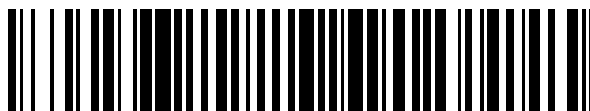


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 911**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/506 (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: **27.03.2014 PCT/JP2014/058733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14157444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14773638 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2979700**

54 Título: **Agente antitumoral que incluye una baja dosis de clorhidrato de irinotecán hidratado**

30 Prioridad:

27.03.2013 JP 2013066074

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

06.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OKABE, HIROYUKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 702 911 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

Agente antitumoral que incluye una baja dosis de clorhidrato de irinotecán hidratado

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente antitumoral que usa un fármaco de combinación de trifluridina/clorhidrato de tipiracilo junto con clorhidrato de irinotecán hidratado, y a un agente para potenciar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado.

10

Antecedentes de la técnica

La trifluridina (denominada también: α,α,α -trifluorotimidina. En lo sucesivo, denominada también "FTD") ejerce un efecto antitumoral debido a la acción de inhibición de la formación del timidilato y a una acción de inhibición de la síntesis de ADN mediante su incorporación en el ADN. Por otro lado, el clorhidrato de tipiracilo (nombre químico: clorhidrato de 5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. En lo sucesivo, denominado también "TPI") tiene una acción inhibitoria de la fosforilasa de timidina. Se sabe que el efecto antitumoral de la FTD también es potenciado por el TPI, que suprime la degradación de la FTD *in vivo* causada por la fosforilasa de timidina (Bibliografía Patente 1). Actualmente está en desarrollo un agente antitumoral que contiene FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5 (denominado en lo sucesivo en el presente documento "fármaco de combinación de FTD/TPI") como agente terapéutico para cánceres sólidos, por ejemplo, el cáncer colorrectal (Bibliografías no Patentes 1 y 2).

15

20

25

Además, el clorhidrato de irinotecán hidratado (en lo sucesivo en el presente documento, denominado también "CPT-11") es un derivado de la camptotecina cuyo metabolito activo es el SN-38 y que suprime la síntesis y la transcripción del ADN mediante la inhibición de la topoisomerasa I, ejerciendo así un efecto antitumoral. El CPT-11 se usa en clínica como agente terapéutico para una amplia variedad de tipos de cáncer que incluyen, por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, carcinoma epidermoide y linfoma maligno (Bibliografía no Patente 3).

30

Además, cuando la FTD y el SN-38 se dejan actuar sobre una línea celular de cáncer colorrectal, se observa una citotoxicidad sinérgica, y por lo tanto, se ha anticipado una terapia de combinación que use un fármaco de combinación de FTD/TPI y CPT-11 (Bibliografía no Patente 4).

35

Lista de citas**Bibliografía Patente**

Bibliografía Patente 1: documento WO 96/30346

40

Bibliografía no Patente

Bibliografía no Patente 1: Invest New Drugs 26 (5): 445-54, 2008.

Bibliografía no Patente 2: Lancet Oncol. 13 (10): 993-1001, 2012.

45

Bibliografía no Patente 3: Oncologist. 6 (1): 66-80, 2001.

Bibliografía no Patente 4: Eur J Cancer. 43 (1): 175-83, 2007.

Sumario de la invención

50

Problema técnico

El objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva terapia de combinación para cánceres sólidos que usa un fármaco de combinación de FTD/TPI que muestra unos notables efectos antitumorales y pocos efectos secundarios.

55

Solución al problema

En vista de esta situación, cuando se llevó a cabo una terapia de combinación que comprende la repetición de un ciclo de 28 días que consiste en dos veces de una administración de 5 días a una dosis de 70 mg/m²/día, siendo el resto de los 2 días de un fármaco de combinación de FTD/TPI, seguido de un reposo en la administración del fármaco durante 2 semanas y una administración del CPT-11 a una dosis de 150 mg/m²/día una vez cada 2 semanas en un paciente con cáncer colorrectal sobre la base de la dosis a la cual se habían notificado previamente los efectos de cada fármaco, como en el Ejemplo de referencia descrito posteriormente, únicamente aproximadamente el 30 % de la cantidad predeterminada del CPT-11 pudo ser administrada debido a la aparición de fuertes efectos secundarios tales como neutropenia, diarrea y pérdida de peso corporal. Como resultado de estudios repetidos sobre el programa de administración que puede suprimir la aparición de efectos secundarios y en el que

60

65

puede administrarse una cantidad predeterminada, los presentes inventores en averiguado que una terapia de combinación que comprende la administración de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día como una cantidad reducida de FTD, y de CPT-11 a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día para un paciente con un cáncer sólido, suprime la aparición de efectos secundarios y ejerce unos efectos antitumorales superiores.

Esto es, la presente invención proporciona las siguientes invenciones [1] hasta [32].

[1] Un agente antitumoral para cánceres sólidos, en el que un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[2] El agente antitumoral según [1], en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado a una dosis de 70 mg/m²/día usando una cantidad reducida de trifluridina.

[3] El agente antitumoral según [1] o [2], en el que el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.

[4] El agente antitumoral según uno cualquiera de [1] hasta [3], en el que el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.

[5] El agente antitumoral según uno cualquiera de [1] hasta [4], en el que un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, se administra un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12, y el CPT-11 se administra el Día 1 y el Día 15, se repite una o dos veces, o más veces.

[6] Un agente para potenciar el efecto antitumoral que comprende un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para mejorar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado en un paciente con un cáncer sólido, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[7] Un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[8] Una preparación en kit que comprende un agente antitumoral que contiene un fármaco de combinación de trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 y una instrucción para su uso, en el que la instrucción para su uso describe que el fármaco de combinación de trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1: 0,5 va a ser administrado a un paciente con un cáncer sólido usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y que el clorhidrato de irinotecán hidratado va a ser administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[9] Un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para el tratamiento de un cáncer sólido, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[10] El fármaco de combinación según [9], en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis de 70 mg/m²/día.

[11] El fármaco de combinación según [9] o [10], en el que el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.

[12] El fármaco de combinación según uno cualquiera de [9] hasta [11], en el que el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.

[13] El fármaco de combinación según uno cualquiera de [9] hasta [12], en el que un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo se administra en una proporción molar de 1:0,5 los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12, y el CPT-11 se administra los Días 1 y 15, se repite una o dos veces, o más veces.

[14] Un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para mejorar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado en un paciente con un cáncer sólido, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[15] Un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar

de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[16] Uso de un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para la elaboración de un agente antitumoral contra cánceres sólidos, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[17] El uso según la reivindicación 16, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis de 70 mg/m²/día.

[18] El uso según [16] o [17], en el que el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.

[19] El uso según uno cualquiera de [16] hasta [18], en el que el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.

