

AU BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

N° 2.653 M pris le 10/1/63

P.V. n° 949.222

N° 100 CAM

Classification internationale : A 61 k // C 07 c

Nouveau médicament doué notamment d'activité antimitotique.

BIBLIOTHEEK
BUK INN. EIGENDOM

Société dite : ROUSSEL-UCLAF résidant en France (Seine).

2 MEI 1967

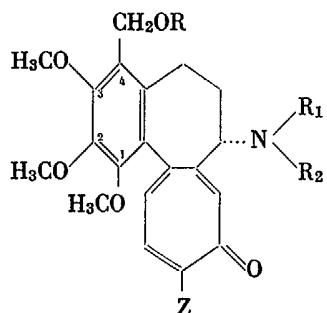
Demandée le 1^{er} octobre 1963, à 15^h 10^m, à Paris.

Délivrée par arrêté du 13 décembre 1965.

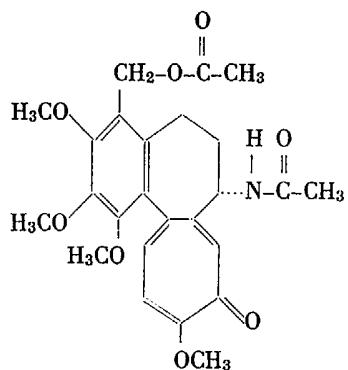
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 3 du 17 janvier 1966.)

1^{re} addition n° 64 CAM.

Dans sa demande principale, en date du 10 janvier 1963, de brevet spécial de médicament, la Société demanderesse a décrit et revendiqué l'emploi en tant que nouveau médicament doué notamment d'activité antimitotique des 4-hydroxyméthyl colchicinae de formule :



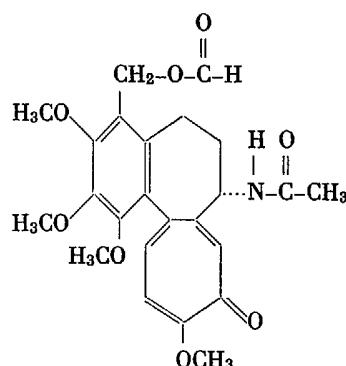
Dans une première addition du 1^{er} mars 1963, la Société demanderesse a décrit un nouveau dérivé de la 4-hydroxy-méthyl colchicine, la 4-acétoxyméthyl colchicine de formule :



dérivant de la formule précédente avec les définitions suivantes :

R₁ représente de l'hydrogène;R₂ représente un groupe acétyle;R représente un groupe acétyle;
et Z représente un groupe méthoxy.

La présente addition a pour objet, à titre de nouveau médicament, doué notamment d'activité statthmocinétique, la 4-formyloxyméthyl colchicine de formule :



pour laquelle R = — C(=O) — H

R₁ = H;R₂ représente un groupe acétyle;

Z représente un groupe méthoxy.

conditionnée en vue de l'usage au poids medicinal et les préparations en renfermant.

Le squelette fondamental du dérivé colchicique, est numéroté ici d'après le système RRJ 3923 de Ring Index, 2^e édition, 1960.

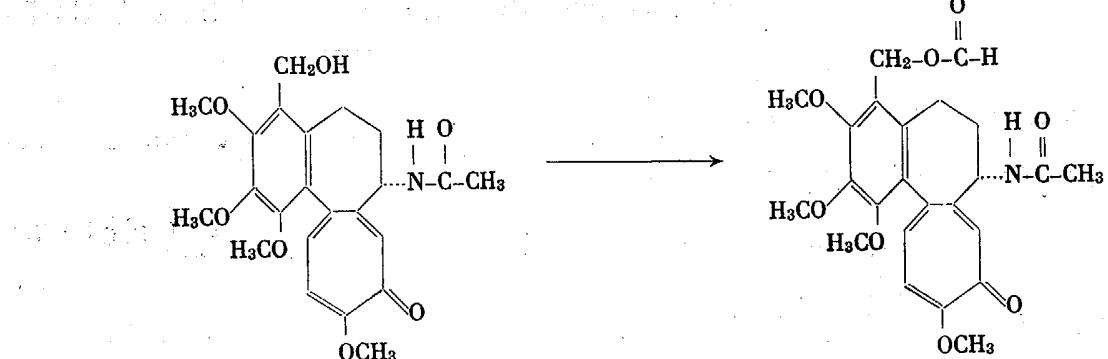
La 4-formyloxyméthyl colchicine se présente sous forme d'un produit cristallisé en aiguilles incolores, soluble dans l'alcool, l'acétone, le benzène, et le chloroforme, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'eau, les acides et les alcalis dilués aqueux.

Son point de fusion, déterminé sur le bloc de Kofler, est de F. = 194 °C.

Son pouvoir rotatoire est de $\alpha_D^{20} = -83^\circ \pm 2$ ($c = 0,5\%$, chloroforme).

On prépare la 4-formyloxyméthyl colchicine comme il a été montré dans la première addition à la demande de brevet déposée en France le 4 décembre 1962 par la Société demanderesse et intitulée « Dérivés de la colchicine et de la thiocolchicine et procédé de préparation ».

