

19



Octrooiraad  
Nederland

11 194430

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 9020008

51 Int.Cl.<sup>7</sup>  
A61K31/53, A61K31/505, A61P35/00

22 Ingediend: 04.01.1990

86 Oorspronkelijke internationale aanvraag:  
PCT/US90/00015

87 Publicatienummer en -datum oorspronkelijke  
internationale aanvraag: WO 90/07334 12.07.1990

30 Voorrang:  
05.01.1989 JP 0001017/89  
15.05.1989 JP 0122091/89

73 Octrooihouder(s):  
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. te Tokio, Japan  
(JP).

43 Ter inzage gelegd:  
03.12.1990 I.E. 1990/23

74 Gemachtigde:  
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

44 Openbaargemaakt:  
03.12.2001 I.E. 2001/12

47 Dagtekening:  
04.04.2002

45 Uitgegeven:  
03.06.2002 I.E. 2002/06

54 Niet-injecteerbaar farmaceutisch preparaat met anti-kankerwerking.

NL C 194430

## Niet-injecteerbare farmaceutisch preparaat met anti-kankerwerking

De uitvinding heeft betrekking op een niet-injecteerbaar farmaceutisch preparaat met anti-kankerwerking, omvattende een 5-fluoruracil type verbinding, een 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazineverbinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

5 Opgemerkt wordt dat 5-FU type verbinding een uitstekende anti-tumorwerking bezitten en algemeen worden gebruikt als een anti-kankermiddel voor klinische doeleinden. Bekend is echter, dat 5-fluoruracil type verbindingen de ernstige problemen bezitten van het dikwijls veroorzaken van ontsteking in de mondholte, weefsels van het spijsverteringskanaal en het na toediening tot gevolg hebben van diarree.

10 J.G. Niedzwicki e.a. vermeldde, dat het 5-FU, dat is geactiveerd door een in-vivo fosforyleringsenzym een anti-tumorwerkzaamheid in kankercellen vertoont, doch in normale weefsels ontsteking veroorzaakt en dat bepaalde typen pyrimidineverbindingen de activering van 5-FU remmen als gevolg van het fosforyleringsenzym (Biochemical Pharmacology, Vol. 33, No. 15, blz. 2383-2395, 1984).

15 De vooronderzochte Japanse octrooiaanvraag No. 37766/1988 beschrijft dat bepaalde triazineverbindingen of pyrimidineverbindingen, die tezamen met een 5-FU type verbinding zijn gebruikt, de anti-tumorwerking van de 5-FU type verbinding kunnen verbeteren, zonder verhoging van de giftigheid en bijwerking. De pyrimidineverbindingen, die zijn beproefd voor verbeterde anti-tumorwerkingen van de 5-FU type verbindingen volgens die aanvraag, zouden de bijwerking van ontsteking als gevolg van de 5-FU type verbinding waarschijnlijk niet versterken, doch konden de bijwerking niet matigen.

20 De onderhavige uitvinding beoogt een anti-kankersamenstelling te verschaffen, die in staat is het optreden van ontsteking als gevolg van een 5-FU type verbinding, die daarin als werkzaam bestanddeel aanwezig is, doelmatig te onderdrukken.

Gevonden werd dat een zout van oxonzuur het optreden van ontsteking en diarree als gevolg van een 5-FU type verbinding doelmatig kan onderdrukken, met in hoofdzaak geen afname van de anti-tumorwerking van de 5-FU type verbinding. Bovendien was een andere ontdekking, dat een zout van oxonzuur slechts een hoge mate van ontstekingsremmende werking kan verschaffen, wanneer dit aanwezig is in een anti-kankermiddel van het niet-injecteerbare type, dat een 5-FU type verbinding bevat. Aldus is het volgens de uitvinding mogelijk gemaakt om doelmatig ontsteking, zoals in het spijsverteringskanaal en de mondholte en het optreden van diarree als gevolg van een 5-FU type verbinding, te onderdrukken, met in hoofdzaak 30 geen vermindering van de anti-tumorwerking van een 5-FU type verbinding. Voorts verhoogt de anti-kankersamenstelling volgens de uitvinding noch de giftigheid van een 5-FU type verbinding noch andere bijwerkingen dan ontsteking.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op een preparaat van het in de aanhef genoemde type, dat hierdoor wordt gekenmerkt dat de 5-fluoruracil type verbinding een verbinding is, die is gekozen uit de 35 groep, bestaande uit 5-fluoruracil, 5'-deoxy-5-fluoruridine, 1-(2-tetrahydrofuranyl)-5-fluoruracil, 3-[3-[6-benzoyloxy-3-cyaan-2-pyridyloxycarbonyl]benzoyl]-1-ethoxy-methyl-5-fluoruracil, derivaten daarvan en hun farmacologisch aanvaardbare zouten, en het preparaat als 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazineverbinding een farmacologisch aanvaardbaar zout van 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazine-2-carbonzuur bevat, welk zout aanwezig is in een hoeveelheid van 0,05-10 keer het gewicht van de 40 5-fluoruracil type verbinding.

