

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 449**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2015** **PCT/JP2015/060645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015** **WO15152409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2015** **E 15774351 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 3127545**

54 Título: **Fármaco antitumoral que contiene compuesto de taxano y potenciador del efecto antitumoral**

30 Prioridad:

04.04.2014 JP 2014078243

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.02.2021

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kanda Nishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP

72 Inventor/es:

OKABE, HIROYUKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 806 449 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fármaco antitumoral que contiene compuesto de taxano y potenciador del efecto antitumoral

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación de trifluridina y clorhidrato de tipiracilo y un compuesto de taxano y a un potenciador del efecto antitumoral para un compuesto de taxano.

10 Antecedentes de la técnica

La trifluridina (otro nombre: α,α,α -trifluorotimidina; en lo sucesivo, también denominada "FTD") interfiere con la síntesis de ADN mediante la inhibición de la síntesis de timidilato e interfiere con la función del ADN mediante la incorporación al ADN, ejerciendo de esta manera efectos antitumorales. Al mismo tiempo, el clorhidrato de tipiracilo (nombre químico: clorhidrato de 5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]pirimidin-2,4(1 H,3 H)-diona; en lo sucesivo, también denominado "TPI") tiene un efecto inhibidor de la timidina fosforilasa. Se sabe que el TPI suprime la degradación *in vivo* de FTD por la timidina fosforilasa, potenciando de esta manera el efecto antitumoral de FTD (Bibliografía de patentes 1). En la actualidad, se ha desarrollado un agente antitumoral que comprende FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5 (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "fármaco de combinación FTD-TPI") como agente terapéutico de cánceres sólidos y está aprobado en Japón como agente terapéutico para cáncer colorrectal avanzado o recurrente (Bibliografía no de patentes 1 y 2).

Para potenciar el efecto antitumoral del fármaco de combinación FTD TPI, se han estudiado terapias de combinación y los estudios han sugerido efectos de combinación del fármaco de combinación o FTD con irinotecán, oxaliplatino, docetaxel o similares (Bibliografía no de patentes 3 a 5).

La Bibliografía no de patentes 5 revela la sinergia entre el Docetaxel y la Trifluridina y sugiere el potencial para combinar TAS-102 con Docetaxel. La Bibliografía no de patentes 5 no contiene ninguna descripción de la combinación de trifluridina, tipiracilo y paclitaxel administrándose realmente a un paciente.

Los compuestos de taxano son agentes antitumorales que estabilizan los microtúbulos en las células y, por lo tanto, inhiben la división celular, ejerciendo de esta manera efectos antitumorales. Los compuestos de taxano tales como el paclitaxel y el docetaxel se usan clínicamente contra una amplia diversidad de tipos de cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de pulmón no microcítico. Se informa que los compuestos de taxano pueden usarse en combinación con muchos agentes antitumorales tales como el carboplatino (Bibliografía no de patentes 6).

Lista de citas

40 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: Publicación internacional WO 96/30346

Bibliografía no de patentes

- Bibliografía no de patentes 1: Invest New Drugs 26 (5): 445-54, 2008.
 Bibliografía no de patentes 2: Lancet Oncol. 13 (10): 993-1001, 2012.
 Bibliografía no de patentes 3: Eur J Cancer. 43 (1): 175-83, 2007.
 Bibliografía no de patentes 4: Br J Cancer. 96 (2): 231-40, 2007.
 Bibliografía no de patentes 5: Cancer Sci. 99 (11): 2302-8, 2008.
 Bibliografía no de patentes 6: Curr Clin Pharmacol. 5 (3): 226-31, 2010.

Sumario de la invención

55 Problema técnico

La presente invención tiene un objetivo de proporcionar una novedosa composición para el tratamiento del cáncer que comprenda un fármaco de combinación FTD-TPI que exhiba efectos antitumorales notablemente excelentes con menos efectos secundarios.

60 Solución al problema

El presente inventor ha descubierto que un fármaco de combinación de FTD-TPI, que exhibe efectos antitumorales notablemente excelentes con efectos secundarios aceptables cuando se usa solo, sorprendentemente exhibe efectos antitumorales notablemente mejorados sin efectos secundarios graves cuando el fármaco de combinación FTD-TPI se usa en combinación con un compuesto de taxano (especialmente paclitaxel), en comparación con el caso donde el

fármaco combinado FTD-TPI o el compuesto de taxano se usa solo.

