
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8700366**

Nederland

⑲ NL

- ⑤④ **Combinatie van FU met BVDU als middel tegen adenocarcinoom.**
⑤① Int.Cl.: A61K 31/505.
⑦① Aanvrager: Stichting Rega V.Z.W. te Leuven, België.
⑦④ Gem.: Ir. R. Hoijtink c.s.
Octroobureau Arnold & Siedsma
Sweelinckplein 1
2517 GK 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8700366.
②② Ingediend 13 februari 1987.
③② --
③③ --
③① --
⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 1 september 1988.

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

Br/ws/17REGA

Combinatie van FU met BVDU als middel tegen adenocarcinoom

De uitvinding betreft een middel tegen adeno-
carcinoom-tumoren, dat berust op een combinatie van een
bekend anti-tumormiddel met een activiteitsversterkend
middel.

5 De verbinding 5-fluoruracil (afgekort FU) is
een bekend anti-tumormiddel dat gebruikt wordt ter
behandeling van diverse kankersoorten, in het bijzonder
adenocarcinomen van de borst en het maagdarmkanaal. De
marge tussen activiteit en giftigheid van FU is echter
10 uiterst smal en bovendien wordt FU vrij snel in de lever
afgebroken.

In plaats van FU wordt in sommige landen
gebruik gemaakt van ftorafur (afgekort FT) of te wel
N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil, dat een soortgelijke
15 werking heeft maar minder giftig is aangezien het in het
lichaam geleidelijk tot FU wordt omgezet. Desondanks is ook
bij ftorafur de marge tussen activiteit en giftigheid nog
gering, zodat behoefte bestaat aan middelen die in dit
opzicht een grotere marge vertonen.

20 In overeenstemming met de uitvinding is nu
gevonden dat de anti-tumorwerking van FU resp. FT tegen
adenocarcinoom kan worden versterkt door combinatie daarvan
met BVDU, of te wel (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine
zonder dat de giftigheid in gelijke mate toeneemt.

25 BVDU is een krachtig en selectief werkend anti-
viraal middel, dat vooral wordt werkzaam is tegen infecties
veroorzaakt door herpes simplex virus type I, varicella
zoster virus en Epstein-Barr virus. In het menselijk
lichaam wordt het snel omgezet tot 5-2-(broomvinyl)uracil
30 (afgekort BVU) dat betrekkelijk lang in de bloedbaan aan-

8700366

wezig blijft. Dit BVU is als zodanig niet werkzaam tegenover de vermenigvuldiging van virussen, maar wel verantwoordelijk voor het versterken van de anti-tussenwerking van FU resp. FT.

Bij combinatie van BVDU met FU resp. FT wordt de anti-tumorwerking daarvan tegen adenocarcinomen aanzienlijk versterkt, terwijl de giftigheid van het FU/FT minder toeneemt, zodat de bruikbare marge alsmede de therapeutische index van FU/FT significant groter wordt. Aangenomen mag worden dat eenzelfde effect optreedt bij combinaties van FU/FT met stoffen die evenals BVDU in het lichaam tot BVU worden afgebroken. Dit biedt derhalve mogelijkheden voor een doeltreffende bestrijding van adenocarcinomen bij de mens.

Opgemerkt wordt dat een versterkte werking van FU tegen leukemie in muizen door middel van BVU reeds is beschreven door Desgranges et al. in Cancer Research, 46, 1094-1101 (1986). Uit proeven van Desgranges et al. bleek dat de toxiciteit van FU ook werd versterkt door BVU. Deze gegevens lieten niet vermoeden dat de werking van FU/FT tegen adenocarcinoom door BVDU zou kunnen versterkt worden zonder een evenredige toename van de toxiciteit.

Het middel volgens de uitvinding kan bestaan uit een enkel therapeutisch preparaat dat een combinatie van FU/FT met BVDU (of een andere voorloper van BVU) bevat, maar ook uit twee gescheiden maar gecombineerd toe te dienen preparaten, namelijk een preparaat met FU/FT en een preparaat BVDU of een verwante stof. De preparaten kunnen de vorm aannemen van suspensies, oplossingen en dergelijke en kunnen worden gebruikt voor orale of parenterale toediening. Zij kunnen worden bereid door de actieve ingredienten te vermengen met farmaceutisch aanvaardbare excipientia van inerte aard, zoals waterige of niet-waterige oplosmiddelen met stabilisatoren, emulgatoren, toevoegsels, en dergelijke. De concentratie van het actieve bestanddeel in elk preparaat kan variëren tussen 0,1% en 100%, afhankelijk van de aard van de toediening. De verhouding van FU/FT tot BVDU of verwante stof kan tussen 1:1 en 1:100 liggen. Verder kan de toe te dienen dosis van de actieve bestanddelen tussen 0,1 mg en 100 mg per kg lichaamsgewicht liggen.

