



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 470**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798717 .7**

96 Fecha de presentación : **15.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1689404**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Combinación de ET-743 con un profármaco de 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **13.11.2003 US 519690 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Pharma Mar, S.A.U.**
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

72 Inventor/es: **Rybak, Mary, Ellen**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Combinación de ET-743 con un profármaco de 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer.

- 5 La invención se refiere a una combinación de medicamentos, más particularmente a una combinación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere al uso de ecteinascidina 743 en combinación con un profármaco de 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

- 15 El cáncer comprende un grupo de neoplasias malignas que pueden dividirse en dos categorías, carcinoma, que comprende la mayoría de los casos observados en las clínicas, y otros cánceres menos frecuentes, que incluyen leucemia, linfoma, tumores del sistema nervioso central y sarcoma. Los carcinomas tienen su origen en tejidos epiteliales, mientras que los sarcomas se desarrollan a partir de tejido conjuntivo y aquellas estructuras que tuvieron su origen en tejidos mesodérmicos. Los sarcomas pueden afectar, por ejemplo, a músculo o hueso y producirse en los huesos, vejiga, riñones, hígado, pulmón, glándula parótida, bazo, etc.

El cáncer es invasivo y tiende a metastatizar en nuevos sitios. Se extiende directamente hacia los tejidos circundantes y también puede diseminarse a través de los sistemas linfático y circulatorio.

- 25 Hay muchos tratamientos disponibles para el cáncer, incluyendo cirugía y radiación para una enfermedad localizada, y fármacos. Sin embargo, la eficacia de los tratamientos disponibles sobre muchos tipos de cáncer es limitada y se necesitan nuevas formas de tratamiento mejoradas que muestren un beneficio clínico.

- 30 Esto es especialmente cierto para aquellos pacientes que presentan una enfermedad avanzada y/o metastásica. También es cierto para los pacientes que experimentan recidiva con enfermedad evolutiva tras haber sido tratados previamente con terapias establecidas para los que un tratamiento adicional con la misma terapia es en la mayoría de los casos ineficaz debido a la adquisición de resistencia o a limitaciones en la administración de las terapias debido a las toxicidades asociadas.

- 35 La quimioterapia desempeña un papel significativo en el tratamiento contra el cáncer, ya que se requiere para el tratamiento de cánceres avanzados con metástasis distantes y a menudo es útil para la reducción de un tumor antes de la cirugía. Se han desarrollado muchos fármacos anticancerosos basados en diversos modos de acción.

- 40 Los tipos de agentes anticancerosos usados más comúnmente incluyen: agentes alquilantes de ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, un antagonista de folato y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel), intercaladores de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina, cisplatino) y terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno, flutamida). El fármaco antineoplásico ideal destruiría las células cancerosas de manera selectiva, con un índice terapéutico amplio con respecto a su toxicidad hacia las células no malignas. También conservaría su eficacia frente a las células malignas incluso tras una exposición prolongada al fármaco.

- Desafortunadamente, ninguna de las quimioterapias actuales tiene un perfil ideal. La mayoría tiene índices terapéuticos muy estrechos y, prácticamente en cada caso, las células cancerosas expuestas a concentraciones ligeramente subletales de un agente quimioterápico desarrollarán resistencia a tal agente, y con bastante frecuencia resistencia cruzada a otros agentes antineoplásicos diversos.

- 55 Las ecteinascidinas (abreviadas en el presente documento como ET) son agentes antitumorales sumamente potentes aislados a partir del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. Se ha informado previamente de diversas ecteinascidinas en la bibliografía científica y de patentes. Véase, por ejemplo la patente estadounidense número 5.089.273, que describe compuestos novedosos extraídos del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y denominados en ese documento ecteinascidinas 729, 743, 745, 759A, 759B y 770. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos y/o antitumorales en mamíferos. La patente estadounidense número 5.478.932 describe ecteinascidinas aisladas a partir del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionan una protección *in vivo* frente al linfoma P388, melanoma B16, sarcoma de ovario M5076, carcinoma pulmonar de Lewis y los xenoinjertos de carcinoma de mama humano MX-1 y de pulmón humano LX-1.