La bibliografía no de patentes 6 desvela un uso de combinación de FTD (TFT en la Bibliografía no de patentes 6) y docetaxel, pero simplemente desvela pruebas de combinación *in vitro*, y no hay estudios sobre efectos secundarios. Por tanto, la Bibliografía no de patentes 6 no desvela si el fármaco de combinación FTD-TPI y docetaxel pueden administrarse realmente en combinación para ejercer efectos antitumorales con la supresión de los efectos secundarios. Además, la Bibliografía no de patentes 6 no desvela ni sugiere los intervalos de concentración preferidos descritos en la presente invención.

En otras palabras, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos.

[1] Un agente antitumoral caracterizado por que

un compuesto de taxano y un fármaco combinado que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5 se administran en combinación.

[2] El agente antitumoral de acuerdo con lo anterior [1], en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación para su uso en monoterapia, y una dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración del compuesto de taxano es del 25 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia.

[3] El agente antitumoral de acuerdo con lo anterior [1] o [2], en donde el compuesto de taxano es paclitaxel.

[4] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [3], en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es de 35 a 70 mg/m²/día.

[5] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [4], en donde una dosis diaria de paclitaxel en un día de administración de paclitaxel es de 105 a 210 mg/m²/día en un plan de una vez cada tres semanas.

[6] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [4], en donde una dosis diaria de paclitaxel en un día de administración de paclitaxel es de 50 a 100 mg/m²/día en un plan de una vez por semana.

[7] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [6], en donde un cáncer diana es cáncer digestivo.

[8] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [6], en donde un cáncer diana es cáncer gástrico.

[9] Un potenciador del efecto antitumoral para potenciar el efecto antitumoral de un compuesto de taxano, consistiendo el potenciador del efecto antitumoral en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5.

[10] Un potenciador del efecto antitumoral para potenciar el efecto antitumoral de un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, consistiendo el potenciador del efecto antitumoral en un compuesto de taxano.

[11] Un agente antitumoral para tratar a un paciente con cáncer que recibió un compuesto de taxano, consistiendo el agente antitumoral en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5.

[12] Un agente antitumoral para tratar a un paciente con cáncer que recibió un fármaco de combinación que contenía trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, consistiendo el agente antitumoral en un compuesto de taxano.

[13] Un agente antitumoral que consiste en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, usándose el agente antitumoral en combinación con un compuesto de taxano.

[14] Un agente antitumoral que consiste en un compuesto de taxano, usándose el agente antitumoral en combinación con un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5.

[28] El agente antitumoral de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [8] para su uso en el tratamiento de un tumor.

[29] El potenciador del efecto antitumoral de acuerdo con los anteriores [9] o [10] para su uso en la potenciación de un efecto antitumoral.

[30] Un agente antitumoral que consiste en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer que recibió un compuesto de taxano.

[31] Un agente antitumoral que consiste en un compuesto de taxano para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer que recibió un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención permite el tratamiento del cáncer que logra altos efectos antitumorales (especialmente, efecto de regresión tumoral, efecto de retraso del crecimiento tumoral (efecto de aumento de la esperanza de vida)) suprimándose los efectos secundarios. Esto permite que los pacientes con cáncer vivan por un período de tiempo más largo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista que muestra los efectos antitumorales en ratones que recibieron el fármaco de combinación FTD-TPI (una relación molar de FTD y TPI de 1:0,5) a una dosis de 75 mg/kg/día en términos de FTD en combinación. con paclitaxel a una dosis de 5 mg/kg/día.

La Figura 2 es una vista que muestra los efectos antitumorales en ratones que recibieron el fármaco de combinación FTD-TPI (una relación molar de FTD y TPI de 1:0,5) a una dosis de 75 mg/kg/día en términos de FTD en combinación. con paclitaxel a una dosis de 20 mg/kg/día.

La Figura 3 es una vista que muestra los efectos antitumorales en ratones que recibieron el fármaco de combinación FTD-TPI (una relación molar de FTD y TPI de 1:0,5) a una dosis de 150 mg/kg/día en términos de FTD en combinación. con paclitaxel a una dosis de 5 mg/kg/día.

La Figura 4 es una vista que muestra los efectos antitumorales en ratones que recibieron el fármaco de combinación FTD-TPI (una relación molar de FTD y TPI de 1:0,5) a una dosis de 150 mg/kg/día en términos de FTD en combinación. con paclitaxel a una dosis de 20 mg/kg/día.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se refiere a un agente antitumoral caracterizado por que un fármaco de combinación de FTD TPI y un compuesto de taxano se administran en combinación, un potenciador del efecto antitumoral y usos de los mismos.

