



N° 897.535

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le:

01-12-1983

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 12 août 1983 à 15 h. 15*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à MM. Heinrich SCHULZE, Friedrich K. ERICHSEN
et Wolfgang FISCHER,
resp. : Christianstrasse 35, 2350 Neumünster
: 2351 Schillsdorf
et : Eichendorfstrasse 46, 54 Koblenz

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Médicament à action cytostatique,

qu'ils déclarent avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Allemagne (République Fédérale) le 12 août 1982,
n° P 32 29 956.7

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 août 1983

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

Heinrich Schulze
Friedrich Karl Erichsen
Wolfgang Fischer

pour :

"Médicament à action cytostatique"

Priorité d'une demande de brevet en République Fédérale
allemande déposée le 12 août 1982, sous le n° P 32 29
956.7

✓

Des données infiniment nombreuses et fréquemment contradictoires existent au sujet du métabolisme des tumeurs. Cela tient partiellement au fait qu'il est extraordinairement difficile de parler d'un métabolisme spécifique des tumeurs. Une particularité fréquemment constatable des tumeurs malignes est leur glycolyse élevée et leur faible absorption d'oxygène qui , au contraire du



25 Le point de départ des considérations con-
cernant la présente invention est le fait constaté
empiriquement que certaines maladies cancéreuses réa-
gissent à ce que l'on appelle la thérapeutique par
insuline et diète. Le patient reçoit alors un régime
30 pauvre en hydrate de carbone et simultanément des
doses d'insuline. Fréquemment on peut constater une



diminution importante de la croissance de la tumeur jusqu'à une rémission macroscopique totale , et par ailleurs il est apparu que le taux en sucre du sang ne peut pas être diminué , sans autre mesure. Les patients atteints d'une tumeur montrent une remarquablement grande insensibilité vis-à-vis de l'insuline qui leur est fournie. On peut partir du fait que, dans les tumeurs, les enzymes glycolytiques obéissent aux mêmes mécanismes de régulation que dans la cellule normale. Il s'est avéré également que les cellules tumorales dilapident une grande quantité de glucose à cause du mauvais degré d'action de la fermentation. Comme la dépendance mutuelle de régulation entre le métabolisme des hydrates de carbone et celui des graisses est connu , on peut réduire ici la glycolyse à une valeur minimum dans la totalité de l'organisme , par décalage. Cela devait s'exercer de manière particulièrement forte sur la tumeur parce que les tumeurs deviennent de plus en plus dépendantes de la production d'énergie en provenance de la glycolyse au fur et à mesure de l'augmentation de la malignité de la croissance , puisque des possibilités d'échappement sur d'autres substrats et voies d'échange de matière sont de plus en plus perdus pour elles. L'effet économisateur de glucose des acides gras et des corps cétoniques a déjà été mesuré dans tous ses détails ; ainsi il est connu que les acides gras et les corps cétoniques diminuent fortement les activités des enzymes-clés glycolytiques ; en outre les activités de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase et de la 6-phosphogluconate-déshydrogéné-

se dans le shunt de monophosphate d'hexose, sont diminuées de sorte qu'on obtient un manque relatif en ribose pour la synthèse d'acide désoxyribonucléique qui, à son tour, conduit à un manque en dinucléotide de nicotinamide-adénine et par conséquent à un étranglement de la glycolyse par un empêchement du transport d'hydrogène. En bref il en résulte qu'il doit être possible d'affamer une tumeur par le fait qu'on fait passer le corps pendant un certain temps dans un état de métabolisme fortement cétacidotique, considéré d'ailleurs toujours comme fatal du point de vue médical.

Pour la production d'une cétacidose exogène conviennent en particulier des acides gras à chaîne courte, comme par exemple de l'acide butyrique et de l'acide propionique, ou les produits de dégradation propres au corps, formés à partir de ces derniers par oxydation en position β , comme les acides hydroxylés et acides cétoniques correspondants tels que par exemple l'acide butyrique β -hydroxylé ou l'acide acétylacétique. L'acide butyrique a certes déjà été proposé une fois pour le traitement de tumeur dans l'année 1933 par J. Watson, the Lancet ii 618: 746 - 748, et cela uniquement pour une application externe lors du nettoyage des tumeurs. Récemment, des essais comparatifs ont été effectués au sujet de l'influence de l'acide butyrique sur les processus du métabolisme et ainsi par exemple H. Barker et coll. font un rapport dans Br. J. Cancer (1977) 35, 314 au sujet de l'influence du butyrate de sodium sur la prolifération de trophoblastes malins dans

