

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490735 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.23

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/138* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/498* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

---

(31) 63/244,412

(32) 2021.09.15

(33) US

(86) PCT/US2022/043601

(87) WO 2023/043883 2023.03.23

(71) Заявитель:  
СИТОМЕТРИК ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Вейсенталь Ларри, Грейс Уилльям  
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Описаны способы лечения рака с применением трехкомпонентной терапии. Предложенные способы включают схему лечения рака двумя или тремя различными противоопухолевыми препаратами, включая тамоксифен, гефитиниб и винорелбин (TGV). Схема лечения рака может включать последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина. Схема лечения рака может включать последовательное и/или одновременное введение тамоксифена и гефитиниба в качестве адъювантов к назначенному лечению. Схема лечения рака может быть циклической или может представлять собой непрерывное метрономное лечение с использованием метрономного введения доз. Схема лечения рака может быть циклической, и за ней может следовать непрерывное метрономное лечение с использованием метрономного введения доз.

A1

202490735

202490735

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580796EA/085

### ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/244,412, поданной 15 сентября 2021 г., описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение относится к трехкомпонентной терапии для системного лечения рака, в частности, к комбинации тамоксифена, гефитиниба и винорелбина (TGV) для лечения широкого спектра видов рака.

#### Предпосылки создания изобретения

[3] Для борьбы с раком было разработано множество типов лечения рака. Лечение может варьироваться от пациента к пациенту и может включать в себя анализ биомаркеров для определения того, какое лечение рака было бы наиболее эффективным для пациентов. Доступные способы лечения рака включают системные виды терапии, такие как химиотерапия, таргетная терапия, гормональная терапия, иммунотерапия, трансплантация стволовых клеток и терапия с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR). Они также включают в себя местные виды терапии, такие как лучевая терапия; и локальные виды терапии, такие как хирургическое вмешательство.

[4] Типы лечения, которые получает онкологический пациент, как правило, зависят от самого рака и степени его распространенности. Некоторые люди с раком будут получать только одно лечение, такое как хирургическое вмешательство для лечения локального рака, либо местная терапия для лечения местно-распространенного рака. Но большинство людей будут получать комбинированное лечение, например хирургическое вмешательство с химиотерапией и/или лучевой терапией.

[5] Даже при наиболее точном определении типов лечения, которые необходимо использовать, рак у пациента может становиться устойчивым к выбранному лечению. Существует потребность в улучшенных способах лечения рака, которые имеют широкий спектр активности против многочисленных типов рака, и существует потребность в терапии, которая обладает активностью в отношении типов рака, устойчивых к стандартным системным видам терапии.

#### Изложение сущности изобретения

[6] Описание относится к способам лечения рака у человеческого субъекта, включающим введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина.

[7] Описание также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и назначенного химиотерапевтического средства.

[8] Описание также относится к способам лечения рака у человеческого субъекта,

включающим введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина при метрономном введении доз.

[9] Описание также относится к наборам, содержащим тамоксифен и гефитиниб, необязательно в блистерной упаковке, причем каждая блистерная упаковка содержит дозу тамоксифена и гефитиниба для ежедневного применения. Другие наборы по описанию включают в себя те, которые содержат тамоксифен, гефитиниб и винорелбин.

#### Подробное описание

[10] Настоящее описание может быть более понятным со ссылкой на следующее подробное описание включенных в него требуемых вариантов осуществления и примеров.

[11] В данном контексте описания относятся к способам применения противораковых терапевтических средств.

[12] Следует понимать, что определенные характеристики раскрываемых способов, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно использовать в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, можно также использовать определенные характеристики раскрываемых способов, описанные для краткости в контексте одного варианта осуществления, по отдельности или в любой подкомбинации.

[13] В настоящем описании и формуле изобретения используют различные термины, относящиеся к аспектам настоящего описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области, если не указано иное. Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

[14] «Существенный» относится к степени сходства, различия, увеличения или уменьшения по сравнению с известным значением. «Существенный» может включать по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% сходства, различия, увеличения или уменьшения по сравнению с известным значением.

[15] Термины «лечить» или «лечение» относятся к любому успеху или признакам успеха в ослаблении или облегчении рака, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как снижение, ремиссия, уменьшение одного или более симптомов рака, или перевод повреждения, патологии или состояния в более переносимую пациентом форму, улучшение общего физического состояния субъекта или продление выживаемости. Лечение или облегчение одного или более симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая результаты физического осмотра, лабораторного (-ых) исследования (-й), неинвазивного (-ых) теста (-ов) визуализации и/или анкетирования субъекта.

[16] Термины «ремиссия», «в состоянии ремиссии рака» и «полная ремиссия» относятся к состоянию улучшения течения заболевания, при котором физическая, лабораторная, визуализационная и/или клиническая оценка не выявляют признаков заболевания.

[17] Термин «частичная ремиссия» относится к состоянию улучшения течения заболевания, при котором физическая, лабораторная, визуализационная и/или клиническая оценка выявляют остаточные признаки заболевания.

[18] Термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к количеству лекарственного средства, эффективному для достижения конкретного биологического или терапевтического результата, такого как, без ограничений, облегчение одного или более симптомов рака. Терапевтически эффективное количество лекарственного средства может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол, площадь поверхности тела и масса субъекта, а также от способности лекарственного средства вызывать требуемый ответ у субъекта. Такие результаты могут включать, без ограничений, лечение рака, по результатам определения любыми средствами, приемлемыми в данной области.

[19] Используемый в настоящем документе термин «субъект» предназначен для обозначения любого животного, в частности млекопитающих. Способы, описанные в настоящем документе, применимы к человеку и животным, не являющимся человеком, хотя предпочтительно используются для домашних животных и людей и наиболее предпочтительно для людей. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека.

[20] Термин «метрономная доза» или «метрономное введение доз» относится к лечению, при котором сравнительно низкие дозы противораковых лекарственных средств вводят по непрерывной или частой регулярной схеме (например, ежедневно или еженедельно), обычно постоянно. Без стремления к ограничению какой-либо конкретной теорией химиотерапия с метрономным введением доз в соответствии с настоящим изобретением является эффективной и безопасной для лечения рака.

[21] При отсутствии иного определения все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области. В случае противоречий настоящий документ, включая определения, будет иметь приоритет. Предпочтительные способы и материалы описаны ниже, хотя на практике или при тестировании можно использовать способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе. Материалы, способы и примеры, описанные в настоящем документе, приведены только для иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

[22] Следует понимать, что количества, размеры, составы, параметры и другие количественные данные и характеристики могут не быть и необязательно должны быть

точными, а могут примерно соответствовать и/или быть больше или меньше, при необходимости, с учетом допусков, коэффициентов пересчета, округления, погрешности измерения и т. п. и других факторов, известных специалистам в данной области. В целом количество, размер, состав, параметр или другие количественные данные или характеристики являются «примерными» или «приблизительными», независимо от того, указывается ли это в прямой форме. Следует понимать, что при использовании термина «примерно» перед количественным значением указанный параметр также включает в себя само количественное значение, если специально не указано иное. В контексте настоящего документа термин «примерно» при указании измеримой величины, такой как количество, продолжительность во времени и т. п., считается охватывающим отклонения до  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$  или  $\pm 0,1\%$  от указанного значения, поскольку такие отклонения приемлемы для реализации описанных способов.

