
Octrooiraad



Nederland

⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8100579

⑲ NL

- ⑤4 **Toepassing van noötroop werkzame verbindingen.**
- ⑤1 Int.Cl.³: A61K 45/06, C07D 207/26.
- ⑦1 Aanvrager: Ciba-Geigy A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8100579.
- ②2 Ingediend 6 februari 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 13 februari 1980.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 1169/80 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 september 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O. 29.851

Toepassing van noötropo werkzame verbindingen

De onderhavige uitvinding betreft de toepassing van noötropo werkzame verbindingen, in het bijzonder van piracetam als noötropicum ter verhinderd of verzachting van nevenwerkingen, die in samenhang met de behandeling van tumor-ziekten met cytostatisch werkzame verbindingen kunnen optreden.

De behandeling van kankerziekten met cytostatisch werkzame chemotherapeutica neemt een steeds grotere ruimte in, zowel alleen als tezamen met andere behandelingswijzen, zoals operatieve verwijdering van tumorweefsels en/of bestraling. Daarbij worden voortdurend nieuwe werkzame stoffen onderzocht en ingevoerd, die ver-
grote en/of meer specifieke activiteiten bij betere verenigbaarheden bezitten. Het is echter bekend, dat niettegenstaande de verhoogde therapeutische breedte de meeste cytostatisch werkzame verbindingen een reeks van min of meer zwaar wegende bijwerkingen veroorzaken, die praktisch al deze preparaten gemeenschappelijk hebben. Naast verschillende, ten dele voor het preparaat specifieke bijwerkingen, zoals myocardiotoxische werkingen, zijn bijzonder uitgesproken en dikwijls optredend bijwerkingen op cellen met vrij grote mate van deling, zoals beendermerg, maagdarmkanaal en haren.
Deze laatste effecten bewerkstelligen bij een behandeling met cytostatica zeer vaak misselijkheid, braken, diarree en haaruitval.

Verrassenderwijze werd nu vastgesteld, dat bij de toediening van bepaalde noötropo werkzame verbindingen, in het bijzonder van piracetam als noötropicum, in samenhang met de behandeling met cytostatica aan relatief snel prolifererende celweefsels, bijwerkingen verhinderd of ten minste afgezwakt kunnen worden. Dit betreft in het bijzonder misselijkheid en braken, alsmede o.a. haaruitval.

De onderhavige uitvinding betreft derhalve de toepassing van noötropica in samenhang met de bij de kankertherapie toegepaste cytostatisch werkzame preparaten.

De onderhavige uitvinding betreft in het bijzonder de toepassing van noötropica in samenhang met de bij de kankertherapie toegepaste cytostatisch werkzame preparaten ter verhinderd resp. verzachting van toxische nevenwerkingen, die door deze cytostatica veroorzaakt worden.

De onderhavige uitvinding betreft in de eerste plaats de toe-

8100579

passing van noötropica in samenhang met de bij de kankertherapie toegepaste werkzame preparaten ter vermindering resp. verzachting van bijwerkingen, die op de beïnvloeding van relatief snel prolifererende celweefsels door deze cytostatica terug te voeren zijn.

5 Onder noötropica verstaat men in de eerste plaats op het centrale zenuwstelsel inwerkende verbindingen, die een direkt, positief effect op hogere psychische en mentale functies, zoals leervaardigheid en geheugen uitoefenen. Daarbij is thans het farmacologische werkingsprofiel van de noötropica, dat voor de vastgestelde klinische effecten verantwoordelijk is, slechts ten dele verklaard.

In samenhang met de onderhavige uitvinding is gebleken, dat in de eerste plaats noötropica van het type met formule 1, waarin R_1 waterstof of de rest met formule 1a voorstelt, R_2 voor alkyl met een klein aantal koolstofatomen, in het bijzonder methyl, staat en n een geheel getal van 0 tot 4, in het bijzonder echter 0 of 1 is, en in het geval R_1 voor waterstof en n voor het getal 1 staat, R_2 ook de betekenis van hydroxy kan hebben, waarbij verbindingen van dit type, waarin n van 0 verschilt, in de vorm van isomerenmengsels, bijvoorbeeld racematen, of van zuivere isomeren, bijvoorbeeld optisch actieve antipoden, aanwezig kunnen zijn, doelmatig volgens de uitvinding kunnen worden toegepast. In het bijzonder gaat het daarbij om verbindingen met formule 1, waarin R_1 voor waterstof en n voor 0 staat (piracetam) of een rest met de formule 1a voorstelt, en waarin R_2 methyl is, dat in de 2-oxo-1-pyrrolidinyrest de 5-plaats inneemt, en n voor 0 (dupracetam) of 1 staat, waarbij in het laatste geval de verbinding in de vorm van een isomerenmengsel of als zuiver isomeer aanwezig kan zijn. In de eerste plaats past men volgens de uitvinding het piracetam toe, of verbindingen met formule 1, waarin R_1 voor waterstof, n voor 1 en R_2 voor hydroxy staat, dat in de 2-oxo-1-pyrrolidinyrest de 4-plaats inneemt.

