



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **324521**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 31/454 (2006.01)*

*A61P 25/34 (2006.01)*

### Patentstyret

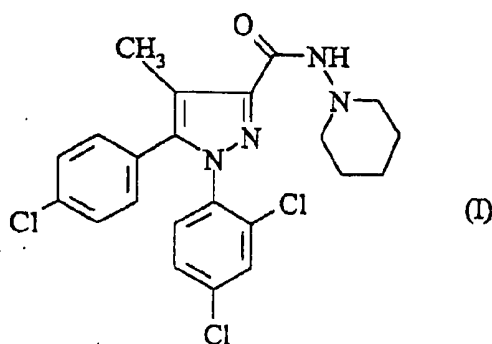
|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                           |                              |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20023765                                                                                                                                                                                                                                           | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2001.02.07<br>PCT/FR01/00356 |
| (22) | Inng.dag              | 2002.08.08                                                                                                                                                                                                                                         | (85) | Videreføringsdag          | 2002.08.08                   |
| (24) | Løpedag               | 2001.02.07                                                                                                                                                                                                                                         | (30) | Prioritet                 | 2000.02.09, FR, 0001682      |
| (41) | Alm.tilgj             | 2002.10.09                                                                                                                                                                                                                                         |      |                           |                              |
| (45) | Meddelt               | 2007.11.12                                                                                                                                                                                                                                         |      |                           |                              |
| (73) | Innehaver             | sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR                                                                                                                                                                                             |      |                           |                              |
| (72) | Oppfinner             | Jean Charles Blanchard, 107, avenue de Paris, F-94160 Saint Mandé, FR<br>François Menard, 53, rue du Four, F-75006 Paris, FR                                                                                                                       |      |                           |                              |
| (74) | Fullmektig            | JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO                                                                                                                                                                                     |      |                           |                              |
| (54) | Benevnelse            | <b>Anvendelse av sentrale cannabinoidreseptor-antagonister for fremstilling av legemidler som er anvendbare for å fremme stans av tobakksforbruk, farmasøytisk preparat, og sett.</b>                                                              |      |                           |                              |
| (56) | Anførte publikasjoner | D1 Molderings, G. J.; Göthert, M. "Presynaptic imidazoline receptors mediate inhibition of noradrenaline release from sympathetic nerves in rat blood vessels." Fundam. Clin. Pharmacol., vol. 12, no. 4, 1998, side 388-397.<br>D2 WO 98/32441 A1 |      |                           |                              |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                           |                              |

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid for å fremme stans av tobakksforbruk

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny anvendelse av en antagonist av de sentrale cannabinoidreseptorer, kjent som CB<sub>1</sub> reseptorer. Mer spesielt vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en CB<sub>1</sub>-reseptor-antagonist for fremstilling av legemidler som er anvendbare for å fremme stans av forbruk av tobakk. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske preparater og sett som inneholder slike forbindelser.

Familier av forbindelser som har affinitet for cannabinoidreseptorene er blitt omhandlet i flere patenter og patentsøknader, særlig europeisk patentsøknad EP 576 357, som angir pyrazolderivater, og patentsøknad WO 96/02248 som angir særlig benzofuranderivater.

Mer spesielt er N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, referert til i det etterfølgende som forbindelse A, med formel:



de farmasøytisk akseptable salter derav og solvatene derav angitt i europeisk patent EP 656 354 og av M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244) som å være CB<sub>1</sub> sentral-reseptor-antagonister.

Det er angitt at forbindelse A og dens salter, som er sentrale cannabinoidreseptor-antagonister, kan anvendes til å behandle appetittforstyrrelser, særlig som anoreksigene midler, og i behandlingen av sykdommer assosiert med anvendelsen av psykotrope substanser. Videre angir internasjonal patentsøknad WO 99/00119 anvendelsen av sentrale cannabinoidreseptor-antagonister til å behandle forstyrrelser vedrørende

sug/trang, det vil si å kontrollere ønsket om forbruk, særlig for forbruk av sukkere, karbohydrater, alkohol eller medikamenter og mer generelt av appetittvekkende bestanddeler.

- 5 Det er nå blitt funnet at forbindelse A, de farmasøytisk akseptable salter derav og solvatene derav gjør det mulig å fremme stans av tobakksforbruk og er nyttige i behandlingen av nikotinavhengighet og/eller i behandlingen av symptomer på avvenning fra nikotin.

