

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992658 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.15

(51) Int. Cl. A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.07

(54) МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ (RGBM)

(31) 15/589,887

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
БУРЗИНСКИЙ СТАНИСЛАВ Р. (US)

(32) 2017.05.08

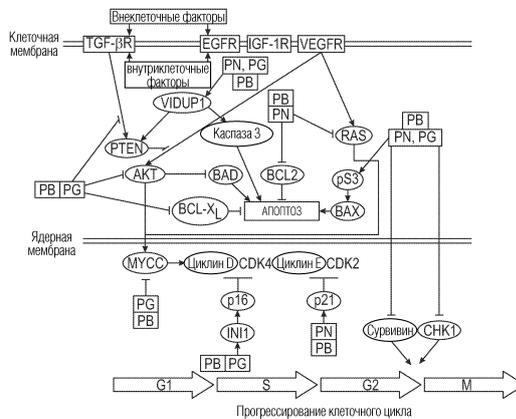
(33) US

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2018/031456

(87) WO 2018/208697 2018.11.15

(57) Предложены способы лечения рака, включая мультиформную глиобластому (GBM) и рекуррентную мультиформную глиобластому (RGBM). Способ включает введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия. Множество чужеродных антинеопластонов может включать два или более антинеопластонов, выбранных из фенилацетилглутамината натрия (PG), фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) и фенилацетата (PN). Множество средств целенаправленного воздействия может включать два или более средств, выбранных из бевацизумаба, пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса.



201992658

A1

A1

201992658

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560556EA/032

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ (RGBM)

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения глиобластомы и рекуррентной глиобластомы с использованием антинеопластонов и средств целенаправленного воздействия.

Уровень техники

Мультиформная глиобластома (GBM) представляет собой наиболее часто встречающуюся и наиболее агрессивную форму первичных злокачественных опухолей головного мозга, на долю которых приходится 54% глиомы. Субанализ в международном рандомизированном исследовании, проведенном Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), сравнил результаты только лучевой терапии (RT) с результатами сочетанного применения RT и темозоломида (TMZ) и обнаружили, что добавление TMZ к RT для вновь диагностированного GBM привело к значительному увеличению выживаемости. Значительный эффект выживания при введении TMZ был также обнаружен в анализе подгрупп 5-летних данных о выживании в исследовании EORTC/NCIC. С тех пор TMZ является химиотерапевтическим средством первой линии для GBM. Однако, несмотря на агрессивное лечение, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию (RT) и адьювантную химиотерапию на основе TMZ, прогноз у пациентов с GBM был крайне плохим, медиана выживаемости составила 14,6 месяца от постановки диагноза. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) после стандартной терапии составляет 6-9 месяцев, демонстрируя, что современные варианты лечения являются скорее паллиативными, чем лечебными.

Сеть Атласов генома рака каталогизировала рекуррентные геномные аномалии в GBM. Сеть описала молекулярную классификацию GBM, основанную на экспрессии генов, по пронеуральным, нейронным, классическим и мезенхимальным подтипам и интегрировала многомерные геномные данные, чтобы установить закономерности соматических мутаций и числа копий ДНК. Аберрации и экспрессия генов маркеров EGFR, NF1, PDGFRA/IDH1 и EGFR/нейрон были использованы для определения классического, мезенхимального, пронеурального и нейронного подтипов, соответственно. Было обнаружено, что ответ GBM на терапию отличается по подтипу.

Прогноз для рекуррентной глиобластомы (RGBM) намного хуже, чем для GBM, при этом большинство пациентов умирает в течение шести месяцев. В целом, лечение RGBM может включать повторную резекцию, фокальную RT, химиотерапию или экспериментальную терапию. Тем не менее, достигнут очень скромный прогресс в лечении RGBM, и нет стандартных рекомендаций по лечению RGBM. Ввиду неблагоприятного прогноза выживания при имеющихся в настоящее время способах

лечения желательны новые методы лечения GBM и RGBM.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Варианты осуществления настоящей заявки описаны только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых:

Фиг. 1 представляет собой иллюстрацию, на которой показан предлагаемый механизм действия терапии антинеопластом (ANP)/фенилбутиратом (PB) на RGBM, согласно примерному варианту осуществления настоящего изобретения;

Фиг. 2 представляет собой иллюстрацию, на которой показано ингибирование роста, выживания, инвазии, ангиогенеза и поддержания клеточного цикла с помощью терапии ANP/PB в комбинации со средствами целенаправленного воздействия, согласно примерному варианту осуществления настоящего изобретения; и

Фиг. 3 представляет собой иллюстрацию, на которой показано ингибирование сигнальных путей, метаболизма, лекарственной устойчивости и поддержание клеточного цикла и стимулирование апоптоза с помощью терапии ANP/PB в комбинации со средствами целенаправленного воздействия, согласно примерному варианту осуществления настоящего изобретения.

Следует понимать, что различные аспекты не ограничиваются изображениями, представленными на фигурах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Различные варианты осуществления изобретения подробно обсуждаются ниже. Хотя обсуждаются конкретные варианты осуществления, следует понимать, что это сделано только в целях иллюстрации. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что можно использовать другие способы и методики, не выходя за пределы сущности и объема настоящего раскрытия.

Прежде всего следует понимать, что хотя иллюстративные реализации одного или нескольких вариантов осуществления проиллюстрированы ниже, раскрытые способы могут быть реализованы с использованием любого количества методов. Раскрытие никоим образом не должно быть ограничено иллюстративными вариантами осуществления, чертежами и методиками, раскрытыми в настоящем документе, но может быть изменено в рамках объема прилагаемой формулы изобретения наряду с полным объемом ее эквивалентов. Кроме того, многочисленные конкретные детали изложены для обеспечения полного понимания вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Однако специалистам в данной области будет понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены на практике без этих конкретных подробностей. В других случаях способы, процедуры и методики подробно не показаны для того, чтобы не затенять описываемый соответствующий признак.