Oxonzuur, ofwel 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazine-2-carbonzuur wordt voornamelijk gebruikt als een reactiemiddel voor het vormen vaneen hyperuricemiemodel [Clinical Toxicology, 13 (10; 1978, 47] doch is nimmer gebruikt teneinde het optreden van ontsteking en diarree als gevolg van 5-FU type verbindingen te onderdrukken.

45 De volgens de uitvinding toegepaste zouten van oxonzuur zijn bij voorkeur het natrium-, kalium-, of calciumzout daarvan. Oxonzuurverbindingen omvatten vanzelfsprekend hun keto-enol tautomeren. De zouten van oxonzuur omvatten farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten en farmacologisch aanvaardbare zouten. Voorbeelden van zuren, die in staat zijn zuuradditiezouten te vormen zijn chloorwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur en broomwaterstofzuur, oxaalzuur, barnsteenzuur, maleïnezuur, fumaarzuur, 50 appelzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, malonzuur, methaansulfonzuur en benzoëzuur. Voorbeelden van basische verbindingen die in staat zijn farmacologisch aanvaardbare zouten te vormen zijn natriumhydroxide, kaliumhydroxide, calciumhydroxide, natriumcarbonaat en kaliumwaterstofcarbonaat.

Volgens de uitvinding worden een 5-FU type verbinding en een zout van oxonzuur als de werkzame bestanddelen tot een enkel anti-kankerpreparaat vervaardigd, waarbij anderszins het 5-FU type verbinding en het zout van oxonzuur als een samenstelling of afzonderlijk in het preparaat aanwezig zijn, en daardoor 55 tezamen of afzonderlijk kunnen worden ingenomen. Met andere woorden, het oxonzuurbestanddeel kan op elk geschikt tijdstip, voor of na de toediening van de 5-FU type verbinding, worden toegediend.

Het preparaat wordt door gangbare werkwijzen, die een geschikte farmaceutisch aanvaardbare drager gebruiken, in een niet-injecteerbare vorm vervaardigd. Bruikbare dragers omvatten deze, die algemeen worden gebruikt voor gangbare geneesmiddelen, zoals vulstoffen, verdikkingsmiddelen, bindmiddelen, vergruizelingsmiddelen, oppervlakte-actieve stoffen, smeermiddelen en dergelijke verdunningsmiddelen en dragers.

De doseringsvormen van de anti-kankersamenstelling volgens de uitvinding zijn niet bijzonder beperkt, voorzover deze geen injecties zijn. De doseringsvorm kan geschikt worden gekozen overeenkomstig het beoogde therapeutische doel uit bijvoorbeeld tabletten, pillen, poeders, oplossingen, suspensies, emulsies, korrels, capsules, suppositoria, zalven, gorgeldranken en pastilles.

De preparaten kunnen voorts een kleurstof, conserveringsmiddel, geurstof, smaakstof, zoetstof en een ander geneesmiddel bevatten.

De hoeveelheden 5-FU type verbinding en het zout van oxonzuur in de anti-kankersamenstelling volgens de uitvinding kunnen geschikt zonder bijzondere beperking het gebied van 1 tot 70 gew.%, gebaseerd op de massa van het preparaat worden bepaald.

De wijzen voor toediening voorzover deze geen injecties zijn, kunnen intestinale, orale, rectale, en onderhuidse en orale toedieningen zijn.