10

- Administreringen av forbindelse A, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav gjør det således mulig å observere, i nikotinformbrukere slik som tobakksrøykere, en total eller delvis abstinens fra tobakk, med tidlig eller utsatt  
15 begynnelse. Videre blir symptomene på avvenning fra nikotin svært betydelig svekket eller til og med eliminert, og vektøkningen etter opphør av tobakksforbruk reduseres eller er ikke-eksisterende.

- 20 Den foreliggende oppfinnelse vedrørende således anvendelse av N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for fremstilling av legemidler som er anvendbare for å fremme stans av tobakksforbruk, i behandling  
25 av nikotinavhengighet og/eller i behandling av symptomer på avvenning fra nikotin.

- I samsvar med den foreliggende oppfinnelse kan forbindelse A, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav  
30 også anvendes, i kombinasjon med et annet aktivt prinsipp, for fremstilling av legemidler som er anvendbare for å fremme stans av tobakksforbruk, i behandling av nikotinavhengighet og/eller i behandling av symptomene på avvenning fra nikotin.

- 35 Forbindelse A kan f.eks. kombineres

- med nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist, eller
- med en monoaminoksidase-inhibitor (MAOI),

- eller med et hvilket som helst annet aktivt prinsipp som har vist sin effektivitet med hensyn til å fremme stans av tobakksforbruk, f.eks. et antidepressjonsmiddel slik som bupropion, doksepin, nortriptylin eller et anksiolytisk middel slik som buspiron, eller klonidin.

I en utførelsesform av anvendelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse, anvendes N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, i kombinasjon med et annet aktivt prinsipp, valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist, eller en monoaminoksidase-inhibitor, hvori det annet aktive prinsipp er anvendbart for å fremme stans av tobakksforbruk og/eller anvendbart i behandling av nikotinavhengighet og/eller anvendbart i behandling ved avvenning fra nikotin.

For dens anvendelse som et legemiddel må forbindelse A, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, alene eller i kombinasjon med et annet aktivt prinsipp, være formulert som et farmasøytisk preparat.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således også et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det inneholder, i kombinasjon, N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp, valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist, eller en monoaminoksidase-inhibitor, hvori det annet aktive prinsipp er anvendbart for å fremme stans av tobakksforbruk og/eller anvendbart i behandling av nikotinavhengighet og/eller i behandling av symptomer på avvenning fra nikotin.

I de farmasøytiske preparatene i henhold til den foreliggende oppfinnelse for oral, sublingval, subkutan, intramuskulær, intravenøs, transdermal, lokal eller rektal administrering kan det aktive prinsipp, alene eller i kombinasjon med et annet aktivt prinsipp, administreres i enhets-administre-

ringsform, som en blanding med konvensjonelle farmasøytiske bærere, til dyr og mennesker. Enhets-administreringsformene som er egnet omfatter orale former slik som tabletter, gelkapser, piller, pulvere, granuler, tyggegummier og orale oppløsninger eller suspensjoner, sublingvale og bukkale administreringsformer, aerosoler, implantater, lokale, transdermale, subkutane, intramuskulære, intravenøse, intranasale eller intraokulære administreringsformer og rektale administreringsformer.

10

I de farmasøytiske preparatene i henhold til den foreliggende oppfinnelse er det(de) aktive prinsipp(er) generelt formulert i doseringsenheter. Doseringsenheten inneholder 0,5 til 300 mg, fordelaktig fra 5 til 60 mg og foretrukket fra 5 til 40 mg per doseringsenhet, for daglige administreringer, en eller flere ganger per døgn.

Selv om disse doseringene er eksempler på gjennomsnittlige situasjoner, kan det være spesielle tilfeller hvor høyere eller lavere doseringer er passende, og slike doseringer utgjør også en del av oppfinnelsen. I samsvar med vanlig praksis bestemmes den dosering som er passende for hver pasient av legen i overensstemmelse med administreringsmåten, alderen, vekten og responsen til den nevnte pasient.

25

Når det fremstilles et fast preparat i form av tabletter, kan et fuktemiddel slik som natriumlaurylsulfat tilsettes til det(de) mikroniserte eller ikke-mikroniserte aktive prinsipp(er) og det hele kan blandes med en farmasøytisk vehikkel slik som silika, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talk eller lignende. Tablettene kan belegges med sukrose, ulike polymerer eller andre egnede materialer eller alternativt kan de behandles slik at de har forlenget eller utsatt aktivitet og slik at de kontinuerlig frigjør en forutbestemt mengde av aktivt prinsipp.