Следующие определения приведены для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники понять настоящее изобретение. Используемый в настоящем описании термин «объективный ответ» относится к ответу опухоли на терапевтическое

лечение. По меньшей мере в некоторых случаях термин «объективный ответ» относится к измеренному уменьшению размера опухоли. В других случаях термин «объективный ответ» также может обозначать остановку или подавление роста опухоли. Используемый в настоящем описании термин «одновременно», как и в случае «одновременное введения», во всех его формах и применениях относится к перекрывающемуся введению одной или нескольких терапевтических композиций или средств в один и тот же день в течение, по меньшей мере, части его схемы лечения. Поэтому, например, ежедневное внутривенное введение терапевтического средства, вводимого, по меньшей мере, в один перекрывающийся день, когда вводят перорально вторую терапевтическую композицию, будет представлять собой одновременное введение. Кроме того, терапевтическая композиция, вводимая внутривенно один раз в две недели, одновременно вводится с терапевтической композицией, которая вводится перорально ежедневно, если внутривенное введение происходит в тот же день, что и по меньшей мере один день, когда происходит пероральное введение. Используемый в настоящем описании термин "терапия антинеопластом (ANP)" относится к введению пациенту любым путем введения "терапевтической композиции ANP", содержащей терапевтически эффективное количество Atengenal (A10), Astugenal (AS2-1), или любой их комбинации.

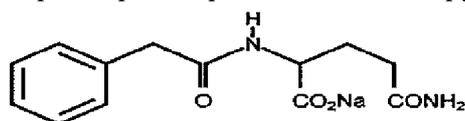
Настоящее раскрытие предоставляет способы лечения рака у пациента. Согласно, по меньшей мере, одному аспекту настоящего изобретения способ включает введение пациенту множества чужеродных антинеопластов и множества средств целенаправленного воздействия. Множество средств целенаправленного воздействия может включать пазопаниб, сорафениб, дазатиниб, эверолимус и бевацизумаб. Множество чужеродных антинеопластов может включать фенилацетат (PN), фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG) и любую их комбинацию. По меньшей мере, в некоторых случаях рак может представлять собой глиому. В других случаях рак может представлять собой мультиформную глиобластому (GBM) или рекуррентную мультиформную глиобластому (RGBM).

По меньшей мере в некоторых случаях описанные в настоящем изобретении способы могут быть использованы для лечения пациента, который не прошел лечение хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или химиотерапией до введения множества чужеродных антинеопластов и множества средств целенаправленного воздействия. Например, раскрытый в настоящем описании способ может включать лечение пациента, который ранее не достиг объективного ответа после получения химиотерапии темозоломидом (TMZ) и/или бевацизумабом (BVZ). В некоторых случаях раскрытые в настоящем описании способы могут использоваться для лечения пациента, который ранее перенес резекцию глиомы до введения множества чужеродных антинеопластов и множества средств целенаправленного воздействия. Согласно, по меньшей мере, одному аспекту настоящего изобретения способ может дополнительно включать геномное профилирование опухоли у пациента для определения генетического подтипа. По меньшей мере, в некоторых случаях способ может включать лечение GBM

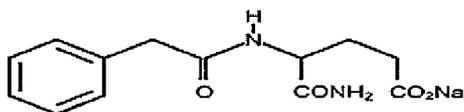
или RGBM у пациента, у которого GBM или RGBM относится к классическому или пронеуральному подтипу.

Антинеопластоны (ANP) представляют собой пептиды, производные аминокислот и карбоновые кислоты, которые первоначально были выделены из крови и мочи здоровых субъектов. Поскольку было обнаружено, что ANP является дефицитным в крови у больных раком, было предположено, что они могут обладать противораковой активностью. Противоопухолевая активность этих соединений была показана в ряде клинических и доклинических исследований. ANP можно вводить пациенту в форме терапевтической композиции ANP, которая включает Atengenal (A10), Astugenal (AS2-1) или любую их комбинацию.

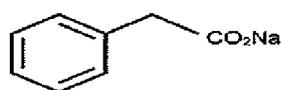
Atengenal (A10) включает соотношение 4:1 синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG). PG имеет молекулярную массу 286,26 и эмпирическую формулу $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$. PG был впервые описан Thierfelder и Sherwin и синтезирован реакцией фенилацетилхлорида с L-глутамином в водном растворе, содержащем бикарбонат натрия. PG представляет собой гигроскопичный белый порошок, имеющий температуру плавления приблизительно $102^{\circ}C$ и хорошо растворимый в воде. Структурная формула PG представляет собой:



Iso-PG имеет молекулярную массу 286,26 и эмпирическую формулу $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$. Iso-PG синтезируют путем реакции фенилацетилхлорида с L-глутамином в водном растворе, содержащем бикарбонат натрия, с получением PG, который, в свою очередь, нагревают в вакууме при $160^{\circ}C$ с получением A10C (3-фенилацетиламино-2,6-пиперидиндиона). При обработке A10C гидроксидом натрия образуется смесь PG и iso-PG в соотношении 4:1. Iso-PG представляет собой белый порошок, имеющий температуру плавления приблизительно $175-176^{\circ}C$ и растворимый в воде. Структурная формула iso-PG представляет собой:



Astugenal (AS2-1) включает фенилацетат (PN) и PG в соотношении 4:1. PN характеризуется молекулярной массой 158,63 и эмпирической формулой $C_8H_8NaO_2$. PN синтезируют путем кипячения с обратным холодильником бензилцианида с разбавленной серной кислотой или хлороводородной кислотой. В твердой форме PN имеет температуру плавления приблизительно $76,5^{\circ}C$. Структурная формула PN представляет собой:



По меньшей мере, в некоторых случаях терапевтические композиции ANP можно

вводить пациенту внутривенно, используя, например, двухканальный инфузионный насос и центральный венозный катетер. В некоторых случаях внутривенное введение терапевтических композиций ANP может происходить один раз каждые четыре часа при скорости инфузии от примерно 50 мл/час до примерно 250 мл/час в зависимости от возраста пациента и состояния/переносимости в амбулаторных условиях. AS2-1 или A10 можно вводить отдельно в комбинации со средствами целенаправленного воздействия. В таких случаях можно использовать одноканальный насос. Их также можно вводить каждые 5, 6 или 8 часов.