De dosering van de samenstelling kan bij de toepassing van de uitvinding geschikt worden bepaald overeenkomstig de leeftijd van de patiënt, geslacht en andere omstandigheden, mate van het symptoom van de patiënt, en wordt doorgaans zodanig gekozen, dat een dagelijkse dosis van een 5-FU type

verbinding 1 tot 100 mg, bij voorkeur 4 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht bedraagt en een dagelijkse dosis oxonzuur 1 tot 100 mg, bij voorkeur 2 tot 30 mg per kg lichaamsgewicht bedraagt. De verhouding van een 5-FU type verbinding en een zout van oxonzuur is bij voorkeur 0,2 tot 0,5 maal de massa van een gebruikte 5-FU type verbinding. De samenstelling volgens de uitvinding kan dagelijks in één tot vier afzonderlijke doses worden toegediend. Een gorgelpreparaat wordt gebruikt in de vorm van een oplossing, die 0,1 tot 10 mg oxonisch zuur per ml oplossing (uiteindelijke concentratie) bevat, zoals in gangbare gorgeldranken. Een geschikte dosis van een gorgeldrank bedraagt 100 tot 300 ml eenmaal per dag. De gorgeldrank kan dagelijks in afzonderlijke doses worden toegediend.

In de volgende Farmacologische Proefvoorbeelden en Bereidingsvoorbeelden zijn:

### 30 Farmacologisch Proefvoorbeeld 1

Proef voor de werkzaamheid om de vorming van ontsteking in het spijsverteringskanaal te remmen:

#### a. Bereiding I van proefmonsters.

In een 1%'s oplossing van hydroxypropylmethylcellulose in water werd 3-[3-(6-benzoyloxy-3-cyaan-2-pyridyloxycarbonyl)benzoyl]-1-ethoxymethyl-5-fluoruracil (hierna "Verbinding a" genoemd) tot een concentratie van 4,0 mg/ml gesuspendeerd. De suspensie werd door een roerder bij kamertemperatuur gedurende 20 min. geroerd en onderworpen aan een ultrasone behandeling onder ijsskoelen gedurende 5 min., hetgeen een proefmonster (1) opleverde.

Proefmonsters (2) tot (6) werden op dezelfde wijze als boven bereid door kaliumoxonaat aan proefmonster (1) toe te voegen tot concentraties van respectievelijk 0,2, 0,5, 1,0, 2,0 en 5,0 mg/ml.

#### 40 b. Bereiding II van proefmonsters.

In een 1%'s oplossing van hydroxypropylmethylcellulose in water werd elk van 5'DFUR, 5-FU en UFT (5% suspensie van Arabische gom, die uracil en FT-207 in een verhouding 4:1 bevatte, vervaardigd door Taiho Pharmaceutical Co., Ltd) gesuspendeerd in plaats van Verbinding a, die in bereiding I van proefmonsters was gebruikt, tot concentraties van respectievelijk 20,0, 4,0 en 4,0 mg/ml. De drie suspensies werden elk door een roerder bij kamertemperatuur gedurende 20 min. geroerd en onderworpen aan een ultrasone behandeling onder ijsskoelen gedurende 5 min., hetgeen respectievelijk proefmonsters (7), (13) en (18) opleverde.

Proefmonsters (8) tot (12) werden op dezelfde wijze als boven bereid, door kaliumoxonaat en proefmonster (7) toe te voegen tot concentraties van respectievelijk 0,2, 0,5, 1,0, 2,0 en 5,0 mg/ml.

50 Proefmonsters (14) tot (17) werden op dezelfde wijze als boven bereid, door kaliumoxonaat aan proefmonster (13) toe te voegen tot concentraties van respectievelijk 0,5, 1,0, 2,0 en 5,0 mg/ml.

Op dezelfde wijze werden proefmonsters (19) tot (22) bereid, door kaliumoxonaat aan proefmonsters (18) toe te voegen tot concentraties van respectievelijk 0,5, 1,0, 2,0 en 5,0 mg/ml.

#### c. Proef voor anti-kankerwerkzaamheid.

55 Yoshida sarcomacellen ( $2 \times 10^4$ ) werden subcutaan in de rug van 5 weken oude mannelijke Donryu-stam ratten getransplanteerd. 24 Uur na de transplantatie werden de proefmonsters (1) tot (22) elk oraal eenmaal per dag aan de ratten toegediend in een dosis van 1,0 ml per 100 g van het lichaamsgewicht van de rat. De

proefmonsters werden gedurende 7 achtereenvolgende dagen toegediend. Uitsluitend een 1%'s oplossing van hydroxypropylmethylcellulose werd oraal aan tumor-dragende ratten als een controlegroep toegediend.