[20] El uso según uno cualquiera de [16] hasta [19], en el que un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12, y el CPT-11 es administrado los Días 1 y 15, se repite una o dos veces, o más veces.

[21] Uso para la elaboración de un agente para potenciar el efecto antitumoral que comprende un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para potenciar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado en un paciente con un cáncer sólido, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[22] Uso para la elaboración de un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[23] Un método para el tratamiento de un cáncer sólido, en el que un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a un paciente con un cáncer sólido a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[24] El método según [23], en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado a una dosis de 70 mg/m²/día, usando una cantidad reducida de trifluridina.

[25] El método según [23] o [24], en el que clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.

[26] El método según uno cualquiera de [23] hasta [25], en el que el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.

[27] El método según uno cualquiera de [23] hasta [26], en el que un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12, y el CPT-11 es administrado los Días 1 y 15, se repite una o dos veces, o más veces.

[28] Un método para mejorar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado contra pacientes con un cáncer sólido, en el que un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a un paciente con un cáncer sólido a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[29] Un método para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado, en el que un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día en un paciente con un cáncer sólido, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.

[30] Un agente antitumoral para cánceres sólidos, en el que un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado junto con clorhidrato de irinotecán hidratado, en el que la dosis del fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es de entre el 50 % y el 100 % de la dosis recomendada en la monoterapia, y la dosis de clorhidrato de irinotecán hidratado es de entre el 25 % y el 80 % de la dosis recomendada en la monoterapia.

[31] El agente antitumoral según [30], en el que la dosis del fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es el 100 % de la dosis recomendada en la monoterapia.

[32] El agente antitumoral según [30] o [31], en el que la dosis de clorhidrato de irinotecán hidratado es de entre el 50 % y el 70 % de la dosis recomendada en la monoterapia.

Efectos ventajosos de la invención

Según el agente antitumoral de la presente invención, es posible llevar a cabo el tratamiento de un cáncer que muestra un elevado efecto antitumoral suprimiendo al mismo tiempo la aparición de efectos secundarios, consiguiendo así una supervivencia a largo plazo en los pacientes.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 150 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 50 mg/kg/día.

La Fig. 2 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 150 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 25 mg/kg/día.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 150 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 10 mg/kg/día.

La Fig. 4 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 75 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 50 mg/kg/día.

La Fig. 5 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 75 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 25 mg/kg/día.

La Fig. 6 es una gráfica que muestra un efecto antitumoral mediante el uso en combinación de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 75 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 10 mg/kg/día.

La Fig. 7 es una gráfica que muestra el índice de supervivencia en el Día 70 en cada grupo combinado de administración de un fármaco de combinación de FTD/TPI a una dosis de 150 mg/kg/día y de CPT-11 a una dosis de 50, de 70 o de 100 mg/kg/día

Descripción de las realizaciones

La FTD y el TPI de la presente invención son, ambos, compuestos conocidos y pueden ser sintetizados, por ejemplo, según el método descrito en el documento WO 96/30346. También se conoce un fármaco de combinación de FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5 (Bibliografías no Patentes 1 y 2).

El CPT-11 de la presente invención es un compuesto conocido y puede ser sintetizado según el método descrito en la Patente Japonesa nº 3.004.077. También puede usarse del producto disponible comercialmente, por ejemplo, CAMPTO (marca comercial registrada, Yakult Honsha Co., Ltd.).

El programa de administración del agente antitumoral de la presente invención no está particularmente limitado siempre que se consigan los efectos de la presente invención, y un ciclo en el que, en un periodo de 28 días, un fármaco de combinación que contiene FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5 es administrado los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12, y el CPT-11 es administrado los Días 1 y 15, se repite preferentemente una o dos veces, o más veces.

Según se muestra en el Ejemplo de referencia y en los Ejemplos descritos a continuación, cuando se administró entre el 50 % y el 100 % de la dosis recomendada del fármaco de combinación de FTD/TPI en la monoterapia en ratones junto con entre el 25 % y el 80 % de la dosis recomendada de CPT-11 en la monoterapia en ratones, podían conseguirse unos efectos antitumorales superiores y la supresión de los efectos secundarios. Por lo tanto, la dosis del fármaco de combinación de FTD/TPI es de entre el 50 % y el 100 %, especialmente preferentemente del 100 %, de la dosis recomendada en la monoterapia en seres humanos desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios. La dosis del CPT-11 es de entre el 25 % y el 80 %, preferentemente de entre el 40 % y el 80 %, más preferentemente de entre el 50 % y el 80 %, especialmente preferentemente de entre el 50 % y el 70 %, de la dosis recomendada en la monoterapia en seres humanos desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios.

En otras palabras, dado que la dosis recomendada del fármaco de combinación de FTD/TPI en la monoterapia en seres humanos es de 70 mg/m²/día, la dosis de FTD es de entre 35 y 70 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de FTD es especialmente preferentemente de 70 mg/m²/día.

La dosis recomendada de CPT-11 en la monoterapia en seres humanos puede variar dependiendo de los programas de administración, por ejemplo, para una administración cada dos semanas, la dosis de CPT-11 es de entre 150 y 180 mg/m²/día. Por lo tanto, cuando la dosis recomendada de CPT-11 es de 180 mg/m²/día (por ejemplo, para el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario, preferentemente para el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas), la dosis de CPT-11 según la presente invención está en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de CPT-11 está preferentemente en el intervalo de entre 72 y 144 mg/m²/día, más preferentemente en el intervalo de entre 90 y 144 mg/m²/día y especialmente preferentemente en el intervalo de entre 90 y 126 mg/m²/día. También, cuando la dosis recomendada es de 150 mg/m²/día (por ejemplo, para el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario,

preferentemente para el cáncer cervical, el cáncer de ovario, el cáncer gástrico y el cáncer colorrectal), la dosis de CPT-11 según la presente invención está en el intervalo de entre 37,5 y 120 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de CPT-11 está preferentemente en el intervalo de entre 60 y 120 mg/m²/día, más preferentemente en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día y especialmente preferentemente en el intervalo de entre 75 y 105 mg/m²/día.

Además, en el caso de una administración cada semana, la dosis recomendada de CPT-11 en la monoterapia en seres humanos es de entre 100 y 125 mg/m²/día. Mientras que la dosis recomendada es de 100 mg/m²/día (por ejemplo, para el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario, preferentemente para el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de mama, el cáncer cervical, el cáncer de ovario, el cáncer gástrico y el cáncer colorrectal), la dosis de CPT-11 según la presente invención está en el intervalo de entre 25 y 80 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de CPT-11 está preferentemente entre 40 y 80 mg/m²/día, más preferentemente entre 50 y 80 mg/m²/día y especialmente preferentemente entre 50 y 70 mg/m²/día. Además, cuando la dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (por ejemplo, para el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario, y preferentemente para el cáncer colorrectal), la dosis de CPT-11 según la presente invención está en el intervalo de entre 31,25 y 100 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de CPT-11 está preferentemente en el intervalo de entre 50 y 100 mg/m²/día, más preferentemente en el intervalo de entre 62,5 y 100 mg/m²/día, y especialmente preferentemente en el intervalo de entre 62,5 y 87,5 mg/m²/día.

