

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090024** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.10

(51) Int. Cl. *A61K 47/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.11

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/518,500

(32) 2017.06.12

(33) US

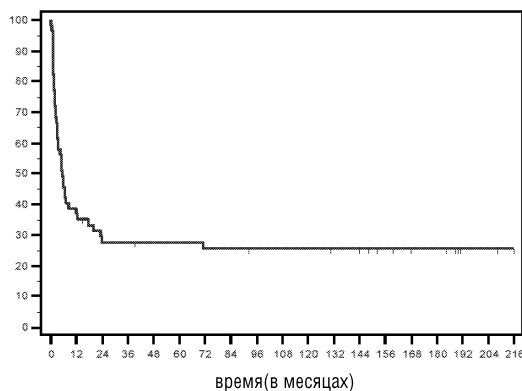
(86) PCT/US2018/036972

(87) WO 2018/231733 2018.12.20

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

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

(57) Способы лечения лептоменингеального заболевания у педиатрического пациента. Лептоменингеальное заболевание может представлять собой лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM) и может быть связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС или одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG). Способ включает введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов.



202090024

A1

A1

202090024

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560626EA/032

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение направлено на способы лечения лептоменингеального заболевания и рака. Более конкретно, настоящее изобретение направлено на способы лечения лептоменингеального, диссеминированного и/или мультицентрического заболевания (LDM) и первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей или подростков.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Лептоменингеальное заболевание возникает, когда клетки опухоли головного мозга распространяются на мембраны (мозговые оболочки), покрывающие головной и спинной мозг, что приводит к лептоменингеальным метастазам (LM). Лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM) ассоциируется с плохим прогнозом при опухолях головного мозга у детей по сравнению с одиночными поражениями. Диссеминация относится к широкому охвату заболеванием головного и спинного мозга. “Мультифокальные” “мультицентрические” глиомы, хотя их трудно дифференцировать, можно, по меньшей мере в некоторых случаях, разграничить на основании того, что мультифокальными глиомами могут считаться такие, которые распространяются по установленным путям ЦНС, в то время как мультицентрические глиомы могут быть значительно отдаленными друг от друга по местоположению и/или времени. Согласно этому определению, мультифокальная глиома может состоять из опухолей, разделенных участками белого вещества в одном и том же полушарии, тогда как мультицентрическая глиома может состоять из широко распространенных опухолей, например возникающих в противоположных полушариях или разделенных наметом мозжечка. Были некоторые предположения, что интерстициальная жидкость вдоль участков белого вещества может быть потенциально важным механизмом для распространения клеток глиомы, и было принято как постулат, что клетки глиомы по своей природе способны к миграции вдоль участков белого вещества в отдаленные области мозга. Мультицентрическое заболевание и лептоменингеальные метастазы (LM) также могут развиваться из-за уникального свойства клеток глиомы проникать в нормальные ткани головного мозга (или спинного мозга) и мигрировать на большие расстояния.

[0003] Глиомы низких степеней (LGG) являются редкими новообразованиями ЦНС у детей. Детские LGG представляют собой гетерогенный набор опухолей, охватывающий астроцитарную, олигодендроглиальную и смешанную глиально-нейрональную гистологию. Хотя их клиническое поведение может варьироваться, большинство LGG медленно развиваются и не подвергаются злокачественной трансформации. Были даже сообщения о случаях спонтанной регрессии некоторых опухолей в отличие от LGG у взрослых, которые имеют более агрессивный фенотип. Одной из причин различий между

двумя популяциями может быть разная частота гистологических подтипов. Пилоцитарные астроцитомы нечасто встречаются у взрослых, но являются лидирующей гистологией у детей. И наоборот, диффузные гемистоцитарные астроцитомы, связанные с повышенной тенденцией к злокачественному прогрессированию, редко обнаруживаются у детей. По оценкам, LGG составляют от 30% до 50% опухолей ЦНС у детей.

[0004] Двумя наиболее распространенными гистологиями LGG у детей являются пилоцитарная (степень 1) и диффузная фибриллярная астроцитома (степень 2). Первая встречается в основном у детей в возрасте от 5 до 19 лет с пиком заболеваемости в возрасте от 5 до 9 лет (Central Brain Tumor Registry of the United States (2015) CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*, 17, iv1-iv62, Supplement 4, 2015). Диффузные фибриллярные астроцитомы встречаются у более взрослого населения, и только 10% встречаются в возрасте до 20 лет (CBTRUS, Supplement 4, 2015). Пилоцитарные астроцитомы могут возникать где угодно в центральной нервной системе; однако они преимущественно возникают в мозжечке, зрительном пути и дорсально экзопитном стволе головного мозга. Наоборот, диффузные фибриллярные астроцитомы чаще встречаются в супратенториальной области, глубоких срединных структурах и цервикомедуллярной области. Другие, менее распространенные, гистологии LGG у детей включают пиломиксоидную астроцитому, плеоморфную ксантоастроцитому, ганглиоглиому, субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому и олигодендроглиому.

[0005] Лептоменингеальные метастазы (LM) были зарегистрированы примерно у 5% пациентов с LGG, у которых наблюдалась лептоменингеальная диссеминация во время постановки диагноза, и у 7% - 10%, у которых с проявлялись LM во время прогрессирования заболевания (Perilongo, G., Garrè, M. L., & Giangaspero, F. (2003) Low grade glioma and leptomeningeal dissemination: a poorly understood phenomenon. *Child's Nervous System*, 19, 197-203.). Критерии ответа при LM различаются в различных клинических исследованиях и основаны на комбинации рентгенологических (MPT), цитологических и клинических данных.

[0006] Согласно оценкам, до 30% пациентов с первичными опухолями ЦНС имеют лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM). Эти пациенты плохо отвечают на традиционную терапию. Общая выживаемость у пациентов с атипичной тератоидной рабдоидной опухолью (AT/RT) центральной нервной системы (ЦНС) низкая, с медианной выживаемостью около 17 месяцев. Не существует стандартного лечения этой редкой опухоли, но терапия AR/AT ЦНС обычно включает комбинацию хирургической операции, лучевой терапии и химиотерапии. Пациентов, включая детей, имеющих лептоменингеальное заболевание, характеризующееся лептоменингеальными метастазами (LM), и/или лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM), обычно лечат при помощи темозоломида, карбоплатина, иринотекана и таргетной терапии бевацизумабом и типифарнибом. Однако ввиду неблагоприятного прогноза у детей, страдающих лептоменингеальным

заболеванием, характеризующимся лептоменингеальными метастазами (LM), и/или лептоменингеальным, диссеминированным и/или мультицентрическим заболеванием (LDM), при лечении с использованием доступных в настоящее время терапевтических методов желательны новые методы лечения LM и LDM, а также первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС).

