

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Februar 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/015782 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
31/415, 9/70

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02626

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2002 (18.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 36 228.5 25. Juli 2001 (25.07.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **KOX, Wolfgang, J.** [DE/DE]; Krottnauer
Strasse 43, 14129 Berlin (DE). **HENSEL, Mario**
[DE/DE]; Tiniusstrasse 40A, 13089 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **BOECKH, Tobias**; Hertin, Anwaltssozietät,
Kurfürstendamm 54-55, 10707 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: RECEPTOR-ADAPTED NICOTINE WITHDRAWAL BY ANTI-CHOLINERGIC AND ANTI-NORADRENERGIC
BLOCKAGE

(54) Bezeichnung: REZEPTORADAPTIERTER NIKOTINENTZUG DURCH ANTICHOLINERGE UND NORADRENERGE
BLOCKADE

(57) Abstract: The invention relates to the combined use of anti-cholinergic and anti-noradrenergic active substances for treating
nicotine-withdrawal syndrome (NES). According to the invention, an excessive release of acetylcholine or noradrenaline in the initial
phase of nicotine withdrawal can be blocked and thus a reduction in withdrawal symptoms can be obtained. As a result, transdermal
plasters are provided which are coated with anti-cholinergic and anti-noradrenergic substances, i.e. clonidine, scopolamine and/or
atropine.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die kombinierte Anwendung anticholinerg und antinoradrenerg wirksamer Sub-
stanzen zur Behandlung des Nikotin-Entzugssyndroms (NES). Die Erfindung führt zur Blockade einer überschüssigen Acetylcholin-
bzw. Noradrenalinfreisetzung in der initialen Phase des Nikotinentzuges und damit zu einer Reduktion der Entzugssymptomatik.
Erfindungsgemäss wurden Hautpflaster konzipiert, die mit anticholinergen und antinoradrenergen Substanzen beschichtet werden,
nämlich mit Clonidin, Scopolamin und/oder Atropin.



WO 03/015782 A2

Rezeptoradaptierter Nikotinentzug durch anticholinerge und noradrenerge Blockade

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die kombinierte Anwendung anticholinerg und antinoradrenerg wirksamer Substanzen zur Behandlung des Nikotin-Entzugssyndroms (NES), insbesondere gemäß dem Oberbegriff der Ansprüche 1 und 6. Die Erfindung führt zur Blockade einer überschüssigen Acetylcholin- bzw. Noradrenalinfreisetzung in der
5 initialen Phase des Nikotinentzuges und damit zu einer Reduktion der Entzugssymptomatik.

Seit die Seefahrer um Christoph Columbus nach ihrer Rückkehr aus Amerika den Tabak in die zivilisierte Welt eingeführt haben, hat sich der Nikotinabusus zur weltweit häufigsten Form des Substanzmissbrauchs entwickelt. Er ist legal, wird durch
10 die Werbeindustrie gefördert und ist in weiten Teilen der Gesellschaft akzeptiert. Raucher verbinden mit dem Gebrauch der Zigarette angenehme Begleiterscheinungen wie den Abbau von Spannungen und die Erhöhung der Konzentrationsfähigkeit. Allerdings hat das Zigarettenrauchen erhebliche volkswirtschaftliche, gesundheitspolitische und soziale Auswirkungen. Die durch Nikotinabusus verursachte Morbidität und Mortalität ist höher als bei allen anderen Drogen zusammen (Milei J, Grana
15 DR, Int J Cardiol 67 (1998) 95-109). Die Rückfallquote bei kurzzeitig abstinenten Rauchern liegt bei ca. 75% (Evan RI et al., Atherosclerosis Reviews 6 (1979) 201-241.).

