



(51) МПК

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/282 (2018.08); A61K 31/513 (2018.08); A61K 31/7072 (2018.08); A61P 35/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2016143220, 03.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.04.2015Дата регистрации:
23.01.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.04.2014 JP 2014-078242;
10.02.2015 JP 2015-024802

(43) Дата публикации заявки: 07.05.2018 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 23.01.2019 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.11.2016(86) Заявка РСТ:
JP 2015/060635 (03.04.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/152407 (08.10.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ОКАБЕ Хироюки (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: OH Temmink et al. Mechanism of
trifluorothymidine potentiation of
oxaliplatininduced cytotoxicity to colorectal
cancer cells // British Journal of Cancer. - 2007.
- 96, C. 231 - 240. US 2006167031 A1, 27.07.2006.
RU 2498804 C2, 20.11.2013. Р.А. Хвастунов и
др. Организационные и методические
асpekты амбулаторной химиотерапии //
Методические (см. прод.)C2
2678103R U
2 6 7 8 1 0 3
C 2

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ КОМПЛЕКС ПЛАТИНЫ, И УСИЛИТЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой способ усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины и способы лечения опухоли, включающие в себя: введение противоопухолевого комплекса платины и комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид

типирицила в молярном соотношении 1:0,5, в комбинации млекопитающему, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства для применения в монотерапии и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки

введения противоопухолевого комплекса платины составляет 50-100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии, где противоопухолевый комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин и где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой злокачественную опухоль

пищеварительной системы или рак легкого. Группа изобретений характеризует новые способы лечения злокачественных опухолей с использованием комбинированного лекарственного средства, в значительной мере оказывающего превосходные противоопухолевые эффекты с меньшим количеством побочных эффектов. 3 н. и 5 з.п. ф-лы, 14 ил., 7 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

рекомендации для врачей. - Волгоград. - 2007. - С. 90. RU 2203901 C2, 10.05.2003. Yoshino T et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial // Lancet Oncol.- 2012.-;13(10).- P. 993-1001. Emura T et al. Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo // Int J Oncol. - 2005. - 27(2). - P. 449-55.

R U 2 6 7 8 1 0 3 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 6 7 8 1 0 3

⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/282 (2018.08); *A61K 31/513* (2018.08); *A61K 31/7072* (2018.08); *A61P 35/00* (2018.08)

(21)(22) Application: 2016143220, 03.04.2015

(24) Effective date for property rights:
03.04.2015

Registration date:
23.01.2019

Priority:

(30) Convention priority:
04.04.2014 JP 2014-078242;
10.02.2015 JP 2015-024802

(43) Application published: 07.05.2018 Bull. № 13

(45) Date of publication: 23.01.2019 Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: 07.11.2016

(86) PCT application:
JP 2015/060635 (03.04.2015)

(87) PCT publication:
WO 2015/152407 (08.10.2015)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

OKABE, Hiroyuki (JP)

(73) Proprietor(s):

TAIHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)

(54) ANTITUMOUR DRUG CONTAINING ANTITUMOUR PLATINUM COMPLEX, AND ANTITUMOUR EFFECT ENHANCER

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the chemical and pharmaceutical industry and is a method of enhancing the antitumour effect of an antitumour platinum complex and methods for treating a tumour, comprising: administering an antitumour platinum complex and a combination drug containing trifluridine and tipiracil hydrochloride in a molar ratio of 1:0.5, in combination to a mammal, where the daily dose of the combined drug on the day of administration of the combination drug is 50–100 % of the recommended dose of the combination drug for use in monotherapy

and the daily dose of the antitumour platinum complex on the day of the administration of the antitumour platinum complex is 50–100 % of the recommended dose of the antitumour platinum complex for use in monotherapy, where the antitumour platinum complex is cisplatin, carboplatin or oxaliplatin, and where the malignant tumour being treated is a malignant tumour of the digestive system or lung cancer.

EFFECT: group of inventions describes new methods of treating malignant tumours with the use of a combination drug, which to a large extent has excellent antitumour effects with fewer side effects.

R U 2 6 7 8 1 0 3 C 2

8 cl, 14 dwg, 7 tbl, 3 ex

R U 2 6 7 8 1 0 3 C 2

R U 2 6 7 8 1 0 3 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к противоопухолевому средству, содержащему комбинированное лекарственное средство из трифлуродина и гидрохлорида типирацила и противоопухолевый комплекс платины, и к усилителю противоопухолевого эффекта для противоопухолевого комплекса платины.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

Трифлуродин (другое наименование: α,α,α -трифтормидин; далее в настоящем

10 документе называемый также «FTD») создает помехи для синтеза ДНК посредством ингибиования синтеза посредством ингибиования синтеза тимидилата и создает помехи для функционирования ДНК посредством включения в ДНК, таким образом, проявляя противоопухолевые эффекты. В то же время, гидрохлорид типирацила (химическое наименование: гидрохлорид 5-хлор-6-[$(2$ -иминоピрролидин-1-ил)метил] 15 пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона; далее в настоящем документе называемый также «TPI») оказывает эффект ингибиования тимидинфосфорилазы. Известно, что TPI супрессирует деградацию FTD *in vivo* посредством тимидинфосфорилазы, таким образом, усиливая противоопухолевый эффект FTD (Патентный литературный источник 1). В настоящее время, противоопухолевое средство, содержащее FTD и TPI в молярном отношении 1:

20 0,5 (далее в настоящем документе называемый также «комбинированное лекарственное средство FTD·TPI») разработано в качестве лекарственного средства против солидных злокачественных опухолей и одобрено в Японии в качестве лекарственного средства против колоректального рака на поздних стадиях или рецидивирующего колоректального рака (непатентные литературные источники 1 и 2).

25 Для усиления противоопухолевого эффекта комбинированного лекарственного средства FTD·TPI, исследовали способы комбинированной терапии, и исследования позволяют предполагать комбинированные эффекты комбинированного лекарственного средства или FTD с иринотеканом, оксалиплатином, доцетакселом или т.п. (Непатентные литературные источники 3-5).

30 [0003]

Противоопухолевые комплексы платины представляют собой комплексные соединения металлов, содержащие платину в качестве центрального металла, и ингибируют репликацию ДНК посредством связывания с ДНК, таким образом, проявляя противоопухолевые эффекты. Комплексы платины в качестве противоопухолевых средств исследовали в течение длительного времени, и цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, и т.п. используют в клинике против широкого множества типов злокачественных опухолей (непатентный литературный источник 6). Исследовали также комбинированное использование противоопухолевых комплексов платины с различными противоопухолевыми средствами. В частности, широко принято комбинированное использование с антиметаболитом, таким как 5-фторурацил.

СПИСОК ЦИТИРУЕМЫХ ДОКУМЕНТОВ

ПАТЕНТНЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

[0004]

Патентный литературный источник 1: Международная публикация WO 96/30346

45 НЕПАТЕНТНЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

[0005]

Непатентный литературный источник 1: Invest New Drugs 26 (5): 445-54, 2008.

Непатентный литературный источник 2: Lancet Oncol. 13 (10): 993-1001, 2012.

Непатентный литературный источник 3: Eur J Cancer. 43 (1): 175-83, 2007.

Непатентный литературный источник 4: Br J Cancer. 96 (2): 231-40, 2007.

Непатентный литературный источник 5: Cancer Sci. 99 (11): 2302-8, 2008.

Непатентный литературный источник 6: Ann Pharm Fr. 2011; 69 (6): 286-95.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

[0006]

Целью настоящего изобретения является предоставление нового способа лечения злокачественных опухолей с использованием а комбинированного лекарственного средства FTD·TPI, в значительной мере оказывающего превосходные противоопухолевые эффекты с меньшим количеством побочных эффектов.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

[0007]

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинированное лекарственное

15 средство FTD·TPI, в значительной мере оказывающего превосходные противоопухолевые эффекты с приемлемыми побочными эффектами при использовании отдельно, неожиданно проявляет заметно усиленные противоопухолевые эффекты без серьезных побочных эффектов, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI используют в комбинации с противоопухолевым комплексом платины (особенно 20 цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином), по сравнению со случаем, когда либо комбинированное лекарственное средство FTD·TPI, либо противоопухолевый комплекс платины используют отдельно.

В непатентном литературном источнике 4 описано комбинированное использование FTD (TFT в непатентном литературном источнике 4) и оксалиплатина, но описаны 25 только комбинированные тесты *in vitro*, и нет исследования относительно побочных эффектов. Таким образом, в непатентном литературном источнике 4 не описано, можно ли комбинированное лекарственное средство FTD·TPI и оксалиплатин фактически вводить в комбинации, так чтобы проявлять противоопухолевые эффекты при подавлении побочных эффектов. Кроме того, в непатентном литературном источнике 30 4 не описывают или не предполагают предпочтительных диапазонов концентраций, описанных по настоящему изобретению.

[0008]

Иными словами, настоящее изобретение относится к следующим аспектам.

[0009]

35 [1] Противоопухолевое средство, отличающееся тем, что противоопухолевый комплекс платины и комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирадила в молярном отношении 1:0,5 вводят в комбинации.

[2] Противоопухолевое средство по [1] выше, где ежесуточная доза

40 комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства для применения в монотерапии, и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения противоопухолевого комплекса платины составляет 50-100% от рекомендованной дозы 45 противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии.

[3] Противоопухолевое средство по [1] или [2] выше, где противоопухолевый комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин.

[4] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [3] выше, где ежесуточная доза

комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 35-70 мг/м²/сутки.

[5] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [4] выше, где ежесуточная доза цисплатина на сутки введения цисплатина составляет 45-90 мг/м²/сутки.

[6] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [4] выше, где ежесуточная доза карбоплатина на сутки введения карбоплатина составляет 200-400 мг/м²/сутки.

[7] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [4] выше, где ежесуточная доза оксалиплатина на сутки введения оксалиплатина составляет 65-130 мг/м²/сутки.

[8] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [7] выше, где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой злокачественную опухоль пищеварительной системы, рак легкого или рак молочной железы.

[9] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [8] выше, где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой рак легкого.

[10] Усилитель противоопухолевого эффекта для усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины, где усилитель противоопухолевого эффекта состоит из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

[11] Усилитель противоопухолевого эффекта для усиления противоопухолевого эффекта комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, где усилитель противоопухолевого эффекта состоит из противоопухолевого комплекса платины.

[12] Противоопухолевое средство для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины, где противоопухолевое средство состоит из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

[13] Противоопухолевое средство для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, где противоопухолевое средство состоит из противоопухолевого комплекса платины.

[14] Противоопухолевое средство, состоящее из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, где противоопухолевое средство используют в комбинации с противоопухолевым комплексом платины.

[15] Противоопухолевое средство состоящее из противоопухолевого комплекса платины, где противоопухолевое средство используют в комбинации с комбинированным лекарственным средством, содержащим трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

[16] Набор препаратов, содержащий:

противоопухолевое средство, содержащее комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5; и инструкцию, указывающую, что комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, вводят в комбинации с противоопухолевым комплексом платины пациенту со злокачественной опухолью.