Краткое описание чертежей

[0007] Примеры в настоящей заявке описаны со ссылкой на прилагаемые чертежи, где:

[0008] Фиг. 1 иллюстрирует кривую выживаемости Каплана-Мейера для 57 детей с опухолями ЦНС и диссеминированным, лептоменингеальным и/или мультицентрическим заболеванием при лечении в соответствии с примером настоящего изобретения;

[0009] Фиг. 2А иллюстрирует исходные данные МРТ, показывающие мультицентрическую астроцитому степени 2 у 10-летней пациентки женского пола, в соответствии с примером настоящего изобретения;

[0010] Фиг. 2В иллюстрирует данные первой контрольной МРТ, полученные после 4 месяцев ANP терапии и показывающие частичный ответ, в соответствии с примером настоящего изобретения;

[0011] Фиг. 2С иллюстрирует данные третьей контрольной МРТ, полученные после 33 месяцев ANP терапии, показывающие устойчивость частичного ответа, в соответствии с примером настоящего изобретения; и

[0012] Фиг. 3А иллюстрирует исходные данные МРТ, показывающие мультицентрическую пилоцитарную астроцитому у 7-летней пациентки женского пола, в соответствии с примером настоящего изобретения;

[0013] Фиг. 3В иллюстрирует данные второй контрольной МРТ, полученные после 43 месяцев ANP терапии и показывающие полный ответ, в соответствии с примером настоящего изобретения; и

[0014] Фиг. 3С иллюстрирует данные третьей контрольной МРТ после 106 месяцев ANP терапии, показывающие устойчивость полного ответа, в соответствии с примером настоящего изобретения.

[0015] Должно быть понятно, что различные аспекты не ограничиваются иллюстрациями, представленными на чертежах.

Подробное описание изобретения

[0016] Различные примеры настоящего изобретения обсуждаются подробно ниже. Хотя обсуждаются конкретные осуществления, должно быть понятно, что это сделано только в целях иллюстрации. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что можно использовать другие процедуры и методы без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

[0017] С самого начала следует понимать, что, хотя ниже проиллюстрированы иллюстративные осуществления одного или нескольких примеров, раскрытые способы можно осуществить с использованием любого количества вариантов осуществления.

Настоящее изобретение никоим образом не должно ограничиваться иллюстративными осуществлениями, чертежами и процедурами, раскрытыми в настоящей заявке, но может быть модифицировано в пределах объема прилагаемой формулы изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов. Кроме того, многочисленные конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание описанных в настоящей заявке примеров. Однако специалистам в данной области техники будет понятно, что примеры, описанные в настоящей заявке, могут быть осуществлены на практике без этих конкретных подробностей. В других случаях способы, процедуры и методики не были описаны подробно, чтобы не затруднять понимание соответствующего описываемого признака изобретения.

[0018] Следующие определения представлены для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники понять настоящее раскрытие. В контексте настоящей заявки 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. Термин “объективный ответ” может включать “полный ответ (CR)” или “частичный ответ (PR)”, как определено в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки термин “диссеминированный” относится к диссеминации спинномозговой жидкости (CSF), что может приводить к мультицентрическому заболеванию и/или лептоменингеальным метастазам (LM). В контексте настоящей заявки термин “антинеопластоновая терапия (ANP)” относится к введению пациенту, любым способом введения, “терапевтической композиции ANP”, включающей терапевтически эффективное количество Atengenal (A10), Astugenal (AS2-1) или любой их комбинации.

[0019] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения лептоменингеального заболевания у педиатрического пациента. По меньшей мере в некоторых случаях лептоменингеальное заболевание может быть лептоменингеальным, диссеминированным и/или мультицентрическим заболеванием (LDM). В некоторых случаях лептоменингеальное заболевание может быть связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС. В других случаях лептоменингеальное заболевание может быть связано с одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG). Способ включает введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов. Множество чужеродных антинеопластонов может включать фенилацетат (PN), фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (изо-PG) и любую их комбинацию.

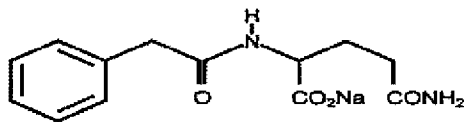
[0020] В некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) около 4:1. В таких случаях введение может включать внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 20 г/кг/день. В соответствии с по меньшей мере одним аспектом настоящего изобретения, множество чужеродных антинеопластонов могут включать фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-

PG), и способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,4 г/кг/день до около 16 г/кг/день фенилацетилглютамината натрия (PG); и от около 0,1 г/кг/день до около 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

[0021] В других случаях множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение фенилацетата (PN) и фенилацетилглютамината (PG) около 4:1. В таких случаях введение может включать внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,08 г/кг/день до около 0,6 г/кг/день. В соответствии с по меньшей мере одним аспектом настоящего изобретения, множество чужеродных антинеопластонов могут включать фенилацетат (PN) и фенилацетилглютаминат (PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,064 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от около 0,016 г/кг/день до около 0,12 г/кг/день фенилацетилглютамината натрия (PG).

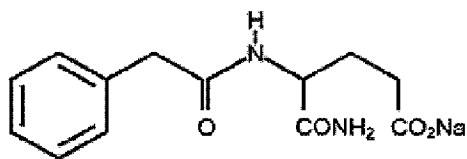
[0022] Антинеопластоны (ANP) представляют собой пептиды, аминокислотные производные и карбоновые кислоты, которые первоначально были выделены из крови и мочи здоровых субъектов. Поскольку был обнаружен дефицит ANP в крови больных раком, было сделано предположение, что они могут обладать противораковой 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.