- 65 Una de las ET, la ecteinascidina-743 (ET-743), es un alcaloide de tetrahidroisoquinolina novedoso con una actividad antitumoral considerable en tumores murinos y humanos *in vitro* e *in vivo*, y se encuentra actualmente en ensayos clínicos. La ET-743 tiene una actividad antineoplásica potente frente a una variedad de xenoinjertos de tumor humano hechos crecer en ratones atímicos, incluyendo melanoma y carcinoma de ovario y de mama.

Se inició un programa de desarrollo clínico de ET-743 en pacientes con cáncer con estudios de fase I que investigaban programas de infusión intravenosa de 1 hora, 3 horas, 24 horas y 72 horas y un programa de 1 hora al día x 5

(dx5). Se observaron respuestas prometedoras en pacientes con sarcoma y carcinoma de mama y de ovario. Por tanto, este nuevo fármaco está siendo investigado actualmente de manera intensa en diversos ensayos clínicos de fase II en pacientes con cáncer con una variedad de enfermedades neoplásicas. Se facilitan más detalles sobre el uso de ET-743 para el tratamiento del cuerpo humano frente al cáncer en el documento WO 0069441.

Puede encontrarse una revisión reciente de ET-743, su química, mecanismo de acción y desarrollo preclínico y clínico en van Kesteren, Ch. *et al*, 2003, *Anti-Cancer Drugs*, 14 (7), páginas 487-502: "Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin", y las referencias en ese documento.

La terapia de combinación que usa fármacos con diferentes mecanismos de acción es un método de tratamiento aceptado que ayuda a prevenir el desarrollo de resistencia por el tumor tratado. Se ha estudiado la actividad *in vitro* de ET-743 en combinación con otros agentes anticancerosos, véase por ejemplo el documento WO 02 36135.

El documento WO 03/039571 da a conocer la posibilidad del uso de diversos fármacos en combinación con ET-743, incluyendo 5-fluorouracilo.

El documento US 5.472.949 describe el 5-fluorouracilo y sus precursores; no hay ninguna sugerencia de que el fármaco pueda usarse en combinación con ET-743.

Takahashi *et al*, *Cancer Research*, 2002, 62 (23) 6909-6915 describe experimentos *in vitro* que usan combinaciones de ET-743 y otros fármacos, incluyendo 5-fluorouracilo. La publicación indica una citotoxicidad antagonista cuando se administran ET-743 y 5-FU.

Es un objeto de la invención proporcionar el uso de un producto de combinación eficaz para el tratamiento del cáncer.

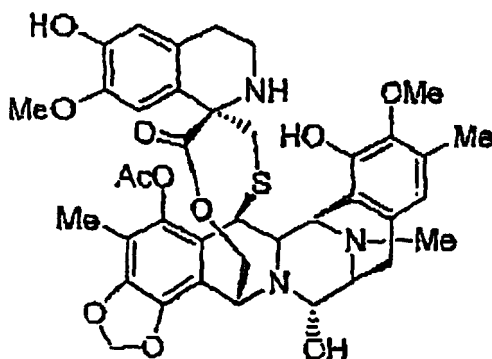
Breve descripción de la invención

Según la presente invención, se proporciona el uso de ET-743 en combinación con una cantidad eficaz de un profármaco de 5-fluorouracilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1. Se proporcionan protocolos de dosificación típicos para la terapia de combinación, en los que se administra el 5-fluorouracilo en forma de un profármaco, especialmente un profármaco oral ejemplificado mediante la capecitabina (Xeloda®). A partir de ensayos clínicos de fase I, hemos determinado que una combinación de ET-743 y capecitabina es tolerable y factible, con evidencia de actividad antitumoral.

En una realización adicional, el profármaco de 5-fluorouracilo, es en particular capecitabina. La ET-743 y el profármaco de 5-fluorouracilo se administran preferiblemente de manera secuencial, con administraciones orales múltiples del profármaco de 5-fluorouracilo tras la infusión de ET-743.