Además, en el caso de una administración cada tres semanas, la dosis recomendada de CPT-11 en la monoterapia en seres humanos es de 350 mg/m²/día (por ejemplo, para el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario, y preferentemente para el cáncer colorrectal). Mientras que la dosis de CPT-11 según la presente invención está en el intervalo de entre 87,5 y 280 mg/m²/día, y desde el punto de vista del equilibrio entre los efectos antitumorales y los efectos secundarios, la dosis de CPT-11 está preferentemente en el intervalo de entre 140 y 280 mg/m²/día, más preferentemente en el intervalo de entre 175 y 280 mg/m²/día y especialmente preferentemente en el intervalo de entre 175 y 245 mg/m²/día.

La diana del agente antitumoral de la presente invención es un cáncer sólido que incluye específicamente el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer gastrointestinal (cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares (cáncer de la vesícula biliar/cáncer de las vías biliares), el cáncer de páncreas, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del intestino grueso (cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal), etc.), el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de útero (cáncer cervical, cáncer de útero), el cáncer renal, el cáncer de vejiga, el cáncer de próstata, etc. De estos, desde el punto de vista de los efectos antitumorales y de los efectos secundarios, la diana es preferentemente el cáncer gastrointestinal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer cervical o el cáncer de ovario; más preferentemente el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas o el cáncer gástrico; más preferentemente el cáncer colorrectal y el cáncer gástrico; y particularmente preferentemente el cáncer colorrectal. Aquí, el cáncer sólido incluye no solo el tumor primario sino también el tumor derivado del cáncer sólido que ha metastatizado a otros órganos (tales como el hígado). También, el agente antitumoral de la presente invención puede ser usado en la quimioterapia adyuvante postoperatoria que se lleva a cabo para prevenir la recaída después de haber extirpado quirúrgicamente el tumor.

Dado que el medio de administración y el programa de administración son diferentes para cada principio activo, no todos los principios activos pueden ser formulados en una forma de dosificación. Por lo tanto, el agente antitumoral de la presente invención se formula por separado para cada principio activo en una pluralidad de formas de dosificación. Se prefiere que la FTD y el TPI se formulen como un fármaco de combinación y el CPT-11 se formule como un agente individual.

Además, siempre que cada principio activo sea administrado según la dosis de la presente invención, cada preparación puede ser elaborada y vendida conjuntamente en un único envase adecuado para su administración combinada, o cada preparación puede ser elaborada y vendida después de haber sido dividida en un envase individual.

No hay ninguna limitación en particular con respecto a la forma de dosificación del agente antitumoral de la presente invención, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los fines terapéuticos, e incluye, especialmente, preparaciones orales (comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, etc.), inyecciones, supositorios, parches, ungüentos, etc. Es preferible una preparación oral para el fármaco de combinación de FTD y TPI, y es preferible una preparación inyectable para el CPT-11.

Dependiendo de la forma de dosificación, el agente antitumoral de la presente invención puede prepararse habitualmente mediante el método conocido usando un portador farmacéuticamente aceptable. Dicho portador incluye los diversos que se usan habitualmente en los fármacos convencionales, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes, solubilizantes, agentes suspensores, agentes isotónicos, agentes ajustadores del pH, agentes tamponantes, estabilizantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y aromas.

5 La presente invención también se refiere a un agente para potenciar el efecto antitumoral que comprende un fármaco de combinación de FTD/TPI para mejorar el efecto antitumoral del CPT-11 en un paciente con un cáncer sólido (especialmente un paciente con cáncer colorrectal), en el que el fármaco de combinación de FTD/TPI y el CPT-11 se administran sobre la base de las dosis mencionadas anteriormente. El agente para potenciar el efecto antitumoral tiene la forma de dosificación del anterior agente antitumoral.

10 La presente invención también se refiere a un agente antitumoral que comprende un fármaco de combinación de FTD/TPI para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido (especialmente de un paciente con un cáncer colorrectal) que ha recibido CPT-11, en el que el fármaco de combinación de FTD/TPI y el CPT-11 se administran sobre la base de las dosis mencionadas anteriormente. El agente antitumoral tiene la forma de dosificación anterior.

15 La presente invención se refiere adicionalmente a una preparación en kit que comprende un fármaco de combinación de FTD/TPI y a una instrucción para su uso que enseña que el fármaco de combinación de FTD/TPI y el CPT-11 deben ser administrados a un paciente con un cáncer sólido (especialmente a un paciente con cáncer colorrectal) sobre la base en la dosis mencionada anteriormente. Aquí, el término "instrucción de uso" puede ser una cualquiera siempre que describa la dosis; sin embargo, es preferible una instrucción de uso en la que se recomiende la dosis anterior, aunque no importe una fuerza legal vinculante. La instrucción de uso incluye específicamente un prospecto, un folleto, etc. También, una preparación en kit que comprende una instrucción de uso puede ser aquella en la que la instrucción de uso está impresa sobre, o unida al, envase de la preparación en kit, o una preparación en kit puede ser aquella en la que un agente antitumoral junto con la instrucción de uso esté contenido en un envase de la preparación en kit.

Ejemplos

25 Por lo tanto, la presente mención se explica con más detalle mediante los Ejemplos.

Ejemplo de referencia

30 Se trasplantaron intraperitonealmente células cultivadas (1×10^7 células/ratón) de la línea celular de cáncer de colon humano (KM20C) en ratones de 5-6 semanas de edad BALB/cA Jcl-nu tras su nacimiento, y los ratones fueron asignados a cada grupo de tal forma que el peso corporal medio de cada grupo fuera el mismo. La fecha en la que se llevó a cabo dicho agrupamiento ($n = 10$) se tomó como el Día 0.

35 Se preparó un fármaco de combinación de FTD/TPI (una mezcla de FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5) de forma que fuera de 75, de 100, de 150, de 300 y de 450 mg/kg/día con respecto a la FTD. Dado que se notificó un caso de muerte con el clorhidrato de irinotecán hidratado (CPT-11: infusión CAMPTO (marca comercial registrada), Yakult Honsha Co., Ltd.) a una dosis de 111 mg/kg/día (Kiso to Rinsho, (1990), Vol. 24, n° 14, 7-17), el clorhidrato de irinotecán hidratado se preparó de forma que estuviera entre 80 y 100 mg/kg/día. Comenzando la administración del fármaco el Día 3, se llevó a cabo una administración diaria por vía oral de 5 días del fármaco de combinación de FTD/TPI con un reposo de 2 días durante 6 semanas, y el CPT-11 fue administrado una vez por semana en la vena de la cola durante 6 semanas.