[0023] Atengenal (A10) включает 4:1 соотношение синтетического фенилацетилглютамината 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 его синтезируют путем взаимодействия фенилацетилхлорида с L-глутамином в водном растворе, содержащем бикарбонат натрия. PG представляет собой гигроскопичный белый порошок, имеющий температуру плавления приблизительно 102°C и хорошую растворимость в воде. Структурная формула PG следующая:

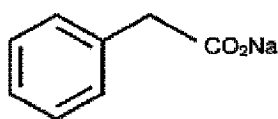


[0024] Iso-PG имеет молекулярную массу 286,26 и эмпирическую формулу $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$. Iso-PG синтезируют путем взаимодействия фенилацетилхлорида с L-глутамином в водном растворе, содержащем бикарбонат натрия, с получением PG, который в свою очередь нагревают в вакууме при 160°C с получением A10C (3-фенилацетиламино-2,6-пиперидиндион). Когда A10C обрабатывают гидроксидом натрия, это дает смесь PG и iso-PG в соотношении 4:1. Iso-PG представляет собой белый порошок,

имеющий температуру плавления приблизительно 175-176°C, который растворим в воде. Структурная формула iso-PG следующая:



[0025] 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 хлористоводородной кислотой. В твердой форме PN имеет температуру плавления приблизительно 76,5°C. Структурная формула PN следующая:



[0026] По меньшей мере в некоторых случаях терапевтические композиции ANP можно вводить пациенту внутривенно с использованием, например, двухканального инфузионного насоса и центрального венозного катетера. В некоторых случаях внутривенное введение терапевтических композиций ANP можно осуществлять раз в четыре часа при скорости инфузии от около 50 мл/час до около 250 мл/час в зависимости от возраста пациента и его состояния/переносимости им препарата, в амбулаторных условиях. AS2-1 или A10 можно вводить отдельно или в комбинации.

[0027] Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно. В некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов могут включать фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG). Например, множество чужеродных антинеопластонов могут представлять собой композицию Atengenal (A10), описанную выше. В таких случаях множество чужеродных антинеопластонов могут включать соотношение PG и iso-PG около 4:1. По меньшей мере в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 25 г/кг/день. В других случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 2 г/кг/день до около 8 г/кг/день. По меньшей мере в некоторых случаях оптимальная доза чужеродных антинеопластонов, включающих PG и iso-PG, может быть около 4 г/кг/день.

[0028] Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,4 г/кг/день до около 20 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG) и от около 0,1 г/кг/день до около 5 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG). В других случаях множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 1,6 г/кг/день

до около 6,4 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG) и от около 0,4 г/кг/день до около 1,6 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG). По меньшей мере в некоторых случаях оптимальная доза фенилацетилглутамината натрия (PG) может быть 3,2 г/кг/день, а оптимальная доза фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) может быть 0,8 г/кг/день.

[0029] В некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов могут включать фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG). Например, множество чужеродных антинеопластонов могут представлять собой композицию Astugenal (AS2-1), описанную выше. В таких случаях множество чужеродных антинеопластонов могут включать соотношение PN и PG около 4:1. По меньшей мере в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,04 г/кг/день до около 0,6 г/кг/день. В других случаях множество чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,2 г/кг/день до около 0,4 г/кг/день. По меньшей мере в некоторых случаях оптимальная доза чужеродных антинеопластонов, включающих PN и PG, может быть около 0,4 г/кг/день.

[0030] Множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,064 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN) и от около 0,016 г/кг/день до около 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG). В других случаях множество чужеродных антинеопластонов можно вводить пациенту внутривенно при дозе от около 0,16 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN) и от около 0,04 г/кг/день до около 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG). По меньшей мере в некоторых случаях оптимальная доза фенилацетата (PN) может быть 0,32 г/кг/день, а оптимальная доза фенилацетилглутамината натрия (PG) может быть 0,08 г/кг/день.

[0031] По меньшей мере в некоторых случаях множество чужеродных антинеопластонов могут включать фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), фенилацетат (PN) и любую их комбинацию.

[0032] По меньшей мере в некоторых случаях ANP терапия может начинаться в день 1, с увеличивающимися дозами, вводимыми в дни 2-4. Затем ANP терапия может продолжаться ежедневно в течение всего курса лечения. Схема лечения может иметь продолжительность, например, 8 недель. Затем можно использовать МРТ сканирование для определения присутствия объективного ответа. Схему лечения затем можно повторить, при необходимости, с или без ступенчатого начала одновременного введения.

[0033] Пятьдесят семь педиатрических пациентов (возраст <18 лет) с первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) и LDM получали ANP терапию в фазе II исследований в клинике Burzynski (BC) в Хьюстоне. Средний возраст составлял 7,1 года. Эти исследования фазы II были разработаны в Burzynski Research Institute, Inc. (BRI), рассмотрены FDA и одобрены экспертным советом института (BRI-IRB). Из 57 детей, получавших лечение по этой программе, 34 из этих детей (60%) получили разрешение

FDA на лечение в качестве пациентов с исключительными обстоятельствами (CE), поскольку они не соответствовали всем установленным критериям включения/исключения. Пациенты с CE получали такое же лечение, что и пациенты, зачисленные в исследование.

[0034] Были исключены все пациенты с первичной мультиформной глиобластомой (GBM). Средний индекс общего состояния по шкале Карнофски или Лански на исходном уровне составляла 60 (диапазон 20-100). Перед зачислением в исследование получали письменное информированное согласие от законных опекунов детей. Распределение первичных ЦНС опухолей на основании гистологии и локализации представлено в Таблице 1. Этот отчет представляет данные исследований объективного ответа (OR) и общей выживаемости (OS) и переносимости лечения в этой группе детей и представляет два иллюстративных клинических случая мультицентрической глиомы.