Descripción detallada

La ET-743 es un compuesto natural representado por la siguiente fórmula:



Tal como se usa en el presente documento, el término "ET-743" también cubre cualquier sal, éster, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable o un compuesto profármaco que, tras la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto ET-743. La preparación de las sales y otros derivados, y profármacos, puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

La ET-743 se suministra y almacena normalmente como un producto liofilizado estéril, con ET-743 y excipiente en una formulación adecuada para su uso terapéutico, en particular una formulación que contiene manitol y una sal de fosfato tamponada a un pH adecuado.

Actualmente se prefiere administrar la ET-743 mediante infusión. La etapa de infusión se repite normalmente de manera cíclica, que puede repetirse según sea apropiado durante, por ejemplo, de 1 a 35 ciclos. El ciclo incluye una fase de infundir ET-743, y habitualmente también una fase de no infundir ET-743. Normalmente el ciclo se completa en semanas y, por tanto, el ciclo comprende normalmente una o más semanas de una fase de infusión de ET-743 y una o más semanas para completar el ciclo. En una realización, se prefiere un ciclo de 3 semanas, alternativamente puede ser de desde 2 hasta 6 semanas. La fase de infusión puede ser en sí misma una administración única en cada ciclo de, por ejemplo, 1 a 72 horas, más habitualmente de aproximadamente 1, 3 ó 24 horas, o infusión diariamente en la fase de infusión del ciclo durante preferiblemente de 1 a 5 horas, especialmente 1 ó 3 horas. Por tanto, por ejemplo, la ET-743 podría administrarse en cada uno de los primeros cinco días de un ciclo de 3 semanas. Actualmente se prefiere una administración única al inicio de cada ciclo. Preferiblemente, el tiempo de infusión es de aproximadamente 1, 3 ó 24 horas. En una realización, se prefiere un tiempo de infusión de aproximadamente 3 horas.

La dosis se seleccionará según el programa de dosificación teniendo en cuenta los datos existentes en Toxicidad Limitante de la Dosis, en la que pueden verse, por ejemplo, las memorias descriptivas de patente WO incorporadas y también van Kesteren, Ch. *et al.*, 2003, *Anti-Cancer Drugs*, 14 (7), páginas 487-502: "Yondelis (trabectedin, ET-743): The development of an anticancer agent of marine origin".

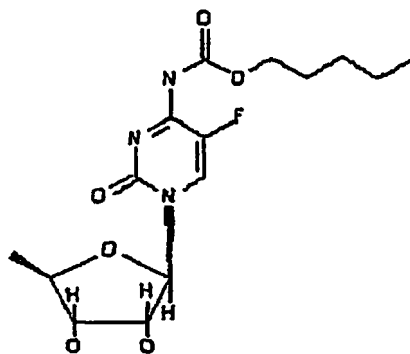
Para una administración única de ET-743 al inicio de cada ciclo, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,2 a 2 mg/m², más preferiblemente de 0,4 a 1,5 mg/m² y lo más preferiblemente de 0,7 a 1,2 mg/m². Más generalmente, para otros ciclos que implican una administración única en intervalos de 1 semana o más, la cantidad de ET-743 se encuentra habitualmente en el intervalo de 0,7 a 1,2 mg/m². Las cantidades menores son adecuadas cuando hay una dosificación repetida en un programa diario.

De la manera más preferida, la ET-743 se administra mediante infusión a una dosis de aproximadamente 0,75 mg/m² - 1,4 mg/m², preferiblemente de aproximadamente 0,9 mg/m² - 1,2 mg/m², lo más preferiblemente de aproximadamente 0,75 mg/m² o aproximadamente 0,9 mg/m² en el día 1 de un ciclo de 3 semanas.

Tal como se indica en el artículo incorporado de van Kesteren, la combinación de ET-743 con dexametasona proporciona ventajas inesperadas. Desempeña un papel en la profilaxis hepática. Por tanto, se prefiere administrar dexametasona al paciente, normalmente cerca del momento de infundir la ET-743. Por ejemplo, se prefiere administrar dexametasona el día antes de la administración de ET-743 y/o el día después de la administración de ET-743. La administración de dexametasona puede prolongarse, por ejemplo, a más de un día tras la administración de ET-743. En particular, se prefiere administrar dexametasona en los días -1, 2, 3 y 4 con respecto a una administración única de ET-743 en el día 1 de un ciclo.