FTD y TPI, que se usan en la presente invención, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse por los métodos descritos en la Publicación internacional WO 96/30346, por ejemplo. También se conoce un fármaco de combinación que contiene FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5 (Bibliografía no de patentes 1 y 2). El medicamento de combinación FTD-TPI está aprobado en Japón como agente terapéutico para el cáncer colorrectal avanzado o recurrente. El régimen de dosificación del mismo se especifica de la siguiente manera: Primero, el fármaco combinado se administra por vía oral a una dosis de 70 mg/m²/día en términos de FTD dos veces al día durante cinco días consecutivos y después se toma un período de descanso de 2 días. Este ciclo se repite dos veces y después se toma un período de descanso de 14 días. Esto se define como un curso, y el curso se repite.

La definición del "compuesto de taxano" en la presente invención es parte del conocimiento técnico general común y el compuesto de taxano puede ser cualquier compuesto que tenga un anillo de taxano y tenga actividades antitumorales. El compuesto de taxano se ejemplifica específicamente por paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel. De ellos, se prefiere paclitaxel.

Paclitaxel (nombre químico: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-diacetoxi-2-benzoiloxi-5,20-epoxi-1,7-dihidroxi-9-oxotax-11-en-13-il(2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato) es un compuesto conocido y puede sintetizarse por el método descrito en la publicación internacional WO 99/45001. Su producto comercial (Taxol inj. (marca registrada), Bristol-Myers) también puede usarse.

Docetaxel (nombre químico: (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-*terc*-butilico, 13-éster con 5,20-epoxi-1,2,4,7,10,13-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato) es un compuesto conocido y puede sintetizarse por el método desvelado en el documento JP-B N.º 06-051689. También puede usarse su producto comercial (Taxotere para infusión intravenosa (marca registrada), Sanofi).

En la presente invención, el fármaco de combinación de FTD-TPI puede administrarse a humanos y otros mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejos, oveja, cerdos, vacas, gatos, perros y monos). En la presente invención, el compuesto de taxano puede administrarse a humanos y otros mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejos, oveja, cerdos, vacas, gatos, perros y monos).

En la presente invención, la dosis diaria del fármaco de combinación FTD-TPI (una relación molar FTD:TPI de 1:0,5) en un día de administración es preferentemente del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación de FTD-TPI para su uso en monoterapia y más preferentemente el 100 %, en vista de la mejora de los efectos antitumorales de un compuesto de taxano por el fármaco de combinación de FTD-TPI. Específicamente, la dosis recomendada del fármaco de combinación FTD-TPI para su uso en monoterapia en humanos es de 70 mg/m²/día en términos de FTD, que es la dosis aprobada en Japón como se mencionó anteriormente. En consecuencia, la dosis diaria del fármaco de combinación de FTD-TPI en un día de administración es preferentemente de 35 a 70 mg/m²/día y más preferentemente 70 mg/m²/día en términos de FTD en la presente invención.

En la presente invención, la "dosis recomendada" es una dosis que se determina por ensayos clínicos o similares y proporciona un efecto terapéutico máximo dentro de un intervalo de seguridad tal que no provoque efectos secundarios graves. Específicamente, la dosis recomendada incluye dosis que están aprobadas, recomendadas o aconsejadas por instituciones o grupos públicos, incluyendo la Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y la European Medicines Agency (EMA) y se describen en prospectos, formularios de entrevista, pautas de tratamiento, o similares. La dosis recomendada es preferentemente una dosis

aprobada por una institución pública seleccionada de PMDA, FDA y EMA.

En la presente invención, la dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración es preferentemente del 50 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia y más preferentemente del 100 %, en vista de la mejora de los efectos antitumorales del compuesto de taxano por el fármaco de combinación de FTD-TPI. Específicamente, de acuerdo con la información aprobada en un prospecto o en un formulario de entrevista, la dosis recomendada del compuesto de taxano tales como el paclitaxel para su uso en monoterapia en humanos en un plan de una vez cada tres semanas (por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer digestivo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama y cáncer de endometrio; preferentemente cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gástrico, cáncer de endometrio y de mama) es de 210 mg/m²/día, y la dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia en un plan de una vez por semana (por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer digestivo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama y cáncer de endometrio; preferentemente cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago y cáncer de mama) es de 100 mg/m²/día. En consecuencia, la dosis diaria del compuesto de taxano tal como paclitaxel en un día de administración es preferentemente de 105 a 210 mg/m²/día y más preferentemente 210 mg/m²/día en un plan de una vez cada tres semanas, y la dosis diaria es preferentemente de 50 a 100 mg/m²/día y más preferentemente 100 mg/m²/día en un plan de una vez por semana.

