



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8301899**

⑲ NL

- ⑤4 **Polyfluoralkanolen bevattend geneesmiddel.**
- ⑤1 Int.Cl.³: A61K31/405, A61K47/00, A61K31/575.
- ⑦1 Aanvragers: F.C.N. s.r.l. te Treviglio, Italië en Alphatime Ltd. Company Inc. te Berkhamshire, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8301899.
- ②2 Ingediend 27 mei 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 28 mei 1982.
- ③3 Land van voorrang: Italië (IT).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 2155382 .
- ⑥2 - -

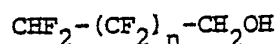
-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1983.

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

Polyfluoralkanolen bevattend geneesmiddel.

De uitvinding heeft betrekking op farmaceutische preparaten met antineoplastische werkzaamheid, welke als werkzame componenten bevatten:

a) ten minste een polyfluoralkanol met de formule 1:



5 waarin n één der getallen 3, 5, 7 of 9 voorstelt en desgewenst

b) cholesterol.

Bij voorkeur bevatten de verbindingen volgens de uitvinding ten minste twee polyfluoralkanolen met formule 1 en cholesterol.

Nog gunstiger is een preparaat te gebruiken, dat drie polyfluoralkanolen met formule 1 bevat en daarnaast cholesterol. De onderlinge verhoudingen van de drie polyfluoralkanolen in de bij voorkeur gebruikte preparaten volgens de uitvinding kunnen binnen ruime grenzen variëren, bijvoorbeeld tussen 12 delen dodecafluorheptanol met formule 1, waarin $n = 5$, één deel octafluorpentanol, met formule 1, waarin $n = 3$, en één deel hexadecafluornonanol met formule 1, waarin $n = 7$ tot aan één deel dodecafluorheptanol plus één deel octafluorpentanol plus 12 delen hexadecafluornonanol.

Ook de onderlinge verhoudingen tussen de componenten a) en b) kunnen variëren tussen 10:1 en 1:10.

20 De preparaten volgens de uitvinding kunnen verder nog lipofiele dragers bevatten, zoals sesamolie of vergelijkbare stoffen. Alle componenten van de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn op zichzelf bekend en in de handel verkrijgbaar. De uitvinding wordt toegelicht door de volgende voorbeelden. In deze voorbeelden hebben alle fluoralkanolen de formule 1.

Voorbeeld I

In 150 g sesamolie worden opgelost 3g octafluorpentanol, 5 g dodecafluorheptanol en 7,5 g hexadecafluornonanol. Aan de oplossing wordt toegevoegd 2,5 g cholesterol, en het geheel wordt 30 korte tijd verwarmd op 35-40°C.

Voorbeeld II

Aan 100 g sesamolie worden toegevoegd 2,5 g dodecafluorheptanol, 2,5 g hexadecafluornonanol en 5 g octafluorpentanol en 4 g cholesterol en het geheel wordt geroerd tot alles is opgelost.

Voorbeeld III

Aan 174 g sesamolie worden de volgende componenten toegevoegd
waarna het geheel wordt geroerd tot alles is opgelost:

	dodecafluorheptanol (n=5)	12 g
5	hexadecafluornonanol (n=7)	4 g
	octafluorpentanol(n=3)	4 g
	cholesterol	6 g

De zo verkregen oplossing wordt afgevuld in ampullen van
0,2 cm³, 0,3 cm³ en 0,5 cm³. Deze ampullen worden daarna gesterili-
10 seerd door verhitten.

Voorbeeld IV

Het preparaat wordt bereid op dezelfde manier als in voorbeeld I
maar onder toevoegen van 2 g eicosafluorundecanol(n = 9)

Voorbeeld V

15 De bereiding wordt uitgevoerd zoals in voorbeeld 1 maar met
octafluorpentanol in plaats van hexadecafluornonanol in dezelfde
hoeveelheid.

Voorbeeld VI

Het preparaat wordt bereid op dezelfde wijze als in voorbeeld III
20 maar cholesterol wordt weggelaten.

Het preparaat volgens voorbeeld III werd onderzocht om de
acute giftigheid, de subacute giftigheid en de chronische giftigheid.
te bepalen.

Acute giftigheid - Onderhuids inspuiten van een dosis groter dan 0,5 cm³
25 bij muizen met een gewicht van 30 g veroorzaakt als enig symptoom,
slaap, waaruit de dieren na enige uren weer ontwaken zonder abnormale
verschijnselen. Ditzelfde vindt plaats bij ratten met een dosis groter
dan 1,5 cm³ per 100 g.

