



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8400722**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Farmaceutische preparaten met een antineoplastische activiteit.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61K 31/095.
- ⑦1 Aanvragers: F.C.N. S.r.l. te Treviglio, Italië en Alphatime Ltd. Company Inc. te Berkhamsted, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8400722.
- ②2 Ingediend 6 maart 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 8 maart 1983.
- ③3 Land van voorrang: Italië (IT).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 1995883 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1984.

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

Titel: Farmaceutische preparaten met een antineoplastische activiteit.

De uitvinding betreft farmaceutische preparaten met een antineoplastische activiteit met daarin als actieve bestanddelen een combinatie van de volgende verbindingen:

- a) tweewaardig negatief seleen in de vorm van seleen verwerkt in chinese houtolie of een diselenide met de formule $R-Se-Se-R$, waarin R een alkyl- of alkenylgroep met een oneven aantal koolstofatomen voorstelt,
- b) een alifatisch carbonzuur, aldehyde of keton met een oneven aantal koolstofatomen.

Voorts betreft de uitvinding farmaceutica die naast de genoemde verbindingen en passende excipientia tevens verdere middelen bevatten met complementaire activiteiten, die een synergistisch effect doen ontstaan of de neveneffecten verminderen.

De antitumor en antineoplastische activiteit van seleenderivaten is reeds beschreven in de Europese octrooiaanvraag met publikatienummer 95663.

Van klinisch en farmacologisch standpunt bezien is de verbinding, verkregen door een reactie van elementair seleen en eleostearinezuur (het hoofdbestanddeel van chinese houtolie), waarvan de activiteit kan worden verhoogd door een gelijktijdige toediening van extracten van Bixa orellana-zaden, bijzonder effectief gebleken.

Er werd nu gevonden, dat een gelijktijdige toediening van carbonzuren, aldehyden of ketonen met een oneven aantal koolstofatomen de neveneffecten, veroorzaakt door seleen, verder vermindert en aldus een verhoging van de dosering mogelijk maakt.

Ook stoffen als alcoholen of polyalcoholen, sommige amineverbindingen en corticosteroiden die, naar gebleken is, de neveneffecten verminderen, kunnen desgewenst in de onderhavige preparaten worden verwerkt.

Bij voorkeur worden 3-heptanon, 3-pentanon, 3- of 5-nonanon, in combinatie met propyl-, pentyl-, heptyl-, nonyl- of undecyldiselenide toegepast.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen voorts lipofiele dragers bevatten, zoals sesamolie of dergelijke. De relatieve hoeveelheden van de bestanddelen a) en b) in de onderhavige farmaceutica kunnen

zijn gelegen tussen 1:10 en 1:50.

Andere bestanddelen, die volgens de uitvinding aanwezig kunnen zijn, zijn polyalkoholen of alkoholen met een oneven aantal koolstof-
atomen, liefst glycerol, aminoalkoholen, nicotinezuur, aminobenzoëzuur
5 en cortison.

Een voorkeurspreparaat omvat bestanddeel a) (diselenide) en
keton b) (3-heptanon) in een gewichtsverhouding van 1:25 voor parente-
rale toediening en van 1:40 voor orale toediening.

De onderhavige diseleniden kunnen volgens bekende methoden worden
10 bereid, terwijl voor de bereiding van het reactieproduct van elementair
seleen en eleostearinezuur of chinese houtolie wordt verwezen naar de
eerdergenoemde Europese octrooiaanvraag.

Wat betreft de onderhavige preparaten worden de volgende niet-
limitatieve voorbeelden gegeven.

15 VOORBEELD I

Flesjes met vloeistof voor intramusculaire injectie

dipentyldiselenide	2%
3-heptanon	50%
sesamolie	48%

20 Het bovenweergegeven mengsel wordt verdeeld over flesjes van
1 cm³ waarvan de inhoud langs intramusculaire weg wordt toegediend.

VOORBEELD II

Gelatinecapsules of druppels voor orale toediening

dipentyldiselenide	2%
25 3-heptanon	80%
sesamolie	18%

0,5-2 cm³ van het bovenweergegeven mengsel wordt aangebracht in
gelatinecapsules. Ook kan het genoemde mengsel direkt in de vorm van
druppeltjes worden toegediend.

30 De acute en subacute giftigheid van het mengsel volgens voor-
beeld I is bepaald langs de subcutane en intraperitoneale weg bij
muizen, ratten en honden.