El programa de administración del agente antitumoral de la presente invención puede determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos de cáncer y las fases de la enfermedad, por ejemplo. Para seres humanos, el fármaco de combinación FTD-TPI se administra preferentemente en un plan de administración tal que la administración consecutiva de 5 días y un período de descanso de 2 días se repiten dos veces y seguido de un período de descanso de 2 semanas o en un plan de administración tal que 5 días consecutivos administración y un período de descanso de 9 días se repiten dos veces. Para seres humanos, el compuesto de taxano tal como paclitaxel se administra preferentemente en un plan de una vez cada tres semanas o en un plan de una vez cada semana. El programa de administración descrito anteriormente puede repetirse. Puede proporcionarse un período de descanso dependiendo de los efectos secundarios y similares.

La frecuencia de administración diaria del agente antitumoral de la presente invención puede determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos de cáncer y las fases de la enfermedad, por ejemplo. El fármaco de combinación FTD TPI se administra preferentemente dos veces al día, y el compuesto de taxano tal como paclitaxel se administra preferentemente una vez al día.

El orden de la administración del fármaco de combinación FTD-TPI y el compuesto de taxano tal como el paclitaxel de la presente invención puede determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos de cáncer y las fases de la enfermedad, por ejemplo. Cualquiera de los dos puede administrarse antes, o ambos pueden administrarse simultáneamente.

El cáncer diana de la presente invención se ejemplifica específicamente por cáncer digestivo (por ejemplo, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar (incluyendo cáncer de vesícula biliar y cáncer de conductos biliares), cáncer de páncreas, cáncer de intestino delgado y cáncer colorrectal (incluyendo cáncer colorrectal, cáncer de colon y cáncer rectal)). En el presente documento, el cáncer incluye no solo tumores primarios sino también cánceres metastásicos en otros órganos (por ejemplo, el hígado). De ellos, en vista de los efectos antitumorales y los efectos secundarios, los cánceres diana son preferentemente cáncer digestivo y cáncer gástrico. El agente antitumoral de la presente invención puede usarse para quimioterapia adyuvante postoperatoria para la prevención de recurrencias después de la extirpación quirúrgica de tumores o usarse para quimioterapia adyuvante preoperatoria realizada antes de la extirpación quirúrgica de tumores.

Los plans de administración de los ingredientes activos son diferentes y, por lo tanto, los ingredientes activos no pueden mezclarse y formularse en una sola preparación. El agente antitumoral de la presente invención se prepara por lo tanto de una manera tal que los principios activos se formulan en una pluralidad de preparaciones. En otras palabras, FTD y TPI se formulan preferentemente como una preparación combinada y el compuesto de taxano tal como el paclitaxel se formula preferentemente como una preparación única.

La pluralidad de preparaciones puede empaquetarse y venderse en un único paquete adecuado para la administración combinada, o en paquetes separados siempre que los principios activos se administren a sus dosis respectivas especificadas en la presente invención.

La forma de dosificación del agente antitumoral de la presente invención no se limita a formas particulares y puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el fin terapéutico. La forma de dosificación se ejemplifica específicamente por preparaciones orales (incluyendo comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas y líquidos), inyecciones, supositorios, parches adhesivos y pomadas. El fármaco combinado de FTD y TPI se prepara preferentemente como una preparación oral. El compuesto de taxano tal como paclitaxel puede prepararse en cualquiera de las formas de dosificación anteriores y se prepara preferentemente en forma de inyección.

Para el agente antitumoral en la presente invención, el fármaco de combinación FTD-TPI y el fármaco único del compuesto de taxano tal como paclitaxel pueden prepararse con el uso de vehículos farmacéuticamente aceptables

de acuerdo con un método conocido apropiado para la forma de dosificación. Un vehículo tal se ejemplifica por vehículos de uso general comúnmente usados en agentes medicinales, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, ajustadores de pH, tampones, estabilizantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes para mejorar el olor.

La presente invención también se refiere a un potenciador del efecto antitumoral que comprende un fármaco de combinación FTD-TPI para potenciar el efecto antitumoral de un compuesto de taxano en pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico). El potenciador del efecto antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas para el agente antitumoral anterior.

La presente invención también se refiere a un potenciador del efecto antitumoral que comprende un compuesto de taxano para potenciar el efecto antitumoral de un fármaco de combinación FTD-TPI en pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico). El potenciador del efecto antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas para el agente antitumoral anterior.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación FTD-TPI, para tratar pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico) que han recibido un compuesto de taxano. El agente antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que comprende un compuesto de taxano, para tratar pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico) que han recibido un fármaco de combinación FTD-TPI. El agente antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación FTD-TPI y el agente antitumoral se administra en combinación con un compuesto de taxano a pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico). El agente antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que comprende un compuesto de taxano y el agente antitumoral se administra en combinación con un fármaco de combinación FTD-TPI a pacientes con cáncer (especialmente, pacientes con cáncer gástrico). El agente antitumoral puede prepararse como cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere al agente antitumoral de la presente invención para su uso en el tratamiento de un tumor.