De ratten werden op de 8ste dag na de toediening gedood en hun tumoren en weefsels van de spijsverteringskanalen werden verwijderd. De massa van de verwijderde tumor werd gemeten en de snelheid van tumorverkleining (%) werd door de volgende vergelijking verkregen.

$$\text{Snelheid van tumorverkleining} = [1 - (T/C)] \times 100$$

T: massa van de tumor (g) van ratten in de groep waaraan proefmonsters waren toegediend

C: massa van de tumor (g) van ratten in de controlegroep.

Schijfmonsters werden van de verwijderde spijsverteringskanalen vervaardigd en onder een optische microscoop bekeken om de mate van optreden van ontsteking in de spijsverteringskanalen te beoordelen. De mate van optreden van ontsteking werd uitgedrukt in de volgende vier graden in termen van het aantal aangetaste gedeelten: (-) = vrij van ontsteking; (+) = enige mate van ontsteking; (++) = gematigde mate van ontsteking; en (+++) = hoge mate van ontsteking. De schijfmonsters werden vervaardigd door de verwijderde spijsverteringskanalen open te snijden, de gesneden kanalen met een fysiologische zoutoplossing te wassen en deze onder te dompelen in een 10%'s formaline-oplossing als een neutrale buffer voor fixering. De mate van optreden (%) van enige of hogere mate van ontsteking werd aangeduid als het optreden van spijsverteringskanaalontsteking. Tabel 1 verderop toont de resultaten.

TABEL 1

Proefmonster	Verbinding a	Kaliu-moxonaat	Aantal ratten	Snelheid van tumorverkleining	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking		
					Duodenum	Jejunum	Cecum
	(mg/100 g)	(mg/100 g)	(n)	(%)		%	
30 (1)	4	-	19	94	94,7	73,7	73,7
(2)	4	0,2	6	95	91,2	66,7	33,0
(3)	4	0,5	6	98	83,1	66,7	0
(4)	4	1,0	10	90	30,0	20,0	0
(5)	4	2,0	10	46	10,0	0	0
35 (6)	4	5,0	5	24	0	0	0

Noot: De afkorting "spijsvert.kan." betekent "spijsverteringskanaal".

TABEL 1 (vervolg)

Proefmonster	5'DFUR	Kaliu-moxonaat	Aantal ratten	Snelheid van tumorverkleining	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking		
					Duodenum	Jejunum	Cecum
	(mg/100 g)	(mg/100 g)	(n)	(%)		%	
50 (7)	20	-	7	98	100	100	100
(8)	20	0,2	7	58	0	0	0
(9)	20	0,5	7	57	0	0	0
(10)	20	1,0	7	64	0	0	0
55 (11)	20	2,0	7	20	0	0	0
(12)	20	5,0	7	35	0	0	0

TABEL 1 (vervolg)

5	Proef- monster	5-FU	Kaliu- moxonaat	Aantal ratten	Snelheid van tumor- verklei- ning	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking		
						Duodenum	Jejunum	Cecum
10		(mg/100 g)	(mg/100 g)	(n)	(%)		%	
	(13)	4	–	7	87	100	100	57,1
	(14)	4	0,5	7	67	42,8	28,6	57,1
	(15)	4	1,0	7	53	57,1	14,3	0
15	(16)	4	2,0	7	58	42,9	0	14,3
	(17)	4	5,0	7	46	14,3	0	14,3

TABEL 1 (vervolg)

20	Proef- monster	UFT	Kaliu- moxonaat	Aantal ratten	Snelheid van tumor- verklei- ning	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking		
						Duodenum	Jejunum	Cecum
25		(mg/100 g)	(mg/100 g)	(n)	(%)		%	
30	(18)	4	–	7	90	42,9	57,1	57,1
	(19)	4	0,5	7	89	14,3	0	42,9
	(20)	4	1,0	7	76	28,6	14,3	14,3
	(21)	4	2,0	7	59	0	0	14,3
	(22)	4	5,0	7	27	0	0	14,3

35

*Vergelijkend Farmacologisch Proefvoorbeeld*

a. Onder toepassing van Verbinding a (4 mg/100 g) en allopurinol, waarvan bekend is dat dit een werkzaamheid bezit om de fosforylering van een 5-FU type verbinding te onderdrukken, werd het verband tussen de snelheid van de tumorverkleining (%) en de mate van optreden van ontsteking in spijsverterings-

40 kanalen (%) in ratten op dezelfde wijze als boven onderzocht. Tabel 2 verderop toont de resultaten.