40 Como un índice del efecto antitumoral, se compara el número de supervivientes de cada grupo de ratones y el tiempo de supervivencia de cada grupo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

45

[Tabla 1]

| Fármaco | Dosis (mg/kg/día) | Tratamiento ^{a)} | nº de animales | Tiempo de supervivencia (día) Media \pm DT | ILS ^{b)} |
|---------|-------------------|--|----------------|---|-------------------|
| Control | - | - | 10 | 40,0 \pm 4,3 | - |
| FTD-TPI | 75 | Administración oral de 5 días con 2 días de reposo (bid) | 10 | 50,0 \pm 9,1 | 25,0 |
| FTD-TPI | 100 | Administración oral de 5 días con 2 días de reposo (bid) | 10 | 75,8 \pm 42,6 | 89,5 |
| FTD-TPI | 150 | Administración oral de 5 días con 2 días de reposo (bid) | 10 | 125,7 \pm 64,8 | 214,3 |
| FTD-TPI | 300 | Administración oral de 5 días con 2 días de reposo (bid) | 10 | 75,6 \pm 17,5 | 89,0 |
| FTD-TPI | 450 | Administración oral de 5 días con 2 días de reposo (bid) | 10 | 54,1 \pm 18,3 | 35,3 |
| CTP-11 | 80 | iv., semanalmente | 10 | 61,6 \pm 12,6 | 54,0 |
| CTP-11 | 100 | iv., semanalmente | 10 | 72,5 \pm 12,3 | 81,3 |

a): los fármacos fueron administrados durante 6 semanas a partir del Día 3.

b): ILS significa aumento en la esperanza de vida.

$$\text{ILS (\%)} = \left[\frac{\text{(tiempo medio de supervivencia del grupo de tratamiento)}}{\text{(tiempo medio de supervivencia del grupo de control)} - 1} \right] * 100$$

5 Según se describe en la Tabla 1, dado que la esperanza de vida de un grupo de administración con 100 mg/kg/día de CPT-11 en ratones era larga, la dosis recomendada (DR) de CPT-11 en ratones es de 100 mg/kg/día en forma de clorhidrato de irinotecán hidratado. Por lo tanto, la dosis de 100 mg/kg/día en ratones es equivalente a una DR de entre 150 y 180 mg/m²/día en seres humanos.

10 Dado que la esperanza de vida era larga en el grupo de administración del fármaco de combinación de FTD/TPI con 150 mg/kg/día (como una cantidad reducida de FTD), la DR del fármaco de combinación de FTD/TPI en ratones es de 150 mg/kg/día usando una cantidad reducida de FTD. Por lo tanto, 150 mg/kg/día (como una cantidad reducida de FTD) en ratones es equivalente a una DR de 70 mg/m²/día (como una cantidad reducida de FTD) en seres humanos.

15 **Ejemplo 1**

Se trasplantaron líneas celulares de cáncer de colon humano (KM20C) en la zona pectoral derecha de ratones de 5-6 semanas de edad BALB/cA Jcl-nu tras su nacimiento. Después del trasplante del tumor, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor y se calculó el volumen del tumor (VT). Después los animales fueron asignados a cada grupo de forma que el VT medio de cada grupo resultara el mismo, y el día en el que se llevó a cabo el agrupamiento (n = 6) se tomó como el Día 0.

25 El fármaco de combinación de FTD/TPI (una mezcla de FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5) se preparó de forma que fuera de 75 y de 150 mg/kg/día como FTD. El CPT-11 (infusión CAMPTO (marca comercial registrada, Yakult Honsha Co., Ltd.)) se preparó de forma que fuera de 10, de 25 y de 50 mg/kg/día como clorhidrato de irinotecán hidratado. El fármaco de combinación de FTD/TPI se administró diariamente y por vía oral los Días 1 hasta 14, y el CPT-11 se administró a través de la vena de la cola los Días 1 y 8. El fármaco de combinación de FTD/TPI y el CPT-11 fueron administrados al grupo de administración combinada a la misma dosis según el programa de administración como en el grupo con monoterapia. Se muestra una lista de cada grupo de administración del fármaco en la Tabla 2.

35 Como un indicador del efecto antitumoral, se calculó el VT los Días 4, 8, 11, 15, 18 y 22 en cada grupo y se determinó el volumen relativo del tumor (VRT) el Día 0 mediante la siguiente ecuación, y después se representó gráficamente. Se compararon los cambios diarios en el VRT del grupo sin tratar (control), del grupo de administración del fármaco de combinación de FTD/TPI, del grupo de administración del CPT-11 y del grupo de administración combinada del fármaco de combinación de FTD/TPI y CPT-11.

$$\text{VT (mm}^3\text{)} = (\text{eje mayor} \times (\text{eje menor})^2) / 2$$

$$\text{VRT} = (\text{VT el Día 28}) / (\text{VT el Día 0})$$

[Tabla 2]

| Fármaco | Dosis (mg/kg/día) | Tratamiento |
|------------------|-------------------|----------------------------|
| FTD-TPI | 75 | Día 1-14, p.o. |
| | 150 | |
| CPT-11 | 10 | Día 1 y 8, iv. |
| | 25 | |
| | 50 | |
| FTD-TPI + CPT-11 | 75 + 10 | Día 1-14, p.o. (FTD · TPI) |
| | 75 + 25 | |
| | 75 + 50 | |
| | 150 + 10 | Día 1 y 8» i.v. (CPT-11) |
| | 150 + 25 | |
| | 150 + 50 | |

45 Según se muestra en las Figs. 1 a 6, cuando la dosis de fármaco de combinación de FTD/TPI estaba en el intervalo de entre 75 y 150 mg/kg/día y la dosis de CPT-11 estaba en el intervalo de entre 25 y 50 mg/kg/día, se obtuvo un efecto antitumoral sinérgico.

50 **Ejemplo 2**

Se trasplantaron intraperitonealmente células cultivadas (1 x 10⁷ células/ratón) de la línea celular de cáncer de colon humano (KM20C) en ratones de 5-6 semanas de edad tras su nacimiento, ratones BALB/cA Jcl-nu. Los ratones

fueron asignados a cada grupo (n = 10) de tal forma que el peso corporal medio de cada grupo fuera el mismo, y el día en el que se llevó a cabo dicho agrupamiento (n = 6) se tomó como el Día 0.

5 Un fármaco de combinación de FTD/TPI (mezcla de FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5) se preparó de forma que fuera de 150 mg/kg/día (dosis recomendada) como FTD. El CPT-11 (infusión CAMPTO (marca comercial registrada), Yakult Honsha Co., Ltd.) se preparó de forma que fuera de 50, de 70 y de 100 mg/kg/día como clorhidrato de irinotecán hidratado. En cada grupo de administración combinado, la administración combinada comenzó el Día 3 y el fármaco de combinación de FTD/TPI se sometió a una administración diaria por vía oral de 5 días con un reposo de 2 días durante 6 semanas, y el CPT-11 fue administrado una vez por semana a través de la vena de la cola durante 6 semanas.