La presente invención también se refiere al potenciador del efecto antitumoral de la presente invención para su uso en la potenciación de un efecto antitumoral.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que consiste en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer que recibió un compuesto de taxano.

La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que consiste en un compuesto de taxano para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer que recibió un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a ejemplos y ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1

Las células cultivadas (1×10^7 células/ratón) de una línea celular de cáncer de colon humano (KM20C) se trasplantaron en la cavidad abdominal de ratones BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Los ratones se dividieron en grupos ($n = 10$) de tal manera que cada grupo tenía un peso corporal medio igual y el día de agrupación se definió como el Día 0.

Se preparó un fármaco de combinación FTD-TPI (una mezcla de FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5) para la administración a dosis de 75, 100, 150, 300 y 450 mg/kg/día en términos de FTD. La administración del medicamento se inició a partir del Día 3. El fármaco de combinación FTD TPI se administró por vía oral durante cinco días consecutivos y después se tomó un período de descanso de 2 días. Este ciclo se repitió durante 6 semanas.

Como índice del efecto antitumoral, se contó el número de ratones vivos en cada grupo y se compararon las esperanzas de vida y las esperanzas de vida aumentadas de los grupos. El aumento de la esperanza de vida (ILS) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$5 \quad \text{ILS (\%)} = \left[\frac{\{(\text{esperanza de vida media del grupo administrado}) / (\text{esperanza de vida media del grupo control})\} - 1}{100} \right] \times 100$$

La tabla 1 muestra los resultados.

10

Tabla 1

Grupo	Dosis (mg/kg/día en términos de FTD)	esperanza de vida media (día) Media $\pm$ DE	ILS (%)
Control	-	40,0 $\pm$ 4,3	-
Combinación FTD-TPI	75	50,0 $\pm$ 9,1	25,0
Combinación FTD-TPI	100	75,8 $\pm$ 42,6	89,5
Combinación FTD-TPI	150	125,7 $\pm$ 64,8	214,3
Combinación FTD-TPI	300	75,6 $\pm$ 17,5	89,0
Combinación FTD-TPI	450	54,1 $\pm$ 18,3	35,3

15

Como se muestra en la Tabla 1, el fármaco de combinación FTD-TPI mostró un efecto de aumento de la esperanza de vida en todos los grupos de 75 a 450 mg/kg/día en términos de FTD. De ellos, el grupo a 150 mg/kg/día mostró una esperanza de vida máxima. Por lo tanto, la dosis recomendada (RD) del fármaco de combinación FTD-TPI para ratones es de 150 mg/kg/día en términos de FTD. En otras palabras, los resultados indican que el fármaco de combinación FTD-TPI ejerce el efecto de aumento de la esperanza de vida al menos a una dosis del 50 % al 300 % de la RD.

Al mismo tiempo, se sabe que la RD del fármaco de combinación FTD-TPI para humanos es de 70 mg/m²/día en términos de FTD. En consecuencia, en cuanto a la dosis del fármaco combinado FTD-TPI en términos de FTD, 150 mg/kg/día para ratones corresponde a 70 mg/m²/día para humanos.

Ejemplo de referencia 2

Se trasplantó una línea celular de cáncer gástrico humano (SC-2) en el tórax derecho de ratones BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante tumoral, se midieron el diámetro largo (mm) y el diámetro corto (mm) del tumor, y se calculó el volumen del tumor (TV). Los ratones se dividieron en grupos (n = 6) de tal manera que cada grupo tenía un TV medio igual y el día de agrupación se definió como el Día 0. Se administró paclitaxel a dosis de 10, 20 y 30 mg/kg/día los Días 1 y 8. Como resultado, después de la segunda administración a 30 mg/kg/día, cuatro de los seis ratones fallecieron. La dosis recomendada de paclitaxel para ratones fue por lo tanto de 20 mg/kg/día.

30

Ejemplo: Uso de combinación del fármaco de combinación FTD-TPI y paclitaxel en SC-2

Se trasplantó una línea celular de cáncer gástrico humano (SC-2) en el tórax derecho de ratones BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante tumoral, se midieron el diámetro largo (mm) y el diámetro corto (mm) del tumor, y se calculó el volumen del tumor (TV). Los ratones se dividieron en grupos (n = 6) de tal manera que cada grupo tenía un TV medio igual y el día de agrupación se definió como el Día 0.