[17] Способ лечения опухоли, включающий в себя:

введение противоопухолевого комплекса платины и комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в

молярном отношении 1:0,5, в комбинации млекопитающему.

[18] Способ лечения опухоли по [17] выше, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного

5 средства для применения в монотерапии, и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения противоопухолевого комплекса платины составляет 50 до 100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии.

[19] Способ лечения опухоли по [17] или [18] выше, где противоопухолевый комплекс 10 платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин.

[20] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [19] выше, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 35-70 мг/м²/сутки.

15 [21] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [20] выше, где ежесуточная доза цисплатина на сутки введения цисплатина составляет 45-90 мг/м²/сутки.

[22] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [20] выше, где ежесуточная доза карбоплатина на сутки введения карбоплатина составляет 200-400 мг/м²/сутки.

20 [23] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [20] выше, где ежесуточная доза оксалиплатина на сутки введения оксалиплатина составляет 65-130 мг/м²/сутки.

[24] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [23] выше, где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой злокачественную опухоль пищеварительной системы или рак легкого.

25 [25] Способ лечения опухоли по любому из [17] - [23] выше, где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой колоректальный рак, рак желудка, или рак легкого.

[26] Способ усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины, где способ включает в себя:

30 введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, млекопитающему.

[27] Способ усиления противоопухолевого эффекта комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, где способ включает в себя:

35 введение противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, млекопитающему.

[28] Способ лечения опухоли для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины, где способ включает в себя:

40 введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, пациенту со злокачественной опухолью.

[29] Способ лечения опухоли для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуродин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, где способ включает в себя:

45 введение противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, пациенту со злокачественной опухолью.

[30] Противоопухолевое средство по любому из [1] - [9] выше, для применения в лечении опухоли.

[31] Усилитель противоопухолевого эффекта по [10] или [11] выше для применения в усилении противоопухолевого эффекта.

[32] Противоопухолевое средство, состоящее из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, для применения в лечении пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины.

[33] Противоопухолевое средство, состоящее из противоопухолевого комплекса платины, для применения в лечении пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

[34] Применение противоопухолевого средства по любому из [1] - [9] выше для лечения опухоли.

[35] Применение усилителя противоопухолевого эффекта по [10] или [11] выше для усиления противоопухолевого эффекта.

[36] Применение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины.

[37] Применение противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

[38] Применение противоопухолевого средства по любому из [1] - [9] выше для получения лекарственного средства для лечения опухоли.

[39] Применение усилителя противоопухолевого эффекта по [10] или [11] выше для получения лекарственного средства для усиления противоопухолевого эффекта.

[40] Применение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, для получения лекарственного средства для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины.

[41] Применение противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, для получения лекарственного средства для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуродин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010]

Настоящее изобретение позволяет лечение злокачественных опухолей, достигающее высоких противоопухолевых эффектов (особенно, эффекта регрессии опухоли, эффекта задержки роста опухоли (эффекта увеличения продолжительности жизни)) с подавлением побочных эффектов. Это позволяет пациентам со злокачественными опухолями оставаться живыми в течение более длительного периода времени.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0011]

Фиг. 1 представляет собой изображение, показывающее противоопухолевые эффекты у мышей, получавших комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (молярное отношение FTD и TPI 1:0,5) в дозе 75 мг/кг/сутки в отношении FTD, в комбинации с цисплатином в дозе 3,5 мг/кг/сутки.

Фиг. 14 представляет собой изображение, показывающее противоопухолевые эффекты у мышей, получавших комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (молярное отношение FTD и TPI 1:0,5) в дозе 150 мг/кг/сутки в отношении FTD, в комбинации с оксалиплатином в дозе 12 мг/кг/сутки.

⁵ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0012]

Настоящее изобретение относится к противоопухолевому средству, отличающемуся тем, что комбинированное лекарственное средство FTD·TPI и противоопухолевый комплекс платины вводят в комбинации, к усилителю противоопухолевого эффекта, ¹⁰ к его применению, к способу лечения опухоли и к способу усиления противоопухолевого эффекта.

[0013]

FTD и TPI, которые используют по настоящему изобретению, представляют собой известные соединения, и их можно синтезировать способами, описанными, например, ¹⁵ в Международной публикации WO 96/30346. Комбинированное лекарственное средство, содержащее FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5 также хорошо известно (непатентные литературные источники 1 и 2). Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI одобрено в Японии в качестве лекарственного средства против колоректального рака на поздних стадиях или рецидивирующего колоректального рака. Режим его дозирования ²⁰ определяют следующим образом: Сначала комбинированное лекарственное средство вводят перорально в дозе 70 мг/м²/сутки в отношении FTD, дважды в сутки в течение пяти последовательных суток, и затем проводят 2-суточный период отдыха. Этот цикл повторяют дважды, и затем проводят 14-суточный период отдыха. Это определяют как один курс, и курс повторяют.

²⁵ [0014]

Определение « противоопухолевый комплекс платины» по настоящему изобретению является частью основного общетехнического знания, и противоопухолевый комплекс платины может представлять собой любое соединение, которое обладает комплексом платины в качестве центрального металла и обладает противоопухолевой активностью. ³⁰ Конкретными примерами противоопухолевого комплекса платины являются цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и недаплатин. Из них, предпочтительными являются цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, и особенно предпочтительными являются цисплатин и карбоплатин. Противоопухолевый комплекс платины по настоящему изобретению включает в себя препараты системы доставки лекарственного средства (DDS), содержащие противоопухолевый комплекс платины в качестве активного ³⁵ ингредиента (например, мицеллярный цисплатин и липосомный оксалиплатин).

Цисплатин (химическое наименование: (SP-4-2)-диаминодихлорплатина) представляет собой известное соединение, и его можно синтезировать способом, описанным в JP-A No. 56-54233. Можно использовать также его коммерческий продукт (Ранда inj. ⁴⁰ (зарегистрированное торговое наименование), Nippon Kayaku Co., Ltd.).

Карбоплатин (химическое наименование: цис-диамин-(1,1-цикlobутандикарбоксилато)-платина(II)) представляет собой известное соединение, и его можно синтезировать способом, описанным в JP-B No. 56-29676. Можно использовать также его коммерческий продукт (Параплатин inj. (зарегистрированное торговое наименование), Bristol-Myers). ⁴⁵

Оксалиплатин (химическое наименование: [(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин] (этандиоато-O,O')платина(II)) представляет собой известное соединение, и его можно синтезировать способом, описанным в JP-B No. 7-76230. Можно использовать также его коммерческий продукт (Элоксатин (зарегистрированное торговое наименование),

Sanofi-Aventis).

[0015]

По настоящему изобретению, комбинированное лекарственное средство FTD-TPI можно вводить людям и другим млекопитающим (например, крысам, мышам, кроликам, 5 овцам, свиньям, коровам, кошкам, собакам и обезьянам). По настоящему изобретению, противоопухолевый комплекс платины можно вводить людям и другим млекопитающим (например, крысам, мышам, кроликам, овцам, свиньям, коровам, кошкам, собакам и обезьянам).

[0016]

10 По настоящему изобретению, ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства FTD-TPI (молярное отношение FTD:TPI 1:0,5) на сутки введения составляет предпочтительно 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства FTD-TPI для применения в монотерапии, и более предпочтительно, 100%, с точки зрения усиления противоопухолевых эффектов противоопухолевого комплекса 15 платины посредством комбинированного лекарственного средства FTD-TPI. Конкретно, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD-TPI для применения в монотерапии у человека составляет $70 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ в отношении FTD, что представляет собой дозу, одобренную в Японии, как указано выше. Соответственно, ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства FTD-TPI на сутки 20 введения составляет предпочтительно $35-70 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ и более предпочтительно, $70 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ в отношении FTD по настоящему изобретению.

По настоящему изобретению, «рекомендованная доза» представляет собой дозу, которую определяют посредством клинических исследований или т.п., и обеспечивает 25 максимальный терапевтический эффект в пределах такого диапазона безопасности, чтобы не вызывать серьезных побочных эффектов. Конкретно, рекомендованная доза включает в себя дозы, одобренные, рекомендованные или советуемые государственными учреждениями или группами, включая Агентство фармацевтических препаратов и медицинских устройств Японии (PMDA), Управление по контролю качества пищевых 30 продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), и описанные на вкладышах в упаковку, в форме собеседования, в руководствах по лечению или т.п. Рекомендованная доза предпочтительно представляет собой дозу, одобренную государственным учреждением, выбранным из PMDA, FDA, и EMA.

[0017]

По настоящему изобретению, ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения составляет предпочтительно 50-100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии, и более предпочтительно, 100%, с точки зрения усиления противоопухолевых эффектов 40 противоопухолевого комплекса платины посредством комбинированного лекарственного средства FTD-TPI. Конкретно, в соответствии с одобренной информацией на вкладыше в упаковку или в форме собеседования, рекомендованная доза цисплатина для применения в монотерапии у человека по расписанию пять последовательных суток составляет $10-20 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ (например, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак 45 предстательной железы и т.д.; предпочтительно, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы, рак легкого и т.д.), или $15-20 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ (например,

рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.;
 5 предпочтительно, злокачественная опухоль пищеварительной системы, рак легкого, рак пищевода, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря и рак предстательной железы). Соответственно, когда

рекомендованная доза составляет 10-20 мг/м²/сутки, ежесуточная доза цисплатина на сутки введения составляет предпочтительно 5-20 мг/м²/сутки и более предпочтительно, 10-20 мг/м²/сутки по настоящему изобретению. Когда рекомендованная доза составляет 15-20 мг/м²/сутки, ежесуточная доза цисплатина на сутки введения составляет предпочтительно 7,5-20 мг/м²/сутки, более предпочтительно, 10-20 мг/м²/сутки, и особенно предпочтительно, 15-20 мг/м²/сутки по настоящему изобретению.

15 В соответствии с одобренной информацией на вкладыше в упаковку или в форме собеседования, рекомендованная доза цисплатина для применения в монотерапии у человека по схеме однократного дозирования составляет 25-35 мг/м²/сутки (например, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.);
 20 предпочтительно, злокачественная опухоль пищеварительной системы, рак легкого, рак яичника, рак мочевого пузыря и рак предстательной железы), 50-70 мг/м²/сутки (например, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы

25 (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.; предпочтительно, злокачественная опухоль пищеварительной системы, рак легкого, рак головы и шеи, рак пищевода и рак яичника), или 70-90 мг/м²/сутки (например, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (включая

30 колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.; предпочтительно, колоректальный рак, рак желудка, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого и рак шейки матки). Соответственно, когда

35 рекомендованная доза составляет 25-35 мг/м²/сутки, ежесуточная доза цисплатина на сутки введения составляет предпочтительно 12,5-35 мг/м²/сутки, более предпочтительно, 17,5-35 мг/м²/сутки, и особенно предпочтительно, 25-35 мг/м²/сутки по настоящему изобретению. Когда рекомендованная доза составляет 50-70 мг/м²/сутки, ежесуточная

40 доза цисплатина на сутки введения составляет предпочтительно 25-70 мг/м²/сутки, более предпочтительно, 35-70 мг/м²/сутки, и особенно предпочтительно, 50-70 мг/м²/сутки по настоящему изобретению. Когда рекомендованная доза составляет 70-90 мг/м²/сутки, ежесуточная доза цисплатина на сутки введения составляет

45 предпочтительно 35-90 мг/м²/сутки, более предпочтительно, 45-90 мг/м²/сутки, и особенно предпочтительно, 70-90 мг/м²/сутки по настоящему изобретению.

