



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120611** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)**A61K 31/7072** (2006.01)**A61K 31/337** (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)

A61P 1/00

A61P 11/00

A61P 15/00

A61P 35/00

A61P 43/00

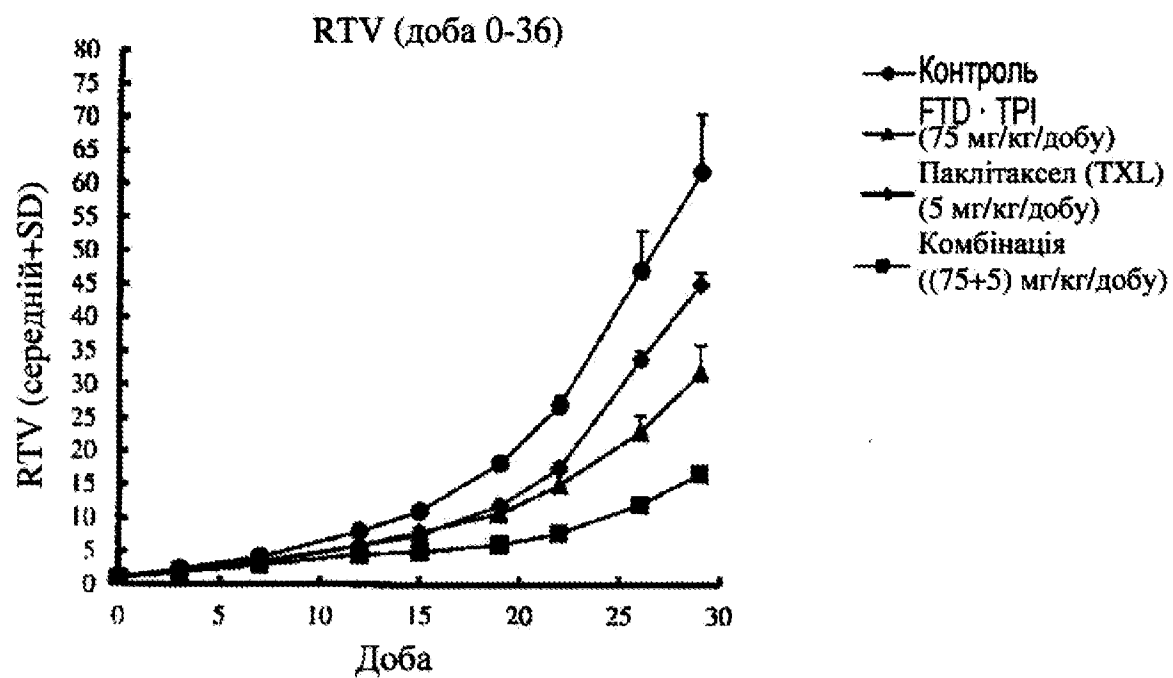
МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2016 11038	(72) Винахідник(и): Окабе Хіроюкі (JP)
(22) Дата подання заявки: 03.04.2015	(73) Власник(и): ТАЙХО ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., 1-27, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2014-078243	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: I.V. BIJNDORP ET AL.: "Synergistic interaction between trifluorothymidine and docetaxel is sequence dependent", CANCER SCI., vol. 99, no. 11, 18 October 2008 (2008-10-18), pages 2302-2308 T. UTSUGI: "New Challenges and Inspired Answers for Anticancer Drug Discovery and Development", JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 43, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 945-953 US 2014/066385 A1 WO 2011/069962 A1 US 2006/167031 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.04.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.02.2017, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2020, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/JP2015/060645, 03.04.2015	

(54) ПРОТИПУХЛИННИЙ ЗАСІБ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ТАКСАНОВУ СПОЛУКУ І ПІДСИЛЮВАЧ ПРОТИПУХЛИННОГО ЕФЕКТУ**(57) Реферат:**

Для надання нового способу лікування злоякісних пухлин з використанням комбінованого лікарського засобу FTD-TPI, який значною мірою чинить чудові протипухлинні ефекти з меншою кількістю побічних ефектів, даний винахід стосується протипухлинного засобу, який відрізняється тим, що комбінований лікарський засіб FTD-TPI і таксанову сполуку вводять у комбінації.

UA 120611 C2



Фіг. 1

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0001]

Даний винахід стосується протипухлинного засобу, який містить комбінований лікарський засіб із трифлуридину і гідрохлориду типірацилу і таксанову сполуку, і підсилювача протипухлинного ефекту для таксанової сполуки.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002]

Трифлуридин (інше найменування: α,α,α -трифтортимідин; далі в даному документі називається також "FTD") створює перешкоди для синтезу ДНК за допомогою інгібування синтезу тимідилату і створює перешкоди для функціонування ДНК за допомогою включення в ДНК, таким чином, виявляючи протипухлинні ефекти. У той же час, гідрохлорид типірацилу (хімічне найменування: гідрохлорид 5-хлор-6-[(2-імінопіролідін-1-іл)метил]піримідин-2,4(1H,3H)-діону; який далі в даному документі називається також "TPI") чинить ефект інгібування тимідинфосфорилази. Відомо, що TPI супресує деградацію FTD in vivo за допомогою тимідинфосфорилази, таким чином, підсилюючи протипухлинний ефект FTD (Патентне літературне джерело 1). В даний час, протипухлинний засіб, який містить FTD і TPI у молярному відношенні 1:0,5 (який далі в даному документі називається також "комбінований лікарський засіб FTD·TPI") розроблений як лікарський засіб проти солідних злоякісних пухлин і схвалений в Японії як лікарський засіб проти колоректального раку на пізніх стадіях або рецидивуючого колоректального раку (непатентні літературні джерела 1 і 2).

Для підсилення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу FTD·TPI, досліджували способи комбінованої терапії, і дослідження дозволяють припускати комбіновані ефекти комбінованого лікарського або засобу FTD з іринотеканом, оксаліплатином, доцетакселом або т. п. (Непатентні літературні джерела 3-5).

[0003]

Таксанові сполуки являють собою протипухлинні засоби, які стабілізують мікротрубочки в клітинах і таким чином інгібують ділення клітин, таким чином, виявляючи протипухлинні ефекти. Таксанові сполуки, такі як паклітаксел і доцетаксел, використовують у клініці проти широкої множини типів злоякісних пухлин, включаючи рак молочної залози, рак шлунка і недрібноклітинний рак легені. Опубліковано, що таксанові сполуки можна використовувати в комбінації з багатьма протипухлинними засобами, такими як карбоплатин (непатентне літературне джерело 6).

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДОКУМЕНТІВ

ПАТЕНТНІ ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

[0004]

Патентне літературне джерело 1: Міжнародна публікація WO 96/30346

НЕПАТЕНТНІ ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

[0005]

Непатентне літературне джерело 1: Invest New Drugs 26 (5): 445-54, 2008.