Таблица 1

Гистология и локализация	Количество пациентов
Диффузная глиома ствола головного мозга (DIPG)	5
Глиома ствола головного мозга (BSG)	5
Анапластическая астроцитома (AA)	3
Анапластическая эпендимома	4
Астроцитома, пилоцитарная-спинного мозга	1
Астроцитома/пилоцитарная астроцитома	6
Астроцитома-головного мозга-спинного мозга-диссеминированная	1
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль (AT/RT)	3
Карцинома хориоидного сплетения	2
Эпендимома	2
Ганглиоглиома	1
Менингиома	1
Олигодендроглиома-спинного мозга	1
Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET)	18
Глиома зрительного пути	4

[0035] 57 детей, включенных в исследование, участвовали в проспективных несравнительных двухэтапных интервенционных исследованиях II фазы ANP терапии. Размер выборки для каждого клинического испытания рассчитывался на основе метода Чанга с соавторами (Chang, S., Kuhn, J. G., Robins, H. I., Schold, S. C., Spence, A. M., ... Prados, M.D., (1999) Phase II study of phenylacetate in patients with recurrent malignant

glioma: A North American Brain Tumor Consortium report. *Journal of Clinical Oncology* 17, 984-990.). Первичной конечной точкой каждого клинического испытания была оценка объективного ответа (OR). У каждого ребенка была магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и/или спинного мозга с усилением гадолинием в течение двух недель после начала ANP терапии и каждые восемь недель после этого. Для всех измеримых (≥ 5 мм) контрастных поражений на базовых T1-взвешенных МРТ-изображениях рассчитывали произведение наибольших перпендикулярных диаметров и определяли сумму этих произведений. Для определения объективного ответа (OR) на ANP терапию эту базовую сумму сравнивали с суммой этих произведений, определенных по T1-взвешенным изображениям или последующим МРТ.

[0036] Ни одно из исследований или СЕ детей, которые участвовали в исследованиях фазы II в ВС, не были исключены из первоначального анализа, и все дети, которые соответствовали критериям LDM, были включены в исследование. Критерии включения и исключения были уникальными для каждого исследования фазы II и включали пациентов с впервые диагностированным и персистирующим/рецидивирующим заболеванием. Пациенты с персистирующим/рецидивирующим заболеванием перенесли операцию, лучевую терапию и/или химиотерапию. Пациенты возраста ≥ 18 лет или с GBM были исключены. Высокая распространенность мультицентрического заболевания при GBM требует отдельного анализа.

[0037] Доставку ANP терапии осуществляли с использованием двухкамерного инфузионного насоса и подключичного венозного катетера, который доставлял ANP композицию, содержащую A10 и AS2-1. Насос был запрограммирован на инфузию доз A10 и AS2-1, вводимых каждые четыре часа (например, шесть раз в день). Средние дозы ANP терапии составляли 8,77 г/кг/день для A10 и 0,35 г/кг/день для AS2-1. Никакое другое противораковое лечение не разрешалось. Ответ на ANP терапию отслеживали при помощи МРТ каждые 8 недель. Каждого ребенка лечили в течение трех или более недель, и инструкции по поддержанию ANP терапии предоставляли ребенку (насколько это возможно) и законному опекуну. По усмотрению лечащего врача и после завершения обучения по введению ANP терапии на дому каждого ребенка отправляли домой под наблюдением местного соисследователя. Причины для прекращения ANP терапии включали прекращение по просьбе пациента (или законного опекуна), ухудшение клинического состояния ребенка, невыносимое нежелательное явление (AE) и прогрессирующее заболевание (PD).

[0038] Медицинские препараты, которые считались необходимыми для здоровья ребенка и которые не влияли на оценку ответа опухоли на ANP терапию, давали по усмотрению лечащих врачей ребенка. Дозы кортикостероидов рассчитывали на основании симптомов и признаков повышенного внутричерепного давления и при необходимости корректировали для поддержания неврологической стабильности.

[0039] Объективные ответы на ANP терапию включали полный ответ (CR) и частичный ответ (PR). Термин “полный ответ (CR)”, как он используется в настоящей

заявке, относится к исчезновению всех очагов накопления контраста на T1-взвешенных МРТ изображениях, что поддерживалось в течение по меньшей мере четырех недель. Пациент не принимал кортикостероиды в течение этого четырехнедельного периода или принимал физиологическую замещающую дозу для поддержания неврологической стабильности. Термин “частичный ответ (PR)”, как он используется в настоящей заявке, относится к $\geq 50\%$ уменьшению суммы произведений наибольших перпендикулярных диаметров всех измеримых накапливающих контраст поражений на T1-взвешенных МРТ изображениях по сравнению с исходным уровнем, что поддерживалось в течение как минимум четырех недель, и пациент принимал стабильные или уменьшающиеся дозы кортикостероидов. Анализ спинномозговой жидкости (CSF) осуществляли в течение этого четырехнедельного периода, когда это было возможно, но не использовали в качестве первостепенного критерия при оценке объективного ответа (OR).

[0040] Общую выживаемость (OC) определяли с первого дня получения любой ANP терапии до смерти от какой-либо причины. Выживших детей цензурировали на дату их последующего наблюдения и дистрибуции выживаемости оценивали при помощи анализа Каплана-Мейера с использованием программы MedCalc Statistical Software, версия 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

[0041] Все пациенты, включенные в этот обзор, получали аналогичное лечение. Поэтому эффективность и токсичность представлены в обобщенном виде. За исключением пациентов с диагнозом GBM, 673 пациента прошли лечение в II фазе исследований ANP терапии. Из них 312 (46,4%) были детьми (< 18 лет). У этих детей было выявлено 57 случаев (18,3%) диссеминированного, лептоменингеального и/или мультицентрического заболевания. Пациенты, оцениваемые на эффективность (N=40), получали ANP в течение 12 или более недель, или у них развивалось прогрессирующее заболевание (PD) до 12 недель. Десять из этих 57 детей достигли объективного ответа (OR) (17,5%), 4 достигли полного ответа (CR) (7%) и 6 достигли частичного ответа (PR) (10,5%). В таблице 2 представлены сводные данные по этим десяти случаям, включая лучший ответ у десяти детей с опухолями ЦНС и диссеминированным, лептоменингеальным и/или мультицентрическим заболеванием (LDM), которые участвовали в клинических испытаниях II фазы ANP терапии и достигли объективного ответа.