Nikotin beeinflusst vor allem das Zentralnervensystem, wobei die Abstinenz vom
20 Nikotin Entzugssymptome wie Nervosität und Reizbarkeit verursacht, was einen Nikotinentzug so unangenehm macht. Beim Nikotinabusus existiert, ebenso wie bei anderen suchterzeugenden Substanzen, sowohl eine physiologische (biochemi-

- 2 -

sche) als auch eine psychologische (gewohnheitsmäßige) Komponente der Abhängigkeit. Herkömmliche Entzugsverfahren sind vor allem auf die Behandlung der psychischen Abhängigkeit orientiert, welcher sicherlich eine große Bedeutung beizumessen ist. Zunächst muss jedoch die physische Abhängigkeit überwunden werden, um dann die Gewohnheiten erfolgreich ändern zu können. Therapiekonzepte, die sich der suchterzeugenden Substanz selbst bedienen (Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi), erscheinen ungeeignet, weil diese Verfahren die Suchtmechanismen auf der Ebene der Neurotransmitter nicht blockieren, sondern aufrechterhalten. Darüber hinaus sind eine Reihe anderer Methoden beschrieben worden, so z.B. Hypnose, Psychotherapie, Elektroschock-Aversionstherapie und Gruppentherapien (Evans RI et al., *Atherosclerosis Reviews* 6 (1979) 201-241). Großangelegte Studien haben jedoch zeigen können, dass weniger als die Hälfte aller Raucher, die an solchen Programmen teilnehmen, den Zigarettenkonsum konsequent abbrechen und nur 25-30% nach einem Zeitraum von 9-18 Monaten noch Nichtraucher sind (Stapleton J., *Stat Methods Med Res* 7 (1998) 187-203).

Sowohl für die Entstehung der Nikotinabhängigkeit, als auch für die Ausprägung des NES spielt der Neurotransmitter Acetylcholin (ACH) eine wichtige Rolle (Wessler I, Kirkpatrick Ch J., *Deutsches Ärzteblatt* 97 (2000) B41-B42.). ACH wirkt an zentralen und peripheren (autonom, motorisch) cholinergen Neuronen durch Stimulation von Nikotin- und Muskarinrezeptoren. Es ist gut dokumentiert, dass Nikotin eine agonistische Wirkung auf die Nikotinrezeptoren des parasympathischen Nervensystems, aber auch auf muskarinerge Rezeptoren, besitzt (Levin ED, Simon BB, *Psychopharmacology-Berl* 138 (1998) 217-2305). Bei Langzeitexposition wirkt Nikotin primär als blockierende Substanz. Obwohl diese Wirkung weniger für das zentrale als für das periphere Nervensystem beschrieben wurde, scheint sich der Hauptlokalisationsort der Nikotinrezeptoren im Mittelhirn zu befinden (Bachynsky N., *Int J Addict* 21 (1986) 789-805). Durch den chronischen Nikotingebrauch kommt es zur Entwicklung von Toleranz und später zur Abhängigkeit. Diese Anpassungsphänomene basieren auf biochemischen Veränderungen an spezifischen Rezeptoren des parasympathischen Nervensystems, einhergehend mit einer Akkumulation von Acetylcholin. Studien an Wirbeltieren haben gezeigt, dass die dauerhafte Nikotin-Exposition cervikaler Ganglien zu einer um 35% höheren ACH-Ausschüttung führten (Levin ED, Simon BB, *Psychopharmacology-Berl* 138 (1998) 217-2305). Demgegenüber kam es unmittelbar nach Beendigung der Nikotin-Exposition zu erheblichen

- 3 -

Neurotransmitterveränderungen, die zu einer Verminderung der ACH-Konzentrationen bis hin zu subnormalen Spiegeln, führten. Gleichzeitig wurde eine Normalisierung der Aktivität der Cholin-Acetyltransferase (Acetylcholinsynthese) und eine erhöhte Aktivität der ACH-Esterase (Acetylcholinabbau) beobachtet. Diese Effekte sind auf die fehlende Nikotinstimulation zurückzuführen. Allerdings kommt es reaktiv zu einer erhöhten ACH-Freisetzung aus zentralen neuronalen Strukturen sowie aus peripheren Nervenendigungen (Levin ED, Simon BB, Psychopharmacology-Berl 138 (1998) 217-2305). Somit entsteht durch den Wegfall der nikotinergen Blockade an den spezifischen nikotinerg-cholinergen Synapsen ein "Nikotin-Entzugssyndrom". Toleranz und Abhängigkeit, die durch eine erhöhte ACH-Synthese charakterisiert sind, werden durch Entzugsphänomene ersetzt, welche auf eine excessive Stimulation durch ACH zurückzuführen sind. Letztlich ist das Nikotin-Entzugssyndrom biochemisch als reaktives "ACH-Bombardement" nikotinerger Rezeptoren auf der unteren Mittelhirnebene zu interpretieren. Dies wird wiederum durch die synaptische Interaktion mit muskarinergen Rezeptoren, die auf höherer neuronaler Ebene, z.B. dem Cortex, stimuliert wurden, ausgelöst (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-805).