35

El fármaco de combinación FTD TPI (una mezcla de FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5) se preparó para la administración a una dosis de 150 mg/kg/día en términos de FTD. El Paclitaxel (TXL, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se preparó para la administración a dosis de 5 y 20 mg/kg/día. El fármaco de combinación FTD-TPI se administró por vía oral los Días 1 a 14 consecutivamente, y el paclitaxel se administró a través de la vena de la cola el Día 1 y el Día 8. En los grupos de administración de combinación, las dosis y los planes de administración del fármaco de combinación FTD-TPI y paclitaxel fueron los mismos que aquellos de los grupos de monoterapia correspondientes.

40

Como índice del efecto antitumoral, Los TV de los días 3, 7, 12, 15, 19, 22, 26 y 29 se calcularon en cada grupo. De acuerdo con la siguiente ecuación, se calculó el volumen tumoral relativo (RTV) con respecto al Día 0 y se comparó con el RTV del grupo no tratado (control). El efecto de combinación se evaluó de la siguiente manera: cuando el valor medio de RTV de un grupo de administración de combinación es de forma estadística, significativamente menor (procedimiento de prueba cerrado; prueba de unión de intersección, $p < 0,01$) que los de los grupos de monoterapia correspondientes, se consideró que la administración combinada tenía un efecto potenciador. Los resultados se muestran en la Tabla.

50

$$\text{TV (mm}^3\text{)} = (\text{diámetro largo} \times \text{diámetro corto}^2) / 2$$

$$RTV = (TV \text{ el Día 29}) / (TV \text{ el Día 0})$$

Los RTV se representaron en los días de medición indicados y los cambios de RTV a lo largo de los días en el grupo control, el grupo de administración de fármaco de combinación FTD-TPI, el grupo de administración de paclitaxel y el grupo de administración de combinación del fármaco de combinación FTD-TPI y paclitaxel se compararon.

La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (IR) en el día 29 sobre la base de los valores de RTV se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$IR (\%) = [1 - (\text{valor medio de RTV del grupo tratado}) / (\text{valor medio de RTV del grupo de control})] \times 100$$

Los resultados del grupo de control y los grupos de administración de un solo fármaco en el Día 29 se muestran en la Tabla 2.

Para evaluar la reducción del peso corporal como un índice de efectos secundarios, se midieron los pesos corporales en cada grupo en cada día de medición.

Tabla 2

Dosis de fármaco (mg/kg/día) RTV ^{a)} (media ± DE) IR ^{b)} (%)			
Control	-	61,73 ± 8,78	-
Combinación FTD-TPI	75	31,80 ± 4,18**	48,5
Combinación FTD-TPI	150	20,24 ± 2,23**	67,2
Paclitaxel (TXL)	5	44,97 ± 1,78**	27,1
Paclitaxel (TXL)	20	10,13 ± 2,94**	83,6
combinación de FTD-TPI + TXL	75 + 5	16,64 ± 0,98 ***	73,0
combinación de FTD-TPI + TXL	75 + 20	2,70 ± 0,50 ***	95,6
combinación de FTD-TPI + TXL	150 + 5	13,77 ± 1,16 ***	77,7
combinación de FTD-TPI + TXL	150 + 20	1,47 ± 0,65 ***	97,6

** : p < 0,01 frente al Control por la prueba de Dunnett.

: máximo global p < 0,01 por procedimiento de prueba cerrado (Prueba de unión de intersección), respectivamente.

a): El volumen tumoral relativo (RTV) en el Día 29 se calculó como la relación de TV en el Día 29 con respecto al Día 0 de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$RTV = (TV \text{ el Día 29}) / (TV \text{ el Día 0})$$

b): La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (IR) en el Día 29 sobre la base de RTV se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$IR (\%) = [1 - (RTV \text{ medio del grupo tratado}) / (RTV \text{ medio del grupo control})] \times 100$$

Como se muestra en la Tabla 2 y las Figuras 1 a 4, se observaron efectos antitumorales estadísticamente potenciados significativamente cuando el fármaco de combinación FTD-TPI se administró de 75 a 150 mg/kg/día en términos de FTD y se administró paclitaxel de 5 a 20 mg/kg/día. En los grupos de administración de combinación del fármaco de combinación FTD TPI y paclitaxel, no se observó una reducción grave del peso corporal (más del 20 % de reducción) y los efectos secundarios fueron aceptables.