Таблица 2

Случай	Возраст (сколько лет)	Пациент, тип	Диагноз	Заболевание, тип	Лучший ответ
1	<1	S	Астроцитома зрительного пути (пилоцитарная астроцитома)	M	PR
2	4	CE	Атипичная	L, M	CR

			тератоидная/рабдоидная опухоль		
3	4	S	Астроцитома зрительного пути, низкой степени	M	PR
4	6	S	Астроцитома зрительного пути (пилоцитарная астроцитома зрительного перекреста, зрительного пути и гипоталамуса)	M	CR
5	8	S	Ганглиоглиома	M	PR
6	8	CE	Олигодендроглиома спинного мозга	D, M	PR
7	9	S	Астроцитома таламуса и ствола головного мозга, 2 степени	M	PR
8	9	S	Пилоцитарная астроцитома, 1 степени	L, D, M	PR
9	15	S	Астроцитома низкой степени	M	CR
10	16	CE	Пилоцитарная астроцитома пинеальной области и спинного мозга	L, D, M	CR

[0042] Примечание: CE=пациент по исключительным обстоятельствам; CR=полный ответ; D=диссеминированное заболевание; L=лептоменингеальное заболевание; M=мультицентрическое заболевание; PR=частичный ответ; S=пациент, участвующий в исследовании.

[0043] Стабильное заболевание (SD) поддерживалось у 7 пациентов (12,3%), а прогрессирующее заболевание (PD) развилось у 23 пациентов (40,4%). Общую выживаемость (OS) определяли для группы из 57 детей на основании 15 выживших детей (26,3%), цензурированных на дату их последнего наблюдения. Данные общей выживаемости проиллюстрированы на Фиг. 1, которая представляет кривую выживаемости Каплана-Мейера. Общая выживаемость в течение двух и пяти лет в обоих случаях составила 28%, тогда как общая выживаемость в течение 10 и 15 лет в обоих случаях составила 26%. У большинства из отвечающих на лечение детей были диагностированы глиомы низкой степени (LGGs).

[0044] Таблица 3 описывает количество смертей и количество детей,

цензурированных на дату их последнего наблюдения, соответствующую дате анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера. На основании этих результатов, неожиданно было обнаружено, что ANP терапия особенно эффективна при лечении лептоменингеального заболевания, включая лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM). Десять из 57 детей (17,5%) показали объективный ответ на ANP терапию. Четверо детей из 21 с лептоменингеальным заболеванием достигли OR (19%), при этом двое детей (9,5%) достигли частичного ответа (PR) и двое детей (9,5%) достигли полного ответа (CR). Хотя дифференциация мультицентрического и мультифокального заболевания является проблематичной и ожидает дальнейшего определения, лептоменингеальное заболевание четко определено.

Таблица 3

Количество умерших (%)	Количество цензурированных на дату последнего наблюдения (%)	Общее количество детей (%)
42 (73,7%)	15 (26,3%)	15 (26,3%)

[0045] Все неблагоприятные события (AEs) классифицировали и распределяли по степени интенсивности в соответствии с СТСАЕv.3.0. 3 и 4 Степени токсичности включали гипокалиемию (14,0%); слабость, анемию, гипернатриемию и лейкопению (3,5% каждая); диарею, гипертензию, боль в суставах, тромбоцитопению и сонливость (1,8% каждая).

ПРИМЕРЫ

[0046] Пример 1: У здоровой 10-летней белой девочки появился тремор правой руки и ноги. МРТ анализ в университетской клинике подтвердил присутствие опухоли, находящейся на левой стороне таламуса и доходящей до верхней части ствола головного мозга. Ребенку была сделана краниотомия с субтотальной резекцией опухоли через несколько месяцев после установления диагноза. Гистологическое исследование образца удаленной опухоли показало астроцитому 2 степени. Пациентка не принимала адъювантную лучевую терапию или химиотерапию. Исходные данные МРТ головного мозга приблизительно через две недели после резекции показали прогрессирование заболевания, как показано на Фиг. 2А.

[0047] Пациентку обследовали в клинике Буржинского, и она была зачислена в фазу II исследования ANP терапии у детей с астроцитомой низкой степени (протокол ВТ-13). Пациентке внутривенно вводили терапевтическую композицию ANP, включающую A10 и AS2-1, шесть раз в день. В ходе лечения дозу A10 постепенно увеличивали до 7 г/кг/день. По прошествии 250 дней при этой дозе дозу A10 постепенно увеличивали до 12,6 г/кг/день и поддерживали в течение 40 дней и затем уменьшали до 7,5 г/кг/день. В течение всего курса ANP терапии средняя доза A10 составляла 6,8 г/кг/день, тогда как средняя доза AS2-1 составляла 0,34 г/кг/день. ANP терапию приостанавливали на неопределенный срок приблизительно через 31 месяц после начала ANP терапии, но

ребенок продолжал принимать пероральные препараты A10 и AS2-1 еще в течение 5 месяцев.

[0048] Оценка исходных данных MPT независимым рентгенологом, не связанным с этой клиникой, показала, что у ребенка имеется семь измеряемых, накапливающих контраст поражений головного мозга и ствола головного мозга. Сумма произведений наибольших перпендикулярных диаметров этих семи поражения (SUM) составляла 10,88 см². После 4 месяцев ANP терапии делали первую контрольную MPT, как показано на Фиг. 2В. Вторую контрольную MPT делали после 5 месяцев ANP терапии, которая показала, что сумма произведений равна 5,22 см², что означает уменьшение на 52% по сравнению с исходными данными MPT. Третью контрольную MPT делали после 33 месяцев лечения, как показано на Фиг. 2С.

[0049] Ребенок достиг частичного ответа (PR), который сохранялся более чем 28 месяцев после первого введения ANP терапии, при этом наибольшее процентное снижение суммы произведений составляло 74,7%. В период частичного ответа (PR) у ребенка дозы кортикостероидов снижались от 4 мг/день до 2 мг/день через 28 месяцев. Однако от года после первого введения ANP терапии до 21 месяца после первого введения ребенок принимал кортикостероиды при дозах ≤ 1 мг/день, а с 21 месяца после первого введения и до 32 месяцев после первого введения пациент не получал кортикостероиды.

[0050] За весь курс ANP терапии у ребенка было восемь нежелательных явлений (АЕ) 1 и 2 степени, которые, возможно, были связаны с ANP терапией: 1) слабость, 2) рвота, 3) тошнота, 4) сонливость/депрессивный уровень сознания, 5) помутнение зрения, 6) аллергическая реакция, 7) дрожь/озноб и 8) внезапное ощущение жара/приливы крови к лицу. Все эти неблагоприятные события (АЕ) можно устранить путем снижения дозы ANP терапии или временного прекращения ANP терапии.