✓

suivant l'invention , c'est-à-dire en mettant en
oeuvre les esters , car ceux-ci sont inactifs du
point de vue osmotique et on peut les administrer dans
la quantité nécessaire en des compositions phar-
5 maceutiques suffisamment stables. Dans le cas
d'esters plus difficilement solubles , l'administra-
tion peut avoir lieu conjointement avec des agents
émulsionnants physiologiquement sans danger. Lors
de l'application suivant l'invention , les esters
10 d'acide gras cétogènes sont exclusivement administrés
par voie intravasculaire , et cela en des quantités
d'environ 200 mmoles à 1000 mmoles en 24 heures.

Les esters mis en oeuvre suivant l'invention
sont connus en soi et ils peuvent être préparés sui-
15 vant les procédés courants de synthèse d'acides car-
boxyliques , d'acides carboxyliques hydroxylés et
d'acides carboxyliques cétoniques et des esters de
ces composés. On peut obtenir un acide β -hydroxy-
butyrique lévogyre par exemple suivant le procédé
20 décrit dans le brevet en République Fédérale allemande
27 33 202. On utilise de préférence des composés
qui , étant donné leur stabilité , leur inactivité
osmotique , etc. , conviennent particulièrement pour
la préparation de compositions intravasculaires
25 pharmaceutiques . Les esters d'acide butyrique ,
d'acide β -hydroxybutyrique et d'acide acétylacétique
font partie de ces composés. Comme esters on met
de préférence en oeuvre des composés dans lesquels
la fraction d'alcool est physiologiquement sans dan-
30 ger ou même propre au métabolisme , comme par exemple
les esters de glycérine.

La préparation des compositions pharmaceutiques s'effectue d'une manière connue en soi, avec éventuellement, dans le cas d'esters certes osmotiquement inactifs mais plus difficilement solubles dans l'eau, addition d'agents émulsionnants tels que par exemple de la lécithine, des triglycérides mixtes ou des substances analogues. Une unité d'injection contient généralement environ 400 mmoles de substance active, l'injection étant effectuée sur un espace de temps d'environ 2 heures.

L'invention est décrite de manière plus détaillée à l'aide des exemples ci-dessous, sans être pour autant limitée par ces derniers.

Exemple 1

On dissout 35,0 g de tributyrate de glycérine et 9,55 g de lécithine dans 33,0 g de tampon de phosphate isotonique et on homogénéise le tout dans un dispositif d'homogénéisation. Le produit d'homogénéisation est transvasé dans des ampoules d'injection courantes et on les stérilise d'une manière courante.

Exemple 2

Jusqu'à présent, les expériences cliniques ont eu lieu avec environ 40 patients qui étaient considérés comme incurables. Le traitement a été effectué à une dose d'environ 35 g d'ester d'acide butyrique par jour.

Au cours du traitement, d'une manière tout particulièrement surprenante, après la première perfusion, une disparition de la douleur s'est déclenchée brusquement d'une façon tellement prononcée



que même des patients , qui avaient reçus les analgésiques les plus forts ad libitum, ne les exigeaient plus. Déjà après quelques injections , une amélioration notable de l'état général ainsi qu'une augmentation de l'activité du corps et de l'esprit ont pu être constatées.

Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation décrites ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.



REVENDEICATIONS

1. Médicament à action cytostatique, caractérisé par une teneur en esters d'acides gras et/ou d'acides gras hydroxylés et/ou d'acides gras cétoniques à courte chaîne.
- 5 2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé par une teneur en esters d'acide butyrique.
3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé par une teneur en tributyrate de glycérine.
- 10 4. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé par une teneur en esters d'acide β -hydroxybutyrique.
5. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé par une teneur en esters d'acide acétylacétique.
- 15 6. Médicament à action cytostatique, tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Bruxelles, le 12 août 1983

P. Pon de Heinrich Schulze, Friedrich Karl Erichsen,
Wolfgang Fischer

P. Pon du Bureau Gevers, société anonyme.