TABEL 2

45	Dosis allopurinol	Aantal ratten	Snelheid van tumor- verkleining	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking (%)		
				Duodeum	Jejunum	Cecum
50	(mg/100 g)	(n)	(%)			
	–	19	96	100	74	74
	0,2	13	92	85	77	92
	0,5	13	91	77	69	77
	1,0	17	81	71	65	59
55	2,0	15	75	64	40	47
	5,0	5	57	0	0	0

Noot: De afkorting "spijsvert.kan." betekent "spijsverteringskanaal".

- b. Onder toepassing van Verbinding a (4 mg/100 g) en de in de vooronderzochte Japanse octrooiaanvraag 37766/1988 (JP-A-55/111420) beschreven verbinding, die in staat is de afname van lichaamsgewicht als gevolg van een 5-FU type verbinding te remmen, werd het verband tussen de snelheid van tumorverkleining (%) en de mate van optreden van ontsteking in spijsverteringskanalen (%) in zeven ratten op dezelfde wijze als boven onderzocht. Tabel 3 verderop toont de resultaten.

TABEL 3

Verbinding	Dosis (mg/100 g)	Snelheid van tumorverkleining (%)	Optreden van spijsvert.kan.ontsteking (%)		
			Duodeum	Jejunum	Cecum
5-Nitro-uracil	–	99	100	100	100
	1,0	98	100	100	100
	5,0	91	100	100	100
5-Amino-uracil	–	99	100	100	100
	1,0	98	100	100	100
	5,0	99	100	100	100
6-Azauracil	–	99	100	100	100
	1,0	92	100	100	57
	5,0	78	100	100	29
6-Azauridine	–	99	100	100	100
	1,0	86	100	100	14
	5,0	82	100	100	17

Noot: De afkorting "spijsvert.kan." betekent "spijsverteringskanaal".

- c. Gebaseerd op de resultaten in Tabellen 1 tot 3, werd er een dosis (A) van geneeskrachtige verbindingen gecombineerd met Verbinding a, en een dosis (B) daarvan, bepaald om een werkingscoëfficiënt (A/B) te berekenen, waarbij de dosis (A) 1 (mg/100 g) bedroeg, waarbij de anti-tumorwerking van Verbinding a duidelijk verlaagd was en de dosis (B) 1 (mg/100 g) bedroeg, waarbij de ontsteking in spijsverteringskanalen was gematigd. Tabel 4 verderop toont de resultaten.

TABEL 4

Anti-kankermiddel	Geneeskrachtige verbinding gecombineerd met <u>Verbinding a</u>	Dosis (A) (Noot 1)	Dosis (B) (Noot 2)	Werkingscoëfficiënt (A/B)
50	<u>Verbinding a</u>	2	0,2	10
	Kalium oxonaat	1	10	0,1
	Allopurinol	5	> 5	< 1
	6-Azauracil	1	> 5	< 0,2
55	5'-DFUR	< 0,2	< 0,2	1
	Kalium oxonaat			

TABEL 4 (vervolg)

Anti-kankermiddel	Geneeskrachtige verbinding gecombineerd met Verbinding <u>a</u>	Dosis (A) (Noot 1)	Dosis (B) (Noot 2)	Werkingscoëfficiënt (A/B)
5				
10	5-FU	< 0,5	< 0,5	1
	UFT	1	0,5	2

15

(Noten 1 en 2): De dosis (A) van geneeskrachtige verbindingen (waarbij de anti-tumorwerking van het anti-kankermiddel duidelijk was verlaagd) is de hoeveelheid waarbij de snelheid van de tumorverkleining, die voortvloeit uit het enkele gebruik van een anti-kankermiddel, met 10% was verlaagd. De dosis (B) van geneeskrachtige verbindingen (waarbij de ontsteking in spijsverteringskanalen was gematigd) is de hoeveelheid waarbij het optreden van ontsteking in spijsverteringskanalen, die was veroorzaakt door het enkele gebruik van een anti-kankermiddel, was verminderd met 50%.