15 Como un indicador del efecto antitumoral, se confirmó el número de supervivientes en cada grupo de ratones el Día 70 y se comparó el índice de supervivencia de cada grupo. El índice de supervivencia de cada grupo en el Día 70 se muestra en la Fig. 7.

20 Según se muestra en la Fig. 7, en el grupo de administración de 150 mg/kg/día del fármaco de combinación de FTD/TPI y de 50 o de 70 mg/kg/día de CPT-11, el índice de supervivencia en el Día 70 era del 100 %, mientras que en el grupo de administración de 150 mg/kg/día del fármaco de combinación de FTD/TPI y de 100 mg/kg/día de CPT-11, aparecieron unos fuertes efectos secundarios y el índice de supervivencia en el Día 70 se redujo extremadamente hasta un 30 %.

Ejemplo 3

25 Se llevó a cabo una prueba de administración combinada de un fármaco de combinación de FTD/TPI y CPT-11 de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque la línea celular se cambió por una línea celular de cáncer gástrico humano (SC-2). El fármaco de combinación de FTD/TPI (una mezcla de FTD y TPI en una proporción molar de 1:0,5) se preparó de forma que fuera de 75 y de 150 mg/kg/día (dosis recomendada) como FTD, y el CPT-11 se preparó de forma que fuera de 40 y de 80 mg/kg/día como clorhidrato de irinotecán hidratado. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

| Fármaco | Dosis (mg/kg/día) | Tratamiento | VRT ^{a)} (media ± DT) | TGI ^{b)} (%) |
|------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Control | - | - | 12,59 ± 087 | - |
| FTD-TPI | 75 | Día 1~14, p.o., b.id. | 6,99 ± 0,45 ** | 44,5 |
| FTD-TPI | 150 | | 4,91 ± 0,28 ** | 61,0 |
| CPT-11 | 40 | Día 1, 8, i.v., q.d. | 4,46 ± 0,47 ** | 64,6 |
| CPT-11 | 80 | | 2,59 ± 0,21 ** | 79,4 |
| FTD-TPI + CPT-11 | 75 + 40 | Día 1~14, p.o., b.i.d. (FTD-TPI) | 2,39 ± 0,35 **** | 81,0 |
| FTD-TPI + CPT-11 | 75 + 80 | Día 1, 8, iv., q.d. (CPT-11) | 1,24 ± 0,19 **** | 90,2 |
| FTD-TPI + CPT-11 | 150 + 40 | Día 1~14, p.o., b.i.d (FTD-TPI) | 1,52 ± 0,15 **** | 87,9 |
| FTD-TPI + CPT-11 | 150 + 80 | Día 1, 8, i.v., q.d. (CPT-11) | 0,95 ± 0,10 **** | 92,5 |

** : p < 0,01 con la prueba de la t de Aspin-Welch en comparación con el grupo de control.

: p < 0,01 global máximo mediante un procedimiento de prueba cerrado (prueba de la intersección-uni6n).

a) : el volumen relativo del tumor (VRT) en el Día 15 se calcul6 como la proporci6n entre el VT del Día 15 y el del Día 0 seg6n $VRT = (VT \text{ el D6a } 15) / (VT \text{ el D6a } 0)$

b) : el 6ndice de inhibici6n del crecimiento del tumor (TGI) en el D6a 15 en la base del VRT se calcul6 seg6n la siguiente f6rmula $TGI (\%) = [1 - (VRT \text{ medio del grupo tratado}) / (VRT \text{ medio del grupo de control})] \times 100$

35 Seg6n se muestra en la Tabla 3, cuando se us6 entre el 50 y el 100 % de la dosis recomendada del fármaco de combinaci6n de FTD/TPI en la monoterapia junto con entre el 40 y el 80 % de la dosis recomendada del CPT-11 en la monoterapia para el c6ncer g6strico, se confirm6 una notable mejora del efecto antitumoral. Tambi6n, la p6rdida de peso corporal estaba en un intervalo aceptable.

40 A partir de lo anterior, cuando se us6 entre el 50 y el 100 % de la dosis recomendada del fármaco de combinaci6n de FTD/TPI en la monoterapia, y entre el 25 y el 80 % de la dosis recomendada de CPT-11 en la monoterapia, en combinaci6n, se revel6 que se mostraba un excelente efecto antitumoral, suprimiendo la aparici6n de efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente antitumoral para su uso en el tratamiento de cánceres sólidos, en donde un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.
- 10 2. El agente antitumoral para su uso según la reivindicación 1, en donde el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de 70 mg/m²/día usando una cantidad reducida de trifluridina, en donde preferentemente el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.
- 15 3. El agente antitumoral para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.
- 20 4. El agente antitumoral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, un fármaco de combinación que contiene α,α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en una proporción molar de 1:0,5 es administrado los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12 y el CPT-11 es administrado los Días 1 y 15, se repite una o dos veces, o más veces.
- 25 5. Un agente para su uso en la potenciación de un efecto antitumoral que comprende un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para mejorar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado en un paciente con un cáncer sólido, en donde el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.
- 30 6. Un agente antitumoral para su uso según la reivindicación 1, que comprende dicho fármaco de combinación para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado.
- 35 7. Un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para su uso en el tratamiento de un cáncer sólido, en donde el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.
- 40 8. El fármaco de combinación para su uso según la reivindicación 7, en el que el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis de 70 mg/m²/día.
- 45 9. El fármaco de combinación para su uso según las reivindicaciones 7 u 8, en el que el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 75 y 120 mg/m²/día.
- 50 10. El fármaco de combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el cáncer sólido es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer gástrico.
- 55 11. El fármaco de combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde un ciclo de un programa de administración, en el que, en un periodo de 28 días, el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado los Días 1 hasta 5 y los Días 8 hasta 12 y el CPT-11 es administrado los Días 1 y 15, se repite una o dos veces, o más veces.
- 60 12. Un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 para su uso para mejorar el efecto antitumoral del clorhidrato de irinotecán hidratado en un tratamiento de un paciente con un cáncer sólido, en donde el fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado usando una cantidad reducida de trifluridina, a una dosis en el intervalo de entre 35 y 70 mg/m²/día, y el clorhidrato de irinotecán hidratado es administrado a una dosis en el intervalo de entre 45 y 144 mg/m²/día.
- 65 13. Un fármaco de combinación para su uso según la reivindicación 7 para el tratamiento de un paciente con un cáncer sólido que ha recibido clorhidrato de irinotecán hidratado.
14. Un agente antitumoral para su uso en el tratamiento de cánceres sólidos, en donde un fármaco de combinación que contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es administrado junto con clorhidrato de irinotecán hidratado, en donde la dosis del fármaco de combinación que contiene trifluridina y

clorhidrato de tipiracilo en una proporción molar de 1:0,5 es de entre el 50 % y el 100 % de la dosis recomendada en la monoterapia, y la dosis de clorhidrato de irinotecán hidratado es de entre el 25 % y el 80 %, preferentemente de entre el 50 % y el 70 %, de la dosis recomendada en la monoterapia.