Непатентне літературне джерело 2: Lancet Oncol. 13 (10): 993-1001, 2012.

Непатентне літературне джерело 3: Eur J Cancer. 43 (1): 175-83, 2007.

Непатентне літературне джерело 4: Br J Cancer. 96 (2): 231-40, 2007.

Непатентне літературне джерело 5: Cancer Sci. 99 (11): 2302-8, 2008.

Непатентне літературне джерело 6: Curr Clin Pharmacol. 5 (3): 226-31, 2010.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

ТЕХНІЧНА ПРОБЛЕМА

[0006]

Метою даного винаходу є надання нового способу лікування злоякісних пухлин з використанням комбінованого лікарського засобу FTD·TPI, який значною мірою чинить чудові протипухлинні ефекти з меншою кількістю побічних ефектів.

РІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

[0007]

Автори даного винаходу виявили, що комбінований лікарський засіб FTD·TPI, який значною мірою чинить чудові протипухлинні ефекти з прийнятними побічними ефектами при використанні окремо, несподівано виявляє помітно підсилені протипухлинні ефекти без серйозних побічних ефектів, коли комбінований лікарський засіб FTD·TPI використовують у комбінації з таксановою сполукою (особливо паклітакселом), у порівнянні з випадком, коли або комбінований лікарський засіб FTD·TPI, або таксанову сполуку використовують окремо.

У непатентному літературному джерелі 6 описане комбіноване використання FTD (TFT у непатентному літературному джерелі 6) і доцетакселу, але описані тільки комбіновані тести in

vitro, і немає дослідження відносно побічних ефектів. Таким чином, у непатентному літературному джерелі 6 не описано, чи можна комбінований лікарський засіб FTD-TPI і доцетаксел фактично вводити в комбінації, так щоб виявляти протипухлинні ефекти з придушенням побічних ефектів. Крім того, у непатентному літературному джерелі 6 не описують або не припускають переважних діапазонів концентрацій, описаних за даним винаходом.

[0008]

Іншими словами, даний винахід стосується наступних аспектів.

[0009]

[1] Протипухлинний засіб, який відрізняється тим, що

таксанову сполуку і комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5 вводять у комбінації.

[2] Протипухлинний засіб за [1] вище, де щодобова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу складає 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу для застосування в монотерапії, і щодобова доза таксанової сполуки на добу введення таксанової сполуки складає 25-100 % від рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування в монотерапії.

[3] Протипухлинний засіб за [1] або [2] вище, де таксанова сполука являє собою паклітаксел.

[4] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [3] вище, де щодобова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу складає 35-70 мг/м²/добу.

[5] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [4] вище, де щодобова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу складає 105-210 мг/м²/добу за схемою один раз кожні три тижні.

[6] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [4] вище, де щодобова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу складає 50-100 мг/м²/добу за схемою один раз щотижня.

[7] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [6] вище, де злоякісна пухлина, що є об'єктом лікування, являє собою злоякісну пухлину травної системи, рак легені або рак молочної залози.

[8] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [6] вище, де злоякісна пухлина, що є об'єктом лікування, являє собою рак шлунка.

[9] Підсилювач протипухлинного ефекту для підсилення протипухлинного ефекту таксанової сполуки, де підсилювач протипухлинного ефекту складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

[10] Підсилювач протипухлинного ефекту для підсилення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, де підсилювач протипухлинного ефекту складається з таксанової сполуки.

[11] Протипухлинний засіб для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку, де протипухлинний засіб складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

[12] Протипухлинний засіб для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, де протипухлинний засіб складається з таксанової сполуки.

[13] Протипухлинний засіб, який складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, де протипухлинний засіб використовують у комбінації з таксановою сполукою.

[14] Протипухлинний засіб складається з таксанової сполуки, де протипухлинний засіб використовують у комбінації з комбінованим лікарським засобом, що містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

[15] Набір препаратів, який містить:

протипухлинний засіб, який містить комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5; і

інструкцію, яка вказує, що комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, вводять у комбінації з таксановою сполукою пацієнту зі злоякісною пухлиною.

[16] Спосіб лікування пухлини, який включає в себе:

уведення таксанової сполуки і комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, у комбінації ссавцю.

[17] Спосіб лікування пухлини за [16] вище, де щодобова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу складає 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу для застосування в монотерапії, і щодобова доза таксанової сполуки на добу введення таксанової сполуки складає 25-100 % від

рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування в монотерапії.

[18] Спосіб лікування пухлини за [16] або [17] вище, де таксанова сполука являє собою паклітаксел.

5 [19] Спосіб лікування пухлини за будь-яким з [16] - [18] вище, де щодобова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу складає 35-70 мг/м²/добу.

[20] Спосіб лікування пухлини за будь-яким з [16] - [19] вище, де щодобова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу складає 105-210 мг/м²/добу за схемою один раз кожні три тижні.

10 [21] Спосіб лікування пухлини за будь-яким з [16] - [19] вище, де щодобова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу складає 50-100 мг/м²/добу за схемою один раз щотижня.

[22] Спосіб лікування пухлини за будь-яким з [16] - [21] вище, де злоякісна пухлина, що є об'єктом лікування, являє собою злоякісну пухлину травної системи.

15 [23] Спосіб лікування пухлини за будь-яким з [16] - [21] вище, де злоякісна пухлина, що є об'єктом лікування, являє собою рак шлунка.

[24] Спосіб підсилення протипухлинного ефекту таксанової сполуки, де спосіб включає в себе:

20 введення протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, ссавцю.

[25] Спосіб підсилення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, де спосіб включає в себе:

25 введення протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, ссавцю.

[26] Спосіб лікування пухлини для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку, де спосіб включає в себе:

введення протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, пацієнту зі злоякісною пухлиною.

30 [27] Спосіб лікування пухлини для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, де спосіб включає в себе:

введення протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, пацієнту зі злоякісною пухлиною.

35 [28] Протипухлинний засіб за будь-яким з [1] - [8] вище, для застосування в лікуванні пухлини.

[29] Підсилювач протипухлинного ефекту за [9] або [10] вище для застосування в підсиленні протипухлинного ефекту.

40 [30] Протипухлинний засіб, який складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для застосування в лікуванні пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

[31] Протипухлинний засіб, який складається з таксанової сполуки, для застосування в лікуванні пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

45 [32] Застосування протипухлинного засобу за будь-яким з [1] - [8] вище для лікування пухлини.

[33] Застосування підсилювача протипухлинного ефекту за [9] або [10] вище для підсилення протипухлинного ефекту.

50 [34] Застосування протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

[35] Застосування протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

55 [36] Застосування протипухлинного засобу за будь-яким з [1] - [8] вище для одержання лікарського засобу для лікування пухлини.