La ET-743 se administra como parte de una terapia de combinación con un profármaco de 5-fluorouracilo, preferiblemente capecitabina.

La capecitabina es de fórmula:



La capecitabina está indicada para el tratamiento de ciertos cánceres. Hay información disponible en el sitio web www.xeloda.com y la bibliografía científica extensa sobre la capecitabina. La capecitabina es un profármaco que se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal. En el hígado, una carboxilesterasa de 60 kDa hidroliza gran parte del compuesto para dar 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La citidina desaminasa, una enzima que se encuentra en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, convierte posteriormente la 5'-DFCR en 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). La enzima timidina fosforilasa (dThdPasa) hidroliza entonces la 5'-DFUR para dar el fármaco activo 5-fluorouracilo (5-FU). Muchos tejidos por todo el cuerpo expresan la timidina fosforilasa. Algunos carcinomas humanos expresan esta enzima en mayores concentraciones que los tejidos normales circundantes.

La capecitabina se administra por vía oral como parte del ciclo de tratamiento del paciente. En la presente invención, se prefiere repetir dosis diariamente como parte del ciclo. Se prefiere que la capecitabina se administre la mayoría de los días del ciclo, por ejemplo aproximadamente 2/3, 3/4 o alguna otra fracción del ciclo. Para un ciclo de

3 semanas, se prefiere la administración durante 14 días, especialmente los días 2 a 15 de un ciclo de 3 semanas. El comienzo de la administración de capecitabina es preferiblemente un día tras la administración de ET-743.

En una realización, la cantidad de dosificación de capecitabina está preferiblemente en el intervalo de desde 500 hasta 3000 mg/m²/día, más preferiblemente de 1500 a 2500 mg/m²/día. En esta fase, se prefiere actualmente una dosis de 2000 mg/m²/día. Esta dosificación puede administrarse en fracciones, por ejemplo en un régimen de dos veces al día.

De la manera más preferible, la capecitabina se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 2000 mg/m²/día en los días 2 a 15 de cada ciclo.

Pueden emplearse otros profármacos de 5-fluorouracilo en lugar de capecitabina. Tales profármacos incluyen otros compuestos que se metabolizan para dar 5'-desoxi-5-fluorouridina y a partir de ésta para dar 5-fluorouracilo. Por ejemplo, se hace referencia a los documentos US 4.996.891 de Fujiu *et al.* y US 5.472.949 de Arasaki *et al.* En particular, tal como se da conocer en la reivindicación 1, para la presente invención, se prefiere que el profármaco sea un compuesto según la reivindicación 1 del documento US 4.966.891 o un compuesto según la reivindicación 1 del documento US 5.472.949.

Dependiendo del tipo de tumor y el estadio de desarrollo de la enfermedad, los tratamientos de la invención son útiles en prevenir el riesgo de desarrollar tumores, en promover la remisión tumoral, en detener el crecimiento tumoral y/o en prevenir la metástasis. En particular, el método de la invención es adecuado para pacientes humanos, especialmente aquellos que experimentan recidiva o no respondieron a una quimioterapia previa. También está prevista la terapia de primera línea.

Preferiblemente, la terapia de combinación se usa según los programas y las dosificaciones anteriores para el tratamiento de sarcoma, osteosarcoma, también está prevista la terapia.

Preferiblemente, la terapia de combinación se usa según los programas y las dosificaciones anteriores para el tratamiento de sarcoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma, cáncer de vagina, cáncer gástrico, adenocarcinoma, cáncer colorrectal, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de endometrio y cáncer de pulmón. De la manera más preferible, los pacientes son pacientes con cáncer de mama.

Ejemplo

Ensayo clínico de fase I

El objetivo de este estudio era determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de la combinación de ET-743 administrada a lo largo de 3 horas por vía intravenosa en el día 1 y capecitabina administrada por vía oral dos veces al día en los días 2-15. Un objetivo adicional era evaluar el perfil de seguridad de este régimen.