20

Tabel 4 toont dat kaliumoxonaat een veel hogere werkingscoëfficiënt vertoonde tegen een 5-FU type verbinding dan andere verbindingen tezamen met een 5-FU type verbinding, hetgeen suggereert, dat kaliumoxonaat zeer bruikbaar is als een verbinding om te worden gecombineerd met een 5-FU type verbinding.

25

#### Farmacologisch Proefvoorbeeld 2

Proef voor remmende werking op diarree.

Deze proef werd op de volgende wijze uitgevoerd onder toepassing van beagles om de werking van een oxonisch zuur bij het tegengaan van diarree als gevolg van aanhoudende toediening van een grote hoeveelheid van een 5-FU type verbinding te bepalen.

30

Meer in het bijzonder werden vier beagles, die elk 10 tot 12 kg wogen, in twee proefgroepen (A) en (B) verdeeld, twee honden per groep. In de proefgroep (A), werd uitsluitend Verbinding a toegediend aan een controle (één hond) in een dosis van 75 mg/kg/dag, terwijl Verbinding a en een oxonisch zuur aan de proefhond (één hond) werd toegediend in doses van respectievelijk 75 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag.

35

In de proefgroep (B), werd Verbinding a alleen toegediend aan een controle (één hond) in een dosis van 50 mg/kg/dag, terwijl Verbinding a en een oxonisch zuur aan de proefhond (één hond) werden toegediend in doses van respectievelijk 50 mg/kg/dag en 10 mg/kg/dag.

40

De voorgaande proefverbindingen werden in poedervorm ingekapseld met gelatine en onder dwang oraal toegediend.

Na de aanvang van orale toediening werd de ontlasting van de beagles tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds) onderzocht. Wanneer zachte uitwerpselen of vloeibare uitwerpselen werden vastgesteld, werd de dag als de datum van optreden van diarree genomen en werd het aantal dagen dat verliep tot de aanvang van diarree geteld.

45

Tabel 5 verderop toont de resultaten.

TABEL 5

Groep Nr.	Verbinding <u>a</u> (mg/kg/dag)	Oxonzuur (mg/kg/dag)	Aantal dagen tot aanvang diarree (dagen)	Totale dosis van Verbinding <u>a</u> tot aanvang diarree (mg/kg)
50				
(A)				
55	Controle	0	5	375
	Proefhond	20	15	825

TABEL 5 (vervolg)

Groep Nr.	Verbinding <u>a</u> (mg/kg/dag)	Oxonzuur (mg/kg/dag)	Aantal dagen tot aanvang diarree (dagen)	Totale dosis van Verbinding <u>a</u> tot aanvang diarree (mg/kg)
5				
(B)				
Controle	50	0	7	350
10 Proefhond	50	10	14	650

Tabel 5 toont dat de controlehond (waaraan Verbinding a alleen was toegediend) 5 tot 7 dagen na de aanvang van toediening diarree kreeg, terwijl de proefhond (waaraan een oxonisch zuur tezamen met Verbinding a was toegediend) later diarree kreeg, namelijk 14 tot 15 dagen na de aanvang van toediening. Het gecombineerde gebruik van een oxonisch zuur maakte het gebruik van Verbinding a in een verhoogde dosis mogelijk, voordat diarree optrad.

### Farmacologisch Proefvoorbeeld 3

20 Proef voor therapeutisch effect op ontsteking in de mond.

Deze proef werd op de volgende wijze uitgevoerd onder toepassing van beagles, teneinde te onderzoeken of de beagle door de toepassing van oxonisch zuur in staat was te herstellen van de ontsteking in de mond (stomatitis), die was veroorzaakt als gevolg van aanhoudende toediening van een grote hoeveelheid van een 5-FU type verbinding.

25 Twee beagles van hetzelfde soort als deze in Farmacologisch Proefvoorbeeld 2 werden respectievelijk als een controle (één hond) en als een proefhond (één hond) gebruikt. Verbinding a (50 mg/kg) ingekapseld in gelatine werd onder dwang oraal aan de beagles toegediend. De toediening werd gedurende 6 achtereenvolgende dagen per week voortgezet.

30 Zelfs na de vorming van stomatitis, werd Verbinding a op dezelfde wijze als boven ononderbroken aan de controle toegediend in een dosis van 50 mg/kg.