[37] Застосування підсилювача протипухлинного ефекту за [9] або [10] вище для одержання лікарського засобу для підсилення протипухлинного ефекту.

60 [38] Застосування протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для

одержання лікарського засобу для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

[39] Застосування протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, для одержання лікарського засобу для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

ПЕРЕВАЖНІ ЕФЕКТИ ВИНАХОДУ

[0010]

Даний винахід дозволяє лікування злоякісних пухлин, що досягає високих протипухлинних ефектів (особливо, ефекту регресії пухлини, ефекту затримки росту пухлини (ефекту збільшення тривалості життя)) із придушенням побічних ефектів. Це дозволяє пацієнтам зі злоякісними пухлинами залишатися живими протягом більш тривалого періоду часу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0011]

Фіг. 1 являє собою зображення, яке показує протипухлинні ефекти в мишей, що одержували комбінований лікарський засіб FTD-TPI (молярне відношення FTD і TPI 1:0,5) у дозі 75 мг/кг/добу відносно FTD, у комбінації з паклітакселом у дозі 5 мг/кг/добу.

Фіг. 2 являє собою зображення, яке показує протипухлинні ефекти в мишей, що одержували комбінований лікарський засіб FTD-TPI (молярне відношення FTD і TPI 1:0,5) у дозі 75 мг/кг/добу відносно FTD, у комбінації з паклітакселом у дозі 20 мг/кг/добу.

Фіг. 3 являє собою зображення, яке показує протипухлинні ефекти в мишей, що одержували комбінований лікарський засіб FTD-TPI (молярне відношення FTD і TPI 1:0,5) у дозі 150 мг/кг/добу відносно FTD, у комбінації з паклітакселом у дозі 5 мг/кг/добу.

Фіг. 4 являє собою зображення, яке показує протипухлинні ефекти в мишей, що одержували комбінований лікарський засіб FTD-TPI (молярне відношення FTD і TPI 1:0,5) у дозі 150 мг/кг/добу відносно FTD, у комбінації з паклітакселом у дозі 20 мг/кг/добу.

ОПИС ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

[0012]

Даний винахід стосується протипухлинного засобу, який відрізняється тим, що комбінований лікарський засіб FTD-TPI і таксанову сполуку вводять у комбінації, підсилювача протипухлинного ефекту, його застосування, способу лікування пухлини і способу підсилення протипухлинного ефекту.

[0013]

FTD і TPI, що використовують за даним винаходом, являють собою відомі сполуки, і їх можна синтезувати способами, описаними, наприклад, у Міжнародній публікації WO 96/30346. Комбінований лікарський засіб, який містить FTD і TPI у молярному відношенні 1:0,5 також добре відомий (непатентні літературні джерела 1 і 2). Комбінований лікарський засіб FTD-TPI схвалений в Японії як лікарський засіб проти колоректального раку на пізніх стадіях або рецидивуючого колоректального раку. Режим його дозування визначають наступним чином: Спочатку комбінований лікарський засіб вводять перорально в дозі 70 мг/м²/добу відносно FTD, двічі на добу протягом п'яти послідовних днів, і потім проводять 2-добовий період відпочинку. Цей цикл повторюють двічі, і потім проводять 14-добовий період відпочинку. Це визначають як один курс, і курс повторюють.

[0014]

Визначення "таксанова сполука" за даним винаходом є частиною основного загально технічного знання, і таксанова сполука може являти собою будь-яку сполуку, що має таксанове кільце і має протипухлинну активність. Конкретними прикладами таксанової сполуки є паклітаксел, доцетаксел, і кабазитаксел. З них, переважним є паклітаксел.

Паклітаксел (хімічне найменування: (-)-(1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 7S, 8S, 10R, 13S)-4,10-діацетокси-2-бензоїлокси-5,20-епокси-1,7-дигідрокси-9-оксотакс-11-ен-13-іл(2R, 3S)-3-бензоїламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат) являє собою відому сполуку, і його можна синтезувати способом, описаним у Міжнародній публікації WO 99/45001. Можна використовувати також його комерційний продукт (Таксол inj. (зареєстроване торгове найменування), Bristol-Myers).

Доцетаксел (хімічне найменування: (2R, 3S)-N-карбокси-3-фенілізосерин, N-трет-бутиловий складний ефір, 13-складний ефір з 5, 20-епокси-1,2,4,7,10,13-гексагідрокситакс-11-ен-9-он-4-ацетат-2-бензоатом, тригідрат) являє собою відому сполуку, і його можна синтезувати способом, описаним у JP-B No. 06-051689. Можна використовувати також його комерційний продукт (Таксотер для внутрішньовенної інфузії (зареєстроване торгове найменування), Sanofi).

[0015]

За даним винаходом, комбінований лікарський засіб FTD-TPI можна вводити людям і іншим ссавцям (наприклад, щурам, мишам, кроликам, вівцям, свиням, коровам, кішкам, собакам і мавпам). За даним винаходом, таксанову сполуку можна вводити людям і іншим ссавцям (наприклад, щурам, мишам, кроликам, вівцям, свиням, коровам, кішкам, собакам і мавпам).

5 [0016]

За даним винаходом, щодобова доза комбінованого лікарського засобу FTD-TPI (молярне відношення FTD:TPI 1:0,5) на добу введення складає переважно 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу FTD-TPI для застосування в монотерапії, і більш переважно, 100 %, з погляду підсилення протипухлинних ефектів таксанової сполуки за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD-TPI. Конкретно, рекомендована доза комбінованого лікарського засобу FTD-TPI для застосування в монотерапії в людини складає 70 мг/м²/добу відносно FTD, що являє собою дозу, схвалену в Японії, як зазначено вище. Відповідно, щодобова доза комбінованого лікарського засобу FTD-TPI на добу введення складає переважно 35-70 мг/м²/добу і більш переважно, 70 мг/м²/добу відносно FTD за даним винаходом.

За даним винаходом, "рекомендована доза" являє собою дозу, яку визначають за допомогою клінічних досліджень або т. п., і забезпечує максимальний терапевтичний ефект у межах такого діапазону безпеки, щоб не викликати серйозних побічних ефектів. Конкретно, рекомендована доза містить у собі дози, схвалені, рекомендовані державними установами або групами, включаючи Агентство фармацевтичних препаратів і медичних пристроїв Японії (PMDA), Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) і Європейське агентство по лікарських засобах (EMA), і описані на вкладах у упаковках, у формі співбесіди, у посібниках з лікування або т. п. Рекомендована доза переважно являє собою дозу, схвалену державною установою, вибраною з PMDA, FDA і EMA.