[0051] Последний зарегистрированный контакт с пациенткой произошел приблизительно через 16 лет после первого применения ANP терапии. В то время пациентка, 26 лет, имела постоянный тремор правой руки, но поддерживалось хорошее качество жизни с оценкой функционального статуса по шкале Карновского 90 баллов. Не было долгосрочной нетрудоспособности или хронической токсичности, связанной с ANP терапией. Пациентка не получала никакой дополнительной противораковой терапии после прекращения ANP терапии и не принимала никаких рецептурных препаратов.

[0052] Пример 2: У здоровой семилетней белой девочки возникли трудности с чтением. Офтальмологическое исследование показало помутнение правого диска зрительного нерва в соответствии с атрофией зрительного нерва. MPT в университетской клинике подтвердила наличие опухоли, затрагивающей зрительный перекрест, гипоталамус и левое полушарие. Ребенку сделали стереотаксическую биопсию через пару месяцев после появления симптомов. Гистологическое исследование образца биопсии показало пилоцитарную астроцитому. Она не была кандидатом на резекцию опухоли или стереотаксическую лучевую терапию.

[0053] Пациентку обследовали в клинике Буржинского, и она была зачислена в

фазу II исследования ANP терапии у детей с глиомой зрительного пути (протокол ВТ-23), и ANP терапию начали через месяц после резекции. Пациентке внутривенно вводили терапевтическую композицию ANP, включающую A10 и AS2-1, шесть раз в день. Дозу A10 постепенно увеличивали до максимальной 18,81 г/кг/день. В течение всего курса ANP терапии средняя доза A10 составляла 10,85 г/кг/день, тогда как средняя доза AS2-1 составляла 0,45 г/кг/день. ANP терапию приостанавливали на неопределенный срок через 9 месяцев после первого введения ANP. Однако пероральные препараты A10 и AS2-1 вводили ребенку еще в течение 3 лет и 8 месяцев.

[0054] Оценка исходных данных MPT, полученных перед первым введением ANP терапии, показанных на Фиг. 3А, независимым рентгенологом, не связанным с этой клиникой, показала, что у ребенка имеются три измеряемые, накапливающие контраст поражения головного мозга. Сумма произведений наибольших перпендикулярных диаметров этих трех поражений (SUM) составляла 16,49 см². Последующая первая контрольная MPT через 5 месяцев с начала ANP терапии показала сумму 4,48 см², уменьшение составило 72,8% от исходного уровня, при этом вторая контрольная MPT еще через 38 месяцев показала достижение полного ответа (CR), как показано на Фиг. 3В. Фиг. 3С также показывает данные третьей контрольной MPT, полученные через 106 месяцев после первого введения ANP терапии, показывающие устойчивость полного ответа (CR). Контрольные MPT показывают исчезновение мультицентрических узлов по сравнению с исходными данными MPT, подтверждая полный ответ на ANP.

[0055] Кроме того, результаты ПЭТ сканирования, полученные через 5 месяцев после введения первой ANP терапии, не показали никакой опухолевой активности. Повторные ПЭТ сканирования через 39 месяцев, 53 месяца (сразу после полной отмены пероральных препаратов A10 и AS2-1) и через 58 месяцев после первого применения ANP терапии также не показали никакой активности опухоли, предоставляя доказательства, подтверждающие полный ответ, наблюдаемый на MPT снимках. От четырех до пяти месяцев после первого введения ANP терапии ребенок не принимал кортикостероиды, но периодически получал небольшие дозы кортикостероидов после этого периода. От семи месяцев до одиннадцати месяцев после первого введения ANP терапии, когда было приостановлено введение кортикостероидов на неопределенный срок, пациент получал $\leq$ 1 мг пероральных кортикостероидов в день.

[0056] За весь курс ANP терапии у ребенка наблюдались 6 нежелательных явлений и 1 и 2 степени (AE), которые, возможно, были связаны с ANP терапией. Все эти нежелательные явления (AE) можно устранить путем снижения дозы ANP терапии или временного прекращения ANP терапии.

[0057] Последнее задокументированное наблюдение, подтвержденной отцом пациентки, было через 15 лет и 8 месяцев после первого введения ANP терапии. В то время пациентка, 22 года, поддерживала превосходное качество жизни без каких-либо признаков рецидива опухоли. Не было никакой долгосрочной нетрудоспособности, связанной с ANP терапией. Пациентка не получала никакой дополнительной

противоопухолевой терапии после прекращения ANP терапии.

[0058] Различные примеры представлены в настоящей заявке для лучшего понимания настоящего изобретения. Конкретный перечень заявляемых объектов изобретения представлен ниже.

[0059] Пункт 1: Способ лечения лептоменингеального заболевания у педиатрического пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов.

[0060] Пункт 2: Способ в соответствии с пунктом 1, где лептоменингеальное заболевание представляет собой лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM).

[0061] Пункт 3: Способ в соответствии с пунктом 1, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС.

[0062] Пункт 4: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-3, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG).

[0063] Пункт 5: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) около 4:1.

[0064] Пункт 6: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-5, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 20 г/кг/день.

[0065] Пункт 7: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,4 г/кг/день до около 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от около 0,1 г/кг/день до около 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

[0066] Пункт 8: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG) около 4:1.

[0067] Пункт 9: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4 и 8, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,08 г/кг/день до около 0,6 г/кг/день.

[0068] Пункт 10: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4 и 8, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,064 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от около 0,016 г/кг/день до около

0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

[0069] Пункт 11: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-4, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG) и фенилацетат (PN).

[0070] Пункт 12: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 1-11, где пациент перенес резекцию опухоли до введения множества чужеродных антинеопластонов.

[0071] Пункт 13: Способ лечения лептоменингеального, диссеминированного и/или мультицентрического заболевания (LDM) у педиатрического пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов.

[0072] Пункт 14: Способ в соответствии с пунктом 13, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС или одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG).

[0073] Пункт 15: Способ в соответствии с пунктом 13 или пунктом 14, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG) и фенилацетат (PN).

[0074] Пункт 16: Способ в соответствии с пунктом 13 или пунктом 14, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) около 4:1.

[0075] Пункт 17: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 13-16, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 20 г/кг/день.

[0076] Пункт 18: Способ в соответствии с пунктом 13 или пунктом 14, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,4 г/кг/день до около 16 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG); и от около 0,1 г/кг/день до около 4 г/кг/день фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG).