[23] Используемые в настоящем документе приблизительные формулировки можно применять для модификации любого количественного представления, которое можно изменять без изменения основной функции, к которой оно относится. Соответственно, значение, модифицированное термином «примерно», в некоторых случаях может не быть ограничено точным указанным значением. По меньшей мере в некоторых случаях приблизительные формулировки могут соответствовать точности прибора, используемого для измерения значения. Модификатор «примерно» можно также рассматривать как описывающий диапазон, определяемый абсолютными значениями двух конечных точек. Например, выражение «от примерно 2 до примерно 4» также описывает диапазон «от 2 до 4». Термин «около» можно отнести к диапазону плюс или минус 10% от указанного числа. Например, «примерно 10%» может указывать на диапазон от 9% до 11%, а «примерно 1» может означать от 0,9 до 1,1. Другие значения термина «примерно» могут быть очевидны из контекста, например округление, поэтому, например, «примерно 1» может также означать «от 0,5 до 1,4».

[24] Если не указано иное, следует понимать, что числовые значения включают в себя числовые значения, которые одинаковы при уменьшении до того же числа значимых цифр и числовых значений, которые отличаются от указанных значений на число, которое меньше экспериментальная погрешность обычной методики измерения описанного в настоящей заявке типа, для определения значения.

[25] Все диапазоны, описанные в настоящем документе, включают в себя указанную конечную точку и независимые от конечных точек значения (например, «от 2 грамм до 10 грамм и все промежуточные значения» включает 2 грамма, 10 грамм и все промежуточные значения). Конечные точки диапазонов и любых значений, описанных в настоящем документе, не ограничены точным диапазоном или значением; они имеют такую степень неточности, чтобы включать в себя значения, приблизительно соответствующие таким диапазонам и/или значениям. Все диапазоны являются комбинируемыми.

[26] Кроме того, термин «содержащий» следует понимать как имеющий неограниченное значение «включающий», но термин также включает в себя ограниченное

значение термина «состоящий из». Например, композиция, которая содержит компоненты А и В, может представлять собой композицию, которая включает А, В и другие компоненты, а также может представлять собой композицию, состоящую только из А и В.

[27] При использовании в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если содержание текста ясно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «клетку» включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

### **Трехкомпонентная терапия для лечения рака**

[28] Описаны способы лечения рака у субъекта, предпочтительно человеческого субъекта, включающие введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и винорелбина.

[29] В некоторых аспектах по описанию тамоксифен, гефитиниб и винорелбин вводят последовательно. Для последовательного введения каждую дозу тамоксифена, гефитиниба и винорелбина вводят в отдельных временных интервалах относительно каждой вводимой дозы, например с интервалом 30 мин, один час, два часа, три часа, четыре часа, пять часов, шесть часов, семь часов, восемь часов, девять часов, десять часов, 11 часов, 12 часов или более часов. В других аспектах тамоксифен, гефитиниб и винорелбин вводят одновременно, например без использования отдельных временных интервалов относительно каждой вводимой дозы. В других аспектах один или более из тамоксифена, гефитиниба и винорелбина вводят последовательно или одновременно с другим из тамоксифена, гефитиниба и винорелбина.

[30] В некоторых аспектах предложенные способы включают схему введения тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день и винорелбина один раз в день в течение трех дней. Предложенные способы могут включать схему введения тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день в течение трех последовательных дней и винорелбина один раз в день на 2-й день из трех последовательных дней.

[31] В некоторых аспектах схема представляет собой трехдневную схему, повторяемую примерно каждую неделю, примерно каждые две недели, примерно каждые три недели, примерно каждые четыре недели или с меньшей частотой.

[32] Схема может быть однодневной схемой, выполняемой в течение одного дня, в течение двух последовательных дней, в течение трех последовательных дней, в течение четырех последовательных дней, в течение пяти последовательных дней, в течение шести последовательных дней, в течение семи последовательных дней, в течение восьми последовательных дней, в течение девяти последовательных дней или в течение десяти последовательных дней. Например, схема может представлять собой ежедневную схему. Схема также может продолжаться в течение нескольких месяцев или лет.

[33] В некоторых вариантах осуществления гефитиниб вводят в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. Например, гефитиниб можно вводить в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 50-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 100-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 100-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В



примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 225 мг/м<sup>2</sup> или примерно 250 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[36] В одном варианте осуществления схема включает пероральное введение субъекту 150-225 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, пероральное введение субъекту 64-96 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, и пероральное или внутривенное введение субъекту эффективного количества винорелбина на 2-й день схемы.

[37] В одном варианте осуществления схема включает пероральное введение субъекту 150-225 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, пероральное введение субъекту 64-96 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день, на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, и внутривенное введение субъекту винорелбина на 2-й день схемы. В другом варианте осуществления схема включает пероральное введение субъекту 150-225 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, пероральное введение субъекту 64-96 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, и винорелбин перорально субъекту на 2-й день схемы.

[38] Способы согласно описанию могут включать введение субъекту от примерно 10 мг/м<sup>2</sup> до примерно 96 мг/м<sup>2</sup> винорелбина на одно введение на 2-й день схемы.

[39] Способы могут дополнительно включать пероральное введение примерно 187,5 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

[40] Способы могут дополнительно включать пероральное введение примерно 80 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

[41] В некоторых вариантах осуществления предложенных способов примерно 80 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы. В некоторых вариантах осуществления способов примерно 30 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы.

[42] Иллюстративные схемы с пероральным или внутривенным винорелбином приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Иллюстративная схема лечения с применением пероральных единиц дозирования на м<sup>2</sup> площади поверхности

	Первая половина дня		Середина дня		Вторая половина дня	
	Лекар- ственное средство	Перо- ральная доза	Лекар- ственное средство	Перо- ральная доза	Лекар- ственное средство	Перо- ральная доза
<b>День 1</b>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>			тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>
<b>День 2</b>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5	винорелбин	80 мг/м <sup>2</sup>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5



		мг/м <sup>2</sup>				мг/м <sup>2</sup>
<b>День 3</b>	тамоксифен	80 мг/м <sup>2</sup>			тамоксифен	80 мг/м <sup>2</sup>
	гефитиниб	187,5			гефитиниб	187,5
		мг/м <sup>2</sup>				мг/м <sup>2</sup>

Таблица 2. Иллюстративная схема лечения с применением пероральных и инъекционных единиц дозирования на м<sup>2</sup> площади поверхности

	Первая половина дня		Середина дня		Вторая половина дня	
	Лекар- ственное средство	Перо- раль-ная доза	Лекар- ственное средство	Инъек- цион- ная доза	Лекар- ственное средство	Перо- раль-ная доза
<b>День 1</b>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>			тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>
<b>День 2</b>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>	винорелбин	30 мг/м <sup>2</sup>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>
<b>День 3</b>	тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>			тамоксифен гефитиниб	80 мг/м <sup>2</sup> 187,5 мг/м <sup>2</sup>

[43] Субъекты, получавшие лечение согласно описанию, могут иметь площадь поверхности тела от примерно 0,5 м<sup>2</sup> до примерно 3,6 м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет площадь поверхности примерно 0,243 м<sup>2</sup>, примерно 0,563 м<sup>2</sup>, примерно 0,787 м<sup>2</sup>, примерно 1,236 м<sup>2</sup>, примерно 1,603 м<sup>2</sup>, примерно 1,92 м<sup>2</sup>, примерно 1,98 м<sup>2</sup>, примерно 2,06 м<sup>2</sup>, примерно 2,5 м<sup>2</sup>, примерно 3 м<sup>2</sup> или примерно 3,6 м<sup>2</sup>.