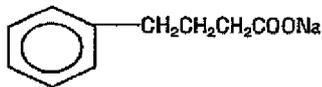
В опубликованном исследовании оценивали безопасность и эффективность терапии ANP при рецидивирующей глиоме высокой степени тяжести с особым акцентом на RGBM. Burzynski et al. (2014) A phase II study of antineoplastons A10 and AS2-1 in adult patients with recurrent glioblastoma multiforme: Final report (protocol BT-21). *J. Cancer Ther* 5:946-956. У двадцати четырех пациентов с RGBM, которые получали по меньшей мере четыре недели терапии ANP, четыре пациента (16,7%) достигли объективного ответа, в то время как общая выживаемость составила 39,3% в один год и 4,4% в два, пять и десять лет. Была выявлена группа пациентов с RGBM с необычайно долгой выживаемостью после терапии ANP. Burzynski et al. (2014) Recurrent glioblastoma multiforme - A strategy for long-term survival. *J. Cancer Ther.* 5:957-976. Опухолевую ткань от одного из этих пациентов, который был жив и свободен от заболевания через 11 лет после терапии ANP для RGBM, собирали для профилирования экспрессии генов. Burzynski et al. (2015) Comprehensive genomic profiling of recurrent classic glioblastoma in a patient surviving eleven years following antineoplon therapy. *Cancer Clin. Oncol.* 4(2):41-52. В декабре 2014 года было проведено комплексное геномное профилирование опухолевой ткани пациента Foundation Medicine, Inc. of Cambridge, MA, с использованием анализа секвенирования нового поколения (NGS) 343 раковых генов и интронов. На основе анализа NGS RGBM пациента классифицировали как классический подтип. Было обнаружено, что реакция GBM на терапию ANP различается по подтипам, при этом наибольший положительный эффект наблюдается в классических и пронеуральных подтипах, которые обычно меньше всего отвечают на стандартную терапию.

Опубликованные данные показывают, что только некоторые пациенты с GBM будут реагировать на терапию ANP при введении в одиночку. Burzynski et al. (2014) Recurrent glioblastoma multiforme - A strategy for long-term survival. *J. Cancer Ther.* 5:957-976. В то время как PG и PN влияют на более чем 100 аномальных генов в геноме GBM, их эффект, взятый отдельно, может быть недостаточным для последовательного изменения генома GBM (~650 аномальных генов) и получения объективного ответа. Следовательно, настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включая GBM и RGBM, который включает комбинацию терапевтических средств.

Пациентов с RGBM лечили комбинацией фенилбутирата натрия (PB) и дополнительных средств целенаправленного воздействия в сочетании с геномным профилированием. Burzynski et al. (2014) Preliminary findings on the Use of Targeted

Therapy with Пазопаниб and Other Agents in Combination with Sodium Phenylbutyrate in the Treatment of Glioblastoma Multiform. *J. Cancer Ther.* 5:1423-1437. На основании этого подхода к лечению объективные показатели ответа и общая выживаемость превысили ранее опубликованные результаты по RGBM. Burzynski et al. (2014) *J. Cancer Ther* 5:946-956. У одиннадцати пациентов с RGBM, получавших ПВ в сочетании с бевацизумабом, дазатинибом, пазопанибом и ингибиторами m-TOR, шесть пациентов (54,5%) достигли объективного ответа, а три пациента сохранили стабильное заболевание (27,3%), что обеспечило общий уровень контроля заболевания 81,8%. Наиболее эффективный терапевтический режим состоял из ПВ, бевацизумаба, дазатиниба, эверолимуса и пазопаниба. Все пациенты, которые соблюдали этот режим лечения, достигли объективного ответа. Burzynski et al. (2014) *J. Cancer Ther.* 5:1423-1437.

ПВ является ингибитором гистондеацетилазы, который одобрен FDA для нарушений цикла образования мочевины. ПВ также использовали для лечения глиомы и острого промиелоцитарного лейкоза. Структурная формула ПВ представляет собой:



Метаболиты ПВ включают PG и PN, активные ингредиенты в терапии ANP и терапевтическую композицию ANP. Не придерживаясь какой-либо конкретной теории относительно механизма, с помощью которого ANP и ПВ обеспечивают эффективный терапевтический метод лечения рака, предлагаемый механизм действия терапии ANP/PВ в RGBM показан на фиг. 1. Ингибирование роста, выживаемости, инвазии, ангиогенеза и поддержания клеточного цикла терапией ANP/PВ в комбинации со средствами целенаправленного воздействия показано на фиг. 2. Ингибирование сигнальных путей, метаболизма, лекарственной устойчивости и поддержание клеточного цикла и стимуляции апоптоза с помощью терапии ANP/PВ в сочетании со средствами целенаправленного воздействия показано на фиг. 3.

Хотя метаболиты ПВ включают PG и PN, введение ПВ может быть не таким эффективным, как терапия ANP, поскольку ПВ зависит от образования промежуточных соединений и продуктов метаболизма, не содержит и не продуцирует iso-PG, и поскольку ПВ вводят перорально, а не внутривенно.

Настоящее раскрытие предоставляет комбинированные терапевтические способы для лечения рака у пациента. Способ включает введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия. По меньшей мере в некоторых случаях множество антинеопластонов и множество средств целенаправленного воздействия вводят пациенту одновременно. Было обнаружено, что одновременное введение множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия согласно раскрытым в настоящем описании способам является терапевтически эффективным при лечении рака, в частности, при лечении глиом, включая GMB и RGBM. Кроме того, было обнаружено, что введение множества

чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия в соответствии с раскрытыми в настоящем описании диапазонами доз и схемами является терапевтически эффективным при лечении GMB и RGMB.

Множество средств целенаправленного воздействия может включать два или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса. Пазопаниб и/или сорафениб можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 1 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день. В других случаях пазопаниб и/или сорафениб можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 6 мг/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза пазопаниба и/или сорафениба может составлять 3 мг/кг/день.

Дазатиниб можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 0,3 мг/кг/день до примерно 2,0 мг/кг/день. В других случаях, дазатиниб можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 0,7 мг/кг/день до примерно 1,4 мг/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза дазатиниба может составлять 0,7 мг/кг/день.

Эверолимус можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,15 мг/кг/день. В других случаях, эверолимус можно вводить пациенту перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,10 мг/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза эверолимуса может составлять 0,07 мг/кг/день.

Бевацизумаб можно вводить пациенту внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 15 мг/кг/день. В других случаях, бевацизумаб можно вводить пациенту внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 5 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях бевацизумаб оптимально вводят внутривенно пациенту каждые 2 недели и с оптимальной дозой 10 мг/кг/день.

Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно. В некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов может включать фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG). Например, множество чужеродных антинеопластонов может представлять собой Atengenal (A10) композицию, описанную выше. В таких случаях множество чужеродных антинеопластонов может включать примерно 4:1 соотношение PG и iso-PG. По меньшей мере, в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,5 г/кг/день до примерно 25 г/кг/день. В других случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 2 г/кг/день до примерно 8 г/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, может составлять примерно 4 г/кг/день.

Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 20 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG) и от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 5 г/кг/день фенилацетилизоглутамината

натрия (iso-PG). В других случаях, множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 1,6 г/кг/день до примерно 6,4 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG) и от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 1,6 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG). По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза фенилацетилглутамината натрия (PG) может составлять 3,2 г/кг/день и оптимальная доза фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) может составлять 0,8 г/кг/день.

В некоторых случаях, множество чужеродных антинеопластонов может включать фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG). Например, множество чужеродных антинеопластонов может представлять собой Astugenal (AS2-1) композицию, описанную выше. В таких случаях множество чужеродных антинеопластонов может включать соотношение PN и PG примерно 4:1. По меньшей мере, в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,04 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день. В других случаях, множество чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,2 г/кг/день до примерно 0,4 г/кг/день. По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, может составлять примерно 0,4 г/кг/день.

Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,064 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN) и от примерно 0,016 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутаминат натрия (PG). В других случаях, множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно в дозе от примерно 0,16 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN) и от примерно 0,04 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутаминат натрия (PG). По меньшей мере, в некоторых случаях оптимальная доза фенилацетата (PN) может составлять 0,32 г/кг/день и оптимальная доза фенилацетилглутамината натрия (PG) может составлять 0,08 г/кг/день.

По меньшей мере, в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов может включать фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), фенилацетат (PN), и любую их комбинацию.

Множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус можно вводить ежедневно в течение одного-семи дней. В некоторых случаях, множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус можно вводить ежедневно в течение по меньшей мере 8 недель, и бевацизумаб можно вводить внутривенно каждые 1-3 недели в течение по меньшей мере 8 недель.

По меньшей мере, в некоторых случаях одновременное введение множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия может начинаться в разные дни в начале схемы лечения для того, чтобы лучше контролировать возникновение нежелательных явлений. Например, терапия ANP может

начинаться в первый день и продолжаться ежедневно в течение всего курса лечения. На 2-й день можно вводить перорально одно из множества средств целенаправленного воздействия и продолжать введение ежедневно в течение всего курса лечения. На 3-й день можно вводить перорально второе из множества средств целенаправленного воздействия и продолжать введение ежедневно в течение всего курса лечения. Третий и четвертый средства целенаправленного воздействия можно вводить перорально на 3 и 4 день, соответственно, и продолжать введение ежедневно в течение всего курса лечения. Внутривенное введение бевацизумаба можно начинать на 5-й день курса лечения и затем повторять каждые 1-3 недели в течение всего периода, пока продолжается курс лечения. Ни для одной из вводимых терапевтических композиций период “отдыха” не требуется. Курс лечения может продолжаться, например, в течение 8 недель. Затем для определения наличия объективного ответа можно использовать МРТ сканирование. Затем схема лечения может быть повторена по мере необходимости, с постепенным началом одновременного введения или без него.

В других случаях, терапия ANP может начинаться в день 1 с увеличивающимися дозами, вводимыми в дни 2-4. Затем терапия ANP может продолжаться ежедневно в течение всего курса лечения. Внутривенное введение бевацизумаба может начинаться на день 8 курса лечения и после этого повторяться каждые 1-3 недели в течение всего периода, пока продолжается курс лечения. Дазатиниб может быть введен на день 12 и введение продолжено ежедневно в течение всего курса лечения. Эверолимус может быть введен на день 16 и введение продолжено ежедневно в течение всего курса лечения. Пазопаниб может быть введен на день 20 и введение продолжено ежедневно в течение всего курса лечения. Курс лечения может продолжаться, например, в течение 8 недель. Затем можно использовать МРТ-сканирование для определения наличия объективного ответа. Курс лечения может затем повторяться по мере необходимости, с или без ступенчатого начала одновременного введения.

Согласно, по меньшей мере, одному аспекту настоящего изобретения терапия антинеопластом (ANP) может назначаться пациенту в сочетании с фенилбутиратом натрия (PB). В некоторых случаях, терапию ANP и/или внутривенное введение множества антинеопластов можно заменить введением PB.

Примеры

Пример 1: 47-летний мужчина из Австралии перенес субтотальную резекцию правой теменно-затылочной GBM с последующим лечением темозоломидом (TMZ) и сопутствующей лучевой терапией. МРТ после лечения показала RGBM. Пациент начал терапию ANP в сочетании с множеством средств целенаправленного воздействия. Пациенту внутривенно вводили терапевтическую композицию ANP, содержащую 6,3 г/кг/день A10 и 0,2 г/кг/день AS2-1 в течение приблизительно 8 месяцев. Одновременно пациенту перорально вводили дасатиниб (0,5 мг/кг/день), эверолимус (0,1 мг/кг/день) и пазопаниб (2,1 мг/кг/день) в дозах, представляющих уменьшение дозы на 50-80% по сравнению со стандартной дозой. Пациенту одновременно вводили внутривенно

бевацизумаб (7,5 мг/кг) каждые две недели. После примерно 26 дней лечения при МРТ не выявили никакого измеряемого накапливающего контраст поражения. Последующая МРТ после 54 дней лечения показала исчезновение всего усиливающегося заболевания. Примерно через 84 дня лечения при ПЭТ/КТ сканировании не выявили метаболически активного заболевания. Пациент вернулся в Австралию через 55 дней. Текущее состояние пациента неизвестно.

Пример 2: Пациенту мужского пола из Австралии была выполнена резекция GBM, которая включала его правую височную, теменную и затылочную доли и мозолистое тело с последующим лечением темозоломидом (TMZ) и сопутствующей лучевой терапией. Через две недели после завершения этой терапии пациенту была сделана вторая хирургическая резекция по поводу RGBM. Впоследствии, при МРТ выявили опухоль 5,2 см x 4,3 см. При помощи молекулярного профилирования пациенту вводили РВ, бевацизумаб, эрлотиниб, рапамицин и TMZ. После шести недель лечения при повторной МРТ не было никаких признаков опухоли. Пациент оставался без болезни более трех лет, когда на МРТ выявили RGBM. Пациенту была сделана резекция RGBM, однако примерно через месяц на МРТ объемное образование повышенной плотности в правой височной доли 4,8 см².