Los resultados anteriores muestran que el efecto antitumoral aumenta significativamente con la supresión de los efectos secundarios cuando el fármaco de combinación FTD-TPI se administra de 75 a 150 mg/kg/día en términos de FTD y el paclitaxel se administra de 5 a 20 mg/kg/día. Como se muestra en los Ejemplos de Referencia, la dosis recomendada del fármaco de combinación FTD-TPI para su uso en monoterapia es de 150 mg/kg/día (en términos de FTD) y la dosis recomendada de paclitaxel para uso en monoterapia es de 20 mg/kg/día. Esto indica que se observó una marcada mejora del efecto antitumoral cuando el fármaco de combinación FTD-TPI se administró del 50 al 100 % de la dosis recomendada para su uso en monoterapia y el paclitaxel se administró del 25 al 100 % de la dosis recomendada para su uso en monoterapia. Como se muestra en el Ejemplo de Referencia 1, se determina que el efecto de aumento de la esperanza de vida en los grupos de administración de fármacos de combinación FTD-TPI de 300 a 450 mg/kg/día excedió el del grupo a 75 mg/kg/día, en el cual se observó una mejora del efecto antitumoral mediante la administración de combinación con el compuesto de taxano como se muestra en el ejemplo anterior. Por lo tanto, se sugiere que se ejerce un efecto de mejora significativo sobre el efecto antitumoral cuando el fármaco de combinación FTD-TPI se administra de 75 a 450 mg/kg/día (correspondiente del 50 al 300 % de la dosis recomendada).

para su uso en monoterapia) en combinación con el compuesto de taxano del 50 al 100 % de la dosis recomendada para su uso en monoterapia.

REIVINDICACIONES

1. Un agente antitumoral que consiste en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5,
5 en donde el agente antitumoral es usado en combinación con un compuesto de taxano,
en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación para su uso en monoterapia, y una dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración del compuesto de taxano es del 25 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia,
10 en donde el compuesto de taxano es paclitaxel,
para su uso en el tratamiento de un tumor.
2. El agente antitumoral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es de 35 a 70 mg/m²/día.
15
3. El agente antitumoral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde una dosis diaria de paclitaxel en un día de administración de paclitaxel es de 105 a 210 mg/m²/día en un plan de una vez cada tres semanas.
- 20 4. El agente antitumoral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde una dosis diaria de paclitaxel en un día de administración de paclitaxel es de 50 a 100 mg/m²/día en un plan de una vez por semana.
5. El agente antitumoral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde un cáncer diana es cáncer digestivo.
25
6. El agente antitumoral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde un cáncer diana es cáncer gástrico.
- 30 7. Un potenciador del efecto antitumoral que consiste en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5 para su uso en:
(i) potenciar un efecto antitumoral de un compuesto de taxano o
(ii) tratar a un paciente con cáncer que ha recibido un compuesto de taxano,
35 en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación para su uso en monoterapia, y una dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración del compuesto de taxano es del 25 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia,
40 en donde el compuesto de taxano es paclitaxel.
8. Un potenciador del efecto antitumoral que consiste en un compuesto de taxano para su uso en:
(i) potenciar un efecto antitumoral de un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5 o
45 (ii) tratar a un paciente con cáncer que recibió un fármaco de combinación que contenía trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5,
en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación para su uso en monoterapia, y una dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración del compuesto de taxano es del 25 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia,
50 en donde el compuesto de taxano es paclitaxel.
- 55 9. Un agente antitumoral para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer que recibió un compuesto de taxano, consistiendo el agente antitumoral en un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar de 1:0,5, en donde una dosis diaria del fármaco de combinación en un día de administración del fármaco de combinación es del 50 al 100 % de una dosis recomendada del fármaco de combinación para su uso en monoterapia, y una dosis diaria del compuesto de taxano en un día de administración del compuesto de taxano es del 25 al 100 % de una dosis recomendada del compuesto de taxano para su uso en monoterapia,
60 en donde el compuesto de taxano es paclitaxel.