Subacute giftigheid - Toediening door onderhuidse inspuiting in een
30 hoeveelheid van 0,3 cm³ per dag gedurende 5 dagen in één week, en
dat drie weken achtereen aan muizen met een gewicht van 30 g, veroorzaakt
geen vergiftigingsverschijnselen terwijl geen pathologische veranderingen
werden opgemerkt in de dieren nadat deze waren gedood.

Chronische giftigheid - Bij muizen met een gewicht van 30 g werden
35 door onderhuidse inspuiting 0,2 cm³ per dag van het preparaat toegediend, en
dat driemaal per week gedurende 3 maanden achtereen. De dieren vertoonden

geen abnormale reacties in vergelijking met een controlegroep en bij de dieren werden geen pathologische veranderingen opgemerkt nadat ze waren gedood.

5 Gelijke resultaten werden verkregen na toediening van
0,4 cm³ per 100 g per dag aan ratten. Geen giftige verschijnselen
werden opgemerkt wanneer het preparaat aan muizen of ratten werd
toegediend langs orale weg met behulp van een catheter in een hoeveel-
heid van 0,2 cm³ per dag aan muizen of van 0,4 cm³ per 100 g per dag
bij ratten gedurende langere tijd. Ook werden geen giftige verschijnse-
10 len opgemerkt, wanneer 1% van het preparaat werd toegediend aan het
voer van dezelfde dieren, hoewel de dieren wel een zekere aarzeling
vertoonden om het voedsel te eten dat dit toevoegsel bevatte.

Op basis van het bovenstaande staat vast, dat de verbindingen,
die volgens de uitvinding worden gebruikt, praktisch vrij zijn
15 van giftigheid.

Farmacologie - Het begrip anabool/katabool dualisme en verwante
definities die hieronder besproken worden, zijn ook experimenteel
op ruime schaal geïllustreerd zowel voor dieren als voor mensen in
E. Revici, Research in Physiopathology, Van Nostrand, ed. Princeton,
20 1961. De nieuwigheid van de uitvinding hangt echter niet af van de
juistheid van de theorieën, die besproken zijn in dit artikel
De preparaten volgens de uitvinding en in het bijzonder het prepa-
raat volgens voorbeeld III vertoont een zeer gunstige invloed
op verwondingen, en vertoont daarbij een katabolisch effect. Dit effect
25 wordt duidelijk getoond door de genezing van wonden en brandwonden.
In het geval van experimentele kanker is een duidelijk verschil
in effect waargenomen tussen tumors met een anabool karakter
en tumors met katabool karakter. Bij anabole tumors hebben de prepara-
ten volgens de uitvinding alleen tot effect, dat de dood van de
30 dieren wordt vertraagd, maar deze zelfde preparaten hebben een
aanzienlijk gunstig effect op tumors met een katabool karakter
met necrose, ophoping van vloeistof en cellen in pyknose.

Klinische studie - Ook bij de behandeling van patiënten, die
lijden aan catabole tumors vertonen de preparaten volgens de uit-
35 vinding, toegediend door intramusculaire inspuiting in een dosis
van 2-3 cm³ een duidelijk gunstige werking waardoor pijn lijden gedurende
enkele uren wordt geëlimineerd of verminderd.

8301899

C O N C L U S I E S

1. Farmaceutische preparaten met anti-neoplastische werkzaamheid welke als werkzame stof bevatten
 - a) ten minste een polyfluoralkanol met de formule 1:
$$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$$
5 waarin n gelijk is aan 3,5,7 of 9.
2. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het preparaat tevens als component b) bevat cholesterol.
3. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat component a) ten minste twee polyfluoralkanolen met10 formule 1 bevat.
4. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat component a) tenminste drie polyfluoralkanolen bevat met formule 1.
5. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het drie polyfluoralkanolen met formule 1 bevat in verhoudingen15 die variëren tussen 12:1:1 tot 1:12:1 tot 1:1:12.
6. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 2, met het kenmerk dat de verhoudingen tussen component a) en component b) ligt tussen 10:1 en 1:10.
7. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,20 dat het bovendien een lipofiel oplosmiddel bevat.
8. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het lipofiele oplosmiddel sesamolie is.
9. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het 6 gew.dln dodecafluorheptanol ($m = 5$), 2 gew.dln hexadeca-25 fluornonanol ($n = 7$), 2 gew.dln octafluorpentanol ($n = 3$), 3 gew.dln cholesterol en 87 gew.dln sesamolie bevat.
10. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, 2 of 9 in de vorm van een doseringseenheid, geschikt voor orale toediening.
11. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, 2 of 9, in de vorm30 van een doseringseenheid geschikt voor parenterale toediening.