35

Et preparat i form av gelkapsler oppnås ved å blande det(de) aktive prinsipp(er) med et fortynningsmiddel slik som en

glykol eller en glyserolester og ved å innlemme den oppnådde blandingen i myke eller harde kapsler.

Et preparat i form av en sirup eller eliksir kan inneholde  
5 det(de) aktive prinsipp(er) sammen med et søtningsmiddel, foretrukket et kalorifritt søtningsmiddel, metylparaben og propylparaben som antiseptiske midler, og også et smaksforbedrende middel og et egnet fargemiddel.

10 De vann-dispergerbare pulvere eller granuler kan inneholde det(de) aktive prinsipp(er) som en blanding med dispergeringsmidler eller fuktemidler, eller suspensjonsmidler slik som polyvinylpyrrolidon eller polyvidon, såvel som med søtningsmidler og smaksforbedrende midler.

15 For rektal administrering anvendes det suppositorier som er fremstilt med bindemidler som smelter ved den rektale temperatur, for eksempel kakaosmør eller polyetylenglykoler.

20 Vandige suspensjoner, isotoniske saltoppløsninger eller sterile injiserbare oppløsninger som inneholder farmakologisk kompatible dispergeringsmidler og/eller solubiliseringsmidler, for eksempel propylenglykol eller butylenglykol, anvendes for parenteral administrering.

25 For å fremstille en vandig oppløsning for intravenøs injeksjon er det således mulig å anvende et ko-løsningsmiddel, for eksempel en alkohol slik som etanol eller en glykol slik som polyetylenglykol eller propylenglykol, og en hydrofil surfaktant slik som polysorbat 80. For å fremstille en oljeaktig  
30 oppløsning for intramuskulær injeksjon, kan det aktive prinsipp oppløses med et triglycerid eller en glyserolester.

Plastere i multilaminær form eller med et reservoar hvori det  
35 aktive prinsipp er i alkoholoppløsning kan anvendes for transdermal administrering.

Det(de) aktive prinsipp(er) kan også være formulert i form av mikrokapsler eller mikrokuler, eventuelt med en eller flere bærere eller additiver.

5 Det(de) aktive prinsipp(er) kan også være i form av et kompleks med et cyklodekstrin, f.eks.  $\alpha$ -,  $\beta$ - eller  $\gamma$ -cyklodekstrin, 2-hydroksypropyl- $\beta$ -cyklodekstrin eller metyl- $\beta$ -cyklodekstrin.

10 Blant formene med forlenget frigjøring som er nyttige i tilfellet med langvarige behandlinger og som kan anvendes er implantater. Disse implantatene kan være fremstilt i form av en oljeaktig suspensjon eller i form av en suspensjon av mikrokuler i et isotonisk medium.

15

Forbindelse A administreres foretrukket oralt, som et enkelt doseringsinntak per døgn.

I samsvar med et annet aspekt av oppfinnelsen kan forbindelse  
20 A, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og det andre aktive prinsipp kombinert administreres samtidig, separat eller sekvensielt for å fremme stans av tobakksforbruk.

25 Uttrykket "samtidig anvendelse" betyr administrering av forbindelsene i preparatet i samsvar med den foreliggende oppfinnelse i en og samme farmasøytisk form.

Uttrykket "separat anvendelse" betyr administrering, på samme  
30 tid, av de to forbindelsene i preparatet i samsvar med oppfinnelsen, hver i en separat farmasøytisk form.

Uttrykket "sekvensiell anvendelse" betyr den suksessive administrering av den første forbindelsen i preparatet i samsvar  
35 med oppfinnelsen, i en farmasøytisk form, etterfulgt av den andre forbindelsen i preparatet i samsvar med oppfinnelsen, i en forskjellig farmasøytisk form.

I tilfellet med denne "sekvensielle anvendelse" overstiger tiden forløpt mellom administreringen av den første forbindelsen i preparatet i samsvar med oppfinnelsen og administreringen av den andre forbindelsen i det samme preparatet i samsvar med oppfinnelsen generelt ikke 24 timer.