FIG 1

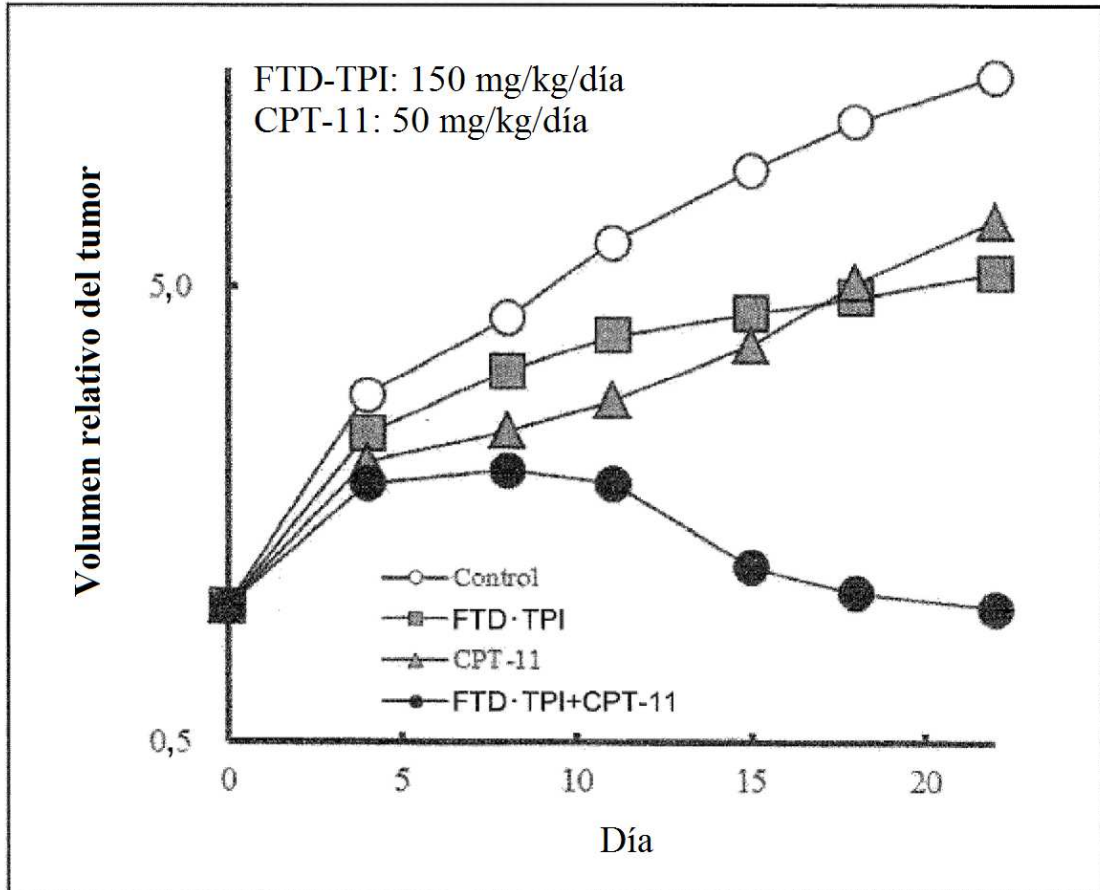


FIG 2

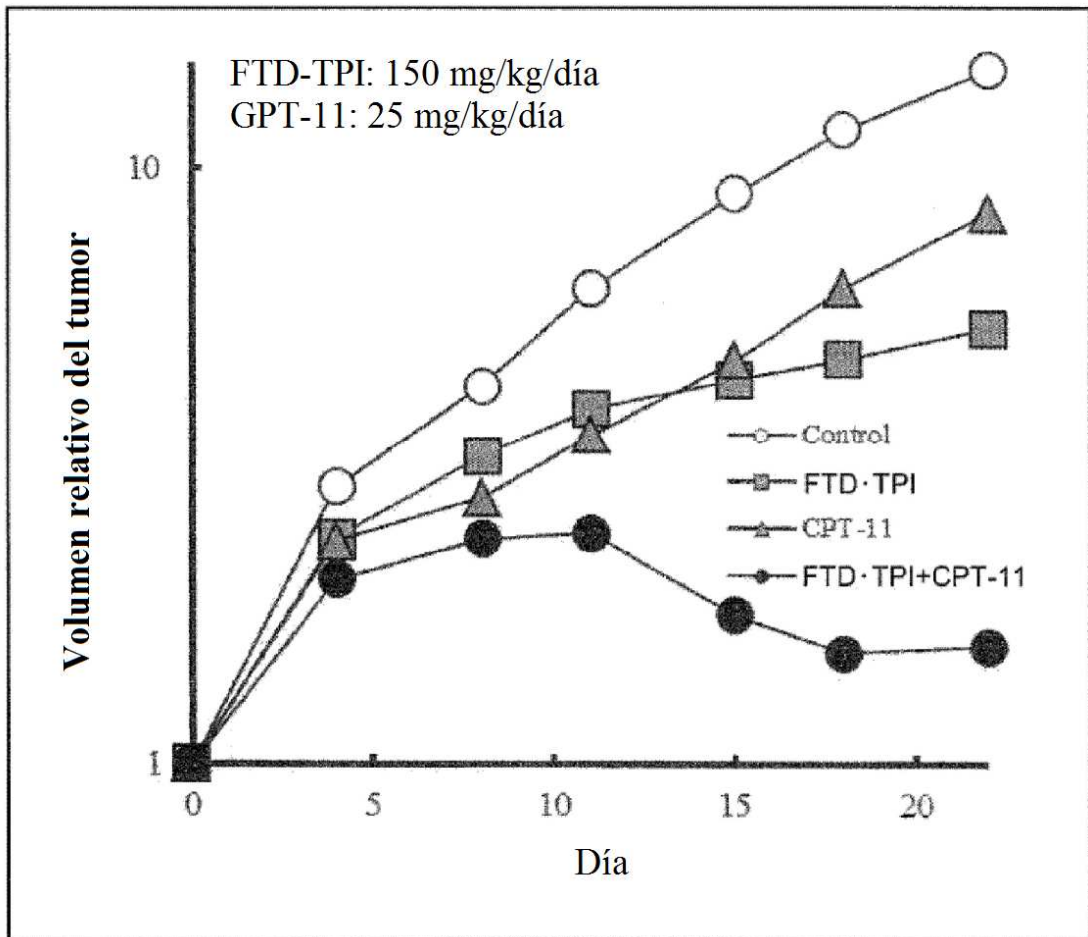