Körperliche Symptome, die im akuten Nikotinentzug auftreten sind reduzierte Herzfrequenz, verminderter Blutdruck, erhöhte Reizbarkeit, Nervosität, Störungen der Magen-Darm-Funktion, EEG-Veränderungen und verminderte Konzentrationsfähigkeit (Hays JT et al., Postgrad Med 104 (1998) 56-62). Diese Symptomatik entspricht dem klinischen Bild bei einem erhöhten Parasympathikotonus. Als Reaktion auf das Entzugssyndrom nimmt der abhängige Raucher den Zigarettenkonsum wieder auf, um sich mit Hilfe des Nikotin an seinen biochemischen "Normalzustand" „heranzutitrieren". Glick, Jarvick und Nakamura testeten eine Reihe anticholinergischer und anderer Substanzen an Affen und fanden heraus, dass Scopolamin und d-Amphetamin zu einer Verminderung rauchertypischer Verhaltensmuster führten (Glick SD et al., Nature 227 (1970) 969-971).

Bachynsky und Mitarbeiter versuchten durch die subkutane, aurikuläre Injektion einer Atropin-/Scopolaminlösung, ergänzt durch Chlorpromazin, eine excessive cerebrokortikale ACH-Stimulation zu verhindern (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-805). Auf diese Weise sollten Entzugssymptome, die durch den Wegfall der chronischen Nikotinexposition entstehen, vermindert werden. Die US 4,555,397

- 4 -

beschreibt dieses Verfahren. Insoweit wurde über die klinischen Effekte beschrieben, dass aurikuläre Injektionen einen prompten Effekt im Sinne einer Symptomreduktion brachten. Da im Nikotinentzug über Tage und Wochen erhöhte ACH-Spiegel nachweisbar sein können, wurden die Patienten nach der initialen therapeutischen Intervention durch orale Medikation auf zentral wirksame anticholinerge Substanzen eingestellt. Während 2 Monate nach dem Entzug noch zwischen 66% (ohne Chlorpromazin behandelt) und 87% (mit Chlorpromazin behandelt) von den 500 therapierten Patienten abstinent lebten, waren es nach 12 Monaten nur noch 19% bzw. 39%.

10 Neben den Imbalancen des cholinergen Transmittersystems kommt es während des Nikotinentzuges v.a. zu Ungleichgewichten des noradrenergen Systems. In diesem Zusammenhang hat sich die Anwendung des Alpha-2-Agonisten Clonidin als erfolgversprechende Therapieoption erwiesen (Toon S., Eur J Pharm Biopharm 41 (1995) 184-188). Clonidin vermindert in bestimmten Hirnstrukturen, wie dem *Locus coeruleus*, die Noradrenalinfreisetzung. Glassman et al. setzten in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie Clonidin bei Vorliegen einer schweren Nikotinabhängigkeit (> 60 Zigaretten pro Tag) ein und fanden in der Therapiegruppe einen um 50% höheren Behandlungserfolg (Abstinenz), als in der Kontrollgruppe (Glassman P., JAMA 259 (1988) 2863-2866). Gourlay et al. konnten in einer Dosisfindungsstudie zeigen, dass mit steigender Clonidindosierung auch der Anti-Craving-Effekt (suchtdruckmindernde Wirkung) zunahm (Gourlay W., Clin Pharmacol Ther 55 (1994) 64-69).

Da die Symptome des Nikotinentzuges in den ersten 24-48 Stunden am ausgeprägtesten sind, ist eine möglichst schnelle Anflutung sowie initial hohe Plasmaspiegel der anticholinergen und antinoradrenergen Substanzen notwendig. Obwohl das Nikotin ca. 3 Tage nach Abstinenzbeginn vollständig aus dem Körper eliminiert ist, dauern die Entzugssymptome bis zu 2 Wochen an (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-805). Mit dieser klinischen Erfahrung stimmen auch Laboruntersuchungen überein, die zeigen konnten, dass die erhöhte ACH-Synthese erst nach ca. 14 Tagen rückläufig ist (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-805). Erhöhte Plasmakatecholaminspiegel können ebenfalls über Tage nachgewiesen werden. Als Konsequenz aus dieser Tatsache müsste eine Dauermedikation über einen Zeitraum von 2-3 Wochen erfolgen, die eine adäquate anticholinerge und antinoradre-