25 [0017]

За даним винаходом, щодобова доза таксанової сполуки на добу введення складає переважно 50-100 % від рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування в монотерапії, і більш переважно, 100 %, з погляду підсилення протипухлинних ефектів таксанової сполуки за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD-TPI. Конкретно, відповідно до схваленої інформації на вкладах у упаковці або у формі співбесіди, рекомендована доза таксанової сполуки, такої як паклітаксел, для застосування в монотерапії в людини за схемою один раз кожні три тижні складає 210 мг/м²/добу (наприклад, рак голови і шиї, злоякісна пухлина травної системи, недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози і рак ендометрію; переважно недрібноклітинний рак легені, рак шлунка, рак ендометрію і рак молочної залози), і рекомендована доза таксанової сполуки для застосування в монотерапії за схемою один раз щотижня складає 100 мг/м²/добу (наприклад, рак голови і шиї, злоякісна пухлина травної системи, недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози і рак ендометрію; переважно, рак голови і шиї, рак стравоходу і рак молочної залози). Відповідно, щодобова доза таксанової сполуки, такої як паклітаксел, на добу введення переважно складає 105-210 мг/м²/добу і більш переважно, 210 мг/м²/добу за схемою один раз кожні три тижні, і щодобова доза переважно складає 50-100 мг/м²/добу і більш переважно, 100 мг/м²/добу за схемою один раз щотижня.

[0018]

Схему введення протипухлинного засобу за даним винаходом можна відповідним чином визначати, наприклад, залежно від типів злоякісної пухлини і стадій захворювання. Для людини, комбінований лікарський засіб FTD-TPI переважно вводять при такій схемі введення, що 5 послідовних діб введення і 2-добовий період відпочинку повторюють двічі, і потім йде 2-тижневий період відпочинку, або при такій схемі введення, що 5 послідовних діб введення і 9-добовий період відпочинку повторюють двічі. Для людини, таксанову сполуку, таку як паклітаксел, переважно вводять за схемою один раз кожні три тижні або за схемою один раз щотижня. Описану вище схему введення можна повторювати. Період відпочинку можна надавати залежно від побічних ефектів і т. п.

[0019]

Щодобову частоту введення протипухлинного засобу за даним винаходом можна відповідним чином визначати, наприклад, залежно від типів злоякісних пухлин і стадій захворювання. Комбінований лікарський засіб FTD-TPI переважно вводять двічі на добу, і таксанову сполуку, таку як паклітаксел, переважно вводять один раз на добу.

Порядок уведення комбінованого лікарського засобу FTD-TPI і таксанової сполуки, такої як паклітаксел, за даним винаходом можна відповідним чином визначати, наприклад, залежно від типів злоякісних пухлин і стадій захворювання. Кожну можна вводити раніше, або обидві можна

вводити одночасно.

[0020]

Конкретними прикладами злоякісної пухлини, які є об'єктом лікування, за даним винаходом є рак голови і шиї, злоякісна пухлина травної системи (наприклад, рак стравоходу, рак шлунка, злоякісна пухлина дванадцятипалої кишки, рак печінки, злоякісна пухлина жовчовивідних шляхів (включаючи рак жовчного міхура і злоякісну пухлину жовчних проток), рак підшлункової залози, злоякісна пухлина тонкого кишечника і колоректальний рак (включаючи рак товстого кишечника і прямої кишки, рак товстого кишечника і рак прямої кишки)), рак легені (недрібноклітинний рак легені і дрібноклітинний рак легені), рак молочної залози, рак яєчника, рак тіла матки (включаючи рак шийки матки і рак ендометрію), злоякісна пухлина нирки, рак сечового міхура і рак передміхурової залози. У даному документі, злоякісна пухлина містить у собі не тільки первинні пухлини, але також метастазуючі злоякісні пухлини в інших органах (наприклад, печінки). З них, з погляду протипухлинних ефектів і побічних ефектів, злоякісні пухлини, які є об'єктами лікування, являють собою переважно рак голови і шиї, злоякісну пухлину травної системи, недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози і рак ендометрію, більш переважно злоякісну пухлину травної системи, навіть більш переважно, колоректальний рак і рак шлунка, і особливо переважно, рак шлунка. Протипухлинний засіб за даним винаходом можна використовувати для післяопераційної допоміжної хіміотерапії для запобігання рецидиву після хірургічного видалення пухлин або використовувати для передопераційної допоміжної хіміотерапії, проведеної до хірургічного видалення пухлин.

[0021]

Схеми введення активних інгредієнтів є різними, і таким чином, активні інгредієнти неможливо змішувати і складати в один препарат. Тому протипухлинний засіб за даним винаходом одержують таким чином, що активні інгредієнти складають у множину препаратів. Іншими словами, FTD і TPI переважно складають у формі комбінованого препарату, і таксанову сполуку, таку як паклітаксел, переважно складають у формі окремого препарату.

[0022]

Множину препаратів можна упаковувати і продавати в одній упаковці, яка підходить для комбінованого введення, або в окремих упаковках, за умови, що активні інгредієнти вводять у їхніх відповідних дозах, зазначених за даним винаходом.

[0023]

Лікарська форма протипухлинного засобу за даним винаходом не є обмеженою конкретними формами, і може бути вибрана відповідним чином відповідно до мети терапії. Конкретними прикладами лікарської форми є пероральні препарати (включаючи таблетки, таблетки з покриттям, порошки, гранули, капсули і рідини), ін'єкції, супозиторії, адгезивні пластири і мазі. Комбінований лікарський засіб з FTD і TPI переважно одержують у формі перорального препарату. Таксанову сполуку, таку як паклітаксел, можна одержувати в будь-якій з вищевказаних лікарських форм, і її переважно одержують у формі ін'єкції.

[0024]

Для протипухлинного засобу за даним винаходом, кожен з комбінованого лікарського засобу FTD-TPI і окремого лікарського засобу таксанової сполуки, такої як паклітаксел, можна одержувати з використанням фармацевтично прийнятних носіїв відповідно до відомого способу, що підходить для лікарської форми. Прикладами такого носія є носії загального призначення, загальноприйняті в лікарських засобах, такі як наповнювачі, зв'язувальні засоби, дезінтегрувальні засоби, мастильні засоби, розріджувачі, солюбілізатори, суспендувальні засоби, засоби для надання тоничності, регулятори pH, буфери, стабілізатори, барвники, ароматизатори і засоби для поліпшення запаху.

[0025]

Даний винахід також стосується підсилювача протипухлинного ефекту, що містить комбінований лікарський засіб FTD-TPI для підсилення протипухлинного ефекту таксанової сполуки в пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтів з раком шлунка). Підсилювач протипухлинного ефекту можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих для вищевказаного протипухлинного засобу.

Даний винахід також стосується підсилювача протипухлинного ефекту, що містить таксанову сполуку, для підсилення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу FTD-TPI у пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтів з раком шлунка). Підсилювач протипухлинного ефекту можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих для вищевказаного протипухлинного засобу.