В соответствии с одобренной информацией на вкладыше в упаковку или в форме собеседования, рекомендованная доза карбоплатина для применения в монотерапии

у человека по расписанию один раз в каждые четыре недели (например, рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.; предпочтительно,

- 5 злокачественная опухоль пищеварительной системы, рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак яичника и рак шейки матки) составляет 300-400 мг/м²/сутки. Соответственно, ежесуточная доза карбоплатина на сутки введения составляет предпочтительно 150-400 мг/м²/сутки, более
- 10 предпочтительно, 200-400 мг/м²/сутки, и особенно предпочтительно, 300 до 400 мг/м²/сутки по настоящему изобретению.

В соответствии с одобренной информацией на вкладыше в упаковку или в форме собеседования, рекомендованная доза оксалиплатина для применения в монотерапии у человека по расписанию один раз в каждые две недели (например, рак головы и шеи,

- 15 злокачественную опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.; предпочтительно колоректальный рак включая колоректальный рак, рак желудка, рак легкого, и рак поджелудочной
- 20 железы) составляет 85 мг/м²/сутки. Соответственно, ежесуточная доза оксалиплатина на сутки введения составляет предпочтительно 42,5-85 мг/м²/сутки и более предпочтительно, 85 мг/м²/сутки по настоящему изобретению. Рекомендованная доза оксалиплатина по расписанию один раз в каждые три недели (например, рак головы и шеи, злокачественную опухоль пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка), рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.; предпочтительно, колоректальный рак, включая колоректальный рак, рак желудка и рак легкого)
- 25 составляет 130 мг/м²/сутки. Соответственно, ежесуточная доза оксалиплатина на сутки введения составляет предпочтительно 65-130 мг/м²/сутки и более предпочтительно, 130 мг/м²/сутки по настоящему изобретению.

[0018]

Расписание введения противоопухолевого средства по настоящему изобретению

- 35 можно соответствующим образом определять, например, в зависимости от типов злокачественной опухоли и стадий заболевания. Комбинированное лекарственное средство FTD-TPI предпочтительно вводят при таком расписании введения, что 5 последовательных суток введения и 2-суточный период отдыха повторяют дважды, и затем следует 2-недельный период отдыха, или при таком расписании введения, что 5 последовательных суток введения и 9-суточный период отдыха повторяют дважды.
- 40 Цисплатин предпочтительно вводят при таком расписании введения, что после 5 последовательных суток введения следует период отдыха продолжительностью по меньшей мере 2 недели или при таком расписании введения, что после 1 суток введения следует период отдыха продолжительностью по меньшей мере 3 недели. Карбоплатин предпочтительно вводят при таком расписании введения, что после 1 суток введения следует период отдыха продолжительностью по меньшей мере 4 недели. Описанное выше расписание введения можно повторять. Период отдыха можно предоставлять в зависимости от побочных эффектов и т.п.
- 45

[0019]

Ежесуточную частоту введения противоопухолевого средства по настоящему изобретению можно соответствующим образом определять, например, в зависимости от типов злокачественных опухолей и стадий заболевания. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI предпочтительно вводят дважды в сутки, и

5 противоопухолевый комплекс платины предпочтительно вводят один раз в сутки.

Порядок введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и противоопухолевого комплекса платины по настоящему изобретению можно соответствующим образом определять, например, в зависимости от типов злокачественных опухолей и стадий заболевания. Любое можно вводить раньше, или

10 оба можно вводить одновременно.

[0020]

Конкретными примерами злокачественной опухоли, являющейся объектом лечения, по настоящему изобретению являются рак головы и шеи, злокачественная опухоль пищеварительной системы (например, рак пищевода, рак желудка, злокачественная

15 опухоль двенадцатиперстной кишки, рак печени, злокачественная опухоль желчевыводящих путей (включая рак желчного пузыря и злокачественную опухоль желчных протоков), рак поджелудочной железы, злокачественная опухоль тонкого

кишечника и колоректальный рак (включая рак толстого кишечника и прямой кишки, рак толстого кишечника и рак прямой кишки)), рак легкого (немелкоклеточный рак

20 легкого и мелкоклеточный рак легкого), рак молочной железы, рак яичника, рак тела матки (включая рак шейки матки и рак эндометрия), злокачественная опухоль почки,

рак мочевого пузыря и рак предстательной железы. В настоящем документе, злокачественная опухоль включает в себя не только первичные опухоли, но также метастазирующие злокачественные опухоли в других органах (например, печени). Из

25 них, с точки зрения противоопухолевых эффектов и побочных эффектов, злокачественные опухоли, являющиеся объектами лечения, представляют собой

предпочтительно рак головы и шеи, злокачественную опухоль пищеварительной системы, рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак мочевого пузыря и рак предстательной железы, более предпочтительно,

30 злокачественную опухоль пищеварительной системы и рак легкого, даже более

предпочтительно, колоректальный рак, рак желудка и рак легкого, и особенно предпочтительно, колоректальный рак. Противоопухолевое средство по настоящему изобретению можно использовать для послеоперационной вспомогательной химиотерапии для предотвращения рецидива после хирургического удаления опухолей

35 или использовать для предоперационной вспомогательной химиотерапии, проводимой до хирургического удаления опухолей.

[0021]

Расписания введения активных ингредиентов являются различными, и таким образом, активные ингредиенты невозможно смешивать и составлять в один препарат. Поэтому

40 противоопухолевое средство по настоящему изобретению получают таким образом,

что активные ингредиенты составляют во множество препаратов. Иными словами, FTD и TPI предпочтительно составляют в форме комбинированного препарата, и противоопухолевый комплекс платины предпочтительно составляют в форме отдельного препарата.

45 [0022]

Множество препаратов можно упаковывать и продавать в одной упаковке, подходящей для комбинированного введения, или в отдельных упаковках, при условии, что активные ингредиенты вводят в их соответствующих дозах, указанных по

настоящему изобретению.

[0023]

Лекарственная форма противоопухолевого средства по настоящему изобретению не является ограниченной конкретными формами, и может быть выбрана

- 5 соответствующим образом согласно цели терапии. Конкретными примерами лекарственной формы являются пероральные препараты (включая таблетки, таблетки с покрытием, порошки, гранулы, капсулы и жидкости), инъекции, суппозитории, адгезивные пластиры и мази. Комбинированное лекарственное средство из FTD и TPI предпочтительно получают в форме перорального препарата. Противоопухолевый
- 10 комплекс платины можно получать в любой из вышеуказанных лекарственных форм, и его предпочтительно получают в форме инъекций.

[0024]

Для противоопухолевого средства по настоящему изобретению, каждое из комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и отдельного лекарственного

- 15 средства противоопухолевого комплекса платины можно получать с использованием фармацевтически приемлемых носителей в соответствии с известным способом, подходящим для лекарственной формы. Примерами такого носителя являются носители общего назначения, общепринятые в лекарственных средствах, такие как наполнители, связующие средства, дезинтегрирующие средства, смазывающие средства, разбавители,
- 20 солюбилизаторы, суспендирующие средства, средства для придания тоничности, регуляторы pH, буферы, стабилизаторы, красители, ароматизаторы и средства для улучшения запаха.

[0025]

Настоящее изобретение также относится к усилителю противоопухолевого эффекта,

- 25 содержащему комбинированное лекарственное средство FTD-TPI для усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины у пациентов со злокачественными опухолями (особенно, пациентов с раком легкого и пациентов со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)). Усилитель противоопухолевого эффекта можно получать в виде
- 30 любой из лекарственных форм, упомянутых для вышеуказанного противоопухолевого средства.

Настоящее изобретение также относится к усилителю противоопухолевого эффекта, содержащему противоопухолевый комплекс платины, для усиления противоопухолевого эффекта комбинированного лекарственного средства FTD-TPI у пациентов со

- 35 злокачественными опухолями (особенно, пациентов с раком легкого и пациентов со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)). Усилитель противоопухолевого эффекта можно получать в виде любой из лекарственных форм, упомянутых для вышеуказанного противоопухолевого средства.

[0026]

Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству, содержащему комбинированное лекарственное средство FTD-TPI, для лечения пациентов со злокачественными опухолями (особенно, пациентов с раком легкого и пациентов со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)), получающих противоопухолевый комплекс платины.

- 45 Противоопухолевое средство можно получать в виде любой из лекарственных форм, упомянутых выше.

Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству,

содержащему противоопухолевый комплекс платины, для лечения пациентов со злокачественными опухолями (особенно, пациентов с раком легкого и пациентов со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)), получающих комбинированное лекарственное средство FTD·TPI.

- 5 Противоопухолевое средство можно получать в виде любой из лекарственных форм, упомянутых выше.

Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству, содержащему комбинированное лекарственное средство FTD·TPI, и противоопухолевое средство вводят в комбинации с противоопухолевым комплексом платины пациентам со злокачественными опухолями (особенно, пациентам с раком легкого и пациентам со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)). Противоопухолевое средство можно получать в виде любой из лекарственных форм, упомянутых выше.

- 10 Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству, содержащему противоопухолевый комплекс платины, и противоопухолевое средство вводят в комбинации с комбинированным лекарственным средством FTD·TPI пациентам со злокачественными опухолями (особенно, пациентам с раком легкого и пациентам со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)). Противоопухолевое средство можно получать в виде любой из
- 15 лекарственных форм, упомянутых выше.
- 20 [0027]

- 25 Настоящее изобретение также относится к набору препаратов, содержащему комбинированное лекарственное средство FTD·TPI и инструкцию, указывающую, что комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводят в комбинации с противоопухолевым комплексом платины пациентам со злокачественными опухолями (особенно, пациентам с раком легкого и пациентам со злокачественными опухолями пищеварительной системы (включая колоректальный рак и рак желудка)). В настоящем документе, «инструкция» может представлять собой любую инструкцию, в которой указаны вышеописанные дозы, но предпочтительно представляет собой инструкцию,
- 30 в которой рекомендованы вышеуказанные дозы, независимо от того, обладает ли такая рекомендация обязательным характером или нет. Конкретные примеры инструкции представляют собой вкладыши в упаковку и публикации. Набор препаратов, содержащий инструкцию, можно предоставлять в упаковке, на которой напечатана инструкция, или к которой прикреплена инструкция, или в упаковке, в которой
- 35 инструкция упакована вместе с противоопухолевым средством.

[0028]

- 40 Настоящее изобретение также относится к способу лечения опухоли, включающему в себя введение противоопухолевого комплекса платины и комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, в комбинации млекопитающему.

