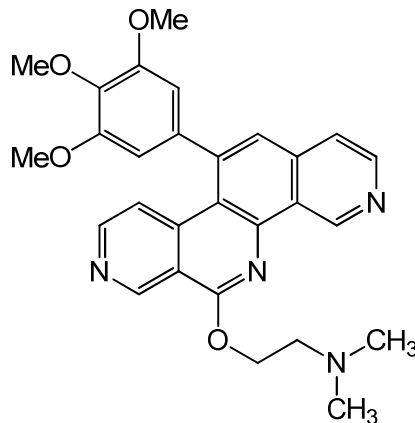


Hochwirksames Mittel gegen Krebs

Die Erfindung:



6-(2-Dimethylaminoethoxy)-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin (P8D 6)

Die Forschungen der letzten 20 Jahre auf dem Gebiet der **Pyridophenanthrolinderivate** haben die mittlerweile von den Erfindern prägnant als **P8D 6** bezeichnete **hochpotente** und am **30.11.2016 zum Patent angemeldete** Verbindung mit exzellenten Eigenschaften hervorgebracht.

Hintergrund:

Ein erfolgversprechender Weg in der Therapie von Krebs ist die Hemmung der Topoisomerasen, welche zum Absterben der Krebszellen führt. Es ist dabei in der therapeutischen Anwendung die Hemmung von zwei Typen von Topoisomerasen bekannt: Typ I und Typ II. Als besonders vielversprechend in der Entwicklung neuer Hemmstoffe humaner Topoisomerasen in der Krebstherapie hat sich eine **gleichzeitige Hemmung der beiden Enzymformen I und II** herausgestellt. Ein entscheidender Vorteil besteht darin, dass einer Hochregulierung des jeweils einen Enzyms durch die selektive Hemmung des anderen, wie es bei aktuell in der Therapie eingesetzten Topoisomerasehemmern der Fall ist, durch die gleichmäßige Hemmung beider Formen I und II entgegengewirkt werden kann.

P8D 6 im Überblick

- **Exzellente Anti-Tumor-Aktivität im nanomolarem Bereich**
- **Gleichzeitige und hochpotente Hemmung humaner Topoisomerasen I, II α , und II β**
- **Sehr gute Tolerierbarkeit in den In-vivo-Studien**
- **Sehr gute Löslichkeit und orale Bioverfügbarkeit**
- **Problemloser Zugang mittels der Eintopf-Synthese nach Clement et al.**

P8D 6 im Einzelnen

Exzellente Anti-Tumor-Aktivität im nanomolarem Bereich in den In-vitro-Studien

Mittlere Wachstumshemmung auf alle 60 Tumorzelllinien des DTP NCI-60 in vitro human tumor cell line screening

Substanz	GI ₅₀ /NCI-60 [μ M]
P8D 6	0,049
Topo I-Inhibitoren	
<i>Camptothecin</i>	0,044
<i>Topotecan</i>	0,014
<i>Irinotecan</i>	0,16
Topo II-Inhibitoren	
<i>Etoposide</i>	0,99
<i>Teniposide</i>	0,39
Duale Topo I/II-Inhibitoren	
<i>PZA</i>	0,20
<i>Intoplicin</i>	0,53

Gleichzeitige und hochpotente Hemmung humaner Topoisomerasen I, II α , und II β

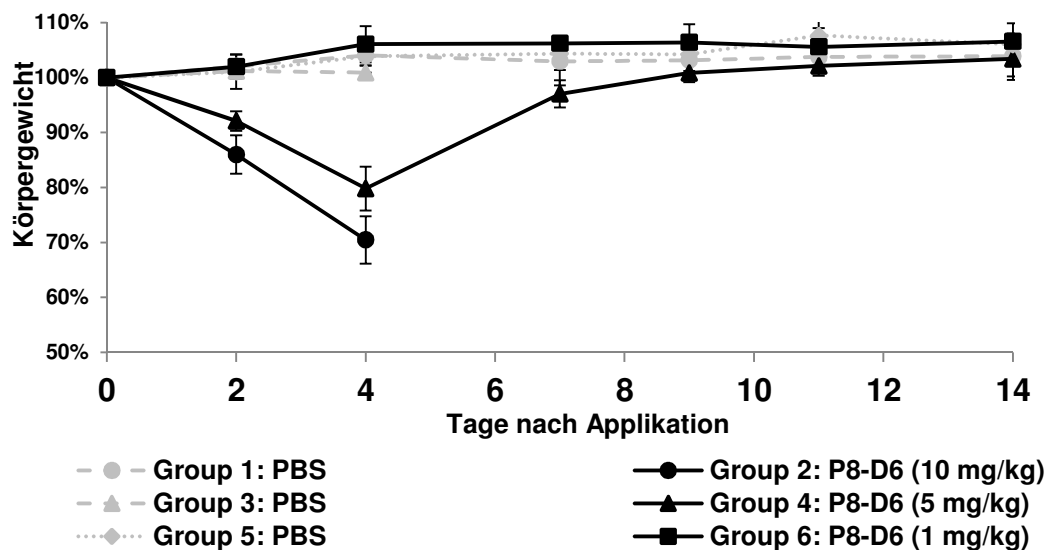
Die Modell-Topoisomerase-Hemmstoffe Camptothecin (Topoisomerase I) und Etoposid (Topoisomerase II) wurden als Referenzverbindungen mitgetestet. **P8D 6** zeigt eine **außerordentlich starke** und gleichmäßige Inhibition der Aktivität **aller** humanen Topoisomerasen, die **weitaus stärker als die Aktivitäten der Modell-Topoisomerase-Hemmer Etoposid und Camptothecin** ist.