[44] В некоторых вариантах осуществления предложенных способов дозы гефитиниба, тамоксифена и винорелбина можно подбирать для каждого субъекта по площади поверхности тела субъекта. В конкретных вариантах осуществления способов, в которых гефитиниб вводят перорально в количестве примерно 187,5 мг/м<sup>2</sup> на одно введение; тамоксифен вводят перорально в количестве примерно 80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение; и винорелбин вводят перорально в количестве примерно 80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, дозу на одно введение каждого из тамоксифена, гефитиниба и винорелбина можно подбирать для каждого субъекта по площади поверхности тела субъекта, как указано в таблице 3.

**Таблица 3. Таблица пересчета единиц дозирования на площадь поверхности тела**

Пациент	Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза на одно введение (мг)		
		тамокси-фен	гефити-ниб	винорел-бин

Новорожденный ребенок (только что родившийся)	0,243	19,44	45,5625	19,44
2 года	0,563	45,04	105,5625	45,04
5 лет	0,787	62,96	147,5625	62,96
10 лет	1,236	98,88	231,75	98,88
13 лет	1,603	128,24	300,5625	128,24
18 лет	1,98	158,4	371,25	158,4
20-79 лет	2,06	164,8	386,25	164,8
80+ лет	1,92	153,6	360	153,6
Нижний предел	0,2	16	37,5	16
Верхний предел	3,6	288	675	288

#### **Комбинация двух лекарственных средств в качестве адьюванта**

[45] Кроме того, описаны способы лечения рака у субъекта, предпочтительно у человеческого субъекта, включающие введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и назначенного лечения, к которому пациент стал устойчивым. В указанных способах комбинацию двух лекарственных средств, тамоксифена и гефитиниба (TG) используют в качестве адьюванта. Комбинация TG усиливает эффект назначенного лечения. Назначенное лечение может представлять собой назначенное химиотерапевтическое лекарственное средство или назначенную комбинацию химиотерапевтических лекарственных средств, к которой у пациента развилась устойчивость. При добавлении TG к назначенному лечению пациент может продолжать назначенное лечение, даже когда рак становится невосприимчивым к назначенному лечению.

[46] В способах, включающих введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и назначенного лечения, к которому пациент стал устойчивым, введение TG может включать ежедневную схему введения тамоксифена в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение и ежедневную схему введения гефитиниба в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[47] Например, введение тамоксифена, гефитиниба и назначенного лечения, к которому пациент стал устойчивым, может включать введение тамоксифена в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 10-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах тамоксифен можно вводить в дозе примерно 10-90 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-70 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-60 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-50 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-40 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-30 мг/м<sup>2</sup> на одно введение

или в дозе примерно 10-20 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах тамоксифен можно вводить в дозе примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 40 мг/м<sup>2</sup>, примерно 50 мг/м<sup>2</sup>, примерно 60 мг/м<sup>2</sup>, примерно 70 мг/м<sup>2</sup>, примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, примерно 90 мг/м<sup>2</sup>, примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, примерно 125 мг/м<sup>2</sup>, примерно 150 мг/м<sup>2</sup>, примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 225 мг/м<sup>2</sup>, примерно 250 мг/м<sup>2</sup>, примерно 275 мг/м<sup>2</sup>, примерно 300 мг/м<sup>2</sup>, примерно 325 мг/м<sup>2</sup>, примерно 350 мг/м<sup>2</sup>, примерно 375 мг/м<sup>2</sup>, примерно 400 мг/м<sup>2</sup>, примерно 425 мг/м<sup>2</sup>, примерно 450 мг/м<sup>2</sup>, примерно 475 мг/м<sup>2</sup> или примерно 500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[48] Введение тамоксифена, гефитиниба и назначенного лечения, к которому пациент стал устойчивым, может включать введение гефитиниба в дозе примерно 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 50-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 100-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 100-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах гефитиниб можно вводить в дозе примерно 10-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 10-190 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 10-180 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах гефитиниб можно вводить в дозе примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 40 мг/м<sup>2</sup>, примерно 50 мг/м<sup>2</sup>, примерно 60 мг/м<sup>2</sup>, примерно 70 мг/м<sup>2</sup>, примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, примерно 90 мг/м<sup>2</sup>, примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, примерно 125 мг/м<sup>2</sup>, примерно 150 мг/м<sup>2</sup>, примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 187,5 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 225 мг/м<sup>2</sup>, примерно 250 мг/м<sup>2</sup>, примерно 275 мг/м<sup>2</sup>, примерно 300 мг/м<sup>2</sup>, примерно 325 мг/м<sup>2</sup>, примерно 350 мг/м<sup>2</sup>, примерно 375 мг/м<sup>2</sup>, примерно 400 мг/м<sup>2</sup>, примерно 425 мг/м<sup>2</sup>, примерно 450 мг/м<sup>2</sup>, примерно 475 мг/м<sup>2</sup> или примерно 500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[49] Описанные способы могут включать комбинацию двух лекарственных средств, комбинацию TG, при использовании с винорелбином и/или при использовании назначенного лечения. Назначенное лечение может включать лечение любым химиотерапевтическим средством или их комбинацией из абиратерона ацетата, альбумин-связанного (nab) паклитаксела, алемтузумаба, алтретамина, белиностата, бендамустина, бевацизумаба, блинатумомаба, блеомицина, бортезомиба, прентуксимаба ведотина, бусульфана, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, кармустина, церитиниба, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, кризотиниба, циклофосфамида, цитарабина (Ara-C), дабрафениба, дакарбазина, дактиномицина, дазатиниба, даунорубицина, DaunoXome (липосомального даунорубицина), DeroCyt (липосомального цитарабина), Doxil (липосомального доксорубицина), доксорубицина, эпирубицина, эрибулина мезилата, эрлотиниба, эстрамустина, этопозиды, эверолимуса, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, глиадела в облатках, гидроксимочевины, ибритумомаба, ибрутиниба, идарубицина, идеалалисиба, ифосфамида, иматиниба, ипилимумаба, иринотекана, иксабепилона, ланреотида, лапатиниба, леналидомида, ленватиниба, ломустина, мехлорэтамину, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, митомицина, итоксантрона, нилотиниба, ниволумаба, офатумумаба, олапариба, оксалиплатина, паклитаксела, палбоциклиба, панитумумаба, пазопаниба, панобиностата, ПЭГ-

аспарагиназы, пэгинтерферона альфа-2b, пембролизумаба, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, прокарбазина, рамуцирумаба, ритуксимаба, ромидепсина, сипулейцела-Т, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, темозоломида, темсиролимуса, тенипозиды, талидомида, тиогуанина, тиотепы, топотекана, тоситумомаба, траметиниба, трастузумаба, валрубицина, вандетаниба, вемурафениба, винбластин, винкристина и винорелбина.