8400722

Acute giftigheid

De LD₅₀ van het mengsel volgens voorbeeld I na toediening langs subcutane of intraperitoneale weg aan FC₁ muizen (28-32 g) en Carworth ratten (150-170 g) bleek telkens hoger te liggen dan 350 mg Se/kg
5 respectievelijk 100 ml/kg.

Subacute giftigheid

De subacute giftigheid werd nagegaan door het preparaat volgens voorbeeld I langs subcutane weg toe te dienen aan Carworth ratten van 150-170 g en wel gedurende zes weken (5 dagen per week) in doseringen
10 van 10,5-350 mg Se/kg of 3-100 cm³ per kg. In geen enkele groep werd tijdens deze behandeling een sterfgeval genoteerd.

20 of 40 dagen na de behandeling werden de dieren gedood en microscopisch, hematologisch en hematochemisch onderzocht; hierbij werd geen enkele pathologische verandering waargenomen.

15 Subacute giftigheid bij honden

Twee groepen van 6 Beagle honden werden behandeld met 0,60 en 1,26 cm³/kg preparaat volgens voorbeeld I en wel gedurende vijf dagen per week, vijf weken lang. Geen sterfgeval werd waargenomen. Bij autopsie na de behandeling werd geen enkele pathologische of biochemische ver-
20 andering waargenomen.

De onderhavige preparaten hebben een antineoplastische activiteit gelijk aan die van de preparaten volgens de reeds genoemde Europese octrooiaanvraag, welke activiteiten soms hoger zijn, omdat met de onderhavige preparaten hogere seleen-doseringen mogelijk zijn.

25 De preparaten volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt voor geneeskundige doeleinden bij een reeks neoplastische aandoeningen en wel in doseringen van 5-20 g langs orale weg en 0,5-2 cm³ langs intramusculaire weg, 2-tot 4 maal daags.

De behandeling is gebaseerd op het concept van een primaire
30 subnucleaire anomalie en een abnormaal lipide dualisme: het aantal eosinofielen in het bloed, de pH, het soortelijk gewicht en de oppervlakte-spanning zijn de belangrijkste richtlijnen voor de behandeling.

(Het concept van een anabool-katabool dualisme en daarvan afgeleide definities zijn ruimschoots toegelicht, ook langs experimentele weg

8400722

bij mensen en dieren in E. Revici, Research in Physiopathology, uitgave van Nostrand, Princeton, 1961). De uitvinding is evenwel niet gebaseerd op een verificatie van de theoretische beschouwingen in dit boek.

8400722

C O N C L U S I E S

=====

1. Farmaceutische preparaten met een antineoplastische activiteit met het kenmerk, dat zij als actieve bestanddelen een combinatie bevatten van:
 - a) tweewaardig negatief seleen in de vorm van een reactieproduct van seleen met eleostearinezuur als beschreven in de Europese octrooi-aanvraag nr. 95663 of diseleniden met de formule R-Se-Se-R, waarin R een alkyl- of alkenylgroep met een oneven aantal koolstofatomen voorstelt; en
 - b) een carbonzuur, een aldehyde of alifatisch keton met een oneven aantal koolstofatomen.
2. Preparaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zij naast de componenten a) en b) voorts alkoholen met een oneven aantal koolstofatomen, polyalkoholen, glycerol, aminoalkoholen, nicotinezuur, aminobenzoëzuren en/of corticosteroiden bevatten.
3. Farmaceutische preparaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de bestanddelen a) en b) daarin aanwezig zijn in relatieve hoeveelheden tussen 1:10 en 1:50.
4. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-3 met het kenmerk, dat zij als bestanddeel a) dipropyl-, dipentyl-, diheptyl-, dinonyl- of diundecyldiselenide bevatten.
5. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-4 met het kenmerk, dat zij als bestanddeel b) 3-heptanon, 3-pentanon dan wel 3- of 5-nonanon bevatten.
6. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-5 met het kenmerk, dat zij dipentyldiselenide en 3-heptanon bevatten in een verhouding van 1:10 tot 1:50.
7. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-6 met het kenmerk, dat zij tevens lipofiele oplosmiddelen, zoals sesamolie, bevatten.
8. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-7 met het kenmerk, dat deze kunnen worden toegediend langs orale weg.
9. Farmaceutische preparaten volgens conclusies 1-7 met het kenmerk, dat deze kunnen worden toegediend langs parenterale weg.

8400722