De uitvinding wordt nader geïllustreerd door

0700366

de volgende voorbeelden, die niet beperkend zijn bedoeld. Daarbij wordt verwezen naar de tekening, die een grafische voorstelling van de resultaten van voorbeeld 2 weergeeft. De gebruikte afkortingen zijn dezelfde als in de voorgaande 5 beschrijving.

De verbindingen FU en FT, zoals in de voorbeelden gebruikt, werden uit de handel verkregen, terwijl de verbinding BVDU werd gesynthetiseerd, zoals beschreven door Jones et al., Tetrahedron Letters, 10 4415-4418 (1979).

Voorbeeld 1

Groepen van 6 mannelijke BDF₁ muizen met een lichaamsgewicht van 21 tot 23 g werden op de dag 0 subcutaan geënt met tumorcellen van het type adenocarcinoom 15 755 in een dosis van 5×10^5 cellen per muis. Vervolgens werd de verbinding FU of een combinatie van FU met BVDU gedurende vijf achtereenvolgende dagen, beginnend 24 uren na de enting met tumorcellen, in een bepaalde dagelijkse dosis peroraal toegediend. Op de dag 12 werd het 20 tumorgewicht bepaald en vergeleken met dat van een niet-behandelde controle groep. De gebruikte doses der actieve verbindingen, alsmede het gemiddelde tumorgewicht en het procentuele tumorgewicht ten opzichte van de controlegroepen T/C is in de volgende tabel weergegeven.

Verbindingen	Gem. gewicht \pm SD(mg)		T/C(%)
Controle	2076	\pm 364	-
30 FU, 5 mg/kg	2523	\pm 389	122
FU, 10 mg/kg	1759	\pm 726	85
FU, 20 mg/kg	675	\pm 355	32
FU, 30 mg/kg	Giftig	(3/6 stierven)	
FU, 1mg/kg + BVDU, 100 mg/kg	1355	\pm 561	65
35 FU, 3 mg/kg + BVDU, 100 mg/kg	486	\pm 298	23
FU, 5 mg/kg + BVDZU, 100 mg/kg	288	\pm 210	14
FU, 10 mg/kg + BVDU, 100 mg/kg	0	\pm 0(1/5 stierven)	0
FU, 20 mg/kg + BVDU, 100 mg/kg	Giftig	(4/6 stierven)	
FU, 30 mg/kg + BVDU, 100 mg/kg	Giftig	(6/6 stierven)	

8700366

Uit de tabel kunnen de volgende waarden voor de
therapeutische index worden berekend, gebaseerd op de
verhouding van LD₅₀ (50% lethale dosis) tot ED₅₀ (50%
effectieve dosis, dat wil zeggen een dosis die een
5 50% reductie van T/C veroorzaakt):

-Voor FU alleen: $30/15 = 2$.

-Voor FU in combinatie met BVDU: $17/1,7 = 10$. Dit betekent
een significante toename in therapeutische index.

Voorbeeld 2

10 Groepen van 6 mannelijke BDF₁ muizen met een
lichaamsgewicht van 21-23 g werden op de dag 0 subcutaan
geent met tumorcellen van het type adenocarcinoom 755 in
een dosis van 5×10^5 cellen per muis. Vervolgens werden
combinaties van FT met BVDU gedurende vijf
15 achtereenvolgende dagen, beginnend 24 uren na de enting met
tumorcellen, in een bepaalde dagelijkse dosis peroraal
toegediend. Het BVDU was opgelost in een fysiologische
zoutoplossing en het FT was gesuspendeerd in 0,5 %
carboxymethylcellulose oplossing. Voor de orale toediening
20 werd steeds een volume van 0,1 ml per 20 g lichaamsgewicht
gebruikt. Op de dag 12 werd het tumorgewicht bepaald en
vergeleken met dat van de controlegroep die niet met de
verbindingen was behandeld. De resultaten zijn weergegeven
in de tekening, waarbij met T/C de procentuele verhouding
25 van het tumorgewicht in de behandelde en de niet-behandelde
groepen wordt bedoeld. De dosis van FT is op de abscis
weergegeven, terwijl de doses van BVDU bij elke
afzonderlijke curve zijn genoemd.