[50] Описанные способы могут включать комбинацию двух лекарственных средств, комбинацию TG, при использовании с назначенным лечением, при этом химиотерапевтическое лекарственное средство назначенного лечения вводят в соответствии с назначенной схемой лечения.

#### Виды рака, подлежащие лечению

[51] Предложенные способы могут включать повторение схемы примерно каждую неделю, примерно каждые 2 недели, примерно каждые 3 недели, примерно каждые четыре недели или с меньшей частотой. Способы могут включать повторение схемы у субъектов с раком или у субъектов с раком в состоянии ремиссии. Рак может представлять собой солидный рак или рак крови. Рак может представлять собой рак I стадии, рак II стадии, рак III стадии или рак IV стадии. Приемлемые виды рака включают, без ограничений, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокарциному, саркому Капоши (саркому мягких тканей), СПИД-ассоциированную лимфому (лимфому), первичную лимфому ЦНС (лимфому), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному кожи, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (включает саркому Юинга и остеосаркому, а также злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухоли головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, опухоли сердца, медуллобластому и другие эмбриональные опухоли ЦНС, эмбрионально-клеточную опухоль, первичную лимфому ЦНС, рак шейки матки, детские виды рака, холангиокарциному, хордому, детский рак кости, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные неоплазмы, колоректальный рак, краниофарингиому, грибовидный микоз и синдром Сезари, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, медуллобластому, эндометриальный рак, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, рак глаза, интраокулярную меланому, ретинобластому, рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, остеосаркому, рак желчного пузыря, желудочный рак (рак желудка), желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли, эмбрионально-клеточные опухоли, детские эмбрионально-клеточные опухоли центральной нервной системы, эмбрионально-клеточные опухоли яичника, тестикулярный рак, гестационную трофобластическую болезнь, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, детские опухоли сердца, гепатоцеллюлярный рак (рак печени), гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому

Ходжкина, гипофарингеальный рак (рак головы и шеи), интраокулярную меланому, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркому Капоши (саркому мягких тканей), почечный (почечно-клеточный) рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани (рак головы и шеи), лейкоз, рак губ и полости рта (рак головы и шеи), рак печени, рак легкого (немелкоклеточный, мелкоклеточный, плеврорлегочную бластому и трахеобронхиальную опухоль), лимфому, рак молочной железы у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, меланому, интраокулярную (глазную) меланому, карцинома из клеток Меркеля (рак кожи), злокачественную мезотелиому, метастатический рак, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения (рак головы и шеи), карциному средней линии тела с изменениями гена NUT, рак ротовой полости (рак головы и шеи), синдромы множественных эндокринных новообразований, множественную миелому/новообразования из плазматических клеток, грибовидный микоз (лимфому), миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазмы, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), острый миелоидный лейкоз (AML), хронические миелопролиферативные неоплазмы, рак носовой полости и придаточных пазух носа (рак головы и шеи), рак носоглотки (рак головы и шеи), нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак губ и ротовой полости и рак ротоглотки (рак головы и шеи), остеосаркому и недифференцированную плеоморфную саркому кости, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (опухоль островков поджелудочной железы), параганглиому, рак придаточных пазух носа и рак носовой полости (рак головы и шеи), рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак (рак головы и шеи), феохромоцитому, опухоль гипофиза, новообразования из плазматических клеток/множественную миелому, плеврорлегочную бластому (рак легкого), рак во время беременности и рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, редкие виды детского рака, рак прямой кишки, рецидивирующий рак, почечно-клеточный рак (рак почки), ретинобластому, рабдомиосаркому (детскую саркому мягких тканей), рак слюнной железы (рак головы и шеи), саркому, детскую рабдомиосаркому (саркому мягких тканей), детские сосудистые опухоли (саркому мягких тканей), саркому Юинга (рак кости), саркому Капоши (саркому мягких тканей), остеосаркому (рак кости), саркому мягких тканей, саркому матки, синдром Сезари (лимфому), рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному кожи, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения (рак головы и шеи), желудочный рак (рак желудка), Т-клеточную лимфому кожи, тестикулярный рак, рак горла, рак носоглотки, рак ротоглотки, гипофарингеальный рак, тимому и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, трахеобронхиальные опухоли (рак легкого), переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника (почечный (почечно-клеточный) рак), карциному мочеточника и почечной

лоханки неизвестной первичной локализации, переходно-клеточный рак (почечный (почечно-клеточный) рак), рак уретры, эндометриальный рак матки, саркому матки, рак влагалища, сосудистые опухоли, рак вульвы и опухоль Вильямса, а также другие детские опухоли почек.

[52] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак кишечника (толстой кишки), рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак кожи (меланому и плоскоклеточный рак), рак предстательной железы, нейроэндокринный рак, рак легкого (мелкоклеточный и крупноклеточный), рак головного мозга (GBM), острый миелогенный лейкоз, неходжкинскую лимфому или рак мозговых оболочек.

[53] Описанные способы могут обеспечивать уменьшение размера раковой опухоли по сравнению с размером опухоли перед применением способов у тех же субъектов. Уменьшение размера раковой опухоли может представлять собой существенное уменьшение, такое как уменьшение на по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или на примерно 100% относительно размера раковой опухоли перед применением описанных способов у субъекта.

[54] В некоторых аспектах описанные способы могут обеспечивать снижение содержания маркера (-ов) рака в системном кровотоке по сравнению с содержанием маркера (-ов) рака в системном кровотоке перед применением способа. Снижение содержания маркера (-ов) рака в системном кровотоке может представлять собой существенное снижение, такое как снижение на по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или на примерно 100% относительно содержания маркера (-ов) рака в системном кровотоке перед применением описанных способов у субъекта. Предложенные способы могут приводить к улучшению анамнестической сравнительной самооценки субъекта (ACSA) по сравнению с ACSA субъекта перед применением способа.

[55] Кроме того, описаны способы *in vitro* тестирования комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, гефитиниб и винорелбин. Тестирование *in vitro* может включать введение тамоксифена и гефитиниба перед,

одновременно и/или после введения винорелбина. Тестирование *in vitro* может включать измерение выживаемости раковых клеток. Приемлемые *in vitro* тесты и способы измерения выживаемости раковых клеток включают анализ цитотоксичности с дифференциальной окраской (DiSC), анализ МТТ, анализ АТФ и анализ с диацетатом флуоресцеина (FDA). Анализ МТТ представляет собой колориметрический анализ для оценки метаболической активности клеток. Клеточные ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель МТТ, бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия, до его нерастворимого формаза, который имеет пурпурный цвет. Анализы АТФ представляют собой методики, с помощью которых можно измерять жизнеспособность клеток на основе обнаружения АТФ. С помощью анализов АТФ могут быть обнаружены все живые клетки, включая бактерии. Можно использовать несколько способов обнаружения, таких как колориметрический, флуоресцентный и биолюминесцентный способы. В контексте FDA используют субстрат эстеразы, способный проникать в клетку, диацетат флуоресцеина, который может служить в качестве зонда жизнеспособности и позволяет измерять как ферментативную активность, которая необходима для активации его флуоресценции, так и целостность клеточной мембраны, которая необходима для внутриклеточного сохранения его флуоресцентного продукта.