[0026]

Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, який містить комбінований

лікарський засіб FTD·TPI, для лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтів з раком шлунка), що одержують таксанову сполуку. Протипухлинний засіб можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих вище.

5 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, який містить таксанову сполуку, для лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтів з раком шлунка), що одержують комбінований лікарський засіб FTD·TPI. Протипухлинний засіб можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих вище.

10 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, який містить комбінований лікарський засіб FTD·TPI, і протипухлинний засіб вводять у комбінації з таксановою сполукою пацієнтам зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтам з раком шлунка). Протипухлинний засіб можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих вище.

15 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, який містить таксанову сполуку, і протипухлинний засіб вводять у комбінації з комбінованим лікарським засобом FTD·TPI пацієнтам зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтам з раком шлунка). Протипухлинний засіб можна одержувати у вигляді будь-якої з лікарських форм, згаданих вище.

[0027]

20 Даний винахід також стосується набору препаратів, що містить комбінований лікарський засіб FTD·TPI і інструкцію, яка вказує, що комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводять у комбінації з таксановою сполукою пацієнтам зі злоякісними пухлинами (особливо, пацієнтам з раком шлунка). У даному документі, "інструкція" може являти собою будь-яку інструкцію, у якій зазначені вищеописані дози, але переважно являє собою інструкцію, у якій рекомендовані вищевказані дози, незалежно від того, чи має така рекомендація обов'язковий характер чи ні. Конкретні приклади інструкції являють собою вкладиші в упаковку і публікації. Набір препаратів, що містить інструкцію, можна надавати в упаковці, на якій надрукована інструкція, або до якої прикріплена інструкція, або в упаковці, у якій інструкція упакована разом із протипухлинним засобом.

[0028]

30 Даний винахід також стосується способу лікування пухлини, що включає в себе введення таксанової сполуки і комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, у комбінації ссавцю.

Даний винахід також стосується способу підсилення протипухлинного ефекту таксанової сполуки, і спосіб включає в себе введення протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, ссавцю.

35 Даний винахід також стосується способу підсилення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, і спосіб включає в себе введення протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, ссавцю.

40 Даний винахід також стосується способу лікування пухлини для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку, і спосіб включає в себе введення протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, пацієнту зі злоякісною пухлиною.

45 Даний винахід також стосується способу лікування пухлини для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, і спосіб включає в себе введення протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, пацієнту зі злоякісною пухлиною.

[0029]

50 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу за даним винаходом для застосування в лікуванні пухлини.

Даний винахід також стосується підсилювача протипухлинного ефекту за даним винаходом для застосування в підсиленні протипухлинного ефекту.

55 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для застосування в лікуванні пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

60 Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки для застосування в лікуванні пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному

відношенні 1:0,5.

[0030]

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу за даним винаходом для лікування пухлини.

5 Даний винахід також стосується застосування підсилювача протипухлинного ефекту за даним винаходом для підсилення протипухлинного ефекту.

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

10

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

15

[0031]

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу за даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування пухлини.

Даний винахід також стосується застосування підсилювача протипухлинного ефекту за даним винаходом для одержання лікарського засобу для підсилення протипухлинного ефекту.

20

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу, що складається з комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5, для одержання лікарського засобу для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує таксанову сполуку.

Даний винахід також стосується застосування протипухлинного засобу, що складається з таксанової сполуки, для одержання лікарського засобу для лікування пацієнта зі злоякісною пухлиною, що одержує комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і гідрохлорид типірацилу в молярному відношенні 1:0,5.

25

ПРИКЛАДИ

[0032]

30

Даний винахід більш конкретний описане нижче відносно прикладів і еталонних прикладів, але даний винахід не призначений для обмеження цими прикладами. Множина модифікацій може бути виконана фахівцем у даній галузі в рамках технічних ідей за даним винаходом.

[0033]

Еталонний приклад 1

35

Культивовані клітини (1×10^7 клітин/мишу) лінії клітин раку товстого кишечника людини (KM20C) трансплантували в черевну порожнину мишей BALB/c Jcl-ni у віці 5-6 тижнів. Мишей розділяли на групи (n=10) таким чином, що кожна група мала однакову середню масу тіла, і добу розділення на групи визначали як доба 0.

40

Комбінований лікарський засіб FTD·TPI (суміш FTD і TPI у молярному відношенні 1:0,5) одержували для введення в дозах 75, 100, 150, 300 і 450 мг/кг/добу відносно FTD. Уведення лікарського засобу починали з доби 3. Комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводили перорально протягом п'яти послідовних діб, і потім проводили 2-добовий період відпочинку. Цей цикл повторювали протягом 6 тижнів.

45

Як показник протипухлинного ефекту, кількість живих мишей підраховували в кожній групі, і порівнювали тривалість життя і збільшену тривалість життя для груп. Збільшену тривалість життя (ILS) розраховували відповідно до наступного рівняння.

$$ILS (\%) = \left\{ \frac{\text{середня тривалість життя в групі введення}}{\text{середня тривалість життя в контрольній групі}} - 1 \right\} \times 100$$

У таблиці 1 показані результати.

50

[0034]

Таблиця 1

Група	Доза	Середня тривалість життя (доба)	ILS (%)
	(мг/кг/добу відносно FTD)	Середнє $\pm$ SD	
Контроль	-	40,0 $\pm$ 4,3	-
Комбінація FTD·TPI	75	50,0 $\pm$ 9,1	25,0
Комбінація FTD·TPI	100	75,8 $\pm$ 42,6	89,5
Комбінація FTD·TPI	150	125,7 $\pm$ 64,8	214,3
Комбінація FTD·TPI	300	75,6 $\pm$ 17,5	89,0
Комбінація FTD·TPI	450	54,1 $\pm$ 18,3	35,3

[0035]

Як показано в таблиці 1, для комбінованого лікарського засобу FTD·TPI показаний ефект збільшення тривалості життя у всіх групах при 75-450 мг/кг/добу відносно FTD. З них, для групи 150 мг/кг/добу показана максимальна тривалість життя. Таким чином, рекомендована доза (RD) комбінованого лікарського засобу FTD·TPI для мишей складає 150 мг/кг/добу відносно FTD. Іншими словами, результати показують, що комбінований лікарський засіб FTD·TPI виявляє ефект збільшення тривалості життя щонайменше в дозі 50 %-300 % від RD.

У той же час, відомо, що RD комбінованого лікарського засобу FTD·TPI для людини складає 70 мг/м²/добу відносно FTD. Відповідно, як і у випадку дози комбінованого лікарського засобу FTD·TPI відносно FTD, 150 мг/кг/добу для мишей відповідає 70 мг/м²/добу для людей.