De farmasøytiske former, omfattende enten kun en av forbindelsene som utgjør preparatet i samsvar med oppfinnelsen eller kombinasjonen av begge forbindelsene, som kan anvendes i de forskjellige typer anvendelser som er beskrevet ovenfor, kan f.eks. være egnet for oral, nasal, parenteral eller transdermal administrering.

I tilfellet med en "separat anvendelse" og en "sekvensiell anvendelse" kan således to forskjellige farmasøytiske former være ment for den samme administreringsruten eller for en forskjellig administreringsrute (oral og transdermal eller oral og nasal eller parenteral og transdermal, etc.).

Oppfinnelsen vedrører således også et sett for å fremme stans av tobakksforbruk, kjennetegnet ved at det inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist for å fremme stans av tobakksforbruk, hvori N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamidet, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et solvat derav og det nevnte aktive prinsipp er i separate rom og i emballasje som kan være lik eller forskjellig og er tiltenkt å administreres samtidig, separat eller sekvensielt.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører videre et sett for å fremme stans av tobakksforbruk, kjennetegnet ved at det inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp valgt fra en monoaminoksidase-inhibitor for å fremme stans av tobakksforbruk, hvori N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-



diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamidet, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et solvat derav og det nevnte aktive prinsipp er i separate rom og i emballasje som kan være lik eller forskjellig og er tiltenkt å administreres samtidig, separat eller sekvensielt.

En metode for å fremme stans av tobakksforbruk består i administrering til en nikotinforbruker av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelse A, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

Effektene av forbindelse A ble undersøkt i rotter på en modell som forutsier effektene på nikotinavhengighet: selv-administrering av nikotin i overensstemmelse med W.T. Corrigan et al. Psychopharmacology, 1989, 99, 473-478.

Forbindelse A, administrert ved en dose på 0,3 mg/kg og 1 mg/kg reduserer, på en statistisk signifikant måte, antallet nikotininjeksjoner til rotter som har lært seg å selv-administrere nikotin intravenøst.

De positive effektene av forbindelse A ble således observert på disse to modellene.

En dobbeltblind-undersøkelse ble utført med individer som røykte mer en 15 sigaretter per dag og som viste symptomer på nikotinavhengighet. Pasientene mottok 40 mg av forbindelse A per døgn i 10 uker, inkluderende 2 uker før begynnelsen av perioden med avvenning fra tobakk. En høyere grad av avvenning ble observert i den behandlede gruppen enn i gruppen som mottar et placebo, særlig i løpet av de siste 4 ukene med behandling. Avvenningen fra tobakk ble bekreftet ved ukentlig måling av nivåene av utpustet karbonmonoksyd og av kotinin i plasmaet.

35

EKSEMPEL 1: Kapsel inneholdende en 5 mg dose av forbindelse A.

Mikronisert forbindelse A  
Maisstivelse

5,00 mg  
51,00 mg

|    |                                                                     |                |
|----|---------------------------------------------------------------------|----------------|
|    | Laktosemonohydrat                                                   | 99,33 mg       |
|    | Polyvidon                                                           | 4,30 mg        |
|    | Natriumlaurylsulfat                                                 | 0,17 mg        |
|    | Fornettet natriumkarboksymetylcellulose                             | 8,50 mg        |
| 5  | Renset vann: qs for våtgranulering                                  |                |
|    | Magnesiumstearat                                                    | <u>1,70 mg</u> |
|    | For en fylt nr. 3 opak hvit kapsel<br>inneholdende                  | 170 mg         |
| 10 | EKSEMPEL 2: Kapsel inneholdende en 10 mg dose av forbindelse<br>A.  |                |
|    | Mikronisert forbindelse A                                           | 10,00 mg       |
|    | Maisstivelse                                                        | 51,00 mg       |
|    | Laktosemonohydrat                                                   | 94,33 mg       |
| 15 | Polyvidon                                                           | 4,30 mg        |
|    | Natriumlaurylsulfat                                                 | 0,17 mg        |
|    | Fornettet natriumkarboksymetylcellulose                             | 8,50 mg        |
|    | Renset vann: qs for våt granulering                                 |                |
|    | Magnesiumstearat                                                    | <u>1,70 mg</u> |
| 20 | For en fylt nr. 3 opak hvit kapsel<br>inneholdende                  | 170 mg         |
|    | EKSEMPEL 3: Kapsel inneholdende en 20 mg dose av forbindelse<br>A.  |                |
| 25 | Mikronisert forbindelse A                                           | 20,00 mg       |
|    | Maisstivelse                                                        | 51,00 mg       |
|    | Laktosemonohydrat                                                   | 84,33 mg       |
|    | Polyvidon                                                           | 4,30 mg        |
|    | Natriumlaurylsulfat                                                 | 0,17 mg        |
| 30 | Fornettet natriumkarboksymetylcellulose                             | 8,50 mg        |
|    | Renset vann: qs for våtgranulering                                  |                |
|    | Magnesiumstearat                                                    | <u>1,70 mg</u> |
|    | For en fylt opak hvit kapsel inneholdende                           | 170 mg         |
| 35 | EKSEMPEL 4: Tablett inneholdende en 10 mg dose av<br>forbindelse A. |                |
|    | Mikronisert forbindelse A                                           | 10,00 mg       |
|    | Maisstivelse                                                        | 50,00 mg       |
|    | 200 mesh laktosemonohydrat                                          | 211,50 mg      |