[56] Тестирование *in vitro* может обеспечить значительное снижение выживаемости раковых клеток, полученных от субъекта, при использовании комбинации лекарственных средств. Значительное снижение выживаемости раковых клеток при использовании комбинации лекарственных средств может представлять собой снижение, составляющее от примерно 50% до примерно 100% по сравнению с выживаемостью раковых клеток в отсутствие комбинации лекарственных средств. Значительное снижение выживаемости раковых клеток может представлять собой снижение на по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или на примерно 100% по сравнению с выживаемостью раковых клеток в отсутствие комбинации лекарственных средств.

[57] Кроме того, описаны способы лечения рака у субъекта, включающие *in vitro* тестирование комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, gefitinib и винорелбин; и впоследствии введение субъекту любой из описанных схем лечения.

**Применение схемы с тремя лекарственными средствами, тамоксифеном, gefitinibом и винорелбином (TGV)**

[58] Тамоксифен используется и одобрен для временного нерадикального лечения

рака молочной железы. Гефитиниб используют для временного нерадикального лечения EGFR-положительного немелкоклеточного рака легкого. Винорелбин используют для паллиативной терапии (временного и нерадикального лечения) двух типов рака человека, немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы.

[59] Описаны схемы лечения с применением комбинации всех трех указанных лекарственных препаратов, тамоксифена, гефитиниба и винорелбина. Предложенная схема лечения демонстрирует ремиссии в широком спектре раковых заболеваний человека. Комбинация из трех лекарственных средств TGV демонстрирует ремиссии раковых заболеваний, которые распространились в гематоэнцефалический барьер или возникли внутри него. Это чрезвычайно редкое наблюдение при протираковой терапии. TGV имеет сферу применения, отличную от ограниченных видов рака, для которых одобрено каждое из указанных лекарственных средств по отдельности. Ни один из тамоксифена, гефитиниба и винорелбина не продемонстрировал терапевтическую эффективность внутри гематоэнцефалического барьера, где хирургическое вмешательство или облучение являются единственными средствами терапевтического вмешательства.

[60] В описанной схеме лечения использована комбинация тамоксифена, гефитиниба и/или винорелбина в широком диапазоне доз на одно введение (от субтерапевтической дозы до дозы, в несколько раз превышающую терапевтическую дозу, одобренную Управлением по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США) на каждое лечение. Тамоксифен можно использовать в терапевтической дозе, почти в восемь раз превышающей его стандартную дозу, а гефитиниб - в дозе, в два раза превышающей стандартную дозу.

[61] Три лекарственных средства можно использовать в соответствующих одобренных терапевтических дозах или в превышающих их дозах. Их применение в соответствии с описанными схемами не приводит к более высокой токсичности, чем ожидается при введении соответствующих одобренных терапевтических доз. Наихудшая токсичность химиотерапии в одобренных терапевтических дозах включает тошноту, рвоту, выпадение волос, нарушение ногтевого ложа, сыпь, угрожающую жизни нейтропению, тромбоцитопению, анемию и нейропатию. Описанные схемы имеют существенно сниженную токсичность по сравнению с наихудшей токсичностью химиотерапии в одобренных терапевтических дозах. Описанные схемы имеют низкую токсичность, характеризующуюся отсутствием значительной тошноты, отсутствием значительной рвоты, отсутствием значительного выпадения волос, отсутствием значительного нарушения ногтевого ложа, отсутствием значительной угрожающей жизни нейтропении, отсутствием значительной тромбоцитопении, минимальной анемией и/или минимальной нейропатией по сравнению с наихудшей токсичностью химиотерапии в одобренных терапевтических дозах.

[62] Без стремления к ограничению какой-либо конкретной теорией два лекарственных средства, тамоксифен и гефитиниб, используемые в относительно высоких концентрациях, могут ускорять транспорт третьего лекарственного средства (например,



винорелбина) почти исключительно в раковую клетку и/или могут предотвращать выход (из раковой клетки) третьего лекарственного средства (например, винорелбина). Благодаря такому онкоспецифическому переносу винорелбина и/или онкоспецифическому удерживанию винорелбина терапевтическая токсичность комбинации всех трех лекарственных средств является умеренной, например, легкая миелосупрессия, эпизодическая диарея, за которой обычно следует слабый запор, оба из которых легко лечат с помощью безрецептурных противодиарейных и слабительных препаратов.

[63] Описанная концентрация двух из трех генерических лекарственных средств обеспечивает уникальную синергию трех вместе. Это обеспечивает широкий спектр применения схемы описанной комбинации трех генерических лекарственных средств при многих раковых заболеваниях, которые, по результатам наблюдений, отвечают на описанную трехкомпонентную терапию. Как показывают примеры, наблюдали ремиссии метастатической плоскоклеточной карциномы кожи, метастатического рака молочной железы, метастатического рака предстательной железы, мультиформной глиобластомы (GBM) и лептоменингеального рака молочной железы внутри гематоэнцефалического барьера, метастатического рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого и многих других видов рака.

[64] Указанные три лекарственных средства можно вводить перорально. Три лекарственных средства могут быть представлены в блистерной упаковке пилюль, рассчитанной на 3 дня. Дозу трех лекарственных средств можно скорректировать по площади поверхности тела пациентов, которые будут вводить лекарственные средства самостоятельно. Частота введения схемы может представлять собой однократное введение, введение один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или менее часто.

[65] В одном варианте осуществления тамоксифен и гефитиниб можно вводить в определенной концентрации в шести пилюлях, которые можно вводить два раза в день за один день до, два раза в день в тот же день и два раза в день на следующий день после перорального введения винорелбина. В некоторых аспектах винорелбин может представлять собой седьмую пилюлю, вводимую в середине дня на второй день трехдневного лечения. В одном варианте осуществления пациенту с площадью поверхности тела 1,5 квадратного метра может быть предоставлена блистерная упаковка из пяти пилюль, которые можно принимать два раза в день за один день до, два раза в день в тот же день и два раза в день на следующий день после введения пяти пилюль винорелбина, причем последний элемент вводят в середине второго дня. В одном варианте осуществления пациент с площадью поверхности тела 1,75 квадратного метра может принимать комбинацию из шести пилюль два раза в день за один день до, два раза в день в тот же день и два раза в день на следующий день после введения шести пилюль винорелбина. Таким образом, количество пилюль пропорционально увеличивается с увеличением площади поверхности тела.