35 Een oxonisch zuur bevattende zalf (in een hoeveelheid van 1 g per aanbrenging) werd op het aangetaste gedeelte in de mondholte van de proefhond tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds) na de vorming van stomatitis (11de dag na de aanvang van toediening van het anti-tumormiddel) aangebracht, terwijl Verbinding a ononderbroken werd toegediend. De zalf was bereid door kaliumoxonaat aan een olijfolie-bevattende gebleekte bijenwaszalf toe te voegen in een hoeveelheid van 20 mg per g zalf, en het mengsel gelijkmatig te kneden.

De mondholte van de beagles werd onderzocht met het blote oog bij toediening van Verbinding a, en de mate van ontsteking werd in de volgende vier graden beoordeeld, overeenkomstig de standaard voor stomatitis als bijwerking (Japan Society for Cancer Therapy):

- 40 - ... geen,  
+ ... pijn, erytheem, blaarvorming,  
++ ... uitbijting, zweer,  
+++ ... zweer, bloeding, niet in staat te eten.  
Tabel 6 verderop toont de resultaten.

45

TABEL 6

Groep	Aantal dagen, dat verliep vanaf aanvang van toediening van anti-kankermiddel						
	5	10	15	20	25	30	35
50 Controle	-	+	+++	+++	(----)	Noot	(----)
Proefhond	-	+	++	++	++	+	±

55 (Noot): De proef werd onderbroken daar de beagle niet in staat was te eten.

Tabel 6 suggereert dat de voortgang van ontsteking in de mond kan worden voorkomen en de hond in staat

was van de ontsteking te herstellen door het aanbrengen van oxonisch zuur in de mondholte na de vorming van stomatitis.

## Bereidingsvoorbeeld 1

	Kaliumoxonaat	60 mg
5	Zetmeel	112 mg
	Magnesiumstearaat	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Totaal	235 mg

Tabletten, die elk de voorgaande samenstelling bezaten, werden op een gangbare wijze vervaardigd.

10

## Bereidingsvoorbeeld 2

	Verbinding a	50 mg
	Kaliumoxonaat	25 mg
	Zetmeel	112 mg
15	Magnesiumstearaat	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Totaal	250 mg

Tabletten, die elk de voorgaande samenstelling bezaten, werden op een gangbare wijze vervaardigd.

20

## Bereidingsvoorbeeld 3

	5'-DFUR	250 mg
	Kaliumoxonaat	13 mg
	Zetmeel	112 mg
	Magnesiumstearaat	20 mg
25	Lactose	<u>45 mg</u>
	Totaal	440 mg

Tabletten, die elk de voorgaande samenstelling bezaten, werden op een gangbare wijze vervaardigd.

## Bereidingsvoorbeeld 4

30	5-FU	50 mg
	Kaliumoxonaat	20 mg
	Zetmeel	112 mg
	Magnesiumstearaat	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
35	Totaal	245 mg

Tabletten, die elk de voorgaande samenstelling bezaten, werden op een gangbare wijze vervaardigd.

## Bereidingsvoorbeeld 5

	FT-207	200 mg
40	Kaliumoxonaat	50 mg
	Zetmeel	237 mg
	Magnesiumstearaat	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Totaal	550 mg

45 Tabletten, die elk de voorgaande samenstelling bezaten, werden op een gangbare wijze vervaardigd.

### Conclusies

- 50 1. Niet injecteerbaar farmaceutisch preparaat met anti-kankerwerking, omvattende een 5-fluoruracil type verbinding, een 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazineverbinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager, met het kenmerk, dat de 5-fluoruracil type verbinding een verbinding is, die is gekozen uit de groep, bestaande uit 5-fluoruracil, 5'-deoxy-5-fluoruridine, 1-(2-tetrahydrofuranyl)-5-fluoruracil, 3-[3-[6-benzoyloxy-3-cyaaan-2-pyridyloxycarbonyl]benzoyl]-1-ethoxy-methyl-5-fluoruracil, derivaten daarvan en hun farmacologisch
- 55 aanvaardbare zouten, en het preparaat als 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazineverbinding een farmacologisch aanvaardbaar zout van 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazine-2-carbonzuur bevat, welk

zout aanwezig is in een hoeveelheid van 0,05–10 keer het gewicht van de 5-fluoruracil type verbinding.

2. Niet-injecteerbaar farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het preparaat als zout van 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-1,3,5-triazine-2-carbonzuur, het kaliumzout daarvan bevat.