В возрасте 57 лет пациент начал терапию ANP в сочетании с множеством средств целенаправленного воздействия. Пациенту внутривенно вводили терапевтическую композицию ANP, включающую 6,6 г/кг/день A10 и 0,2 г/кг/день AS2-1 в течение 67 дней. Одновременно пациенту перорально вводили дасатиниб (0,5 мг/кг/день), эверолимус (0,05 мг/кг/день) и пазопаниб (2,2 мг/кг/день) в дозах, представляющих уменьшение дозы на 50-80% по сравнению со стандартной дозой. Пациенту одновременно вводили внутривенно бевацизумаб (10 мг/кг) каждые две недели. После приблизительно 74 дней лечения, при МРТ, проведенной у пациента, не выявили никакого измеряемого накапливающего контраст поражения. Последующее ПЭТ/КТ сканирование через 105 дней от начала лечения не выявило метаболически активного заболевания. Пациент вернулся в Австралию, где онколог прекратил лечение. Он умер примерно через год от начала лечения.

Пример 3: У 23-летней пациентки была диагностирована фибриллярная астроцитомы, II степень, IDH1(-). Пациентка перенесла резекцию опухоли, но рецидив опухоли развился примерно в течение одного года, как показала МРТ. Дальнейшее прогрессирование показала МРТ, выполненная примерно через месяц. Пациентка перенесла вторую резекцию опухоли примерно через два месяца, и патология показала глиобластому, неметилированную MGMT, дикий тип IDH1 и BRAF мутацию. Пациентка получала адъювантную лучевую терапию в течение приблизительно 42 дней. Через четырнадцать дней пациентка получала пероральное введение РВ (0,2 г/кг/день), сорафениба (3,6 мг/кг/день), эверолимуса (0,09 мг/кг/день), дасатиниба (0,9 мг/кг/день), одновременно с внутривенным введением бевацизумаба (10 мг/кг) каждые две недели. МРТ до лечения выявила накапливающий контраст поражение размером 2,5 см x 2,0 см.

Повторная МРТ приблизительно через 3 месяца после начала лечения показала отсутствие рецидива опухоли, а последующая МРТ приблизительно через 46 дней подтвердила полный ответ. Два дня спустя к лечению пациента помимо этого добавили терапию ANP, включающую внутривенное введение AS2-1 через переносной инфузионный насос. Дозу AS2-1 ANP терапии постепенно увеличивали до 40 мл (80 мг/мл) шесть раз в день по 250 мл/час (0,34 г/кг/день). Последующая МРТ примерно через 3 месяца показала устойчивость полного ответа. Пациентка продолжала лечение в течение 8 месяцев. В настоящее время она не лечится 5 месяцев и по-прежнему не имеет опухоли.

Пример 4: У 71-летней пациентки с гипотиреозом и диабетом в анамнезе было нормальное состояние здоровья, пока у нее не начались нарушения зрения. При МРТ выявили большую опухоль головного мозга размером 6 см x 3 см в левой затылочной области. Пациент перенесла резекцию, и патология соответствовала глиобластому. Из-за плохого прогноза пациентка отказалась от лучевой терапии или цитотоксической химиотерапии. Пациентка начала терапию ANP в комбинации с множеством средств целенаправленного воздействия. ANP-терапия включала внутривенное введение AS2-1 через катетер в подключичную вену и переносной инфузионный насос. Дозу AS2-1 ANP терапии постепенно увеличивали до 40 мл (80 мг/мл) шесть раз в день по 250 мл/час (0,34 г/кг/день). Одновременно пациентка получала ежедневно перорально дазатиниб (0,7 мг/кг/день), эверолимус (0,07 мг/кг/день) и пазопаниб (3,2 мг/кг/день). Пациентка также одновременно получала внутривенное введение бевацизумаба (10 мг/кг) каждые две недели. При исходной МРТ до начала терапии ANP выявили контрастирующий узелок на краю послеоперационной полости размером 1,0 см x 0,6 см. Повторная МРТ примерно через 40 дней лечения показала исчезновение узла. Последующая МРТ после приблизительно 75 дней лечения подтвердила полный ответ и показала уменьшение послеоперационной полости с 3,6 см x 3,1 см до 2,0 см x 2,8 см. У пациентки были многочисленные прерывания в лечении из-за боли в ротовой полости. В результате опухоль рецидивировала через 103 дня, и пациентка умерла через четыре месяца.

Пункты изобретения включают:

Пункт 1: Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту: (а) множества чужеродных антинеопластонов; и (б) множества средств целенаправленного воздействия, где множество средств целенаправленного воздействия включает два или более средств, выбранных из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса.

Пункт 2: Способ в соответствии с пунктом 1, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG).

Пункт 3: Способ в соответствии с пунктом 1 или пунктом 2, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1 синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 4: Способ в соответствии с пунктом 2 или пунктом 3, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,5 г/кг/день до примерно 20 г/кг/день.

Пункт 5: Способ в соответствии с пунктом 2 или пунктом 3, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 2 г/кг/день до примерно 8 г/кг/день.

Пункт 6: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-3, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 7: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-3, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 1,6 г/кг/день до примерно 6,4 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 1,6 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 8: Способ в соответствии с пунктом 1, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG).

Пункт 9: Способ в соответствии с пунктом 1 или пунктом 8, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1 фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG).

Пункт 10: Способ в соответствии с пунктом 8 или пунктом 9, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,08 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день.

Пункт 11: Способ в соответствии с пунктом 8 или пунктом 9, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,2 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день.

Пункт 12: Способ в соответствии с пунктом 8 или пунктом 9, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,064 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от примерно 0,016 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

Пункт 13: Способ в соответствии с пунктом 8 или пунктом 9, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,16 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от примерно 0,04 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

Пункт 14: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-13, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), и фенилацетат (PN).

Пункт 15: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-14, где множество чужеродных антинеопластонов вводят внутривенно.