### **Метрономное лечение**

[66] В соответствии с обычными химиотерапевтическими схемами противораковые лекарственные средства вводят циклами, используя дозу, близкую или равную максимальной переносимой дозе (MDT), и их чередуют с длительным периодом без введения лекарственного средства для восстановления пациента от нежелательных реакций на лекарственное средство. Такая стратегия успешно сдерживает процесс заболевания у значительного количества пациентов (как взрослых, так и детей).

[67] Основные характеристики метрономной химиотерапии, в отличие от традиционных химиотерапевтических схем (как описано в публикации Mross et al., *J Cancer Ther Res.* 2012;1:32; Maity, *J Pharmacol Pharmacother.* 2014 Jul-Sep; 5(3): 186-192), представляют собой:

частое (с сокращенными интервалами) введение химиотерапии без каких-либо существенных перерывов;

использование биологической оптимизированной дозы вместо MTD;

без применения гематопозитических факторов роста;

предпочтение пероральным лекарственным средствам;

низкую частоту возникновения связанных с лечением побочных эффектов; и

возможность задержки развития резистентности.

[68] Описаны способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина в метрономной схеме введения доз. Метрономная схема введения доз может включать введение тамоксифена в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, гефитиниба в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение и винорелбина в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[69] Метрономное лечение может включать введение тамоксифена в дозе примерно 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. Например, метрономное лечение может включать введение тамоксифена в дозе примерно 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-175 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-150 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-125 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение тамоксифена в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-90 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-70 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-60 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-50 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение тамоксифена в дозе примерно 5 мг/м<sup>2</sup>, примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 40 мг/м<sup>2</sup>, примерно 50 мг/м<sup>2</sup>, примерно 60 мг/м<sup>2</sup>, примерно 70 мг/м<sup>2</sup>, примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, примерно 90 мг/м<sup>2</sup>, примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, примерно 125 мг/м<sup>2</sup>, примерно 150 мг/м<sup>2</sup>, примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 300 мг/м<sup>2</sup>, примерно 400 мг/м<sup>2</sup> или примерно 500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[70] Метрономное лечение может включать введение гефитиниба в дозе примерно

5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. Например, метрономное лечение может включать введение гефитиниба в дозе примерно 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-200 на одно введение, в дозе примерно 5-175 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-150 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-125 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение гефитиниба в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-90 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-70 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-60 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-50 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение гефитиниба в дозе примерно 5 мг/м<sup>2</sup>, примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 40 мг/м<sup>2</sup>, примерно 50 мг/м<sup>2</sup>, примерно 60 мг/м<sup>2</sup>, примерно 70 мг/м<sup>2</sup>, примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, примерно 90 мг/м<sup>2</sup>, примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, примерно 125 мг/м<sup>2</sup>, примерно 150 мг/м<sup>2</sup>, примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 300 мг/м<sup>2</sup>, примерно 400 мг/м<sup>2</sup> или примерно 500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[71] Метрономное лечение может включать введение винорелбина в дозе примерно 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. Например, метрономное лечение может включать введение винорелбина в дозе примерно 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-400 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-300 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-200 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-175 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-150 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-125 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение винорелбина в дозе примерно 5-100 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-90 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-80 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-70 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, в дозе примерно 5-60 мг/м<sup>2</sup> на одно введение или в дозе примерно 5-50 мг/м<sup>2</sup> на одно введение. В других примерах метрономное лечение может включать введение винорелбина в дозе примерно 5 мг/м<sup>2</sup>, примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 40 мг/м<sup>2</sup>, примерно 50 мг/м<sup>2</sup>, примерно 60 мг/м<sup>2</sup>, примерно 70 мг/м<sup>2</sup>, примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, примерно 90 мг/м<sup>2</sup>, примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, примерно 125 мг/м<sup>2</sup>, примерно 150 мг/м<sup>2</sup>, примерно 175 мг/м<sup>2</sup>, примерно 200 мг/м<sup>2</sup>, примерно 300 мг/м<sup>2</sup>, примерно 400 мг/м<sup>2</sup> или примерно 500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[72] Метрономная схема введения доз может включать введение лекарственных средств последовательно и/или одновременно в течение одного дня, двух дней, трех дней, четырех дней, пяти дней, шести дней или семи дней и может повторяться каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или менее часто. Метрономная схема введения доз может включать введение лекарственных средств средства последовательно и/или одновременно в течение одного дня, в течение двух последовательных дней, в течение трех последовательных дней, в течение четырех последовательных дней, в течение пяти последовательных дней, в течение шести последовательных дней, в течение семи последовательных дней, в течение восьми

последовательных дней, в течение девяти последовательных дней или в течение десяти последовательных дней на протяжении нескольких месяцев или лет.

[73] Метрономному лечению с применением метрономной схемы введения доз может предшествовать трехкомпонентная терапия.

### **Наборы**

[74] В настоящем документе также описаны наборы, содержащие тамоксифен, гефитиниб и винорелбин. Наборы могут содержать тамоксифен и гефитиниб, необязательно в блистерной упаковке, причем каждая блистерная упаковка содержит дозу тамоксифена и гефитиниба для ежедневного применения. Наборы могут содержать тамоксифен, гефитиниб и винорелбин, необязательно в блистерной упаковке, причем каждая блистерная упаковка содержит дозу тамоксифена, гефитиниба и винорелбина для ежедневного применения.

[75] Наборы могут содержать гефитиниб в твердых стандартных дозированных формах примерно по 10-100 мг. Наборы могут содержать гефитиниб в твердых стандартных дозированных формах примерно по 37,5 мг. Наборы могут содержать тамоксифен в твердых стандартных дозированных формах примерно по 10-30 мг. Наборы могут содержать тамоксифен в твердых стандартных дозированных формах примерно по 20 мг. Наборы могут содержать тамоксифен и гефитиниб в одной лекарственной форме. Наборы могут содержать тамоксифен и гефитиниб в одной лекарственной форме, содержащей примерно 20 мг тамоксифена и примерно 37,5 мг гефитиниба. Наборы также могут содержать винорелбин в жидких стандартных дозированных формах примерно по 5-60 мг. Наборы также могут содержать винорелбин в твердых стандартных дозированных формах примерно по 5-60 мг. Наборы могут быть представлены с инструкциями по применению. Типичные единицы дозирования, представленные в наборах, могут включать единицы дозирования, перечисленные в таблице 4.