[0036]

Еталонний приклад 2

Лінію клітин раку шлунка людини (SC-2) трансплантували в праву частину грудної клітки мишей BALB/c Jcl-nu у віці 5-6 тижнів. Після трансплантації пухлини, вимірювали більший діаметр (мм) і менший діаметр (мм) пухлини, і розраховували об'єм пухлини (TV). Мишей розділяли на групи (n=6) таким чином, що кожна група мала однаковий середній TV, і добу розділення на групи визначали як доба 0. Паклітаксел вводили в дозах 10, 20 і 30 мг/кг/добу на добу 1 і 8. У результаті, після другого введення при 30 мг/кг/добу, чотири із шести мишей загинули. Рекомендована доза паклітакселу для мишей, таким чином, складала 20 мг/кг/добу.

[0037]

Приклад: Комбіноване використання комбінованого лікарського засобу FTD·TPI і паклітакселу на SC-2

Лінію клітин раку шлунка людини (SC-2) трансплантували в праву частину грудної клітки мишей BALB/c Jcl-nu у віці 5-6 тижнів. Після трансплантації пухлини, вимірювали більший діаметр (мм) і менший діаметр (мм) пухлини, і розраховували об'єм пухлини (TV). Мишей розділяли на групи (n=6) таким чином, що кожна група мала однаковий середній TV, і добу розділення на групи визначали як доба 0.

Комбінований лікарський засіб FTD·TPI (суміш FTD і TPI у молярному відношенні 1:0,5) одержували для введення в дозі 150 мг/кг/добу відносно FTD. Паклітаксел (TXL, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) одержували для введення в дозах 5 і 20 мг/кг/добу. Комбінований лікарський засіб FTD·TPI перорально вводили на добу 1-14 послідовно, і паклітаксел вводили через хвостову вену на добу 1 і добу 8. У групах комбінованого введення, дози і схеми введення комбінованого лікарського засобу FTD·TPI і паклітакселу були такими ж, як для відповідних груп монотерапії.

Як показник протипухлинного ефекту, TV на добу 3, 7, 12, 15, 19, 22, 26 і 29 розраховували в кожній групі. Відповідно до наступного рівняння, розраховували відносний об'єм пухлини (RTV) відносно об'єму на добу 0 і порівнювали з RTV для групи без лікування (контрольної). Комбінований ефект оцінювали таким чином: коли середнє значення RTV для групи комбінованого введення був статистично значущо меншим (закрита процедура тестування; тест перетинання-об'єднання, $p < 0,01$), ніж значення для відповідних груп монотерапії, комбіноване введення розглядали як таке, має ефект підсилення. Результати показані в таблиці.

$$TV \text{ (мм}^3\text{)} = (\text{більший діаметр} \times \text{менший діаметр}^2) / 2$$

$$RTV = (TV \text{ на добу 29}) / (TV \text{ на добу 0})$$

RTV наносили на графік для зазначеної доби вимірювання і RTV порівнювали зміни RTV протягом доби в контрольній групі, у групі введення комбінованого лікарського засобу FTD·TPI, у групі введення паклітакселу, і в групі комбінованого введення комбінованого лікарського засобу

FTD·TPI і паклітакселу.

Швидкість інгібування росту пухлини (IR) на добу 29 на підставі значень RTV розраховували відповідно до наступного рівняння.

5 $IR (\%) = [1 - (\text{середнє значення RTV у групі лікування}) / (\text{середнє значення RTV у контрольній групі})] \times 100$

Результати для контрольної групи і груп введення одного лікарського засобу на добу 29 показані в таблиці 2.

Для оцінки зменшення маси тіла як показника побічних ефектів, масу тіла вимірювали в кожній групі на кожну добу вимірювання.

10 [0038]

Таблиця 2

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/сутки)	RTV ^{a)} (середнє $\pm$ SD)	IR ^{b)} (%)
Контроль	-	61,73 $\pm$ 8,78	-
Комбінація FTD·TPI	75	31,80 $\pm$ 4,18**	48,5
Комбінація FTD·TPI	150	20,24 $\pm$ 2,23**	67,2
Паклітаксел (TXL)	5	44,97 $\pm$ 1,78**	27,1
Паклітаксел (TXL)	20	10,13 $\pm$ 2,94**	83,6
Комбінація FTD·TPI+TXL	75+5	16,64 $\pm$ 0,98 **##	73,0
Комбінація FTD·TPI+TXL	75+20	2,70 $\pm$ 0,50 **##	95,6
Комбінація FTD·TPI+TXL	150+5	13,77 $\pm$ 1,16 **##	77,7
Комбінація FTD·TPI+TXL	150+20	1,47 $\pm$ 0,65 **##	97,6

** : $p < 0,01$ у порівнянні з контролем за критерієм Даннета.

: загальне максимальне $p < 0,01$ по закритій процедурі тестування (тест перетинання-об'єднання), відповідно.

а): Відносний об'єм пухлини (RTV) на добу 29 розраховували як відношення TV на добу 29 до TV на добу 0 відповідно до наступної формули:

15 $RTV = (TV \text{ на добу } 29) / (TV \text{ на добу } 0)$

б): Швидкість інгібування росту пухлини (IR) на добу 29 на підставі RTV розраховували відповідно до наступної формули:

$IR (\%) = [1 - (\text{середній RTV у групі лікування}) / (\text{середній RTV у контрольній групі})] \times 100$

[0039]

20 Як показано в таблиці 2 і на Фіг. 1-4, статистично значущо підсилені протипухлинні ефекти спостерігали, коли комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводили при 75-150 мг/кг/добу відносно FTD, і паклітаксел вводили при 5-20 мг/кг/добу. У групах комбінованого введення комбінованого лікарського засобу FTD·TPI і паклітакселу не спостерігали серйозного зменшення маси тіла (більше 20 % зменшення), і побічні ефекти були прийнятними.

25 [0040]

Вищевказані результати показують, що протипухлинний ефект значно підсилюється з придушенням побічних ефектів, коли комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводять при 75-150 мг/кг/добу відносно FTD, і паклітаксел вводять при 5-20 мг/кг/добу. Як показано в еталонних прикладах, рекомендована доза комбінованого лікарського засобу FTD·TPI для застосування в монотерапії складає 150 мг/кг/добу (відносно FTD), і рекомендована доза паклітакселу для застосування в монотерапії складає 20 мг/кг/добу. Це показує, що помітне підсилення протипухлинного ефекту спостерігали, коли комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводили при 50-100 % від рекомендованої дози для застосування в монотерапії, і паклітаксел вводили при 25-100 % від рекомендованої дози для застосування в монотерапії. Як показано в еталонному прикладі 1, встановлено, що ефект збільшення тривалості життя в групах введення комбінованого лікарського засобу FTD·TPI при 300-450 мг/кг/добу перевищував ефект у групі при 75 мг/кг/добу, у якій спостерігали підсилення протипухлинного ефекту за допомогою комбінованого введення з таксановою сполукою, як показано у вищевказаному прикладі. Таким чином, припускають, що значний ефект підсилення протипухлинного ефекту виявляється, коли комбінований лікарський засіб FTD·TPI вводять при 75-450 мг/кг/добу (відповідних 50-300 % від рекомендованої дози для застосування в монотерапії) у комбінації з таксановою сполукою при 50-100 % від рекомендованої дози для застосування в монотерапії.