Настоящее изобретение также относится к способу усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины, и способ включает в себя введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, млекопитающему.

Настоящее изобретение также относится к способу усиления противоопухолевого эффекта комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, и способ включает в себя введение

противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, мlekopitaющему.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения опухоли для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины, и способ включает в себя введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, пациенту со злокачественной опухолью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения опухоли для лечения

10 пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, и способ включает в себя введение противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, пациенту со злокачественной опухолью.

[0029]

15 Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству по настоящему изобретению для применения в лечении опухоли.

Настоящее изобретение также относится к усилителю противоопухолевого эффекта по настоящему изобретению для применения в усиливении противоопухолевого эффекта.

20 Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству, состоящему из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, для применения в лечении пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины.

25 Настоящее изобретение также относится к противоопухолевому средству, состоящему из противоопухолевого комплекса платины, для применения в лечении пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5.

[0030]

30 Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства по настоящему изобретению для лечения опухоли.

Настоящее изобретение также относится к применению усилителя противоопухолевого эффекта по настоящему изобретению для усиления противоопухолевого эффекта.

35 Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5, для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины.

40 Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном отношении 1:0,5.

[0031]

45 Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения опухоли.

Настоящее изобретение также относится к применению усилителя противоопухолевого эффекта по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для усиления противоопухолевого эффекта.

Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирицила в молярном отношении 1:0,5, для получения лекарственного средства для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего

⁵ противоопухолевый комплекс платины.

Настоящее изобретение также относится к применению противоопухолевого средства, состоящего из противоопухолевого комплекса платины, для получения лекарственного средства для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего комбинированное лекарственное средство, содержащее трифлуридин и гидрохлорид

¹⁰ типирицила в молярном отношении 1:0,5.

ПРИМЕРЫ

[0032]

Настоящее изобретение более конкретно описано ниже по отношению к примерам и эталонным примерам, но настоящее изобретение не предназначено для ограничения ¹⁵ этими примерами. Множество модификаций может быть выполнено специалистом в данной области в рамках технических идей по настоящему изобретению.

[0033]

Эталонный пример 1

²⁰ Культивируемые клетки (1×10^7 клеток/мышь) линии клеток рака толстого кишечника человека (КМ20С) трансплантировали в брюшную полость мышей BALB/cA Jcl-nu в возрасте 5-6 недель. Мышей разделяли на группы (n=10) таким образом, что каждая группа обладала равной средней массой тела, и сутки разделения на группы определяли как сутки 0.

²⁵ Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозах 75, 100, 150, 300 и 450 мг/кг/сутки в отношении FTD. Введение лекарственного средства начинали с суток 3.

Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили перорально в течение пяти последовательных суток, и затем проводили 2-суточный период отдыха. Этот цикл повторяли в течение 6 недель.

³⁰ В качестве показателя противоопухолевого эффекта, количество живых мышей подсчитывали в каждой группе, и сравнивали продолжительность жизни и увеличенную продолжительность жизни для групп. Увеличенную продолжительность жизни (ILS) рассчитывали в соответствии со следующим уравнением.

³⁵ $ILS (\%) = [\{ (\text{средняя продолжительность жизни в группе введения}) / (\text{средняя продолжительность жизни в контрольной группе}) \} - 1] \times 100$

В таблице 1 показаны результаты.

[0034]

Таблица 1

| Группа | Доза (мг/кг/сутки в отношении FTD) | Средняя продолжительность жизни (сутки) | ILS (%) |
|--------------------|---------------------------------------|--|------------|
| | | Среднее±SD | |
| Контроль | - | 40,0±4,3 | - |
| Комбинация FTD·TPI | 75 | 50,0±9,1 | 25,0 |
| Комбинация FTD·TPI | 100 | 75,8±42,6 | 89,5 |
| Комбинация FTD·TPI | 150 | 125,7±64,8 | 214,3 |
| Комбинация FTD·TPI | 300 | 75,6±17,5 | 89,0 |
| Комбинация FTD·TPI | 450 | 54,1±18,3 | 35,3 |

[0035]

Как показано в таблице 1, для комбинированного лекарственного средства FTD·TPI показан эффект увеличения продолжительности жизни во всех группах при 75-450 мг/кг/сутки в отношении FTD. Из них, для группы 150 мг/кг/сутки показана максимальная продолжительность жизни. Таким образом, рекомендованная доза (RD)

5 комбинированного лекарственного средства FTD·TPI для мышей составляет 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. Иными словами, результаты показывают, что комбинированное лекарственное средство FTD·TPI проявляет эффект увеличения продолжительности жизни по меньшей мере в дозе 50%-300% от RD.

В то же время, известно, что RD комбинированного лекарственного средства FTD·TPI 10 для применения в монотерапии у человека составляет $70 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ в отношении FTD. Соответственно, как и в случае дозы комбинированного лекарственного средства FTD·TPI в отношении FTD, 150 мг/кг/сутки для мышей соответствует $70 \text{ mg/m}^2/\text{сутки}$ для людей.

15 [0036]

Эталонный пример 2

Мышам BALB/cA Jcl-nu (8 мышей в каждой группе), которым трансплантировали линию клеток рака толстого кишечника человека KM20C, цисплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В дозе 7 мг/кг/сутки, уменьшение массы тела составляло 20% или менее, и эта доза являлась допустимой. Соответственно, 20 рекомендованная доза цисплатина (CDDP) для мышей составляла 7 мг/кг/сутки.

[0037]

Эталонный пример 3

Мышам BALB/cA Jcl-nu без злокачественных опухолей (5 мышей в каждой группе), 25 карбоплатин (CBDCA) вводили при 50, 70, 100, 140 или 200 мг/кг/сутки через хвостовую вену на сутки 1. В группах, подвергнутых лечению дозами 140 мг/кг/сутки или более, наблюдали сильное уменьшение массы тела на 20% или более и случаи гибели. Рекомендованная доза карбоплатина для мышей составляла, таким образом, 100 мг/кг/сутки.

30 Эталонный пример 4

Мышам BALB/cA Jcl-nu без злокачественных опухолей (4 мыши в каждой группе), оксалиплатин (I-OHP) вводили при 10, 12, 15 или 22,5 мг/кг/сутки через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах, подвергнутых лечению дозами 15 мг/кг/сутки или более, наблюдали сильное уменьшение массы тела на 20% или более. Рекомендованная доза оксалиплатина для мышей составляла, таким образом, 12 мг/кг/сутки.

35 [0038]

Пример 1: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и цисплатина

Линию клеток рака легкого человека (Lu-134) трансплантировали в правую часть 40 грудной клетки мышей BALB/cA Jcl-nu в возрасте 5-6-недель. После трансплантации опухоли, измеряли больший диаметр (мм) и меньший диаметр (мм) опухоли, и рассчитывали объем опухоли (TV). Мышей разделяли на группы ($n=6$) таким образом, что каждая группа обладала равным средним TV, и сутки разделения на группы определяли как сутки 0.

45 Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозах 75 и 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. Цисплатин (Ранда inj., Nippon Kayaku Co., Ltd) получали для введения в дозах 3,5 и 7 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI перорально вводили на сутки 1-14 последовательно, и цисплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1

и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и цисплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии.

В качестве показателя противоопухолевого эффекта, TV на сутки 5, 8, 11, 15, 19, 22,

- 5 рассчитывали в каждой группе. В соответствии со следующим уравнением, рассчитывали относительный объем опухоли (RTV) по отношению к объему на сутки 0 и сравнивали с RTV для группы без лечения (контрольной). Комбинированный эффект оценивали следующим образом: когда среднее значение RTV для группы комбинированного введения являлся статистически значимо меньшим (закрытая 10 процедура тестирования; тест пересечения-объединения, $p < 0,01$), чем значения для соответствующих групп монотерапии, комбинированное введение рассматривали как обладающее эффектом усиления. Результаты показаны в таблице.

$$TV (\text{мм}^3) = (\text{больший диаметр} \times \text{меньший диаметр}^2)/2$$

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

- 15 RTV наносили на график для указанных суток измерения и сравнивали изменения RTV в течение суток в контрольной группе, в группе введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI, в группе введения цисплатина, и в группе комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и цисплатина.

- 20 Скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании значений RTV рассчитывали в соответствии со следующим уравнением.

$$IR (\%) = [1 - (\text{среднее значение RTV в группе лечения}) / (\text{среднее значение RTV в контрольной группе})] \times 100$$

Результаты для групп на сутки 29 показаны в таблице 2.

- 25 Для оценки уменьшения массы тела в качестве показателя побочных эффектов, массу тела измеряли в каждой группе на каждые сутки измерения.

[0039]

Таблица 2

| Лекарственное средство | Доза (мг/кг/сутки) | RTV ^{a)} (среднее ±SD) | IR ^{b)} (%) |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | | | |
| Контроль | - | 36,84±3,94 | - |
| Комбинация FTD-TPI | 75 | 12,63±3,48 ** | 65,7 |
| Комбинация FTD-TPI | 150 | 4,24±1,42 ** | 88,5 |
| Цисплатин (CDDP) | 3,5 | 29,12±2,79 ** | 21,0 |
| Цисплатин (CDDP) | 7,0 | 18,56±4,64 ** | 49,6 |
| Комбинация FTD-TPI+CDDP | 75+3,5 | 3,35±1,08 **** | 90,9 |
| Комбинация FTD-TPI +CDDP | 75+7,0 | 1,87±0,79 **** | 94,9 |
| Комбинация FTD-TPI+CDDP | 150+3,5 | 1,98±0,40 **** | 94,6 |
| Комбинация FTD-TPI+CDDP | 150+7,0 | 0,74±0,38 **** | 98,0 |

**: $p < 0,01$ по сравнению с контролем по критерию Даннетта.

##: общее максимальное $p < 0,01$ по закрытой процедуре тестирования (тест пересечения-объединения), соответственно.

- 45 а): относительный объем опухоли (RTV) на сутки 29 рассчитывали как отношение TV на сутки 29 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

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

- б): скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании RTV

рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

$$IR (\%) = [1 - (\text{средний RTV в группе лечения}) / (\text{средний RTV в контрольной группе})] \times 100$$

[0040]

5 Как показано в таблице 2 и на фиг. 1-4, статистически значимо усиленные противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 75-150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и цисплатин вводили при 3,5-7 мг/кг/сутки. В группах комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и цисплатина, не наблюдали серьезного уменьшения

10 массы тела (более 20% уменьшения), и побочные эффекты являлись приемлемыми.

Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD·TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза цисплатина для применения в монотерапии составляет 7 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление

15 противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и цисплатин вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

[0041]

20 Пример 2: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и карбоплатина

Подобным образом, как в примере 1, мышам BALB/cA Jcl-nu, которым трансплантировали линию клеток рака легкого человека (Lu-134), вводили комбинированное лекарственное средство FTD·TPI или карбоплатин по отдельности, 25 или комбинацию из двух, и исследовали усиление противоопухолевого эффекта.

Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозах 75 и 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. Карбоплатин (Параплатин inj., Bristol-Myers) получали для введения в дозах 50 и 100 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI перорально вводили 30 на сутки 1-14 последовательно, и карбоплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и карбоплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии. TV и массу тела в каждой группе измеряли на сутки 4, 8, 11, 15, 19, 22, 26 и 29, и оценивали противоопухолевый эффект 35 и побочные эффекты. Результаты для групп на сутки 29 показаны в таблице 3.

[0042]

Таблица 3

| Лекарственное средство | Доза | RTV ^{a)} | IR ^{b)} |
|--------------------------|---------------|-------------------|------------------|
| | (мг/кг/сутки) | (среднее±SD) | (%) |
| Контроль | - | 35,94±2,16 | - |
| Комбинация FTD·TPI | 75 | 11,40±1,19** | 68,3 |
| Комбинация FTD·TPI | 150 | 4,59±0,53** | 87,2 |
| Карбоплатин (CBDCA) | 50 | 26,86±2,44** | 25,3 |
| Карбоплатин (CBDCA) | 100 | 15,40±4,38** | 57,2 |
| Комбинация FTD·TPI+CBDCA | 75+50 | 2,78±1,18***## | 92,3 |
| Комбинация FTD·TPI+CBDCA | 75+100 | 0,72±0,66***## | 98,0 |
| Комбинация FTD·TPI+CBDCA | 150+50 | 1,03±0,51***## | 97,1 |

| | | | |
|--------------------------|---------|----------------|------|
| Комбинация FTD·TPI+CBDCA | 150+100 | 0,18±0,18***## | 99,5 |
|--------------------------|---------|----------------|------|

**: $p < 0,01$ по сравнению с контролем по критерию Даннета.

##: общее максимальное $p < 0,01$ по закрытой процедуре тестирования (тест

5 пересечения-объединения), соответственно.

a): относительный объем опухоли (RTV) на сутки 29 рассчитывали как отношение TV на сутки 29 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

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

b): скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании RTV 10 рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

$$\text{IR} (\%) = [1 - (\text{средний RTV в группе лечения}) / (\text{средний RTV в контрольной группе})] \times 100$$

[0043]

Как показано в таблице 3 и на фиг. 5 до 8, статистически значимо усиленные 15 противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 75-150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и карбоплатин вводили при 50-100 мг/кг/сутки. В группах комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и карбоплатина, не наблюдали 20 серьезного уменьшения массы тела (более 20% уменьшения), и побочные эффекты являлись приемлемыми.

Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD·TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза карбоплатина для применения в монотерапии составляет 100 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление 25 противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и карбоплатин вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

[0044]

30 Пример 3-1: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина

Подобным образом, как в примере 1, мышам BALB/cA Jcl-nu, которым трансплантировали линию клеток рака толстого кишечника человека (KM20C), вводили комбинированное лекарственное средство FTD·TPI или оксалиплатин по отдельности, 35 или комбинацию из двух, и исследовали усиление противоопухолевого эффекта.

Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозах 75 и 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. Оксалиплатин (Элоксатин, Sanofi-Aventis) получали для введения в дозах 6 и 12 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI перорально вводили на сутки 40 1-14 последовательно, и оксалиплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии. TV и массу тела в каждой группе измеряли на сутки 4, 7, 10 и 15, и оценивали противоопухолевый эффект и побочные 45 эффекты. Результаты для групп на сутки 15 показаны в таблице 4.

[0045]

Таблица 4

| Лекарственное средство | Доза | RTV ^{a)} | IR ^{b)} |
|------------------------|------|-------------------|------------------|
|------------------------|------|-------------------|------------------|

| | | (мг/кг/сутки) | (среднее±SD) | (%) |
|----|--------------------------|---------------|----------------|------|
| 5 | Контроль | - | 10,98±0,88 | - |
| 10 | Комбинация FTD·TPI | 75 | 6,18±0,31 ** | 43,7 |
| 15 | Комбинация FTD·TPI | 150 | 4,64±0,24 ** | 57,8 |
| 20 | Оксалиплатин (I-OHP) | 6 | 6,99±0,32 ** | 36,4 |
| 25 | Оксалиплатин (I-OHP) | 12 | 4,94±0,53 ** | 55,0 |
| 30 | Комбинация FTD·TPI+I-OHP | 75+6 | 4,50±0,21 ***# | 59,0 |
| 35 | Комбинация FTD·TPI+I-OHP | 75+12 | 3,89±0,20 ***# | 64,5 |
| 40 | Комбинация FTD·TPI+I-OHP | 150+6 | 3,54±0,22 ***# | 67,8 |
| 45 | Комбинация FTD·TPI+I-OHP | 150+12 | 2,72±0,17 ***# | 75,2 |

**: p < 0,01 по сравнению с контролем по критерию Даннета.

##: общее максимальное p < 0,01 по закрытой процедуре тестирования (тест пересечения-объединения), соответственно.

a): относительный объем опухоли (RTV) на сутки 15 рассчитывали как отношение TV на сутки 15 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

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

b): скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 15 на основании RTV рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

IR (%)=[1 - (средний RTV в группе лечения)/(средний RTV в контрольной группе)]
× 100
[0046]

Как показано в таблице 4, статистически значимо усиленные противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 75-150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и оксалиплатин вводили при 6-12 мг/кг/сутки. В группах комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина, не наблюдали серьезного уменьшения массы тела (более 20% уменьшения) наблюдали, и побочные эффекты являлись приемлемыми.

Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD·TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза оксалиплатина для применения в монотерапии составляет 12 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и оксалиплатин вводили при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

[0047]

Пример 3-2: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина

Подобным образом, как в примере 1, мышам BALB/cA Jcl-nu мыши (SW48), вводили комбинированное лекарственное средство FTD·TPI или оксалиплатин по отдельности, или комбинацию из двух, и исследовали усиление противоопухолевого эффекта.

Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозе 150 мг/кг/сутки в отношении FTD.

Оксалиплатин (Элоксатин, Sanofi-Aventis) получали для введения в дозах 7 и 12 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI перорально вводили на сутки 1-14 последовательно, и оксалиплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения

комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и оксалиплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии. TV и массу тела в каждой группе измеряли на сутки 3, 7, 11, 15, 18, 22, 25 и 29, и оценивали противоопухолевый эффект и побочные эффекты. Результаты для групп на сутки 29 показаны в таблице 5.

5 Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD-TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза оксалиплатина для применения в монотерапии составляет 12 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление 10 противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводили при 100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и оксалиплатин вводили при 58-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

[0048]

Таблица 5

| Группа | Доза | RTV ^{a)} | IR ^{b)} | RTV5 ^{c)} |
|-------------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------------------|
| | (мг/кг/сутки) | (среднее±SD) | (%) | (суток) |
| Контроль | - | 61,14±5,70 | - | 6,7±0,4 |
| FTD-TPI | 150 | 19,57±2,96* | 68,0 | 9,4±0,5 ^{\$} |
| Оксалиплатин (I-OHP) | 7 | 47,63±4,33 | 22,1 | 8,9±0,4 |
| | 12 | 38,72±3,69*,# | 36,7 | 10,0±0,8 ^{\$} |
| Комбинация | 150+7 | 12,28±1,04*,# | 79,9 | 13,4±1,7 ^{\$,&} |
| | 150+12 | 8,70±0,64*,# | 85,8 | 15,6±2,6 ^{\$,&} |

*: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

25

#: P < 0,001 по закрытой процедуре тестирования с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

\$: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием логарифмического рангового критерия.

&: P < 0,001 по сравнению с любой монотерапией с использованием логарифмического рангового критерия.

a): Относительный объем опухоли (RTV) на сутки 29 рассчитывали как отношение TV на сутки 29 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

35 RTV=(TV на сутки 29)/(TV на сутки 0)

b): Скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании RTV рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

IR (%)=[1 - (средний RTV в группе лечения)/(средний RTV в контрольной группе)] × 100

40 c): Период, когда RTV достигает 5

[0049]

Как показано в таблице 5 и на фиг. 9 и 10, статистически значимо усиленные противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводили при 150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и оксалиплатин вводили

45 при 7-12 мг/кг/сутки. Определяли количество суток, прошедших, пока объем опухоли не достигнет в 5 раз большего, чем на сутки 0 (RTV5), и оценивали эффект задержки роста (Cancer Chemother Pharmacol 57: 709-718, 2006; Int J Radiat Oncol Biol Phys 86 (3): 469-76, 2013). В каждой группе введения комбинированного лекарственного средства

FTD-TPI наблюдали статистически значимый эффект задержки роста. В группах комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и оксалиплатина, не наблюдали серьезного уменьшения массы тела (более 20% уменьшения), и побочные эффекты являлись приемлемыми. Тест проводили таким же

5 образом, как в вышеуказанном тесте, за исключением того, что другую линию клеток рака толстого кишечника (HCT-116) использовали вместо SW48, и подобным образом наблюдали статистически значимое усиление противоопухолевого эффекта без серьезного уменьшения массы тела.

[0050]

10 Пример 3-3: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и оксалиплатина (рак желудка)

Подобным образом, как в примере 1, мышам BALB/cA Jcl-nu, которым трансплантировали линию клеток рака желудка человека (MKN74), вводили комбинированное лекарственное средство FTD-TPI или оксалиплатин по отдельности, 15 или комбинацию из двух, и исследовали усиление противоопухолевого эффекта.

Комбинированное лекарственное средство FTD-TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозе 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. Оксалиплатин (Элоксатин, Sanofi-Aventis) получали для введения в дозах 7 и 12 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD-TPI перорально вводили на сутки 20 1-14 последовательно, и оксалиплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и оксалиплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии. TV и массу тела в каждой группе измеряли на сутки 3, 7, 11, 15, 18, 22, 25 и 29, и оценивали противоопухолевый эффект 25 и побочные эффекты. Результаты для групп на сутки 29 показаны в таблице 6.

[0051]

Таблица 6

| Группа | Доза (мг/кг/сутки) | RTV ^{a)} (среднее ±SD) | IR ^{b)} (%) | RTV ^{c)} (суток) |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Контроль | - | 15,97±0,73 | - | 12,2±0,3 |
| FTD-TPI | 150 | 7,95±0,38* | 50,2 | 21,5±1,0\$ |
| Оксалиплатин (I-OHP) | 7 | 12,67±0,74 | 20,7 | 15,8±0,6\$ |
| | 12 | 10,25±0,87* | 35,8 | 18,5±0,8\$ |
| Комбинация | 150+7 | 4,95±0,44*,# | 69,0 | 28,4 <\$.& |
| | 150+12 | 3,78±0,53*,# | 76,3 | 29,0 <\$.& |

*: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

#: P < 0,001 по закрытой процедуре тестирования с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

\$: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием логарифмического рангового критерия

&: P < 0,001 по сравнению с любой монотерапией с использованием логарифмического рангового критерия.