Fig. 1

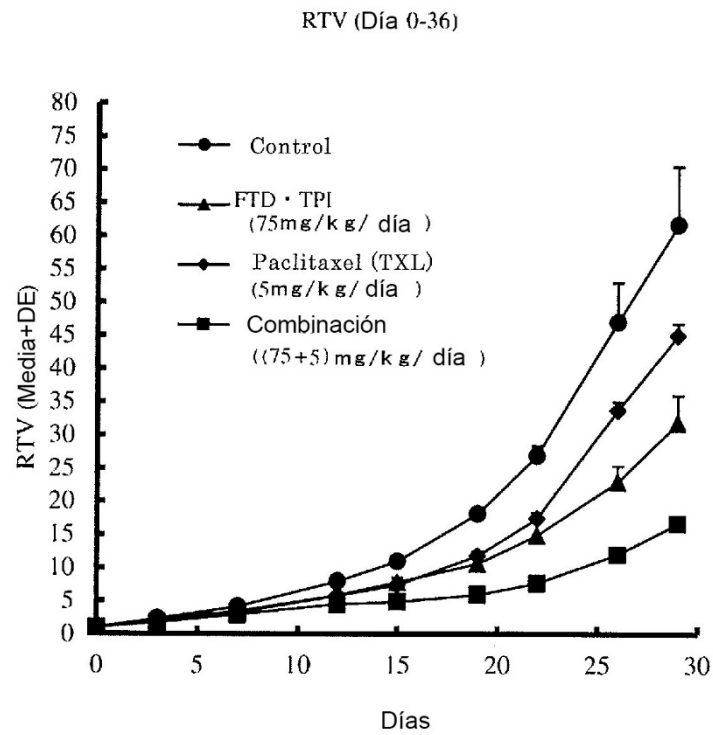


Fig. 2

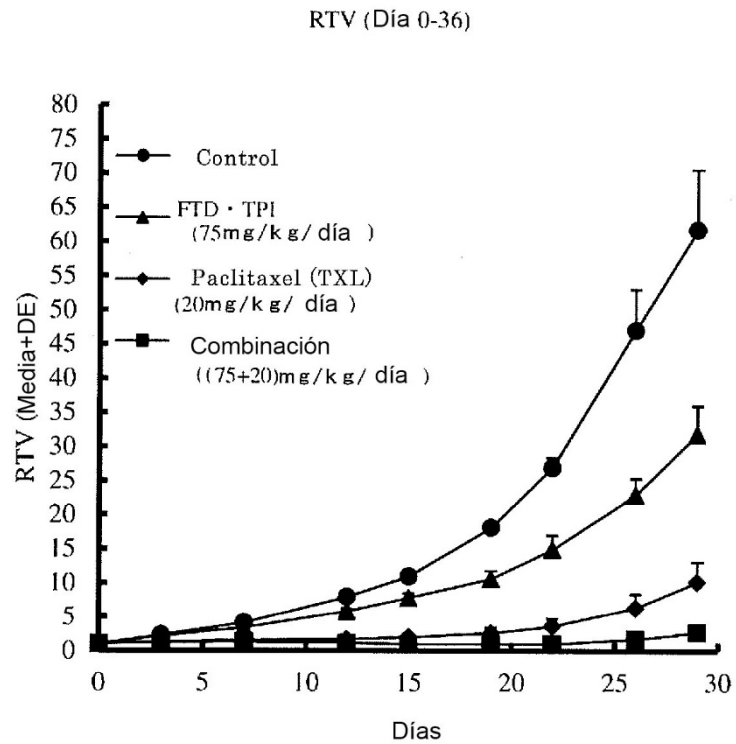


Fig. 3

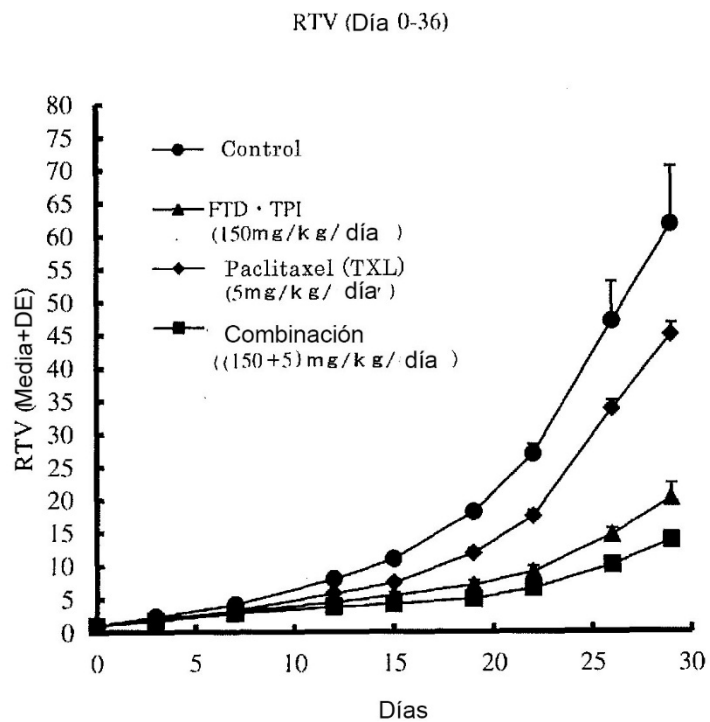


Fig. 4