Behalve noötroop werkzame verbindingen van het hiervoor genoemde type kunnen volgens de uitvinding ook noötropica van het type vincamine, bijvoorbeeld vincamine of een farmaceutisch toepasbaar zuuradditiezout daarvan, alsmede andere noötroop werkzame verbindingen worden toegepast.

De volgens de uitvinding toegepaste noötroop werkzame verbindingen kunnen in de vorm van enteraal of parenteraal (intraveneus of door middel van infuus) toedienbare, farmaceutische preparaten

gebruikt worden. Daarbij past men de gewoonlijk voor het bereiken van de noötrope werkingen toegepaste doseringen, zoals bijvoorbeeld van ongeveer 0,1 g tot ongeveer 5 g van een verbinding van het type met formule 1 per enkele dosering toe, waarbij de dosering telkens afhankelijk van de toedieningswijze sterk kan variëren.

Verder is gebleken, dat in het bijzonder de toediening van het noötrope werkzame preparaat voor de behandeling met een of meer cytostatisch werkzame preparaten, dat wil zeggen bij een profylactische toediening van het noötropicum, de gewoonlijk optredende, op het cytostatisch werkzame preparaat terug te voeren bijwerkingen het meest werkzaam verhindert resp. hun uitwerkingen het beste verzacht kunnen worden. Gewoonlijk wordt het noötroop werkzame preparaat relatief korte tijd, dat wil zeggen ongeveer 15 tot 60 minuten voor de behandeling met het cytostaticum toegediend, waarbij de parenterale, in het bijzonder intraveneuze toediening ongeveer 30 minuten voor de behandeling met het cytostaticum resp. de cytostatica de voorkeur verdient.

In de vorm van cytostatisch werkzame preparaten kunnen de meest verschillende verbindingen met dergelijke werkingen en de genoemde bijwerkingen, in het bijzonder de met snel prolifererende celweefsels verbonden bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken, haaruitval, enz. in samenhang met de onderhavige uitvinding worden toegediend; daarbij worden zij in de voor de overeenkomstige kankertherapie aanbevolen doseringen en tijdsintervallen, zeer vaak ook in combinatie, toegepast. Er wordt in dit verband verwezen naar Brunner en Nagel, Internistische Krestherapie, (2e druk, 1979, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York).

Aan de hand van dierproeven kan worden aangetoond, dat bij de toediening van noötropica toxische bijwerkingen, die in samenhang met de behandeling van tumorziekten met cytostatica kunnen optreden, beïnvloed worden. Bijvoorbeeld kan bij de behandeling van muizen met adriamycine als cytostaticum bij eenmalige toediening (10,0 resp. 12,5 mg/kg intraperitoneaal) bij aan- of afwezigheid van piracetam worden aangetoond, dat piracetam de sterfte-mate^{van} met adriamycine behandelde muizen duidelijk vertraagt. De computeranalyse van de vastgestelde gegevens geeft aan, dat piracetam daarbij de overlevingskans duidelijk ($p < 0,01$) vergroot heeft.

De toepassing van noötroop werkzame verbindingen bij de behandeling van tumorziekten met cytostatisch werkzame preparaten kan aan de hand van klinische proeven worden toegelicht. Er kan worden getoond, dat bij een toepassing van piracetam bij de behandeling met cytostatisch werkzame preparaten bij een totaal aantal van 47 behandelde patiënten bij 32 patiënten geen alopecie optreedt. De in de dierproeven vroeger aangetoonde cardioprotectieve werking van piracetam ten opzichte van adriamycine kan ook klinisch worden vastgesteld, omdat patiënten, die meer dan 550 mg/m^2 adriamycine ontvingen, tot dusverre geen klinisch begrijpbare hartbeschadigingen zoals bijvoorbeeld hartinsufficiëntie ondergingen.

Klinische proef

Aan een patiënt met een tumorziekte, bijvoorbeeld een patiënte met borstkanker, worden 2000 mg piracetam (preparaat: Noötropil[®]) intraveneus toegediend. Na 30 minuten wordt de behandeling met een of meer cytostatica, bijvoorbeeld Adriamycine (preparaat: Adriblastin[®]) Vincristine (preparaat: Oncovin[®]) en/of cyclofosfamide (preparaat: Endoxan[®]) ingeleid, waarbij deze preparaten afhankelijk van de toestand van de tumorziekte gedoseerd en gewoonlijk intraveneus toegediend worden. Dezelfde behandeling, dat wil zeggen toediening van piracetam, gevolgd door het cytostaticum resp. de cytostatica wordt afhankelijk van het ziekteverloop herhaald.