а): Относительный объем опухоли (RTV) на сутки 29 рассчитывали как отношение TV на сутки 29 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

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

b): Скорость ингибиования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании RTV рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

$$\text{IR} (\%) = [1 - (\text{средний RTV в группе лечения}) / (\text{средний RTV в контрольной группе})] \times 100$$

- 5 c): Период, когда RTV достигает 5
[0052]

Как показано в таблице 6 и на фиг. 11 и 12, статистически значимо усиленные противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и оксалиплатин вводили 10 при 7-12 мг/кг/сутки. Определяли количество суток, прошедших, пока объем опухоли не достигнет в 5 раз большего, чем на сутки 0 (RTV5), и оценивали эффект задержки роста. В каждой группе введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI наблюдали статистически значимый эффект задержки роста. В группах 15 комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина, не наблюдали серьезного уменьшения массы тела (более 20% уменьшения), и побочные эффекты являлись приемлемыми.

Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD·TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза оксалиплатина для применения в 20 монотерапии составляет 12 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD·TPI вводили при 100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и оксалиплатин вводили при 58-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

- 25 [0053]

Пример 3-4: Комбинированное использование комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина (рак желудка)

Подобным образом, как в примере 1, мышам BALB/cA Jcl-nu, которым трансплантировали линию клеток рака желудка человека (MKN74/5-FU), 30 представляющую собой устойчивую к 5-FU линию клеток, комбинированное лекарственное средство FTD·TPI или оксалиплатин по отдельности, или комбинацию из двух, и исследовали усиление противоопухолевого эффекта.

Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI (смесь FTD и TPI в молярном отношении 1:0,5) получали для введения в дозе 150 мг/кг/сутки в отношении FTD. 35 Оксалиплатин (Элоксатин, Sanofi-Aventis) получали для введения в дозах 7 и 12 мг/кг/сутки. Комбинированное лекарственное средство FTD·TPI перорально вводили на сутки 1-14 последовательно, и оксалиплатин вводили через хвостовую вену на сутки 1 и сутки 8. В группах комбинированного введения, дозы и расписания введения комбинированного лекарственного средства FTD·TPI и оксалиплатина являлись такими же, как для соответствующих групп монотерапии. TV и массу тела в каждой группе 40 измеряли на сутки 3, 7, 11, 15, 18, 22, 25 и 29, и оценивали противоопухолевый эффект и побочные эффекты. Результаты для групп на сутки 29 показаны в таблице 7.

[0054]

Таблица 7

45

| Группа | Доза (мг/кг/сутки) | RTV ^{a)} (среднее ±SD) | IR ^{b)} (%) | RTV5 ^{c)} (суток) |
|----------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Контроль | - | 16,94±1,75 | - | 13,0±0,7 |
| FTD·TPI | 150 | 6,93±0,63* | 59,1 | 22,3±1,5\$ |

| | | | | |
|--------------|--------|-------------------------|------|---------------------|
| Оксалиплатин | 7 | $11,23 \pm 1,60^*$ | 33,7 | $18,6 \pm 1,4^{\$}$ |
| (I-OHP) | 12 | $10,08 \pm 1,77^*$ | 40,5 | $20,1 \pm 1,3^{\$}$ |
| Комбинация | 150+7 | $4,65 \pm 0,56^{*,\#}$ | 72,6 | $28,7 <^{*,\&}$ |
| | 150+12 | $3,42 \pm 0,424^{*,\#}$ | 79,8 | $29,0 <^{*,\&}$ |

5 *: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

#: P < 0,001 по открытой процедуре тестирования с использованием двустороннего t-критерия Аспина-Уэлча.

10 \$: P < 0,001 по сравнению с контролем с использованием логарифмического рангового критерия

&: P < 0,001 по сравнению с любой монотерапией с использованием логарифмического рангового критерия.

15 а): Относительный объем опухоли (RTV) на сутки 29 рассчитывали как отношение TV на сутки 29 к TV на сутки 0 в соответствии со следующей формулой:

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

b): Скорость ингибирования роста опухоли (IR) на сутки 29 на основании RTV рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

20 IR (%) = [1 - (средний RTV в группе лечения) / (средний RTV в контрольной группе)] × 100

c): Период, когда RTV достигает 5

[0055]

Как показано в таблице 7 и на фиг. 13 и 14, статистически значимо усиленные 25 противоопухолевые эффекты наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводили при 150 мг/кг/сутки в отношении FTD, и оксалиплатин вводили при 7-12 мг/кг/сутки. Определяли количество суток, прошедших, пока объем опухоли не достигнет в 5 раз большего, чем на сутки 0 (RTV5) определяли, и оценивали эффект задержки роста. В каждой группе введения комбинированного лекарственного средства 30 FTD-TPI наблюдали статистически значимый эффект задержки роста. В группах комбинированного введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI и оксалиплатина, не наблюдали серьезного уменьшения массы тела (более 20% уменьшения) наблюдали, и побочные эффекты являлись приемлемыми. Тестирование проводили таким же образом, как в вышеописанном teste, за исключением того, что 35 другую линию клеток рака желудка (п/к-2) использовали вместо MKN74/5-FU, и подобным образом наблюдали статистически значимое усиление противоопухолевого 40 эффекта без серьезного уменьшения массы тела.

Как показано в эталонных примерах, рекомендованная доза комбинированного лекарственного средства FTD-TPI для применения в монотерапии составляет 150 мг/кг/сутки (в отношении FTD), и рекомендованная доза оксалиплатина для применения в монотерапии составляет 12 мг/кг/сутки. Это показывает, что заметное усиление 45 противоопухолевого эффекта наблюдали, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводили при 100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии, и оксалиплатин вводили при 58-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии.

[0056]

Как показано в примерах от 1 до 3-4, установлено, что противоопухолевый эффект значительно усиливается с подавлением побочных эффектов, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводят при 50-100% от рекомендованной дозы для

применения в монотерапии, и противоопухолевый комплекс платины вводят при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии. Как показано в эталонном примере 1, установлено, что эффект увеличения продолжительности жизни в группах введения комбинированного лекарственного средства FTD-TPI при 300-450 мг/кг/сутки превышал эффект в группе при 75 мг/кг/сутки, в которой наблюдали усиление противоопухолевого эффекта посредством комбинированного введения с противоопухолевым комплексом платины, как показано в вышеуказанных примерах. Таким образом, предполагают, что значительный эффект усиления противоопухолевого эффекта проявляется, когда комбинированное лекарственное средство FTD-TPI вводят при 75-450 мг/кг/сутки (соответствующих 50-300% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии) в комбинации с противоопухолевым комплексом платины при 50-100% от рекомендованной дозы для применения в монотерапии. Как показано в примере 3-3 и примере 3-4, установлено, что противоопухолевое средство по настоящему изобретению подобным образом оказывает отличный эффект на злокачественную опухоль, которая стала устойчивой к 5-FU из-за лечения 5-FU.

[0057]

Настоящее изобретение не ограничено указанными выше вариантами осуществления и примерами, и его можно различным образом модифицировать в объеме формулы изобретения. Технический объем настоящего изобретения включает в себя варианты осуществления, полученные посредством соответствующей комбинации технических средств, описанных в различных вариантах осуществления настоящего изобретения. Содержание всех академических литературных источников и патентных литературных источников, описанных в настоящем документе, приведено в настоящем документе в качестве ссылки.

25

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения опухоли, включающий в себя:

введение противоопухолевого комплекса платины и комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в молярном соотношении 1:0,5, в комбинации млекопитающему, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства для применения в монотерапии и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения противоопухолевого комплекса платины составляет 50-100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии, где противоопухолевый комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин и где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой злокачественную опухоль пищеварительной системы или рак легкого.

40 2. Способ лечения опухоли по п. 1, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 35-70 мг/м²/сутки.

3. Способ лечения опухоли по п. 1 или 2, где ежесуточная доза цисплатина на сутки введения цисплатина составляет 45-90 мг/м²/сутки.

45 4. Способ лечения опухоли по п. 1 или 2, где ежесуточная доза карбоплатина на сутки введения карбоплатина составляет 200-400 мг/м²/сутки.

5. Способ лечения опухоли по п. 1 или 2, где ежесуточная доза оксалиплатина на сутки введения оксалиплатина составляет $65\text{-}130 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$.

6. Способ лечения опухоли по п. 1 или 2, где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, представляет собой колоректальный рак, рак желудка или рак легкого.

7. Способ усиления противоопухолевого эффекта противоопухолевого комплекса платины, где способ включает в себя:

введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в 10 молярном соотношении 1:0,5, млекопитающему, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства для применения в монотерапии и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения 15 противоопухолевого комплекса платины составляет 50-100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии, где противоопухолевый комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин и где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, 20 представляет собой злокачественную опухоль пищеварительной системы или рак легкого.

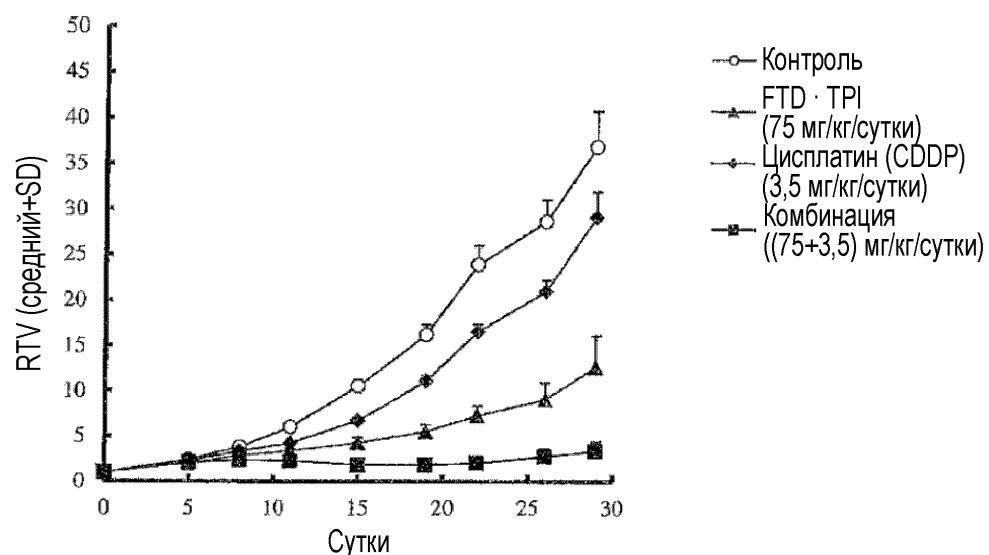
8. Способ лечения опухоли для лечения пациента со злокачественной опухолью, получающего противоопухолевый комплекс платины, где способ включает в себя:

введение противоопухолевого средства, состоящего из комбинированного лекарственного средства, содержащего трифлуридин и гидрохлорид типирацила в 25 молярном соотношении 1:0,5, пациенту со злокачественной опухолью, где ежесуточная доза комбинированного лекарственного средства на сутки введения комбинированного лекарственного средства составляет 50-100% от рекомендованной дозы комбинированного лекарственного средства для применения в монотерапии и ежесуточная доза противоопухолевого комплекса платины на сутки введения 30 противоопухолевого комплекса платины составляет 50-100% от рекомендованной дозы противоопухолевого комплекса платины для применения в монотерапии, где противоопухолевый комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин и где злокачественная опухоль, являющаяся объектом лечения, 35 представляет собой злокачественную опухоль пищеварительной системы или рак легкого.