**Таблица 4. Единицы дозирования для наборов**

	тамоксифен	гефитиниб	винорелбин	комбинированная единица тамоксифена/гефитиниба
Пероральные единицы дозирования	таблетка 10 мг таблетка 20 мг	таблетка 250 мг	капсула 20 мг, заполненная жидкостью капсула 30 мг, заполненная жидкостью	таблетка 20 мг/37,5 мг
Единицы дозирования для инъекций			10 мг/мл	

[76] Компоненты набора могут быть выполнены таким образом, чтобы пациент мог самостоятельно вводить назначенную дозу путем применения нескольких таблеток тамоксифена и гефитиниба по мере необходимости в соответствии с назначенной дозой. Набор для перорального введения винорелбина может обеспечивать винорелбин в капсулах по 20 мг или в капсулах по 30 мг. Набор для внутривенного введения винорелбина может обеспечивать 10 мг/мл винорелбина, которые можно вводить в кабинете врача в дозе при 30 мг на м<sup>2</sup>, внутривенно. Например, блистерная упаковка для иллюстративной схемы лечения, как показано в таблице 1 или таблице 2, может включать несколько рядов единиц дозирования тамоксифена, нескольких рядов единиц дозирования гефитиниба или нескольких рядов комбинированных единиц дозирования тамоксифена/гефитиниба на 1-й, 2-й и 3-й день схемы лечения. Блистерная упаковка также может включать один или более рядов единиц дозирования винорелбина для 2 дня схемы лечения. Дважды в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, пациент может принимать несколько единиц дозирования тамоксифена и гефитиниба по мере необходимости в соответствии с назначенной дозой. В середине второго дня пациент может принимать несколько капсул винорелбина, необходимых на одну дозу.

[77] Следует понимать, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными способами, реагентами, соединениями, композициями или биологическими системами, которые, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания антител и их антигенсвязывающих фрагментов и способов обнаружения и/или диагностики и/или лечения и не предназначена для ограничения.

#### ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[78] Вариант 1 осуществления. Способ лечения рака у человеческого субъекта, включающий введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина.

[79] Вариант 2 осуществления. Способ по варианту 1 осуществления, в котором схема включает введение тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день и винорелбина один раз в день, в течение трех дней.

[80] Вариант 3 осуществления. Способ по варианту 1 осуществления, в котором схема включает введение тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день в течение трех последовательных дней и винорелбина один раз в день на 2-й день из трех последовательных дней.

[81] Вариант 4 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором схему повторяют каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или с меньшей частотой.

[82] Вариант 5 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором гефитиниб вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[83] Вариант 6 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором тамоксифен вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[84] Вариант 7 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором винорелбин вводят в дозе 5-250 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[85] Вариант 8 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором схему выполняют в течение одного дня, в течение двух последовательных дней, в течение трех последовательных дней, в течение четырех последовательных дней, в течение пяти последовательных дней, в течение шести последовательных дней, в течение семи последовательных дней, в течение восьми последовательных дней, в течение девяти последовательных дней или в течение десяти последовательных дней.

[86] Вариант 9 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором схема включает:

пероральное введение субъекту 150-225 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы,

пероральное введение субъекту 64-96 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, и

пероральное или внутривенное введение субъекту эффективного количества винорелбина на 2-й день схемы.

[87] Вариант 10 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором винорелбин вводят субъекту внутривенно на 2-й день схемы.

[88] Вариант 11 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором винорелбин вводят субъекту перорально на 2-й день схемы.

[89] Вариант 12 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором субъекту вводят 10-96 мг/м<sup>2</sup> винорелбина на 2-й день схемы.

[90] Вариант 13 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором 187,5 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба перорально вводят два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

[91] Вариант 14 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором 80 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена перорально вводят два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

[92] Вариант 15 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором 80 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы.

[93] Вариант 16 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором 30 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы.

[94] Вариант 17 осуществления. А. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и назначенного химиотерапевтического средства.

[95] Вариант 18 осуществления. Способ по варианту 17 осуществления, в котором тамоксифен вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, гефитиниб вводят в дозе 10-500

мг/м<sup>2</sup> на одно введение и назначенное химиотерапевтическое средство вводят в назначенной дозе.

[96] Вариант 19 осуществления. Способ по варианту 17 или 18 осуществления, в котором назначенное химиотерапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство, к которому пациент стал устойчивым.

[97] Вариант 20 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором субъект имеет площадь поверхности тела от 0,5 до 3,6 м<sup>2</sup>.

[98] Вариант 21 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором схему повторяют примерно каждые 2 недели.

[99] Вариант 22 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором схему повторяют примерно каждые 3 недели.

[100] Вариант 23 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором рак представляет собой солидный рак или рак крови.

[101] Вариант 24 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором рак представляет собой рак I стадии, рак II стадии, рак III стадии или рак IV стадии.

[102] Вариант 25 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), СПИД-ассоциированной лимфомы (лимфомы), первичной лимфомы ЦНС (лимфомы), анального рака, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы кожи, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости (включает саркому Юинга и остеосаркому, а также злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, опухолей сердца, медуллобластомы и других эмбриональных опухолей ЦНС, эмбрионально-клеточной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, детских видов рака, холангиокарциномы, хордомы, детского рака кости, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронических миелопролиферативных неоплазм, колоректального рака, краниофарингиомы, грибковидного микоза и синдрома Сезари, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), эмбриональных опухолей, медуллобластомы, эндометриального рака, эпендимомы, рака пищевода, эстезионеробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной эмбрионально-клеточной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака глаза, интраокулярной меланомы, ретинобластомы, рака фаллопиевой трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, остеосаркомы, рака желчного пузыря, желудочного рака (рака желудка), желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечных стромальных опухолей, эмбрионально-клеточных опухолей, детских эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей

яичника, тестикулярного рака, гестационной трофобластической болезни, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, детских опухолей сердца, гепатоцеллюлярного рака (рака печени), гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака (рака головы и шеи), интраокулярной меланомы, опухолей островков поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), почечного (почечно-клеточного) рака, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани (рака головы и шеи), лейкоза, рака губ и полости рта (рака головы и шеи), рака печени, рака легкого (немелкоклеточного, мелкоклеточного, плеврорлегочной бластомы и трахеобронхиальной опухоли), лимфомы, рака молочной железы у мужчин, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, меланомы, интраокулярной (глазной) меланомы, карциномы из клеток Меркеля (рака кожи), злокачественной мезотелиомы, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения (рака головы и шеи), карциномы средней линии тела с изменениями гена NUT, рака ротовой полости (рака головы и шеи), синдромов множественных эндокринных новообразований, множественной миеломы/новообразований из плазматических клеток, грибовидного микоза (лимфомы), миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазм, хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), острого миелоидного лейкоза (АМЛ), хронических миелопролиферативных неоплазм, рака носовой полости и придаточных пазух носа (рака головы и шеи), рака носоглотки (рака головы и шеи), нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака полости рта, рака губ и ротовой полости и рака ротоглотки (рака головы и шеи), остеосаркомы и недифференцированной плеоморфной саркомы кости, рака яичника, рака поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (опухолей островков поджелудочной железы), параганглиомы, рака придаточных пазух носа и рака носовой полости (рака головы и шеи), рака парашитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака (рака головы и шеи), феохромоцитомы, опухоли гипофиза, новообразований из плазматических клеток/множественной миеломы, плеврорлегочной бластомы (рака легкого), рака во время беременности и рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, редких видов детского рака, рака прямой кишки, рецидивирующего рака, почечно-клеточного рака (рака почки), ретинобластомы, рабдомиосаркомы (детской саркомы мягких тканей), рака слюнной железы (рака головы и шеи), саркомы, детской рабдомиосаркомы (саркомы мягких тканей), детских сосудистых опухолей (саркомы мягких тканей), саркомы Юинга (рака кости), саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), остеосаркомы (рака кости), саркомы мягких тканей, саркомы матки, синдрома Сезари (лимфомы), рака кожи, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы кожи, метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения (рака головы и шеи), желудочного рака (рака желудка), Т-клеточной лимфомы кожи, тестикулярного рака,



рака горла, рака носоглотки, рака ротоглотки, гипофарингеального рака, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, трахеобронхиальных опухолей (рака легкого), переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника (почечного (почечно-клеточного) рака), карциномы мочеточника и почечной лоханки неизвестной первичной локализации, переходно-клеточного рака (почечного (почечно-клеточного) рака), рака уретры, эндометриального рака матки, саркомы матки, рака влагалища, сосудистых опухолей, рака вульвы и опухоли Вильмса, а также других детских опухолей почек.