La inclusión de los pacientes en el estudio se llevó a cabo según los criterios de inclusión convencionales, incluyendo pruebas de función hepática y de creatinina dentro de los límites normales y un estado general ECOG de 0-1. Además, también se siguieron los criterios de exclusión convencionales, incluyendo metástasis del SNC conocida y neuropatía periférica > grado 1.

Se definió la toxicidad limitante de la dosis (TLD) como:

- Toxicidad no hematológica de grado 3-4, excluyendo náuseas y vómitos (N/V) en ausencia de un cuidado complementario óptimo, elevación de las transaminasas de grado 3 < 7 días y síndrome mano-pie.
- Neutrocitopenia de grado 4 x 5 días o con fiebre/septicemia.
- Retraso en el tratamiento de más de 21 días.
- Plaquetas < 25.000.

Se realizó la administración de fármacos en ciclos de 21 días. Se administró ET-743 como una infusión i.v. de 3 horas en el día 1 de cada ciclo (cada 3 semanas). Se administró dexametasona desde el día -1 hasta el día 3. Se administró capecitabina por vía oral dos veces al día en los días 2-15 cada 3 semanas. Además, se administró capecitabina a la dosis fija de 2000 mg/m²/día, mientras que se inició la administración de ET-743 a 400 µg/m² y se aumentó a escala después de esto en cohortes posteriores de al menos 3 casos nuevos.

La tabla 1 muestra las características del paciente.

ES 2 314 470 T3

TABLA 1

Número de pacientes (ciclos)	14 (50)
Mediana de ciclos/paciente (intervalo)	2 (1-10)
Hombres:mujeres	5:9
EG 0:1	3:11
Mediana de la edad (intervalo)	52 (19-70)
Quimioterapia previa (ninguna)	13 (1)
Tipos de tumor	
Sarcoma	7
De mama, de ovario, cervicouterino, colangiocarcinoma, gástrico, melanoma, de vagina, adenocarcinoma	1 cada uno

La tabla 2 muestra el número de pacientes expuestos en cada nivel de aumento a escala de la dosis y las toxicidades limitantes de la dosis observadas.

TABLA 2

Cohorte	ET-743 (mg/m ²)	Capecitabina (mg/m ²)	Nº de pacientes	Nº de ciclos
1	0,4	2000	3	13
2	0,6	2000	6*	23
3	0,75	2000	3	10
4	0,9	2000	2**	4

*DLT: neutrocitopenia febril y mucositis de grado 3

**DLT: deshidratación y náuseas de grado 3

La tabla 3 muestra las toxicidades hematológicas relacionadas con los fármacos notificadas frecuentemente. Con el fin de definir el grado de toxicidad, se usan los criterios comunes del NCI.

TABLA 3

	Grado/Número de ciclos	
	3	4
Neutrocitopenia	2	1
Trombocitopenia	0	0
Anemia	1	0

(Ciclos totales administrados: 50)

ES 2 314 470 T3

La tabla 4 muestra las toxicidades no hematológicas relacionadas con los fármacos notificadas frecuentemente. Con el fin de definir el grado de toxicidad, se usan los criterios comunes del NCI.

TABLA 4

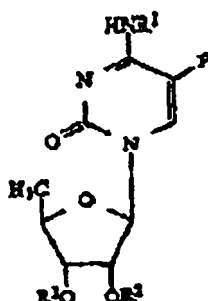
	Grado/Número de ciclos			
	1	2	3	4
Náuseas/Vómitos	25/11	0	4/2	0
Fatiga	15	7	1	0
Elevación de las transaminasas	29	7	0	0
Síndrome mano-pie	10	9	2	0
Diarrea/Estreñimiento	8/13	1/3	4/0	0
Fos. alc./Bilirrubina	11/6	1/5	0	0
Mucositis	4	1	1	0

(Ciclos totales administrados: 50)