- 5 -

nerge Aktivität aufrechterhält. Außerdem hilft die protrahierte anticholinerge Blockade dem Patienten durch Veränderungen des Geruchs- und Geschmacksinns eine Aversion gegen das Zigarettenrauchen zu entwickeln. Während die medikamentenbedingte Mundtrockenheit in anderen Situationen unerwünscht ist, wirkt sie bei dieser Methode als unterstützender Faktor für den Behandlungserfolg.

Durch Medikamenten-Applikationen per Injektion können die gewünschten Pharmakawirkungen nur vorübergehend erreicht werden. Auch der orale Zugangsweg ist mit begrenztem Patientenkomfort und mit diskontinuierlichen Blutplasmaspiegeln verbunden. Demgegenüber besitzen transkutane therapeutische Systeme (TTS) die o.g. Eigenschaften am ehesten. Solche Systeme haben sich beispielsweise bei der Behandlung des Bluthochdrucks, zur kontinuierlichen Hormonsubstitution und zur Behandlung der Reisekrankheit bewährt.

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pharmazeutisch wirksame Mittel (Arzneimittel) zur Verfügung zu stellen, die effizient und nachhaltig den Nikotinentzug fördern und unterstützen, sowie geeignete Applikationsmethoden zu schaffen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Merkmale der unanhängigen Ansprüche.

Dabei ist es erfindungsgemäß vorgesehen, dass zwei unterschiedliche Wirkstoffkombinationen (vorzugsweise als Vakzine) verwendet werden, die zum einen eine wirksame Menge einer Kombination von Atropin und Scopolamin (bevorzugt jeweils 0,1 mg) und zum anderen eine wirksame Menge einer Kombination von Atropin, Scopolamin und Clonidin (bevorzugt bei 0,1 mg Atropin und Scopolamin) und Clonidin (bevorzugt 0,15 mg) enthält.

Um die Vorzüge transkutaner therapeutischer Systeme bei der Behandlung des Nikotin-Entzugssyndroms nutzen zu können, wurden erfindungsgemäß Hautpflaster konzipiert, die mit anticholinergen und antinoradrenergen Substanzen beschichtet werden, nämlich mit Clonidin, Scopolamin und/oder Atropin. Zur Steigerung der Effizienz der Pflasteranwendung geht eine einmalige intramuskuläre Injektion der genannten Substanzen voraus, mit dem Ziel, initial hohe Plasmaspiegel zu schaffen. Hierzu wurden erfindungsgemäß geeignete Vakzine geschaffen, die eine wirksame

- 6 -

Menge einer Kombination von Atropin und Scopolamin bzw. Atropin, Scopolamin und Clonidin enthalten.

Mit den erfindungsgemäßen Maßnahmen lassen sich überraschenderweise um bis zu 50% bessere Erfolge erzielen, als mit herkömmlichen Methoden (6, 12, 13, 14; siehe Figur 2)

Weitere vorteilhafte Maßnahmen sind in den übrigen Unteransprüchen beschrieben; die Erfindung wird anhand eines Ausführungsbeispiels und von Figuren nunmehr näher beschrieben.

Im folgenden wird ein Therapieplan zum Nikotinentzugsverfahren beschrieben, in dessen Rahmen die erfindungsgemäße Medikation eingesetzt wurde:

Bevor das Nikotinentzugsverfahren durchgeführt werden kann, muss der Patient einen Fragebogen über die Gewohnheiten als Raucher ausfüllen und wichtige anamnestische Daten liefern. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das Vorliegen potentieller Kontraindikationen gerichtet. Außerdem wird vermerkt, ob es in der Vergangenheit paradoxe Reaktionen oder Nebenwirkungen infolge der Anwendung anticholinerg oder antinoradrenerger Substanzen bzw. Allergien gegen diese Substanzen gab. Patienten, bei denen Kontraindikationen vorliegen, dürfen nach diesem Verfahren nicht behandelt werden.