30 Uit de tekening blijkt dat binnen het
gebruikte dosisgebied (1-10 mg/kg) de anti-tumorwerking van
FT duidelijk door BVDU werd versterkt, zodat een combinatie
van 10 mg/kg FT met 10 mg/kg BVDU even doeltreffend was als
FT alleen in een dosis van 200 mg/kg.

CONCLUSIES

1. Geneesmiddel tegen adenocarcinoom, gekenmerkt doordat het als actieve stof 5-fluoruracil, cq. een in het lichaam tot 5-fluoruracil omgezet derivaat, in combinatie met (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine, cq. 5 een in het lichaam tot (E)-5-(2-broomvinyl)uracil omgezet derivaat bevat.
2. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een combinatie bevat van 5-fluoruracil met (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine.
- 10 3. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een combinatie bevat van N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil met (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine.
- 15 4. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een enkel preparaat vormt.
5. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het twee gescheiden preparaten vormt.
- 20 6. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de verhouding tussen 5-fluoruracil (of verwante stof) en (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine (of verwante stof) tussen 1:1 en 1:100 ligt.
- 25 7. Werkwijze voor het behandelen van adenocarcinomen, met het kenmerk, dat men aan een patient lijdend aan adenocarcinoom, een combinatie van 5-fluoruracil, cq. in een het lichaam tot 5-fluoruracil omgezet derivaat, met (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine, cq. een in het lichaam tot (E)-5-(2-broomvinyl)uracil omgezet derivaat toedient.
- 30 8. Gebruik van 5-fluoruracil (of een in het lichaam tot 5-fluoruracil omgezet derivaat) en (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine (of een in het lichaam tot (E)-5-(2-broomvinyl)uracil omgezet derivaat) voor het bereiden van een geneesmiddel tegen adenocarcinoom.

8708300

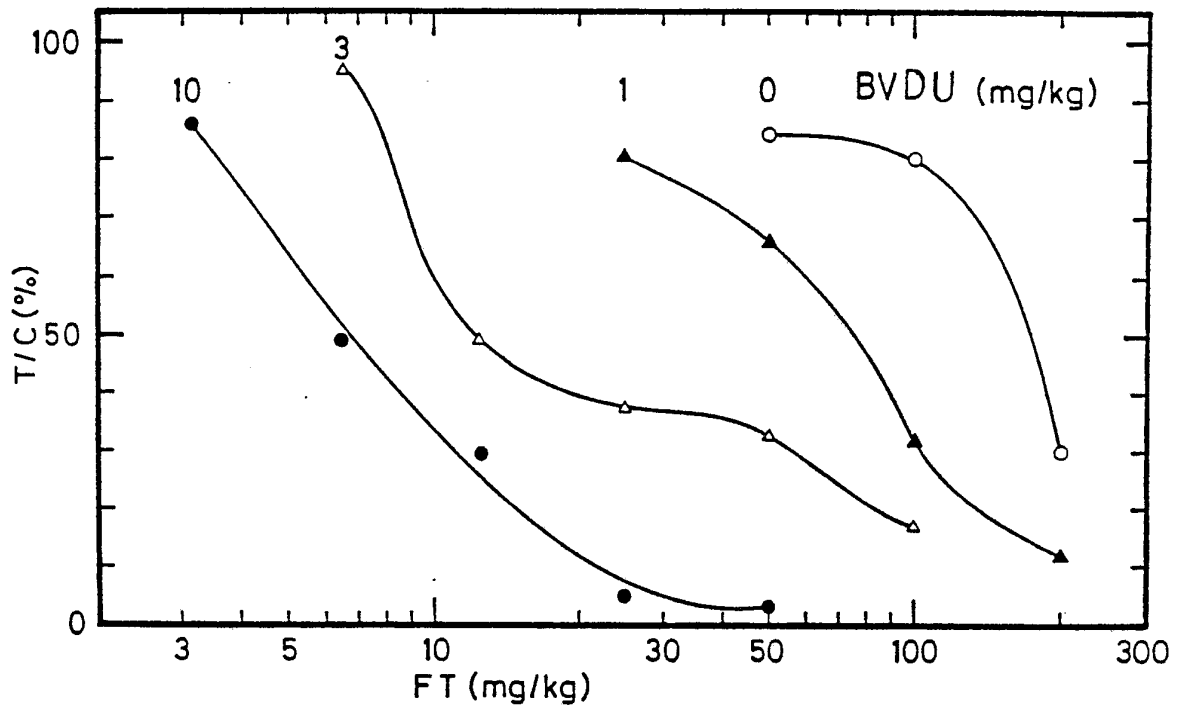


Fig. 1

8700300