Con respecto a la actividad antitumoral de la combinación, pudieron evaluarse 13 de los 14 pacientes para determinar su respuesta (1 paciente se retiró del estudio por toxicidad tras 1 ciclo). Siete pacientes (4 con sarcoma, 1 de cada de cáncer gástrico, de mama, de vagina, adenocarcinoma) tenían una enfermedad estable tras 10, 6, 5, 2, 3, 4 y 3 ciclos. Un paciente con colangiocarcinoma tuvo una respuesta parcial tras 8 ciclos. Cinco pacientes evolucionaron tras 1-2 ciclos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ET-743 en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de un profármaco de 5-fluorouracilo, seleccionado de capecitabina o un compuesto de fórmula:

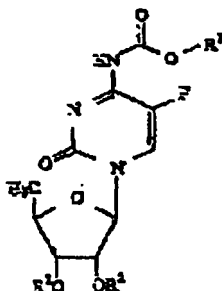


en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o un radical fácilmente hidrolizable en condiciones fisiológicas, con la condición de que, al menos uno de R^1 , R^2 o R^3 es un radical fácilmente hidrolizable en condiciones fisiológicas;

así como hidratos o solvatos de los compuestos de fórmula general (I);

o

un compuesto de fórmula (II)



en la que R^1 es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado en el que el número de átomos de carbono en la cadena lineal más larga de este radical hidrocarbonado oscila desde tres hasta siete, o es un radical de fórmula $-(CH_2)_n-Y$ en la que Y es un radical ciclohexilo, un radical alcoxilo C_1-C_4 o un radical fenilo y en la que cuando Y es un radical ciclohexilo, n es un número entero desde 0 hasta 4, y cuando Y es un radical alcoxilo C_1-C_4 o un radical fenilo, n es un número entero desde 2 hasta 4, y R^2 es un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente hidrolizable en condiciones fisiológicas,

o un hidrato o solvato del mismo,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cuerpo humano que tiene cáncer.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que ET-743 va a administrarse en combinación con capecitabina.

3. Uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que ET-743 va a administrarse en un intervalo de dosis de entre $0,75 \text{ mg/m}^2$ y $1,4 \text{ mg/m}^2$.

4. Uso según la reivindicación 2, en el que se proporcionan capecitabina y ET-743 como medicamentos separados para su administración en momentos diferentes.

5. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que ET-743 va a administrarse en una dosificación de aproximadamente $0,9 \text{ mg/m}^2$ - $1,2 \text{ mg/m}^2$.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que ET-743 va a administrarse en una dosificación de aproximadamente $0,9 \text{ mg/m}^2$ el día 1 de un ciclo de 3 semanas.

ES 2 314 470 T3

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la capecitabina va a administrarse en un intervalo de dosis de entre 1500 a 2500 mg/m²/día.

5 8. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la capecitabina va a administrarse en una dosificación de aproximadamente 2000 mg/m²/día.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la capecitabina va a administrarse en una dosificación de aproximadamente 1600 mg/m²/día.

10 10. Uso según la reivindicación 9, en el que la capecitabina va a administrarse en una dosificación de aproximadamente 1600 mg/m²/día y ET-743 se administra en una dosificación de aproximadamente 0,9 mg/m².

11. Uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la capecitabina va a administrarse por vía oral.

15 12. Uso según la reivindicación 1, en el que ET-743 va a administrarse mediante inyección intravenosa.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que el tiempo de infusión para la inyección intravenosa de ET-743 es de hasta 24 horas.

20 14. Uso según la reivindicación 13, en el que el tiempo de infusión para la inyección intravenosa de ET-743 es de aproximadamente 3 horas para ET-743.

15. Uso según la reivindicación 12, en el que las infusiones de ET-743 se llevan a cabo en un intervalo de 1 a 6 semanas.

25 16. Uso según la reivindicación 15, en el que la infusión de ET-743 se lleva a cabo una vez cada 21 días.

17. Uso según la reivindicación 16, en el que la infusión de ET-743 se lleva a cabo en el día 1 y la administración de capecitabina desde los días 2 a 15, cada 21 días.

30 18. Uso según la reivindicación 17, en el que la capecitabina va a administrarse dos veces al día.

35 19. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el paciente tiene un cáncer seleccionado de sarcoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma, cáncer de vagina, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, adenocarcinoma, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de endometrio y cáncer de pulmón.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que el paciente tiene un cáncer seleccionado de sarcoma, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de vagina y adenocarcinoma.