Die Behandlung selbst beginnt mit einem Beratungsgespräch. Dabei wird zunächst die Therapie detailliert beschrieben und die medizinischen Grundlagen werden erläutert. Außerdem werden Empfehlungen zu Verhaltensänderungen gegeben. Nach einer Reihe von klinischen Untersuchungen werden den Patienten durch 2 intramuskuläre Injektionen insgesamt 0,2 mg Atropin, 0,2 mg Scopolamin und 0,15 mg Clonidin verabreicht. Für diese Injektionen werden vorgefertigte Einwegspritzen oder aber Fertigspritzen mit Hilfe automatischer Injektorensysteme genutzt. Eine Injektion wird mittels einer Vakzine durchgeführt, die Atropin und Scopolamin bevorzugt in einer Menge von jeweils 0,1 mg enthält; die weitere Injektion wird mittels einer Vakzine durchgeführt, die Atropin und Scopolamin bevorzugt in einer Menge von jeweils 0,1 mg und Clonidin bevorzugt in einer Menge von 0,15 mg enthält.

- 7 -

Am darauffolgenden Tag wird die Kontinuität der Behandlung mit transkutanen therapeutischen Systemen fortgesetzt. Dazu werden 2 Pflaster auf verschiedene Hautpartien aufgeklebt (z.B. im Bereich der Oberarme) (1 x Clonidin-Pflaster, 1 x Atropin / Scopolamin-Pflaster). Bei geeigneten Kandidaten werden durch die anticholinerge und noradrenerge Blockade nicht nur die körperlichen Entzugssymptome verhindert, sondern es wird auch die psychische Komponente der Nikotinsucht ("Craving") reduziert. Die Medikamentendosis auf den Hautpflastern wird den individuellen Bedürfnissen der Patienten angepasst. Wenn schon mehrere Entzugsversuche erfolglos abgebrochen wurden oder wenn über besonders ausgeprägte Entzugssymptome berichtet wird, so kann die Dosis erhöht werden. Eine Verwendung eines Hautpflasters mit zwei separaten Kontaktflächen, die jeweils ein Clonidin-Pflaster bzw. Atropin / Scopolamin-Pflaster darstellen, ist ebenfalls bevorzugt.

Die Dosierungsbereiche liegen beim Atropin und Scopolamin zwischen 0,5 und 1,5 mg (Maximaldosierung) sowie beim Clonidin zwischen 0,1 und 0,5 mg (Maximaldosierung). Die bevorzugte Dosierung enthält 1 mg Atropin, 1 mg Scopolamin und 0,3 mg Clonidin. Die Absorptionsfläche für Atropin-/Scopolamin-Membranpflaster beträgt 0,8 - 2,5 cm² und für Clonidin-Membranpflaster 1,2 - 3 cm².

Typischerweise kommt es durch die Anticholinergikagabe zu leichten Sehstörungen mit erhöhter Lichtempfindlichkeit und Akkomodationsstörungen. Diese Effekte verschwinden nach 6 bis 8 Stunden. Außerdem kann es sein, dass die Patienten über Geruchs- und Geschmacksveränderungen klagen, die sich jedoch nach ca. 24 Stunden auflösen. Die Clonidingabe kann mit hypotonen Kreislaufreaktionen einhergehen. Deswegen sollte stets auf eine genügende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die Patienten werden darüber aufgeklärt, dass während der Behandlung absolutes Alkoholverbot besteht. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass Medikamente mit synergistischen Wirkungen, wie z.B. Sedativa, gemieden werden sollten.

Um die Umstellung des Nervensystems weiterhin pharmakologisch zu begleiten, müssen die Pflaster täglich gewechselt werden, wobei die Dosierung schrittweise und in individueller Absprache reduziert wird.