Voorbeeld I

Aan een patiënt, die aan mamma-carcinoom lijdt, worden 30 minuten voor de intraveneuze toediening van 116 mg adriamycine en 1460 mg cyclofosfamide (Endoxan) 2000 mg intraveneus toegediend. Bij langere behandeling treedt geen alopecie op.

Voorbeeld II

Aan een patiënt, die aan NH-lymphom (stadium IV) lijdt, worden 30 minuten voor de chemotherapeutische intraveneuze toediening van 150 mg adriamycine, 16,0 mg Vincristine en 4800 mg cyclofosfamide (Endoxan) resp. ook per oraal 24250 mg cyclofosfamide (Endoxan) 2000 mg piracetam intraveneus toegediend. Bij langere behandeling treedt geen alopecie op.

Voorbeeld III

Aan een patiënt, die aan mamma-carcinoom lijdt, worden 30 minuten voor de chemotherapeutische intraveneuze toediening van 100 mg adriamycine, 3,8 mg Vincristine, 900 mg cyclofosfamide (Endoxan) 280 mg Methotrexaat en 7900 mg 5-fluor-uracil 2000 mg piracetam

intraveneus toegediend. Bij langere behandeling, d.w.z. bij herhaling van de therapie treedt geen alopecie op.

Voorbeeld IV

5 Aan een patiënt, die aan longcarcinoom lijdt, worden 30 minuten voor de chemotherapeutische intraveneuze toediening van 180 mg adriamycine, 5,4 mg Vincristine, 3200 mg cyclofosfamide (Endoxan) en 500 mg Vepeside (podophyllotoxine-derivaat) 2000 mg piracetam intraveneus toegediend. Bij een langere behandeling, d.w.z. bij herhaling van de therapie treedt geen alopecie op.

10 Voorbeeld V

15 Aan een patiënt, die aan mamma-carcinoom lijdt, worden 30 minuten voor de intraveneuze toediening van 1275 mg adriamycine en perorale toediening 30000 mg cyclofosfamide (Endoxan) 2000 mg piracetam intraveneus toegediend. Bij een langere behandeling, d.w.z. bij herhaling van de therapie treden geen alopecie en ook geen tekenen van hartinsufficiëntie op.

Voorbeeld VI

20 Aan een patiënt, die aan sigma-carcinoom lijdt, worden 30 minuten voor de intraveneuze toediening van 140 g adriamycine, 400 mg cyclofosfamide (Endoxan) en 38500 mg 5-fluor-uracil 2000 mg piracetam intraveneus toegediend. Bij langere behandelingsduur treedt geen alopecie op.

Voorbeeld VII

25 Aan een patiënt die aan Smoldering-leukemie lijdt, worden 30 minuten voor de intraveneuze toediening van 8,4 mg Vincristine en 1100 mg cyclofosfamide (Endoxan) 2000 mg piracetam intraveneus toegediend. Bij langere behandelingsduur treedt geen alopecie op.

30 Cytostatica, die toegediend worden in samenhang met noötropica voor de behandeling volgens de uitvinding zijn o.a. alkylerende stoffen, zoals Mechloorethamine [stikstofmosterd of M,N-bis-(2-

chloorethyl)-N-methylamine], triethyleenfosforamide [tri-(1-aziridiny)-fosfienoxide], cyclofosfamide [2-[bis-(2-chloorethyl)-amino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazofosforin-2-oxide], ifosfamide [2-(2-chloorethyl)-1mino-3-(2-chloorethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazofosforin-2-oxide], chloorambucil [4-{4-[di-(2-chloorethyl)-amino]-fenyl}-baterzuur], busulfan [1,4-di-(dimethaansulfonyloxy)-butaan], melfalan [p-di-(2-chloorethyl)-amino-2-fenylalanine] of triazichon [2,3,5-tri-(1-aziridiny)-p-benzochinon], voorts nitroso-ureumverbindingen, zoals carmustin [N,N'-di-(2-chloorethyl)-N-nitroso-ureum] of CCNU [N-(2-chloorethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitroso-ureum]. Voorts worden antimetaboliëten, zoals methotrexat (amethopterie of L-(+)-N-[4-N-(2,4-diamino-6-pteridiny)-methyl-N-methyl-amino]-benzoyl-glutaminezuur, mercaptopurine [mercapto-7H-purine], thioguanine [2-amino-6-mercapto-7H-purine], cytarabin [cytosine-arabinoside of 1-β-D-arabinofuranosyl-cytosine], fluoruracil [5-fluor-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion], floxuridin [5-fluordeoxyuridin of 1-(2-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil], of ftorafur [1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil] toegepast. Tot een andere groep van cytostatica behoren vinblastine [vincalacoblastine] en vincristine [leurocristine] alsmede bepaalde antibiotica, zoals actinomycine-D, daunorubicine, doxorubicine [adriamycine], mithramycine [aureolinezuur], streptonigrine, mitomycine en bleomycine. Voorts komen als cytostatica o.a. ook procarbazine [4-(2-methylhydrazino)-methylbenzoëzuur isopropylamide], hydroxyurea [N-hydroxy-ureum], L-asparginase, dacarbazine (DTIC of 5-(3,3-dimethyl-1-triazenyl)-1H-imidazool-4-carboxamide], mitotan [o,p'-DDD of 2,2-dichloor-1-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-ethaan], estramustine [3-O-(N,N-di-(2-chloorethyl)-carbamoyl)-oestradiol], of podophyllotoxine^{in aanmerking.}