FIG 3

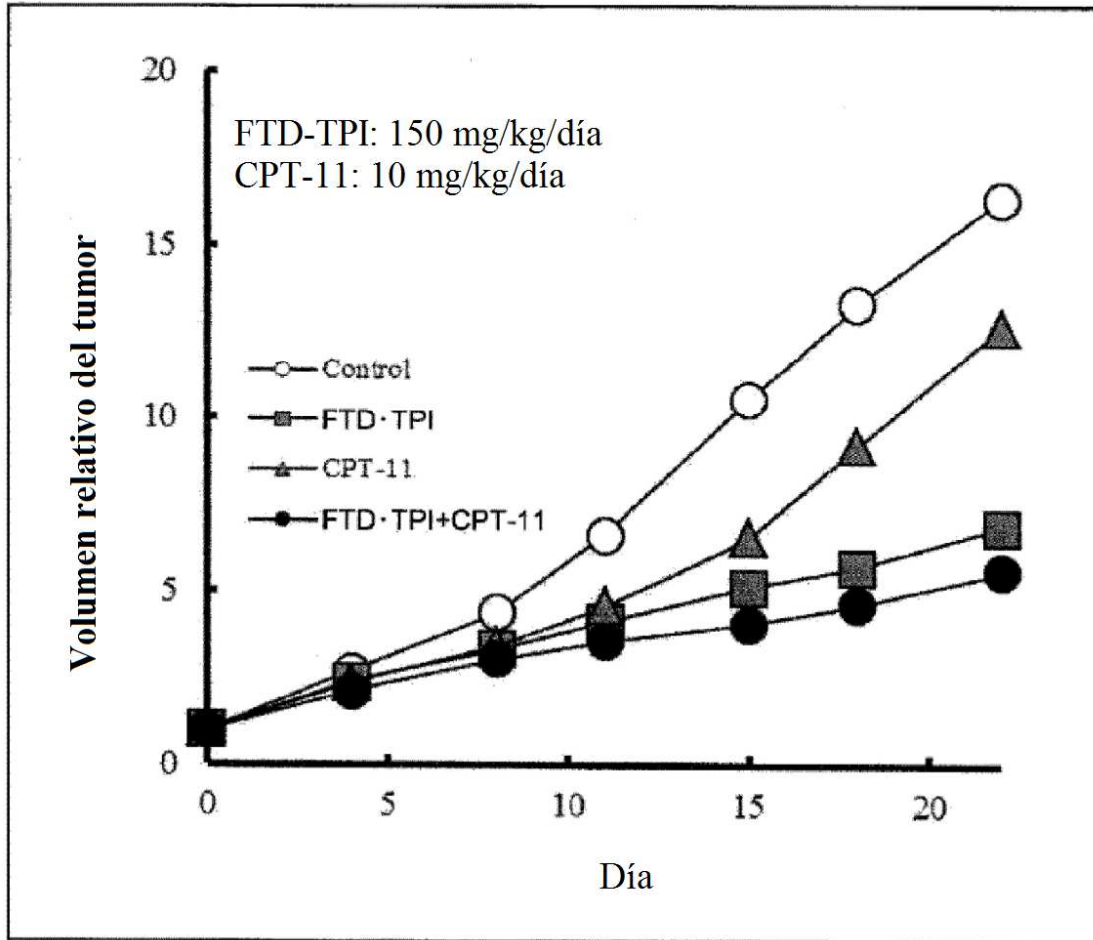


FIG 4

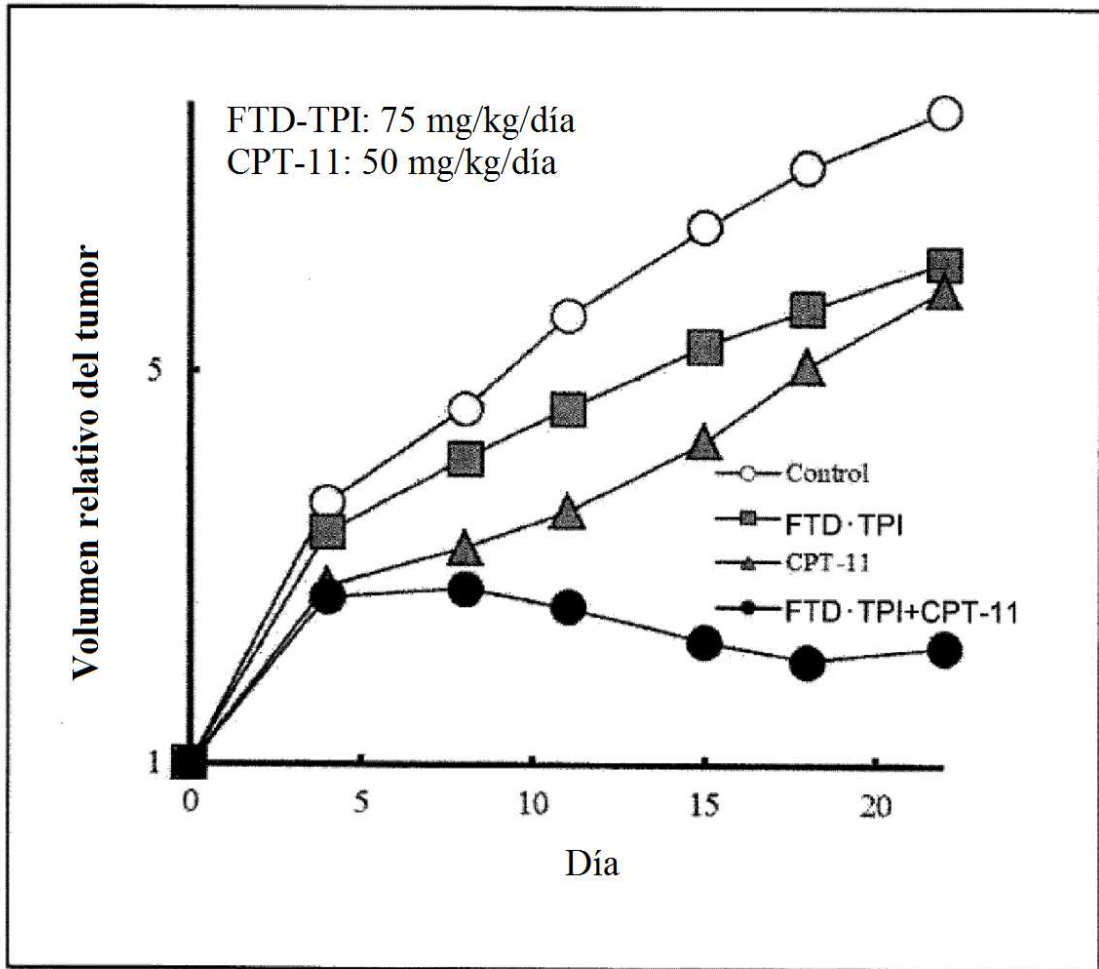


FIG 5