|   |                                    |              |
|---|------------------------------------|--------------|
|   | Hydroksypropylmetylcellulose 6 cP  | 9,00 mg      |
|   | Natriumkarboksymetylstivelse       | 15,00 mg     |
|   | Natriumlaurylsulfat                | 1,50 mg      |
|   | Magnesiumstearat                   | 3,00 mg      |
| 5 | Renset vann: qs                    |              |
|   | For en ferdig tablett inneholdende | <hr/> 300 mg |

EKSEMPEL 5: Tablett inneholdende en 30 mg dose av forbindelse A.

|    |                                         |              |
|----|-----------------------------------------|--------------|
| 10 | Mikronisert forbindelse A               | 30,00 mg     |
|    | Maisstivelse                            | 80,00 mg     |
|    | 200 mesh laktosemonohydrat              | 252,00 mg    |
|    | Povidone K 30                           | 12,00 mg     |
|    | Fornettet natriumkarboksymetylcellulose | 20,00 mg     |
| 15 | Natriumlaurylsulfat                     | 2,00 mg      |
|    | Magnesiumstearat                        | 4,00 mg      |
|    | Renset vann: qs                         |              |
|    | For en ferdig tablett inneholdende      | <hr/> 400 mg |

**PATENTKRAV**

1. Anvendelse av N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpirazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for fremstilling av legemidler som er anvendbare for å fremme stans av tobakksforbruk, i behandling av nikotinavhengighet og/eller i behandling av symptomer på avvenning fra nikotin.
2. Anvendelse som angitt i krav 1, av N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpirazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, i kombinasjon med et annet aktivt prinsipp, valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist, eller en monoaminoksidase-inhibitor, hvori det annet aktive prinsipp er anvendbart for å fremme stans av tobakksforbruk og/eller anvendbart i behandling av nikotinavhengighet og/eller anvendbart i behandling ved avvenning fra nikotin.
3. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder, i kombinasjon, N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpirazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp, valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist, eller en monoaminoksidase-inhibitor, hvori det annet aktive prinsipp er anvendbart for å fremme stans av tobakksforbruk og/eller anvendbart i behandling av nikotinavhengighet og/eller i behandling av symptomer på avvenning fra nikotin.
4. Farmasøytisk preparat som angitt i krav 3, som inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpirazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist.
5. Farmasøytisk preparat som angitt i krav 3, som inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpira-

zol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og en monoaminoksidase-inhibitor.

6. Sett for å fremme stans av tobakksforbruk,  
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp valgt fra nikotin, en nikotinagonist eller en delvis nikotinagonist for å fremme  
10 stans av tobakksforbruk, hvori N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamidet, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et solvat derav og det nevnte aktive prinsipp er i separate rom og i emballasje som kan være lik eller forskjellig og er tiltenkt å administreres  
15 samtidig, separat eller sekvensielt.

7. Sett for å fremme stans av tobakksforbruk,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-  
20 karboksamid, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og et annet aktivt prinsipp valgt fra en monoaminoksidase-inhibitor for å fremme stans av tobakksforbruk, hvori N-piperidino-5-(4-klorfenyl)-1-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrazol-3-karboksamidet, et farmasøytisk akseptabelt  
25 salt derav, et solvat derav og det nevnte aktive prinsipp er i separate rom og i emballasje som kan være lik eller forskjellig og er tiltenkt å administreres samtidig, separat eller sekvensielt.