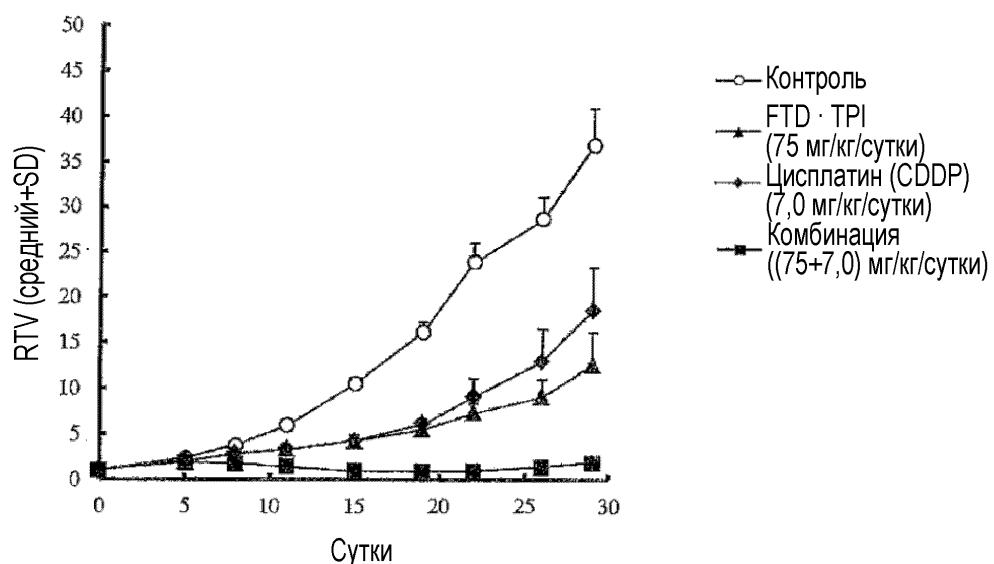
537754

1/7

ФИГ.1

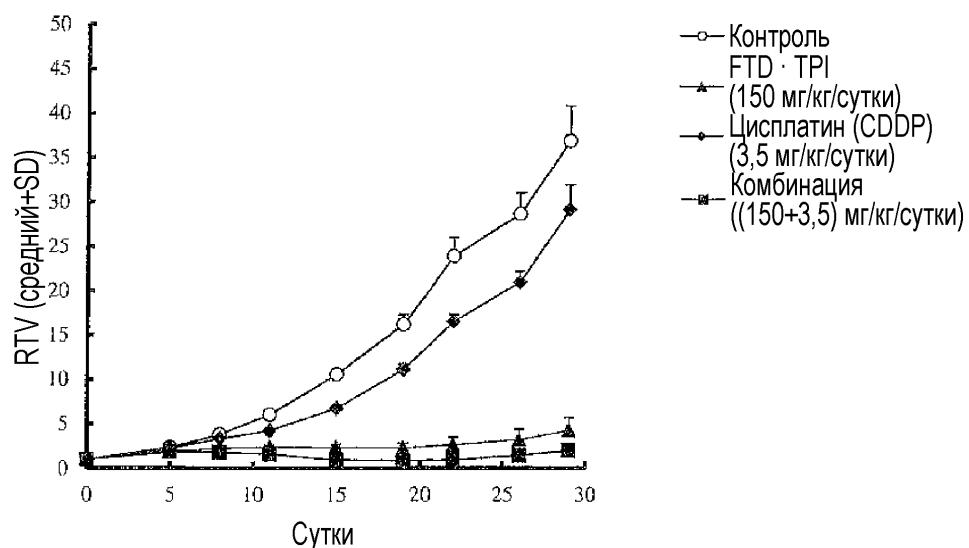


ФИГ.2

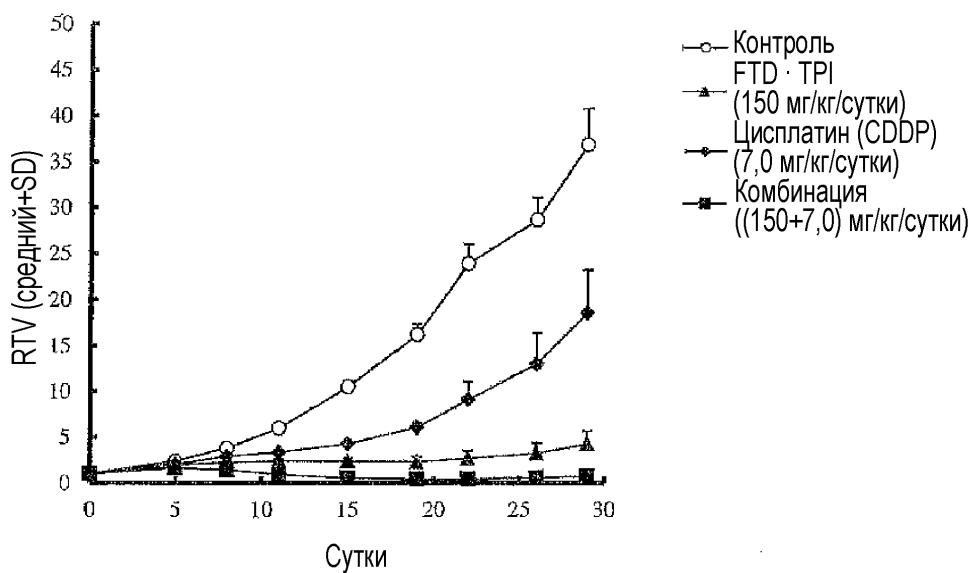


2/7

ФИГ.3

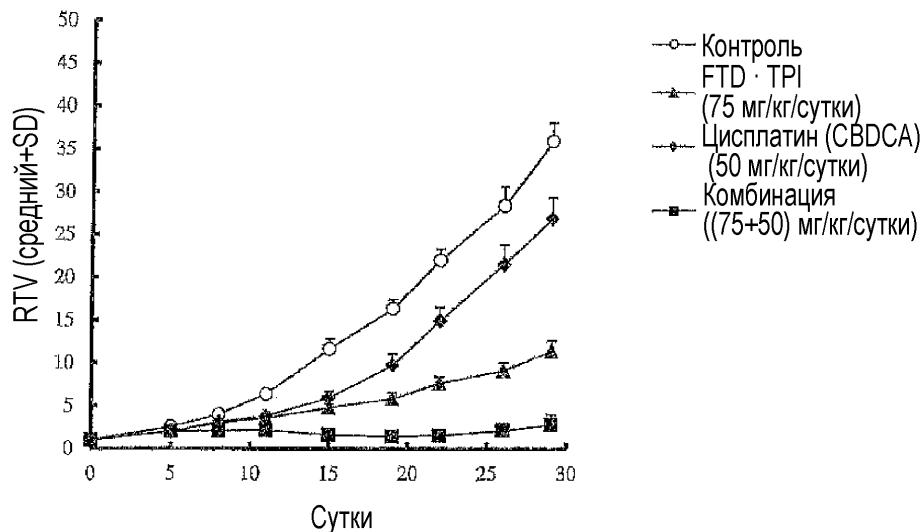


ФИГ.4

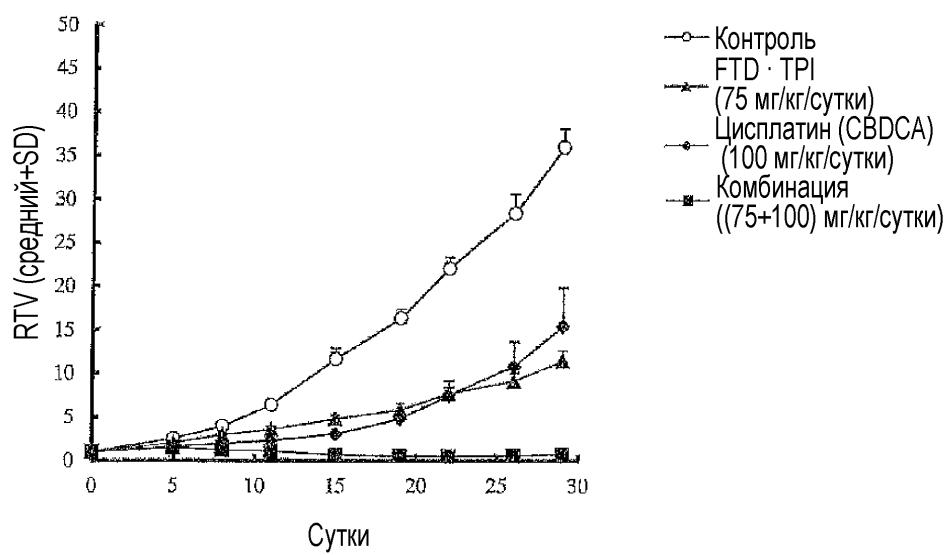


3/7

ФИГ.5

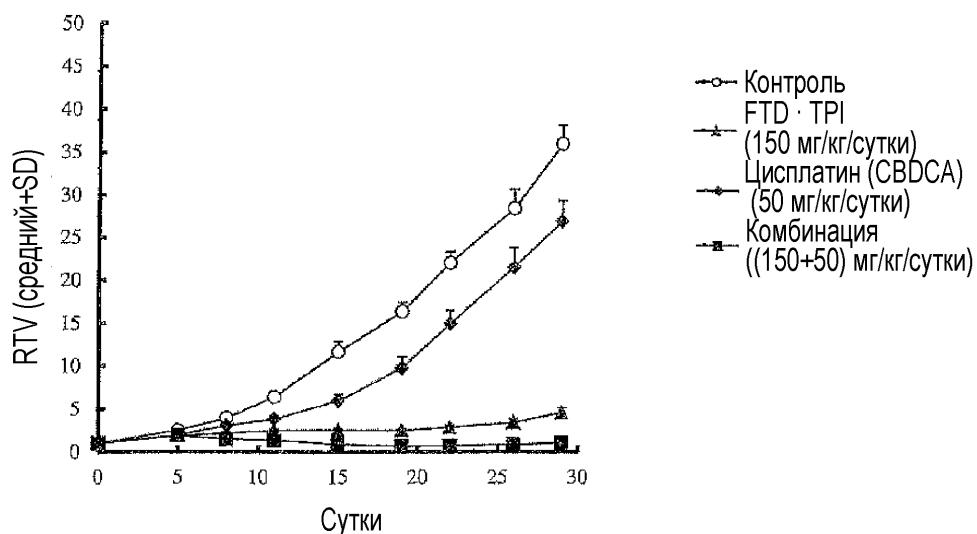


ФИГ.6