- 8 -

Die Erfindung führt zu dem überraschenden und nicht erwarteten Ergebnis, dass die Effektivität des Nikotinentzugs im Vergleich zu herkömmlichen Methoden signifikant erhöht werden kann: 480 Patienten wurden mit der beschriebenen Methodik und den erfindungsgemäßen Maßnahmen behandelt. Von diesen waren nach einem

5 Zeitraum von 12 Monaten immerhin noch 78% abstinent (siehe Figur 1). Im Vergleich zu den von Bachynsky (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-805) publizierten Ergebnissen liegt die Erfolgsquote damit um nahezu 50% höher. Die wesentlichen Unterschiede zur Methode von Bachynsky sind wie folgt:

In der Figur 2 ist die überraschende und aufgrund der vorpublizierten Ergebnisse

10 (Holm KJ, Spencer CM., Drugs 59 (2000) 1007-1024; Fiore MC et al., JAMA 268 (1992) 2687-2694; Jorenby DE et al., N Engl J Med 340 (1999) 685-691) nicht zu erwartende Wirkung der erfindungsgemäßen Maßnahmen dargestellt. Anhand der graphischen Darstellung ist unzweifelhaft zu erkennen, dass nur die erfindungsgemäßen Maßnahmen (in der Figur 2 als „eigene Ergebnisse“ gekennzeichnet) einen

15 langfristigen Erfolg beim Nikotinentzug gewährleisten, der signifikant höher ist als bei vergleichbaren Anwendung von Bachynsky et al., Holm et al., Fiore et al. und Jorenby et al..

Die Anwendung transkutaner therapeutischer Systeme ermöglicht eine sichere, kontinuierliche und komfortable Blockade der Entzugssymptomatik über Wochen und

20 ggf. auch Monate hinweg. Dabei werden Transmitterimbancen des noradrenergen Systems während des Nikotinentzuges berücksichtigt. Dadurch dass die Substanzen nicht subkutan, sondern intramuskulär verabreicht werden, können eine schnellere Anflutung sowie initial höhere Plasmaspiegel der anticholinergen und antinoradrenergen Substanzen realisiert werden, ohne dass es zu einer Gefährdung der

25 Sicherheit des Patienten kommt.

Weiterhin ist es möglich, das pharmazeutisch wirksame Mittel in Form eines Nasensprays zu verabreichen. Die Dosierbereiche für die transnasale Applikation für Scopolamin und Atropin reichen von 0,05 bis 0,1 mg/Tag sowie für Clonidin von 0,05 bis 0,15 mg/Tag.

30 Die Anwendung transkutaner therapeutischer Systeme bzw. die Nutzung von Nasensprays ermöglicht eine sichere, kontinuierliche und komfortable Blockade der

- 9 -

- Entzugssymptomatik über Wochen und Monate. Die Verabreichung von Medikamenten über die Nasenschleimhaut besitzt verschiedene Vorteile. Sie erlaubt die einfache und sichere Handhabung einer Selbstmedikation durch den Patienten. Außerdem werden entscheidende Nachteile der oralen Medikamentengabe, wie die
- 5 hepatische first-class Elimination oder mangelnde gastrointestinale Resorption vermieden (Chien YW, Chang SF, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 4 (1987) 67-194). Während die transnasale Applikationsform für Scopolamin bereits eine klinisch relevante Option zur Behandlung der Reisekrankheit darstellt (Klocker N et al., Eur J Pharm Sci 13 (2001) 227-232), erfolgt die Verabreichung von Clonidin bzw. Atropin
- 10 über die Nasenschleimhaut bislang vorwiegend im Rahmen von Studien (Bahair SA et al., Res. Commun Chen Pathol Pharmacol 67 (1990) 241-248).

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung einer Wirkstoffkombination von Atropin und Scopolamin zur Herstellung eines Arzneimittels zum Nikotinentzug, wobei die wirksame Menge an Atropin und Scopolamin bevorzugt jeweils bei 0,1 mg liegt.
- 10 2. Verwendung einer Wirkstoffkombination von Atropin, Scopolamin und Clonidin zur Herstellung eines Arzneimittels zum Nikotinentzug, wobei die wirksame Menge an Atropin und Scopolamin bevorzugt jeweils bei 0,1 mg und von Clonidin bevorzugt bei 0,15 mg liegt.
3. Die Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 1 oder 2 als Vakzine.
4. Die orale Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 1 oder 2.
- 15 5. Die Verwendung des Arzneimittels nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche als Bestandteil eines Nasensprays.
6. Hautpflaster zur äußeren Anwendung in einem transkutanen therapeutischen System (TTS) zum Nikotinentzug, enthaltend eine wirksame Menge an Clonidin oder Atropin / Scopolamin.
- 20 7. Hautpflaster nach Anspruch 6, wobei die wirksame Menge an Clonidin zwischen 0,1 und 0,5 mg liegt.
8. Hautpflaster nach Anspruch 7, wobei ein Clonidin-Pflaster (TTS) pro cm² Kontaktoberfläche bevorzugt 0,15 mg Clonidin enthält.
9. Hautpflaster nach Anspruch 6 bis 8, wobei die Absorptionsfläche für Clonidin-Membranpflaster bei 1,2 bis 3 cm² liegt.

