaamheid bestaan.

Er zijn heel wat publicaties gewijd aan de mogelijke effecten van toediening van synthetisch bereide DHEA(S) en analogen en ook in enkele octrooipublicaties worden diverse therapeutische effecten van toediening ervan aangeduid, b.v.: als anti-carcinogenese : EP-0627921, gebruik bij
30 uteruskanker : WO-9416709, bij lupus erythematosus : WO-9408589 en bij oog-ziekten : WO-9404155. Verder bestaat literatuur ten aanzien van borstkanker (Lancet 2-395-398-1971) maar ook betreffende zwaarlijvigheid. Verrassenderwijs werd vastgesteld dat algemene ontwenning
35 kan worden bereikt, gericht op beëindiging van het gebruik van verslavende stoffen, zoals

onder andere nicotine door toediening c.q. het op welke wijze dan ook in de bloedbaan van de gebruiker brengen van een effectieve hoeveelheid van een sex steroïde precursor zoals dehydroepiandrosteron ofwel dehydroepiandrosteronsulfaat ofwel een analoog van de hierboven genoemde precursor zoals fluoroepiandrosteron, evenals samenstellingen welke tot doel hebben in vivo te worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors ofwel de resulterende derivaten c.q. genoemde steroïden, zodanig dat verlichting wordt verkregen (engels: "relief of craving") wat betreft de drang tot consumptie van een verslavende stof, leidend tot gemakkelijke beëindiging van consumptie daarvan. Eveneens werd vastgesteld dat het gebruik van een sex steroïde precursor zoals dehydroepiandrosteron ofwel dehydroepiandrosteronsulfaat ofwel een analoog van de hierboven genoemde precursor zoals fluoroepiandrosteron, evenals samenstellingen welke tot doel hebben in vivo te worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors ofwel de resulterende derivaten c.q. genoemde steroïden, voor het verkrijgen / bereiden van een medicijn bedoeld voor geneeskundig gebruik ter bevordering van comfortabele algemene ontwenning van/aan verslavende stoffen zoals nicotine, door toediening of het op welke wijze dan ook in de bloedbaan brengen, van boven bedoeld medicijn in een effectieve hoeveelheid c.q. dosering die verlichting bewerkstelligt wat betreft de drang tot consumptie van een verslavende stof (engels: "relief of craving"), leidend tot gemakkelijke beëindiging van de consumptie ervan. Als hieronder zal worden aangegeven dat een overdosis van genoemde precursor het meest werkzaam is wordt hier niet bedoeld dat de inname de DHEA(S)-spiegel in het bloed op of boven jeugdig niveau zou moeten brengen. Er wordt slechts aangegeven dat per persoon gezocht kan worden naar de juiste effect hebbende dosis, meestal heel wat hoger dan over het algemeen voorgeschreven hoeveelheden, maar lager voor wat betreft behandeling van jongeren omdat zij reeds een hoge concentratiegraad van DHEA(S) hebben. Het positieve resultaat van de uitvinding is dus, qua effect het grootst wanneer de juiste persoonafhankelijke dosering wordt toegediend. Het zodanig gebruik doet volledig teniet, de pijnlijke aandrang die optreedt bij gewone onthouding. Het is voor deze bij verrassing gevonden uitvinding een opvallende zaak, dat de werkzaamheid massaal en op uiterst korte termijn aangetoond kan worden door behandeling van willekeurig te kiezen zware verslaafden, hetgeen voor b.v. zware nicotineverslaafden, met vrijwel onmiddellijke ingang resultaat zal opleveren, te weten : binnen dagen en zelfs bij de meest effectieve dosering binnen uren. Terugval naar de verslaving valt niet te vrezen doordat een hernieuwde pijnlijke aandrang c.q. behoefte, zo (ex-)gebruiker wenst, ten allen tijde kan worden opgeheven door weer gebruik te maken van deze uitvinding. De uitvinding maakt voortaan een vrije wilsbeschikking mogelijk voor degenen die een bepaald gebruik wensen voort te zetten .

Typerend is dat deze opheffing psychologisch anders uitvalt per verslavend product en ook per persoon. Terwijl wat betreft nicotine een zekere weerzin ten opzichte van roken kan gaan ontstaan is de werkzaamheid van de uitvinding bij cafeïne en alcohol wat milder en toegelijker. Voorts wordt aangenomen dat deze uitvinding de volksge-
5 zondheid ten goede kan komen, leed kan uitbannen en dat de besparing w.b. gezondheidszorg, uitgedrukt kan worden in aanzienlijke percentages van staatsbegrotingen .

Het positieve resultaat van het gebruik wordt sneller bereikt door consumptie (partieel) vanonder de tong en vollediger bereikt door medisch te controleren leeftijdgebonden en na bloedanalyse te bepalen boven besproken 'overdoses', bijvoorbeeld
10 variërend van 100 tot meer dan 300 milligram per dag, b.v. 10 maal daags 30 milligram, - een en ander onder regelmatige medische controle, onder meer om zeker te zijn van de afwezigheid van specifieke antigenen (PSA-test, e.d.) -, en het kan van belang zijn doses te combineren met antioxidantia zoals vitamines E, C, Coenzymen etc. Bovengenoemde precursoren kunnen zelf ook licht verslavend werken maar de ontwen-
15 ning eraan zal in een later stadium vrij gemakkelijk verlopen door langzame vermindering. In tegenstelling met de meeste verslavende stoffen worden sex steroïde precursoren voor individuen die niet PSA positief zijn, geacht ongevaarlijk te zijn. Het positieve effect zou tenietgedaan of afgebogen kunnen worden door de inname van hormonen, reeds medisch voorgeschreven maar mogelijk ook door vleesconsumptie,
20 vanwege eventueel aanwezige non- of anti-coherente hormonen.