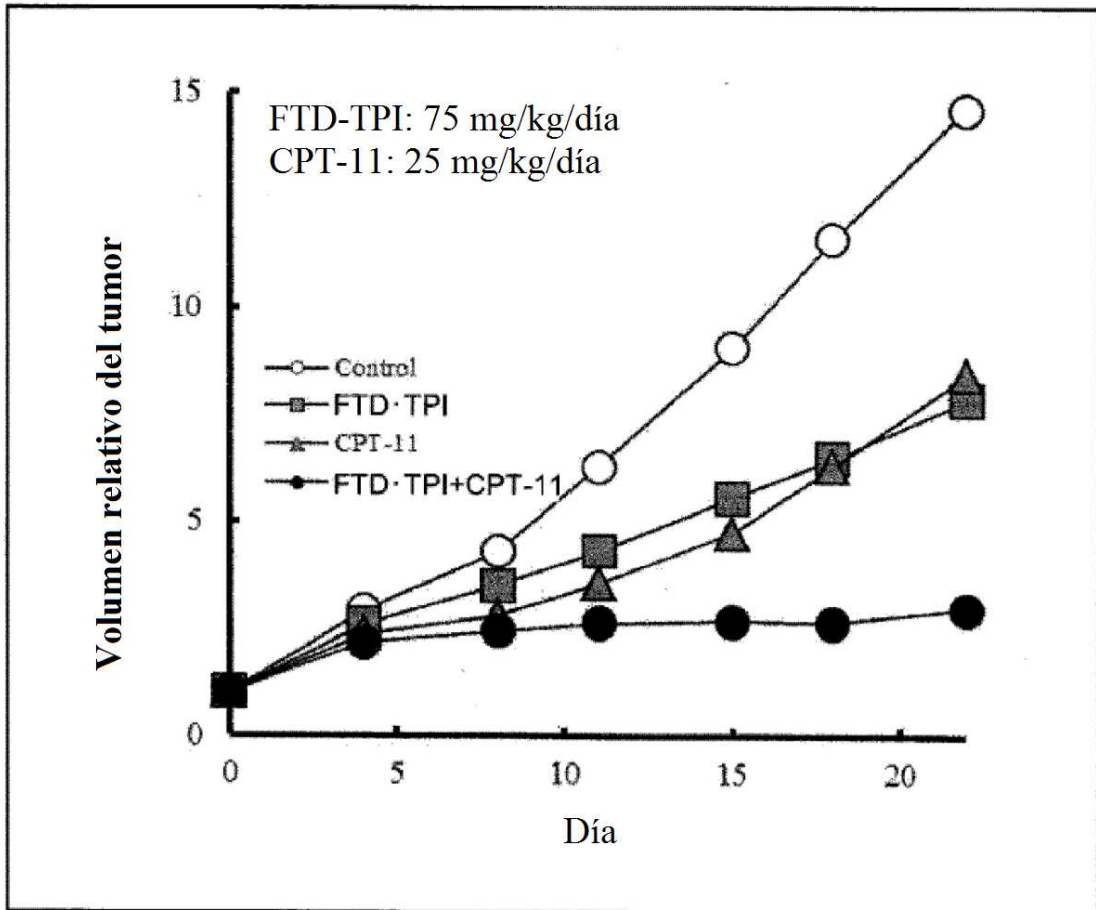


FIG 6

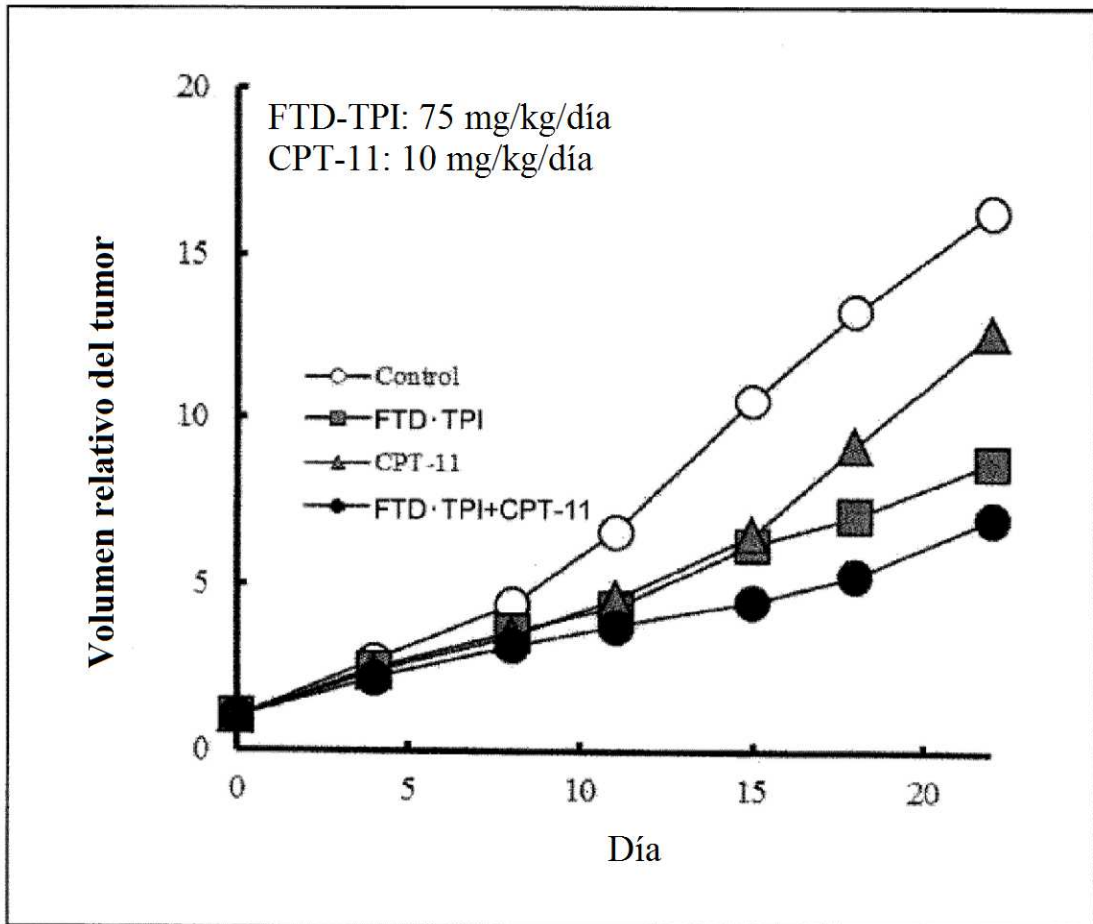


FIG 7