De hiervoor genoemde cytostatisch werkzame verbindingen met zout vormende eigenschappen kunnen desgewenst ook in de vorm van hun farmaceutisch toepasbare zouten worden toegepast.

Zoals de noötrop werkzame verbindingen worden de cytostatisch werkende verbindingen in de vorm van farmaceutisch toepasbare preparaten voor orale of bij voorkeur parenterale, zoals intraveneuze of voor infuus geschikte vorm toegepast. Daarbij kunnen de hiervoor beschreven preparaatvormen ook in samenhang met de cytostatisch werkzame verbindingen worden toegepast.

CONCLUSIES

1. Toepassing van noötropica in samenhang met de kankertherapie met cytostatisch werkzame preparaten ter vermindering resp. verzachting van bijwerkingen, die door cytostatica veroorzaakt worden.

2. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als noötropica verbindingen met de formule 1, waarin R_1 waterstof of de rest met formule 1a voorstelt, R_2 voor alkyl met een klein aantal koolstofatomen staat en n een geheel getal van 0 tot 4 is, en in geval dat R_1 voor waterstof en n voor het getal 1 staat, R_2 ook de betekenis van een hydroxylgroep kan hebben, waarbij verbindingen met formule 1, waarin n van 0 verschilt, in de vorm van isomerenmengsels of van zuivere isomeren aanwezig kunnen zijn, toepast.

3. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als noötropica verbindingen met formule 1, waarin R_1 waterstof of de rest met formule 1a voorstelt, R_2 voor alkyl met een klein aantal koolstofatomen staat en n een geheel getal van 0 tot 4 is, waarbij verbindingen met formule 1, waarin n van 0 verschilt, in de vorm van isomerenmengsels of van zuivere isomeren aanwezig kunnen zijn, toepast.

4. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als noötropica verbindingen met formule 1 volgens conclusie 2 toepast, waarin R_1 voor waterstof staat of een rest met formule 1a volgens conclusie 2 voorstelt, en waarin R_2 methyl is, dat in de 2-oxo-1-pyrrolidinylnest de 5-plaats inneemt en n voor 0 of 1 staat, waarbij in het laatste geval de verbinding in de vorm van een isomerenmengsel of als isomeer aanwezig kan zijn, of waarin R_2 hydroxy is, dat in de 2-oxo-1-pyrrolidinylnest de 4-plaats inneemt, wanneer n voor het getal 1 staat en R_1 waterstof voorstelt.

5. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als noötropica verbindingen met formule 1 volgens conclusie 2 toepast, waarin R_1 voor waterstof staat of een rest met formule 1a volgens conclusie 2 voorstelt en waarin R_2 methyl is, dat in de 2-oxo-1-pyrrolidinylnest de 5-plaats inneemt en n voor 0 of 1 staat, waarbij in het laatste geval de verbinding in de vorm van een isomerenmengsel of als isomeer aanwezig kan zijn.

6. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men piracetam als noötropicum toepast.

8100579

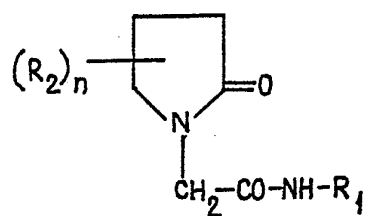
7. Werkwijze ter verhindering resp. verzachting van bijwerkingen, die door cytostatica veroorzaakt worden, met het k e n m e r k, dat men noötropica in samenhang met de bij de kankertherapie mede toegepaste cytostatisch werkzame preparaten
5 toedient.

8. Noötropica ter verhindering resp. verzachting van bijwerkingen, die door cytostatica veroorzaakt worden.

9. Preparaat voor de kankertherapie dat naast één of meer cytostatica één of meer nootropica bevat.

=====

1.



1a.