Hieruit volgt een andere dringende reden voor de gebruiker zich onder medisch toezicht te stellen, waarbij de deskundige arts tevens het oog kan houden op kwaliteit hetgeen uitermate belangrijk is en mogelijk door van de leverancier een certificaat van origine, van fabricatiemethode en vooral ook van fabricatiedatum te eisen .

25 VOORBEELD :

Man, leeftijd 59, lengte 1,80 M, gewicht 84 kilo, gezond, hektisch leven, rookte gedurende 40 jaar van 20 tot tenslotte 70 sigaretten van het merk 'Pall Mall' per dag en dronk vaak meer dan 1 liter koffie per dag. Hij deed vele mislukte stop-pogingen voor beide producten. Startte begin 1995 fa medische controle en bloedonderzoek met
30 orale inname van 300 milligram DHEA per dag.. Constateerde de eerste dag reeds een zekere onverschilligheid ten opzichte van roken en koffiëconsumptie hetgeen zich uitte in een sterke vermindering van consumptie dat voor nicotine na enkele weken overging in afkeer en voor koffie in onverschilligheid. Thee, alcohol, chocola en suiker hebben ook compleet hun vroegere aantrekkingskracht verloren . Na 10 maanden
35 werd de DHEA inname verminderd naar 200 milligram om na 15 maanden te komen tot ongeveer 100 milligram per dag, rondom 6 à 7 doses van 15 gram..

Resumerend:

de uitvinding maakt het mogelijk te breken met schadelijke verslavende innames zonder krachtsinspanning, welhaast zonder dat men zich van dit breken bewust is .

Conclusies:

- 1) Werkwijze ter bevordering van algemene ontwenning, gericht op beëindiging van het gebruik van verslavende stoffen, zoals onder andere nicotine door toediening c.q. op welke wijze dan ook in verslaafde's bloedbaan
- 5 brengen van een effectieve hoeveelheid van een sex steroïde precursor zoals dehydroepiandrosteron ofwel dehydroepiandrosteron-sulfaat ofwel een analoog van de hierboven genoemde precursor zoals fluoroepiandrosteron, evenals samenstellingen welke tot doel hebben in vivo te worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors ofwel de resulterende derivaten c.q. genoemde steroïden , zodanig dat deze werkwijze
- 10 verlichting bewerkstelligt (engels: "relief of craving") wat betreft de drang tot consumptie van een verslavende stof , leidend tot gemakkelijke beëindiging van diens consumptie.
- 2) Het gebruik van een sex steroïde precursor zoals dehydroepiandrosteron
- 15 ofwel dehydroepiandrosteron-sulfaat ofwel een analoog van de hierboven genoemde precursor zoals fluoroepiandrosteron, evenals samenstellingen welke tot doel hebben in vivo te worden geconverteerd tot een van de bovengenoemde precursors ofwel de resulterende derivaten c.q. genoemde steroïden,
- 20 voor het verkrijgen / bereiden van een medicijn bedoeld voor geneeskundig gebruik ter bevordering van comfortabele algemene ontwenning van/aan verslavende stoffen zoals om slechts een voorbeeld te nemen: nicotine,, door toediening of het op welke wijze dan ook in de bloedbaan brengen, van boven bedoeld medicijn in een effectieve hoeveelheid c.q. dosering die verlichting
- 25 bewerkstelligt wat betreft de drang tot consumptie van een verslavende stof (engels: "relief of craving"), leidend tot gemakkelijke beëindiging van de consumptie ervan .

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)
RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde --
Nederlandse aanvraag nr. 1002833	Indieningsdatum . 10 april 1996
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) NEFKENS Gerardus Joannes Emile Maria et al.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type 17 april 1996	Door de instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 27584 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. Cl. ⁶ : A 61 K 31/565	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int. Cl. ⁶	A 61 K
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1002833

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 A61K31/565

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)

IPC 6 A61K

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	J. STERIOD BIOCHEM., deel 48, nr. 4, 1994, bladzijden 391-402, XP002020985 S. SCHWARZ ET AL.: "Steroids and opiate receptors." in de aanvraag genoemd ---	
T	EUR. NEUROPSYCHOPHARMACOL., deel 6, nr. 2, 1996, bladzijden 135-140, XP000612742 B. BUDZISZEWSKA ET AL.: "Neurosteroids and the naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine dependent mice." --- -/--	

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C. ☐ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

A document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang

E eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna

L document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven

O document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel

P document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

T later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

X document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

Y document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met een of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

& document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

12 December 1996

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Klaver, T

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1002833

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	EUR. J. OBSTET. GYNECOL., deel 23, nr. 1-2, 1986, bladzijden 67-73, XP000612727 F. FACCHINETTI ET AL: "Reduced estriol and dehydroepiandrosterone sulphate plasma levels in methadone-addicted pregnant women." -----	