Substanz	GI ₅₀ (Topo- isomerase I)	GI ₅₀ (Topo- isomerase IIα)	GI ₅₀ (Topo- isomerase IIβ)
P8D 6	+++	+++	+++
<i>Camptothecin</i>	+	n.b.	n.b.
<i>Etoposid</i>	n.b.	+	+

+++ : IC₅₀ = 10-50 μM, + : IC₅₀ = 50-100 μM. n.b. = nicht bestimmt.

Sehr gute Tolerierbarkeit in den In-vivo-Studien

Im Rahmen einer **in vivo Studie** zur Bestimmung der Tolerierbarkeit von **P8D 6** in weiblichen, athymischen Nacktmäusen wurde die **Maximum Tolerated Dose (MTD)** ermittelt. Die MTD Studie zeigte eine sehr gute Tolerierbarkeit von **P8D 6** bei einer Dosierung von **1 mg/kg Körpergewicht**. Höhere Dosierungen führten zu einer dosisabhängigen, reversiblen Toxizität. **Es zeigten sich bei keinem der Studientiere akute letale Begleiterscheinungen oder Organveränderungen.**

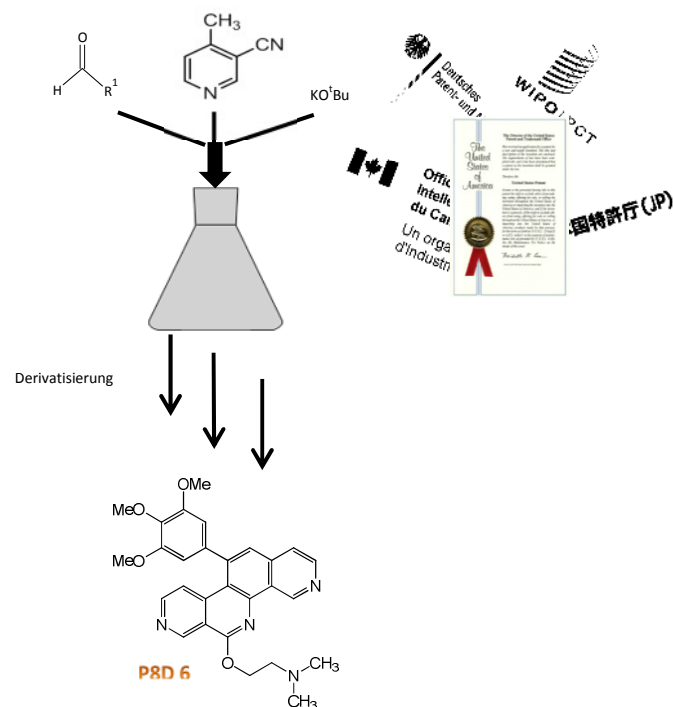


Sehr gute Löslichkeit und orale Bioverfügbarkeit

Substanz	Löslichkeit pH 7,4 [mM] ¹	H-Donatoren ²	H-Akzeptoren	logD ¹ /ClogP ³	Molekulargewicht [g/mol]
P8D 6	0,87 ± 0,03	1	8	3,70/4,08	485

Die **Löslichkeit im millimolaren Bereich** sowie die Anwendbarkeit der „**rule of five**“ (nach: Lipinski CA et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 2001; 46: 3–26) prognostizieren **P8D 6** eine angemessene **orale Bioverfügbarkeit**, die somit neben einer für Zytostatika üblichen parenteralen Applikation auch eine perorale Gabe der Verbindungen erlaubt.

Problemloser Zugang mittels der Eintopf-Synthese nach Clement et al.



Kontakt: PVA SH GmbH
 Dr. Dagmar Gieseler
 Wissenschaftszentrum
 Fraunhoferstraße 13
 D-24118 Kiel
 Tel. : (0431) 80099 39
 Gieseler@pva-sh.de