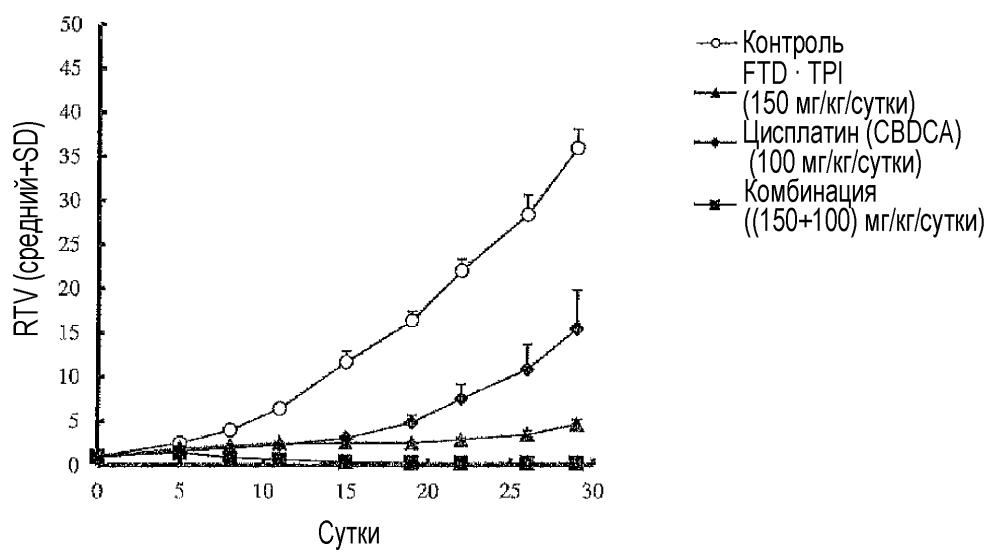


4/7

ФИГ.7

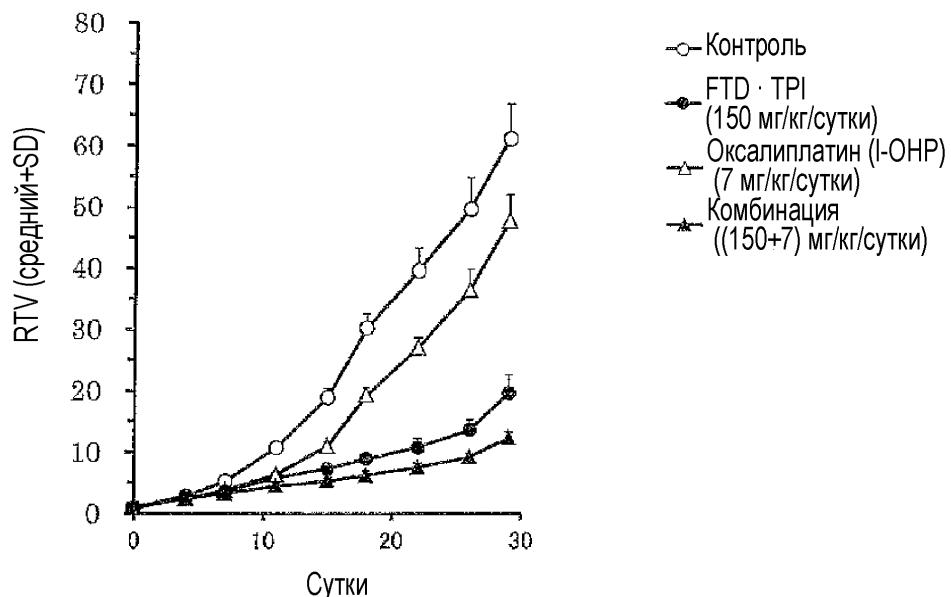


ФИГ.8

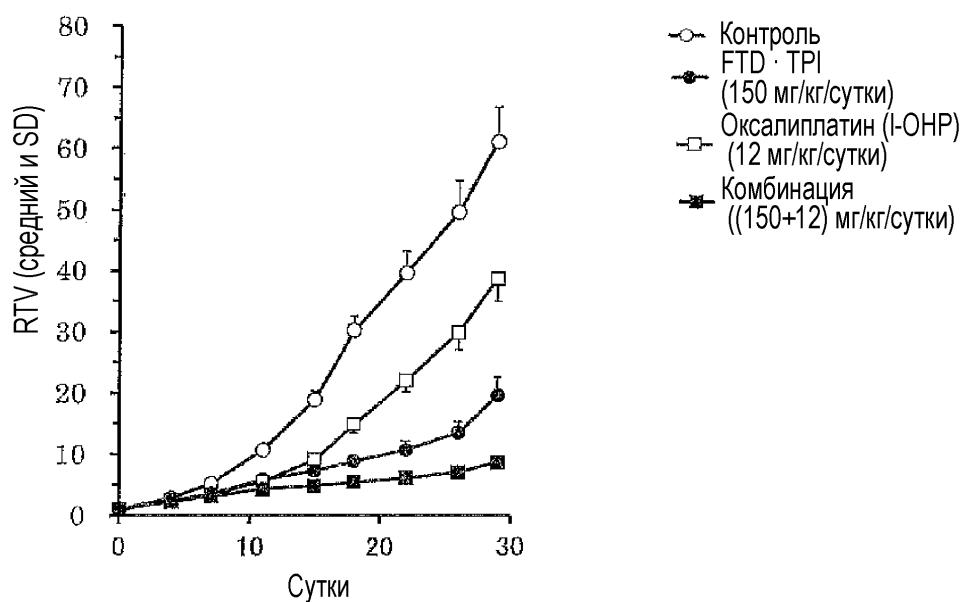


5/7

ФИГ.9

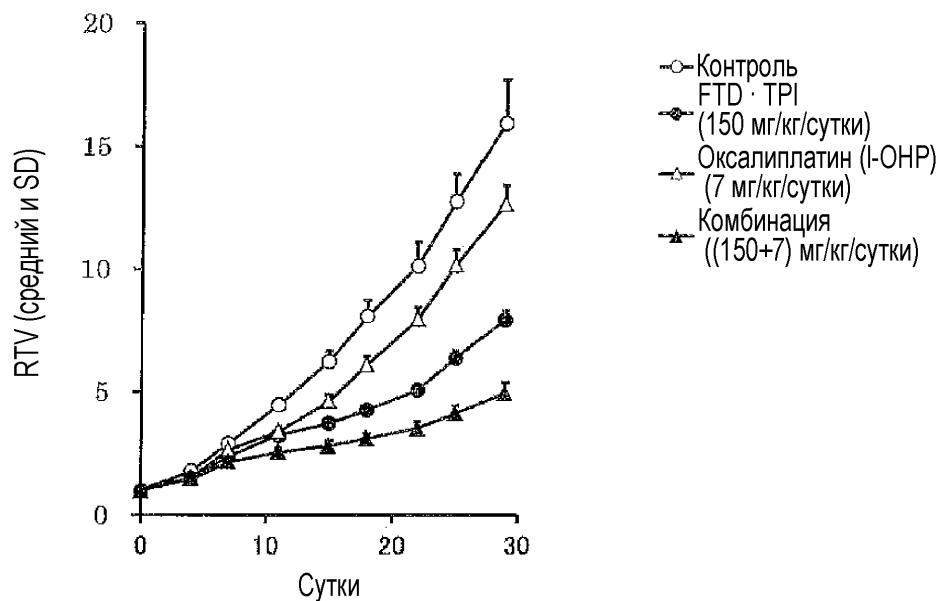


ФИГ.10

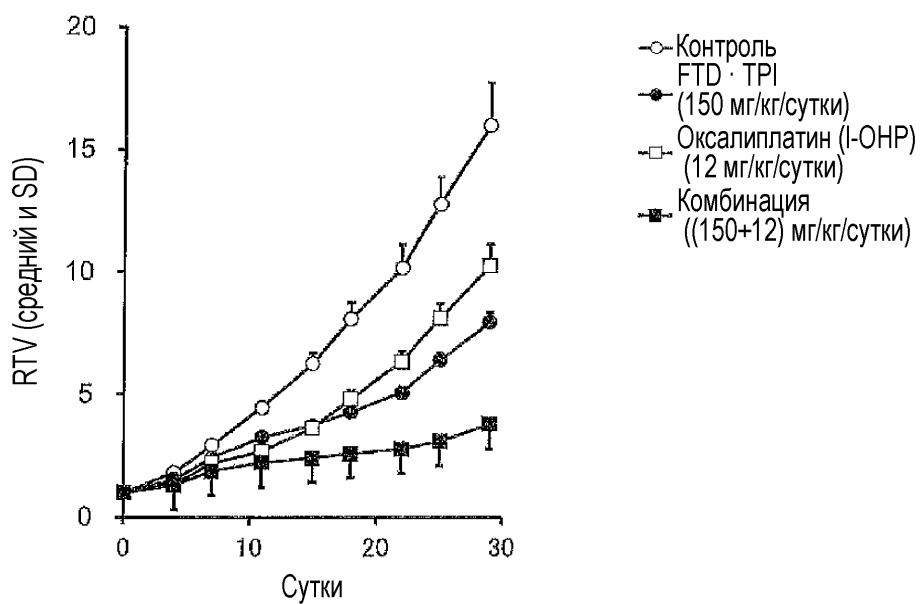


6/7

ФИГ.11

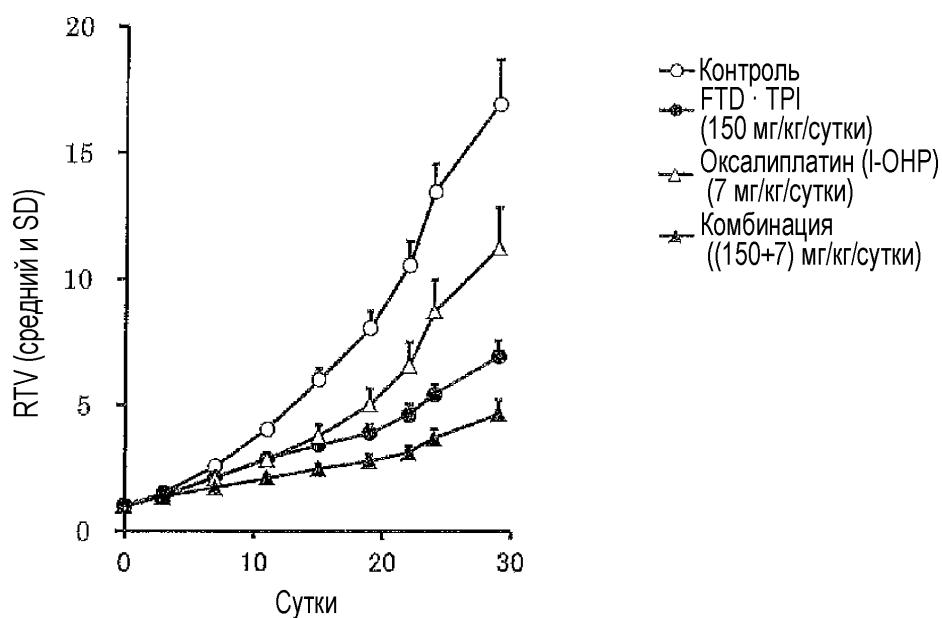


ФИГ.12



7/7

ФИГ.13



ФИГ.14