Пункт 16: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-15, где введение множества средств целенаправленного воздействия включает пероральное введение двух или более из пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса и внутривенное введение бевацизумаба.

Пункт 17: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-16, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками: пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 1 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день; дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,3 мг/кг/день до примерно 2,0 мг/кг/день; эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,15 мг/кг/день; и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 15 мг/кг/день.

Пункт 18: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-16, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками: пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 6 мг/кг/день; дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,7 мг/кг/день до примерно 1,4 мг/кг/день; эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,10 мг/кг/день; и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 5 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день.

Пункт 19: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-18, где множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус вводят ежедневно в течение одного-семи дней.

Пункт 20: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-18, где множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус вводят ежедневно в течение по меньшей мере 8 недель и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в течение по меньшей мере 8 недель.

Пункт 21: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-20, рак представляет собой глиому.

Пункт 22: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-21, где рак представляет собой мультиформную глиобластому (GBM) или рекуррентную мультиформную глиобластому (RGBM).

Пункт 23: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-22, дополнительно включающий геномное профилирование опухоли у пациента для определения генетического подтипа.

Пункт 24: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-23, где GBM или RGBM относится к классическому подтипу или пронеуральному подтипу.

Пункт 25: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-24, где пациент не смог достичь объективного ответа в результате лучевой терапии и/или химиотерапии до введения множества чужеродных антинеопластонов и множества

средств целенаправленного воздействия.

Пункт 26: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-25, где пациент не смог достичь объективного ответа в результате химиотерапевтического лечения, включающего темозоломид (TMZ) и/или бевацизумаб (BVZ), до введения множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия.

Пункт 27: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-26, где пациент перенес резекцию глиомы до введения множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия.

Пункт 28: Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий одновременное введение пациенту: (а) множества чужеродных антинеопластонов; (б) множества средств целенаправленного воздействия, причем множество средств целенаправленного воздействия включает два или более средств, выбранных из группы, состоящей из пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса; и (с) бевацизумаба.

Пункт 29: Способ в соответствии с пунктом 28, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками: пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 1 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день; дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,3 мг/кг/день до примерно 2,0 мг/кг/день; эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,15 мг/кг/день; и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 15 мг/кг/день.

Пункт 30: Способ в соответствии с пунктом 28, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками: пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 6 мг/кг/день; дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,7 мг/кг/день до примерно 1,4 мг/кг/день; эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,10 мг/кг/день; и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 5 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день.

Пункт 31: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-30, где множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус вводят ежедневно в течение одного-семи дней.

Пункт 32: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-30, где множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус вводят ежедневно в течение по меньшей мере 8 недель и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в течение по меньшей мере 8 недель.

Пункт 33: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-32, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG).

Пункт 34: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-33, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1

синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 35: Способ в соответствии с пунктом 33 или пунктом 34, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,5 г/кг/день до примерно 20 г/кг/день.

Пункт 36: Способ в соответствии с пунктом 33 или пунктом 34, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 2 г/кг/день до примерно 8 г/кг/день.

Пункт 37: Способ в соответствии с пунктом 33 или пунктом 34, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 38: Способ в соответствии с пунктом 33 или пунктом 34, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 1,6 г/кг/день до примерно 6,4 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 1,6 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

Пункт 39: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-32, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG).

Пункт 40: Способ в соответствии с пунктом 39, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1 фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG).

Пункт 41: Способ в соответствии с пунктом 39 или пунктом 40, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,08 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день.

Пункт 42: Способ в соответствии с пунктом 39 или пунктом 40, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,2 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день.

Пункт 43: Способ в соответствии с пунктом 39 или пунктом 40, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,064 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от примерно 0,016 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

Пункт 44: Способ в соответствии с пунктом 39 или пунктом 40, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от примерно 0,16 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от примерно 0,04 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

Пункт 45: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 28-32, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), и фенилацетат (PN).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту:

(а) множества чужеродных антинеопластонов; и

(б) множества средств целенаправленного воздействия,

где множество средств целенаправленного воздействия включает два или более средств, выбранных из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниб, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса.

2. Способ по п.1, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1 синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

3. Способ по п.2, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,5 г/кг/день до примерно 20 г/кг/день.

4. Способ по п.1, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), причем способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и

от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

5. Способ по п.1, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение примерно 4:1 фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG).

6. Способ по п.5, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту в дозе от примерно 0,08 г/кг/день до примерно 0,6 г/кг/день.

7. Способ по п.1, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG), включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

от примерно 0,064 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и

от примерно 0,016 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

8. Способ по п.1, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), и фенилацетат (PN).

9. Способ по п.1, где введение множества средств целенаправленного воздействия включает пероральное введение двух или более из пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса и внутривенное введение бевацизумаба.

10. Способ по п.1, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками:

пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 1 мг/кг/день до

примерно 12 мг/кг/день;

дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,3 мг/кг/день до примерно 2,0 мг/кг/день;

эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,15 мг/кг/день; и

бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 15 мг/кг/день.

11. Способ по п.10, где множество чужеродных антинеопластонов и пазопаниб, сорафениб, дазатиниб и эверолимус вводят ежедневно в течение по меньшей мере 8 недель и бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в течение по меньшей мере 8 недель.

12. Способ по п.1, где рак представляет собой мультиформную глиобластому (GBM) или рекуррентную мультиформную глиобластому (RGBM).

13. Способ по п.1, дополнительно включающий геномное профилирование опухоли у пациента для определения генетического подтипа.

14. Способ по п.13, где GBM или RGBM относится к классическому подтипу или пронеуральному подтипу.

15. Способ по п.1, где пациент не смог достичь объективного ответа в результате по меньшей мере одной лучевой терапии и/или по меньшей мере химиотерапии, включающей темозоломид (TMZ) и/или бевацизумаб (BVZ), до введения множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия.

16. Способ по п.1, где пациент перенес резекцию глиомы до введения множества чужеродных антинеопластонов и множества средств целенаправленного воздействия.

17. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий одновременное введение пациенту:

(а) множества чужеродных антинеопластонов;

(б) множества средств целенаправленного воздействия, причем множество средств целенаправленного воздействия включает два или более средств, выбранных из группы, состоящей из пазопаниба, сорафениба, дазатиниба и эверолимуса; и

(с) бевацизумаба.