[0041]

Даний винахід не обмежений зазначеними вище варіантами здійснення і прикладами, і його можна різним чином модифікувати в обсязі формули винаходу. Технічний обсяг даного винаходу містить у собі варіанти здійснення, отримані за допомогою відповідної комбінації технічних засобів, описаних у різних варіантах здійснення даного винаходу. Зміст всіх академічних літературних джерел і патентних літературних джерел, описаних у даному документі, приведений в даному документі як посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування пухлини, який включає в себе:

введення таксанової сполуки і комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин та гідрохлорид типірацилу у молярному співвідношенні 1:0,5, в комбінації ссавцю, де добова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу становить 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу для застосування у монотерапії, і добова доза таксанової сполуки на добу введення таксанової сполуки становить 25-100 % від рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування у монотерапії.

2. Спосіб лікування пухлини за п. 1, де таксановою сполукою є паклітаксел.

3. Спосіб лікування пухлини за п. 1 або 2, де добова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу становить 35-70 мг/м²/на добу.

4. Спосіб лікування пухлини за п. 1 або 2, де добова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу становить 105-210 мг/м²/на добу за схемою один раз кожні три тижні.

5. Спосіб лікування пухлини за п. 1 або 2, де добова доза паклітакселу на добу введення паклітакселу становить 50-100 мг/м²/на добу за схемою один раз кожного тижня.

6. Спосіб лікування пухлини за п. 1 або 2, де злоякісна пухлина, яка є об'єктом лікування, являє собою злоякісну пухлину травної системи.

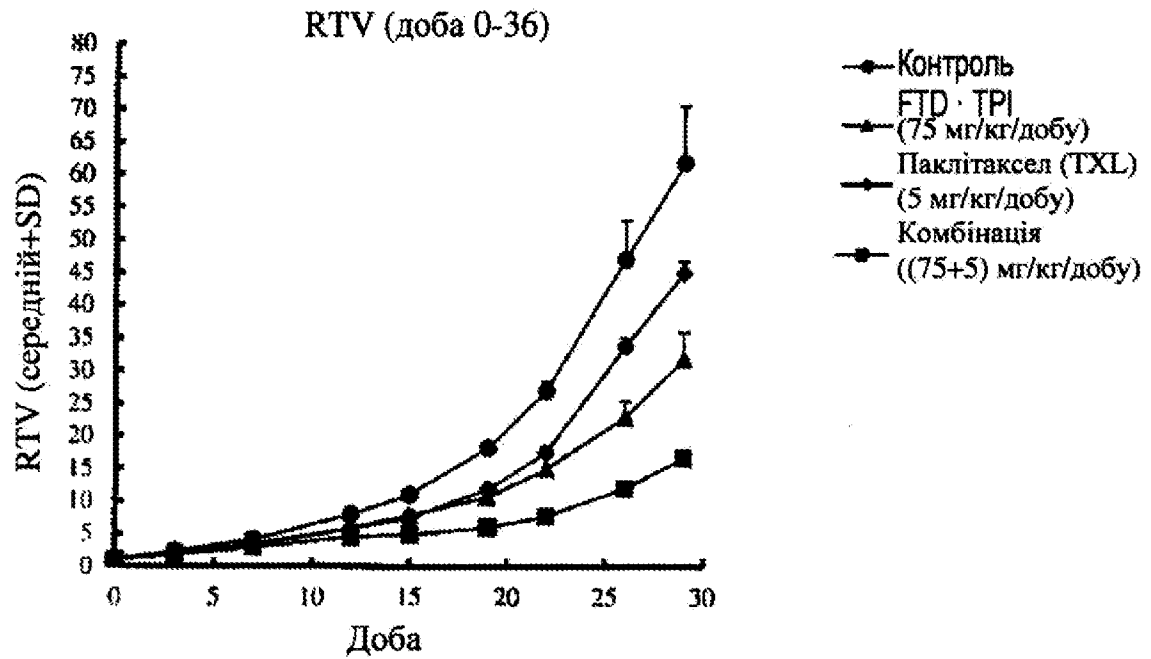
7. Спосіб лікування пухлини за п. 1 або 2, де злоякісна пухлина, яка є об'єктом лікування, являє собою рак шлунка.

8. Спосіб підсилення протипухлинного ефекту таксанової сполуки, де спосіб включає в себе:

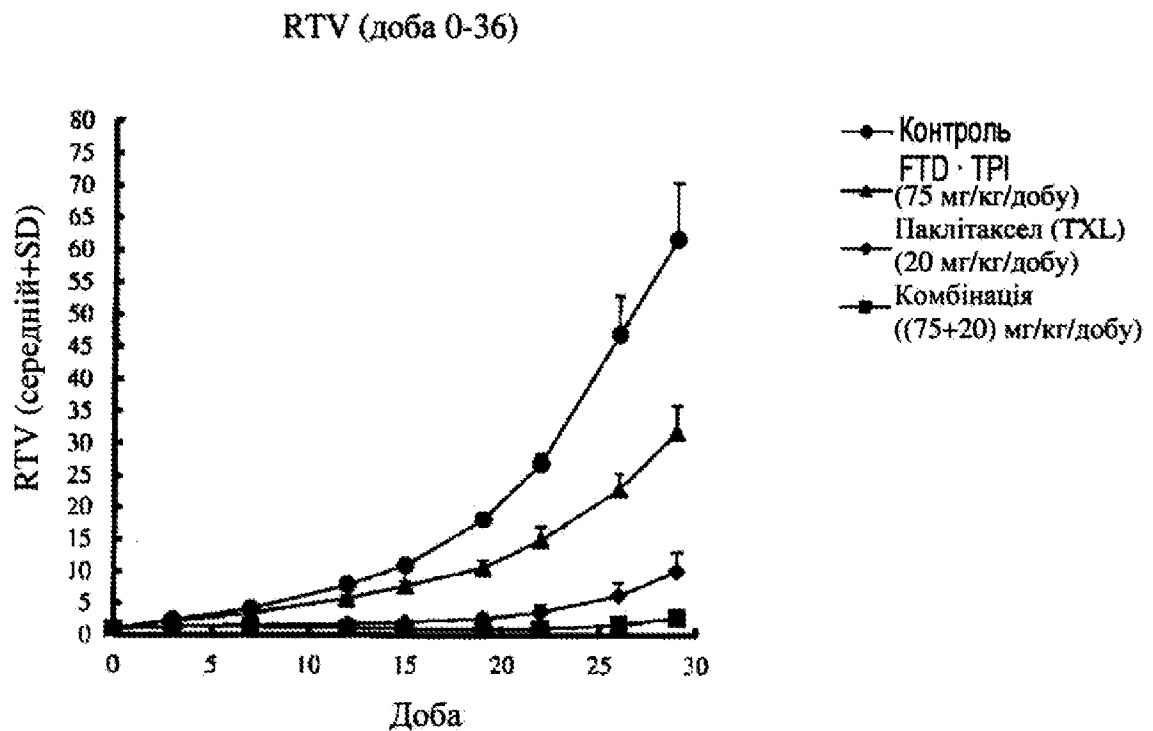
введення протипухлинного засобу, який складається з комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин та гідрохлорид типірацилу у молярному співвідношенні 1:0,5, ссавцю, де добова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу становить 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу для застосування в монотерапії, за умови, що добова доза таксанової сполуки на добу введення таксанової сполуки становить 25-100 % від рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування в монотерапії на добу її введення.