Le principe de la préparation consiste en ce que l'on fait réagir l'acide formique sur la 4-hydroxy-méthyl colchicine, selon le schéma suivant :



La préparation du produit de départ, la 4-hydroxy-méthyl colchicine, a été décrite dans le brevet spécial de médicament déposé le 10 janvier 1963 par la Société demanderesse et intitulé « Nouveau médicament doué notamment d'activité stathmocinétique ».

Ainsi qu'il a été indiqué dans la demande de brevet susmentionnée, le produit est doté de propriétés pharmacologiques intéressantes. Il possède notamment une action stathmocinétique puissante.

Il peut être utilisé pour le traitement des leucémies myéloïdes, néoplasies cutanées, tumeurs digestives, et des carcinomes en général.

La 4-formyloxyméthyl colchicine est utilisée par voie buccale, transcutanée, ou en applications locales.

Elle peut se présenter sous forme de solutions ou de suspensions injectables, conditionnées en ampoules, en flacons à prises multiples; de solutions ou suspensions à préparer au moment de l'emploi à partir d'une poudre stérile; de comprimés, de comprimés enrobés et de pommades.

La posologie utile s'échelonne entre 5 et 50 mg par jour chez l'adulte en fonction de la voie d'administration.

Les formes pharmaceutiques telles que solutions ou suspensions injectables, poudres stériles, comprimés, comprimés enrobés et pommades sont préparées selon les procédés usuels.

Étude pharmacologique du médicament objet de l'invention : Activité antimitotique.

L'activité antimitotique du médicament, objet de l'invention, a été étudiée selon la méthode décrite par R. Jequier, D. Branceni et M. Peterfalvi (Arch. Int. pharmacodyn. 1955, 103, 243).

Cette méthode est basée sur les faits suivants :

Chez le rat, l'index mitotique de la moelle osseuse fémorale (cellules en mitose/nombre total de cellules) est sensiblement le même sur des frottis pratiqués en diverses régions et sur plusieurs champs

d'un même frottis; cet index mitotique est normalement compris entre 10 et 20 %.

Après injection sous-cutanée d'un colchicinum antimitotique tel que, par exemple, la colchicine qui bloque la division des cellules à un stade intermédiaire de la mitose, cet index s'élève et atteint son maximum vers la sixième heure.

L'augmentation observée est fonction de la dose administrée; la corrélation se traduit nettement par une courbe en forme de S dont le point d'inflexion se situe autour de l'index mitotique 100 %.

On choisit donc comme mesure de l'activité stathmocinétique d'un produit, la dose antimitotique 100 (DAM 100) définie comme étant celle qui fournit 100 cellules en mitose pour 1 000 cellules.

La technique standard utilisée est la suivante :

1^o Injection sous-cutanée de plusieurs doses de la substance à étudier à des groupes de 2 ou 3 rats le volume injecté étant toujours de 0,2 cm³ pour 100 g du poids corporel;

2^o Sacrifice des animaux, six heures après l'injection; prélèvement de la moelle fémorale, préparation de frottis et coloration par le May Grünwald Giemsa; numération de 1 000 cellules sur chaque préparation;

3^o Détermination de la DAM 100 d'après graphique représentant les index mitotiques trouvés en fonction du logarithme de la dose.

La DAM₁₀₀ de la 4-formyloxyméthyl colchicine est de 14 mg/kg. Dans les mêmes conditions la dose antimitotique (DAM₁₀₀) est de 0,7 mg/kg pour la colchicine.

Détermination de la toxicité :

L'essai de toxicité a été effectué sur des souris souche Rockland, pesant entre 18 et 22 g.

La 4-formyloxyméthyl colchicine, mise en suspension aqueuse, a été administrée par voie intraperitoneale, à des groupes de souris, à des doses croissantes.

Les animaux ont été gardés en observation pendant une semaine.

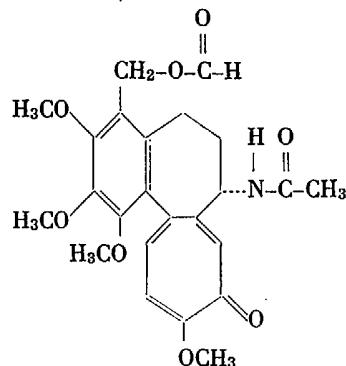
La dose léthale (DL_{50}) est d'environ 250 mg/kg. A titre comparatif la DL_{50} de la colchicine est égale à 2 mg/kg.

La comparaison des doses actives (DAM_{100}) et des doses toxiques (DL_{50}) de la 4-formyloxyméthyl colchicine et de la colchicine fait apparaître pour le

composé objet du brevet une marge thérapeutique nettement plus favorable que celle de la colchicine.

RÉSUMÉ

La présente addition a pour objet, à titre de nouveau médicament, doué notamment d'activité stathmocinétique, la 4 - formyloxyméthyl colchicine de formule :



$F = 194^{\circ}\text{C}.$

$[\alpha]_D^{20} = -83^{\circ} \pm 2$ ($c = 0,5\%$, chloroforme) conditionnée en vue de l'usage au poids medicinal.

La 4-formyloxyméthyl colchicine présentée, notamment sous forme de solutions ou suspensions injectables, conditionnées en ampoules, en flacons

à prises multiples; solutions ou suspensions à préparer au moment de l'emploi à partir d'une poudre stérile; comprimés, comprimés enrobés et pomades.

Société dite : ROUSSEL-UCLAF

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : néant.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, n° 22, 255, p. 2983, *Formylation en série colchicinaque*, M.-L. Velluz.