18. Способ по п.17, где множество средств целенаправленного воздействия вводят в соответствии со следующими дозировками:

пазопаниб и сорафениб вводят перорально в дозе от примерно 1 мг/кг/день до примерно 12 мг/кг/день;

дазатиниб вводят перорально в дозе от примерно 0,3 мг/кг/день до примерно 2,0 мг/кг/день;

эверолимус вводят перорально в дозе от примерно 0,03 мг/кг/день до примерно 0,15 мг/кг/день; и

бевацизумаб вводят внутривенно каждые 1-3 недели в дозе от примерно 2 мг/кг/день до примерно 15 мг/кг/день.

19. Способ по п.18, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), причем способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

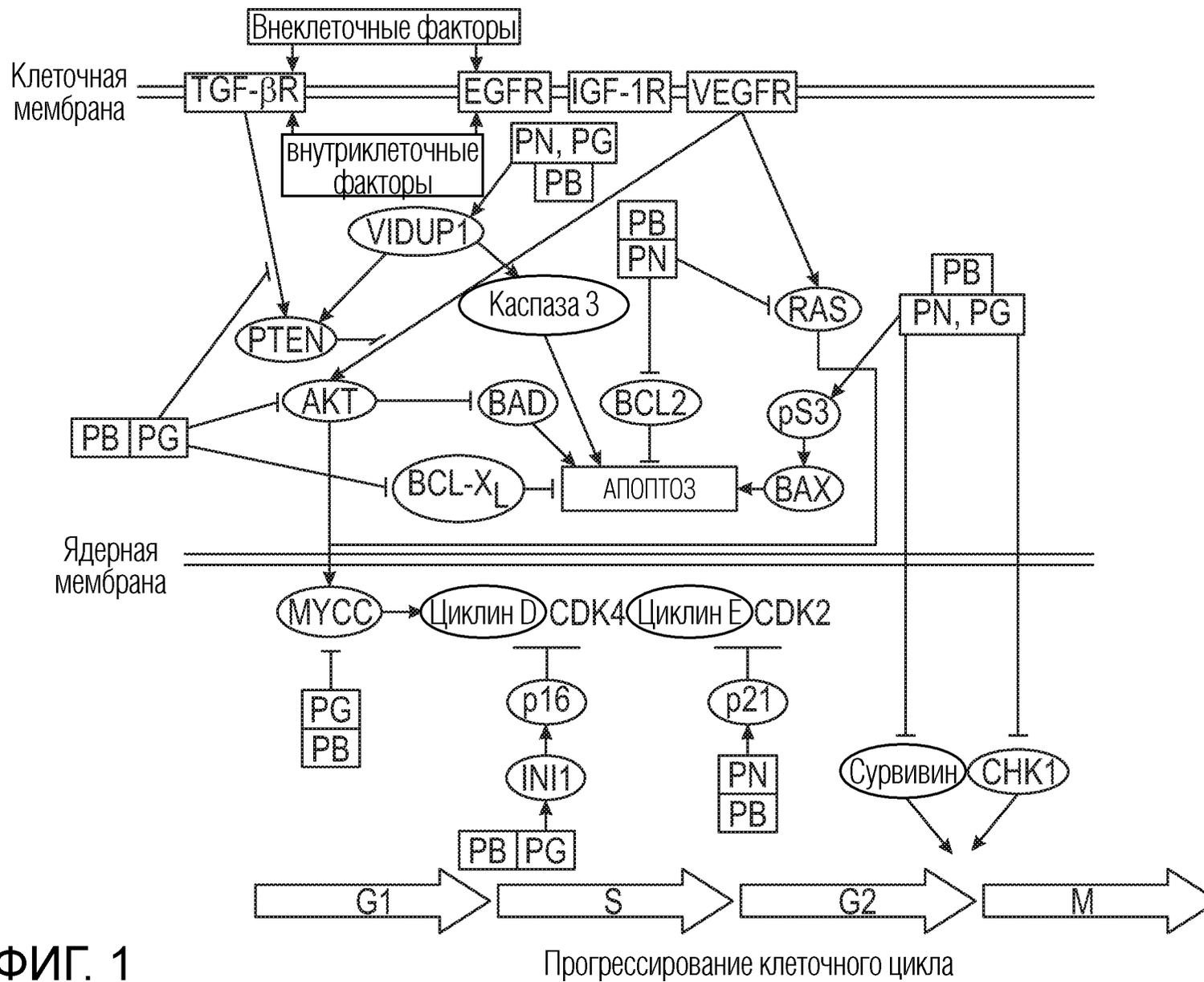
от примерно 0,4 г/кг/день до примерно 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и