[0077] Пункт 19: Способ в соответствии с пунктом 13 или пунктом 14, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG) около 4:1.

[0078] Пункт 20: Способ в соответствии с пунктом 13 или пунктом 14, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах: от около 0,064 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и от около 0,016 г/кг/день до около 0,12 г/кг/день фенилацетилглутамината натрия (PG).

[0079] Пункт 21: Способ в соответствии с любым из предшествующих пунктов 13-20, где педиатрический пациент перенес резекцию опухоли до введения множества

чужеродных антинеопластонов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения лептоменингеального заболевания у педиатрического пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов.

2. Способ по п. 1, где лептоменингеальное заболевание представляет собой лептоменингеальное, диссеминированное и/или мультицентрическое заболевание (LDM).

3. Способ по п. 1, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС.

4. Способ по п. 1, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG).

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

6. Способ по п. 2, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 20 г/кг/день.

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

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

и

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

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

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

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

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

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

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

12. Способ по п. 1, где пациент перенес резекцию опухоли до введения множества чужеродных антинеопластонов.

13. Способ лечения лептоменингеального, диссеминированного и/или

мультицентрического заболевания (LDM) у педиатрического пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту множества чужеродных антинеопластонов.

14. Способ по п. 13, где лептоменингеальное заболевание связано с одной или несколькими первичными опухолями ЦНС или одной или несколькими глиомами низкой степени (LGG).

15. Способ по п. 13, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG), фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG) и фенилацетат (PN).

16. Способ по п. 13, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение синтетического фенилацетилглутамината натрия (PG) и синтетического фенилацетилизоглутамината натрия (iso-PG) около 4:1.

17. Способ по п. 16, включающий внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов пациенту при дозе от около 0,5 г/кг/день до около 20 г/кг/день.

18. Способ по п. 13, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетилглутаминат натрия (PG) и фенилацетилизоглутаминат натрия (iso-PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

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

и

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

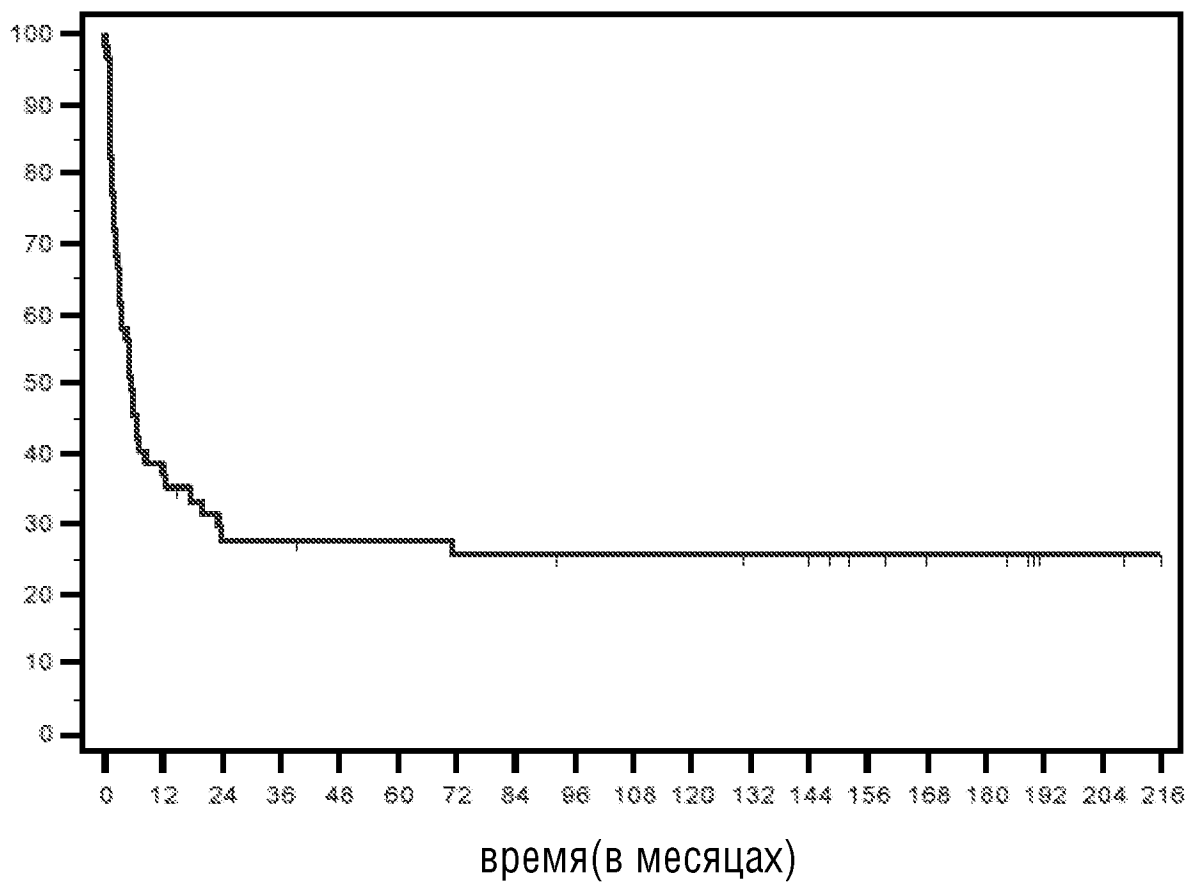
19. Способ по п. 13, где множество чужеродных антинеопластонов включает соотношение фенилацетата (PN) и фенилацетилглутамината (PG) около 4:1.