- 11 -

10. Hautpflaster nach Anspruch 6, wobei die wirksame Menge an Atropin und Scopolamin jeweils zwischen 0,5 und 1,5 mg liegt.
11. Hautpflaster nach Anspruch 10, wobei ein Atropin/Scopolamin-Pflaster (TTS) pro cm² Kontaktfläche bevorzugt 0,6 mg Atropin und 0,6 mg Scopolamin enthält.
12. Hautpflaster nach Anspruch 6 oder 10 bis 11, wobei die Absorptionsfläche und für Atropin/Scopolamin-Pflaster bei 0,8 bis 2,5 cm².
13. Hautpflaster nach den Ansprüchen 6 bis 12, wobei dieses zwei separate Kontaktflächen aufweist, wobei die eine Kontaktfläche ein Clonidin-Pflaster (TTS) und die andere Kontaktfläche ein Atropin/Scopolamin-Pflaster (TTS) ist.

- 1 / 2 -

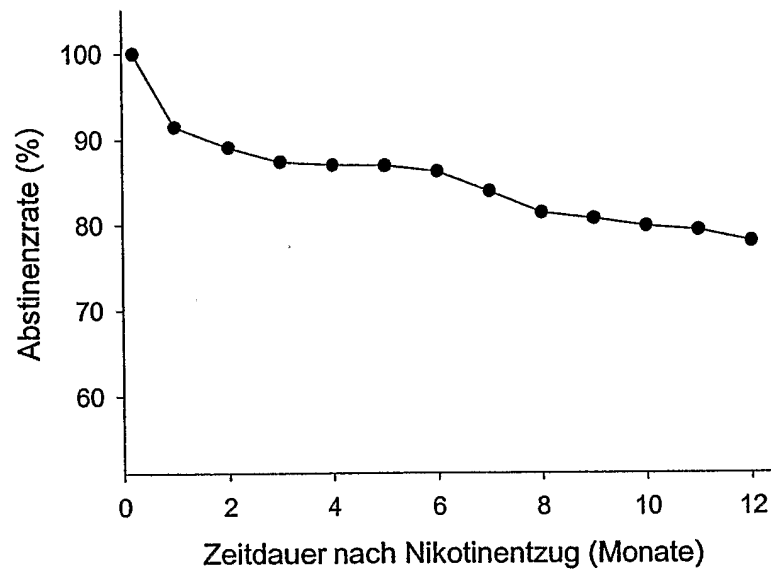
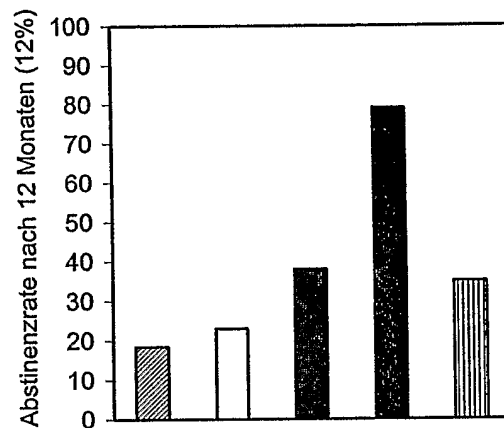
Fig. 1

Abb 1: Abstinenzverhalten nach Nikotinentzug (n = 480 Patienten)

- 2 / 2 -

Fig. 2

- ▨ Antidepressiva-Therapie (Holm KJ, Spencer CM., Drugs 59 (2000) 1007-1024)
- Nikotinplaster (Fiore MC et al., JAMA 268 (1992) 2687-2694.)
- Anticholinerge Therapie nach Bachynsky (Bachynsky N., Int J Addict 21 (1986) 789-8056)
- Eigene Ergebnisse (rezeptoradaptierter Entzug)
- ▤ Antidepressiva + Nikotinplaster (Jorenby DE et al., N Engl J Med 340 (1999) 685-691)