от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

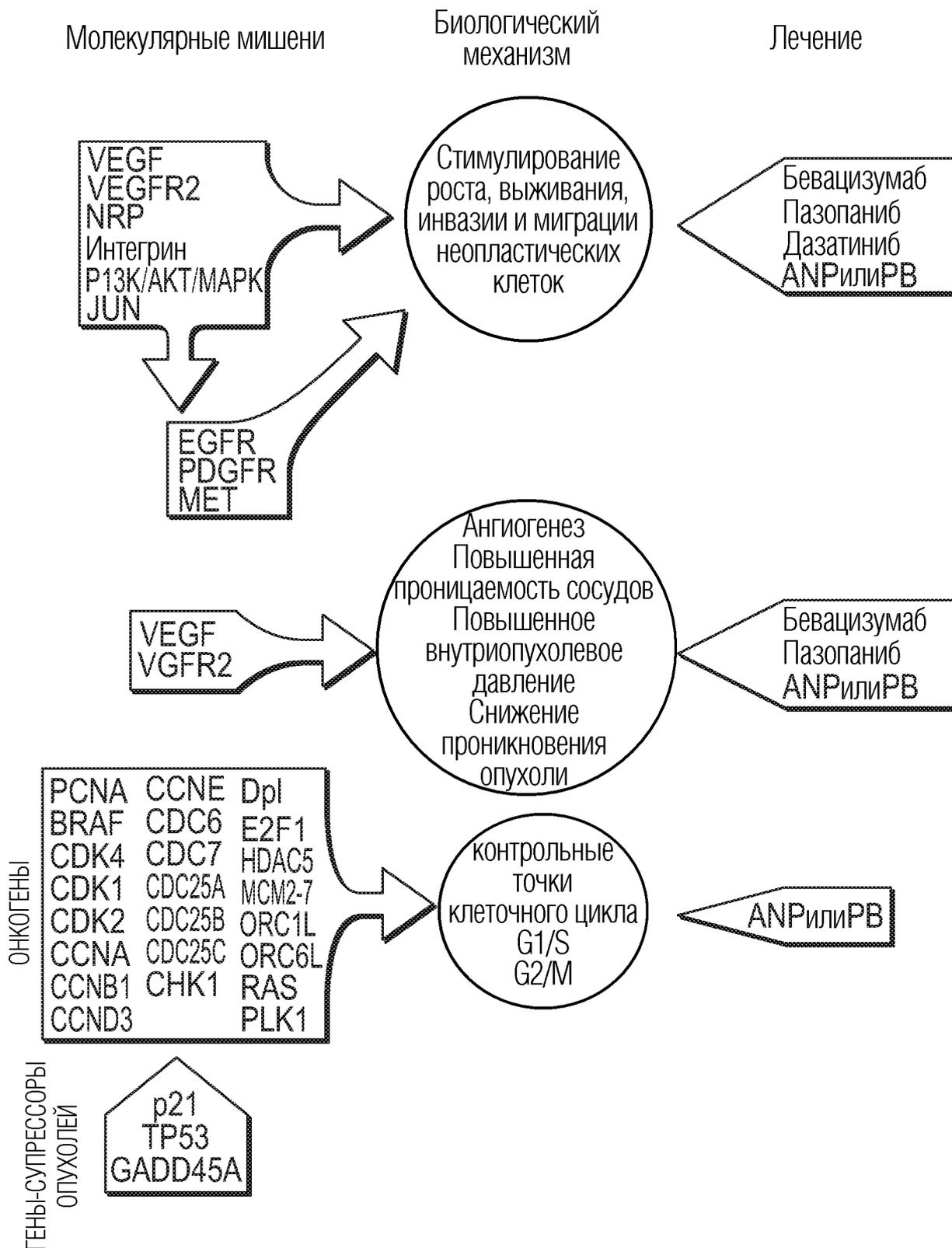
20. Способ по п.18, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG), причем способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

от примерно 0,064 г/кг/день до примерно 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и

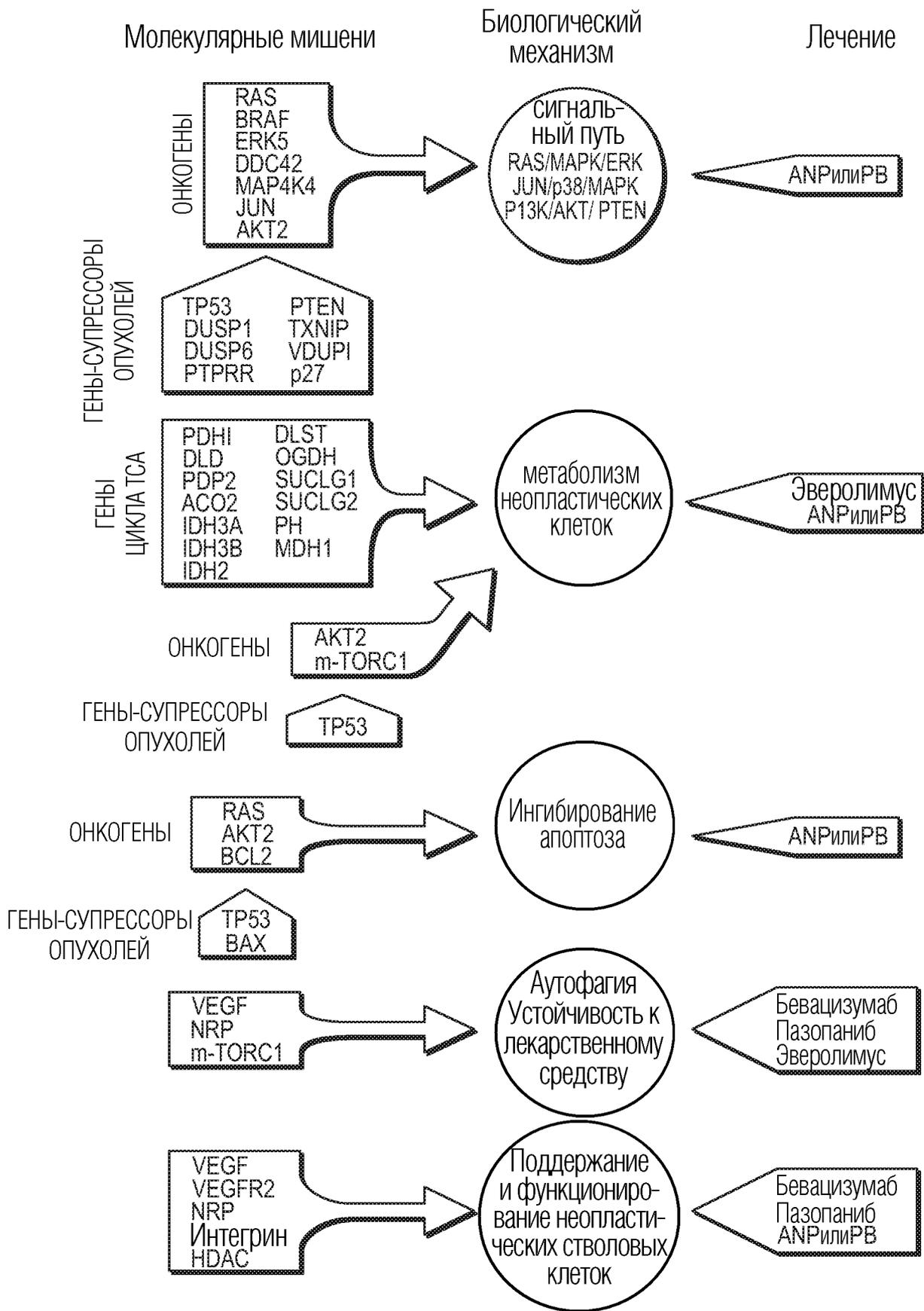
от примерно 0,016 г/кг/день до примерно 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3