9. Спосіб лікування пухлини для лікування пацієнта із злоякісною пухлиною, який отримує таксанову сполуку, де спосіб включає в себе:

введення протипухлинного засобу, який складається із комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин та гідрохлорид типірацилу у молярному співвідношенні 1:0,5, пацієнту із злоякісною пухлиною, де добова доза комбінованого лікарського засобу на добу введення комбінованого лікарського засобу становить 50-100 % від рекомендованої дози комбінованого лікарського засобу для застосування в монотерапії, за умови, що добова доза таксанової сполуки на добу введення таксанової сполуки становить 25-100 % від рекомендованої дози таксанової сполуки для застосування в монотерапії на добу її введення.

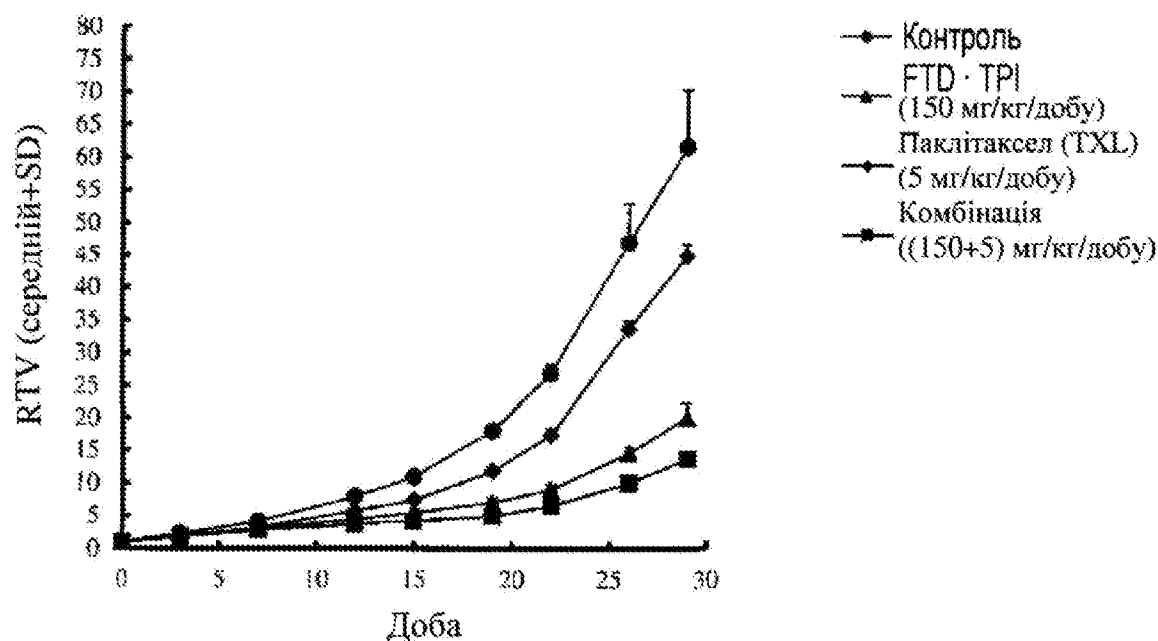


Фіг. 1



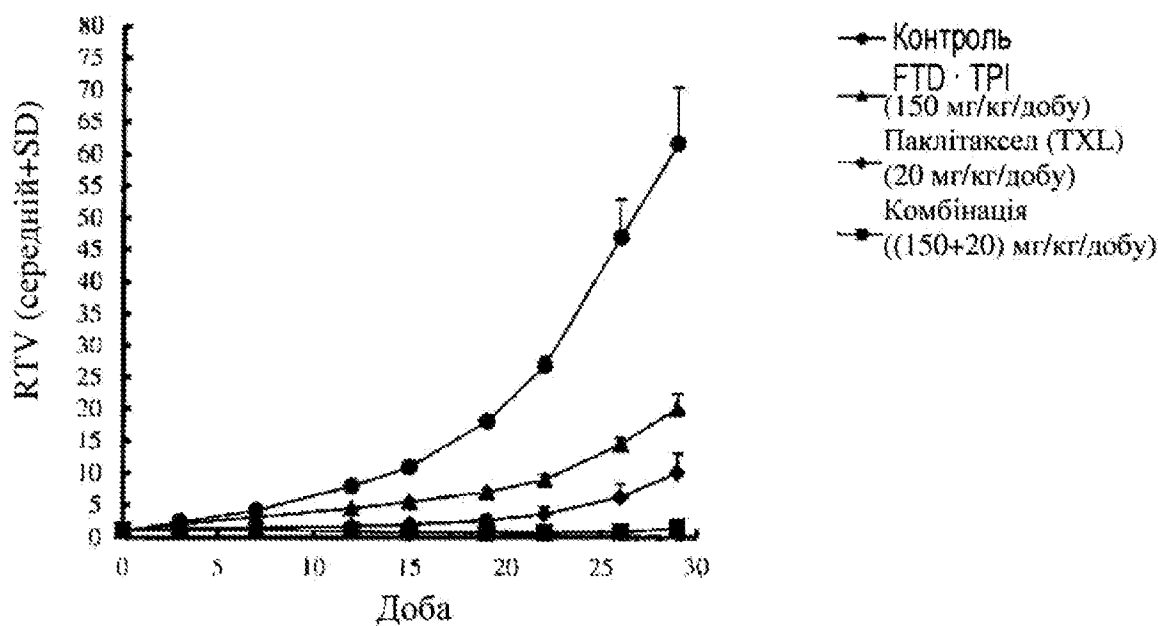
Фіг. 2

RTV (доба 0-36)



Фіг. 3

RTV (доба 0-36)



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601