20. Способ по п. 13, где множество чужеродных антинеопластонов включает фенилацетат (PN) и фенилацетилглутаминат (PG), при этом способ включает внутривенное введение множества чужеродных антинеопластонов в следующих количествах:

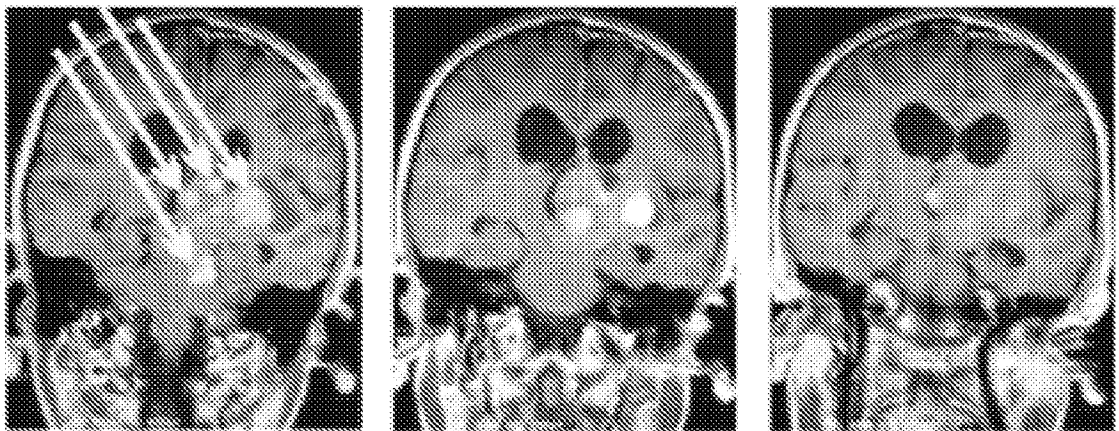
от около 0,064 г/кг/день до около 0,48 г/кг/день фенилацетата (PN); и

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

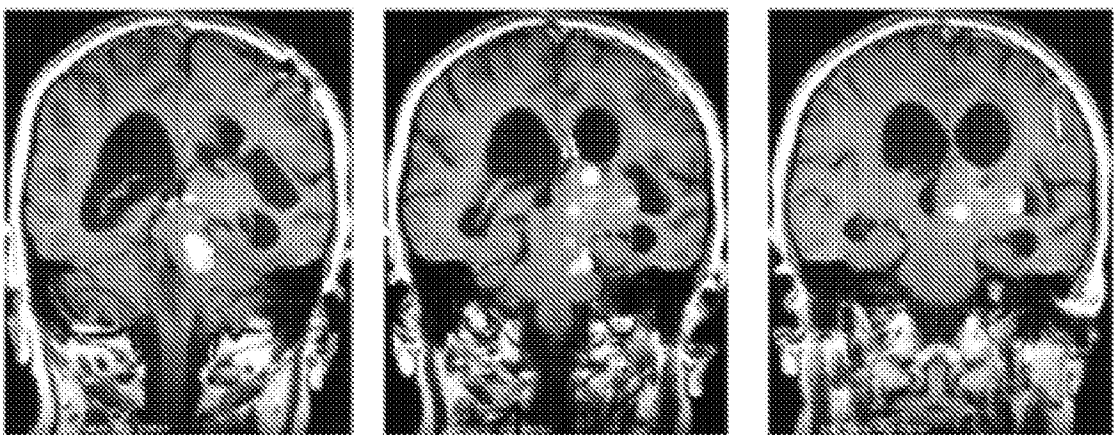
1/3



ФИГ.1



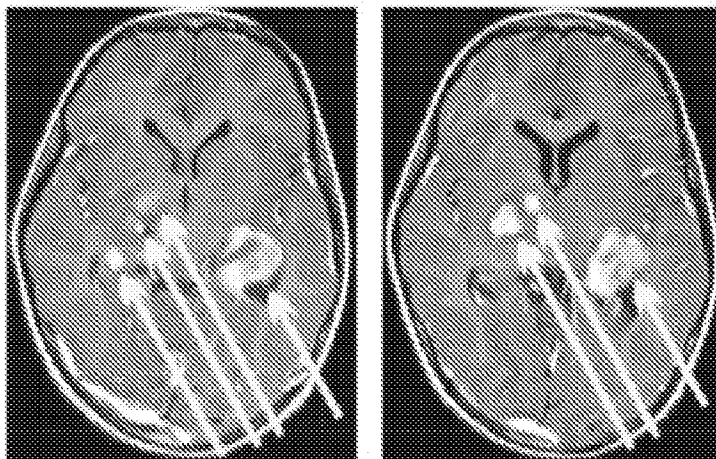
ФИГ.2А



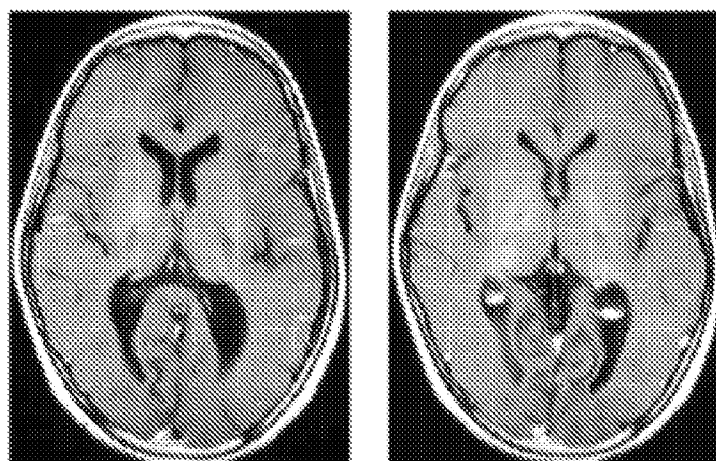
ФИГ.2В



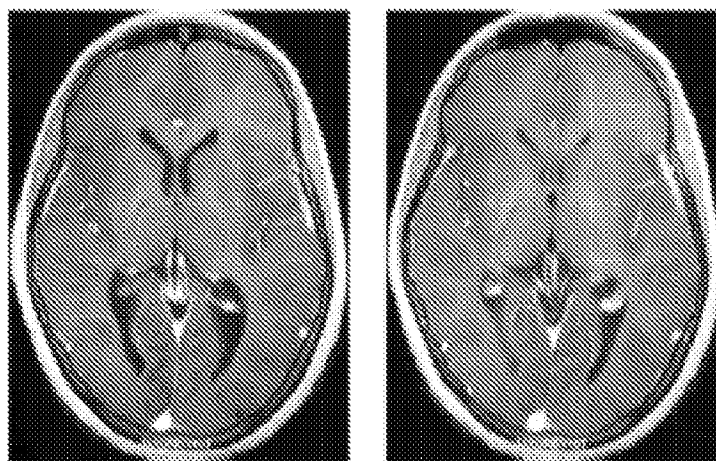
ФИГ.2С



ФИГ.3А



ФИГ.3В



ФИГ.3С