[103] Вариант 26 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака кишечника (толстой кишки), рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака кожи (меланомы и плоскоклеточного рака), рака предстательной железы, нейроэндокринного рака, рака легкого (мелкоклеточного и крупноклеточного), рака головного мозга (GBM), острого миелогенного лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака мозговых оболочек.

[104] Вариант 27 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, который приводит к уменьшению размера раковой опухоли по сравнению с размером раковой опухоли перед применением способа.

[105] Вариант 28 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, который приводит к снижению содержания маркера (-ов) рака в системном кровотоке по сравнению с содержанием маркера (-ов) рака в системном кровотоке перед применением способа.

[106] Вариант 29 осуществления. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, который приводит к улучшению анамнестической сравнительной самооценки субъекта (ACSA) по сравнению с ACSA субъекта перед применением способа.

[107] Вариант 30 осуществления. Способ лечения рака у человеческого субъекта, включающий введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина при метрономном введении доз.

[108] Вариант 31 осуществления. Способ по варианту 30 осуществления, в котором схема включает введение тамоксифена в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, введение гефитиниба в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение и введение винорелбина в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

[109] Вариант 32 осуществления. Способ по варианту 30 или 31 осуществления, в котором схему вводят в течение нескольких месяцев или лет, необязательно после способа лечения рака по любому из вариантов 1-31 осуществления.

[110] Вариант 33 осуществления. Набор, содержащий тамоксифен и гефитиниб, необязательно в блистерной упаковке, каждая блистерная упаковка содержит дозу тамоксифена и гефитиниба для ежедневного применения.

[111] Вариант 34 осуществления. Набор, содержащий тамоксифен, гефитиниб и винорелбин.

[112] Вариант 35 осуществления. Набор по варианту 33 или 34 осуществления, в котором гефитиниб представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.

[113] Вариант 36 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-35 осуществления, в котором гефитиниб представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 37,5 мг.

[114] Вариант 37 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-36 осуществления, в котором тамоксифен представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.

[115] Вариант 38 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-37 осуществления, в котором тамоксифен представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 20 мг.

[116] Вариант 39 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-36 осуществления, в котором тамоксифен и гефитиниб представлены в одной лекарственной форме.

[117] Вариант 40 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-39 осуществления, в котором тамоксифен и гефитиниб представлены в одной лекарственной форме, содержащей примерно 20 мг тамоксифена и примерно 37,5 мг гефитиниба.

[118] Вариант 41 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-40 осуществления, в котором винорелбин представлен в виде жидких стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.

[119] Вариант 42 осуществления. Набор по любому из вариантов 33-41 осуществления, в котором винорелбин представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.

[120] Вариант 43 осуществления. Способ, включающий *in vitro* тестирование комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, гефитиниб и винорелбин.

[121] Вариант 44 осуществления. Способ по варианту 43 осуществления, в котором *in vitro* тестирование включает введение тамоксифена и гефитиниба перед, одновременно и/или после введения винорелбина.

[122] Вариант 45 осуществления. Способ по варианту 43 или 44 осуществления, в котором *in vitro* тестирование включает измерение выживаемости раковых клеток.

[123] Вариант 46 осуществления. Способ по любому из вариантов 43-45 осуществления, дополнительно включающий лечение рака у субъекта в соответствии с любым из вариантов 1-16 и 20-32 осуществления, если *in vitro* тестирование обеспечивает значительное снижение выживаемости раковых клеток, полученных от субъекта.

[124] Вариант 47 осуществления. Способ по варианту 46 осуществления, в котором значительное снижение выживаемости раковых клеток представляет собой снижение выживаемости раковых клеток на 50%-100%.

[125] Вариант 48 осуществления. Способ лечения рака у субъекта, включающий тестирование комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, гефитиниб и винорелбин; и применение в отношении субъекта способа по любому из вариантов 1-16 и 20-32 осуществления.

#### Примеры

[126] Пример осуществления схемы лечения с применением TGV включает в себя тамоксифен, 80 мг на квадратный метр, который вводят перорально два раза в день в течение трех дней; гефитиниб, 187,5 мг на квадратный метр, который вводят перорально два раза в день в течение трех дней; и винорелбин, 80 мг на квадратный метр, который вводят перорально в середине второго дня трехдневного цикла.

[127] Гефитиниб в дозе 37,5 мг и тамоксифен в дозе 20 мг можно объединить в таблетку или капсулу, чтобы пациенты с разной площадью поверхности тела могли принимать, например, пять пилюль два раза в день в течение трех дней, если их размер составляет от 1,2 до 1,3 квадратного метра; шесть пилюль два раза в день, если их размер составляет от 1,4 до 1,6 квадратного метра; семь пилюль в день, если их размер составляет от 1,7 до 1,8 квадратного метра; и восемь пилюль, если их размер составляет от 1,9 до 2,1 квадратного метра, и т. д.

[128] Блистерную упаковку можно назначать таким образом, чтобы пациент мог легко измерить соответствующую дозу для каждого трехдневного цикла, и лекарственные средства будут расположены в блистерной упаковке в такой последовательности, что пациенты могут легко самостоятельно принимать соответствующую дозу.

[129] В цитометрическом тестировании с использованием живых культур раковых клеток было обнаружено, что применение тамоксифена в высокой дозе, составляющей 80 миллиграмм на квадратный метр (типичная доза при традиционном лечении рака составляет 20 мг в день), и высокой дозы гефитиниба (187 миллиграмм на квадратный метр два раза в день в течение 3 дней, тогда как типичная доза при традиционном лечении рака составляет 250 мг в день) обеспечивает перенос винорелбина в раковые клетки, что приводит к необычайной синергии в отношении инициации запрограммированного апоптоза раковых клеток (запрограммированной гибели раковых клеток), причем большую часть здоровых тканей не затрагивается, с получением впечатляющего клинического результата.

[130] Было обнаружено, что схема лечения с применением TGV обеспечивает пересечение гематоэнцефалического барьера, поскольку, по-видимому, наблюдается превосходная клиническая активность при первичном раке головного мозга в качестве терапии в третьей или четвертой линии и при метастазах рака легкого и молочной железы в головной мозг, включая лептоменингеальный рак молочной железы.

[131] Существует широкий спектр активности, который распространяется от более частых раковых заболеваний молочной железы, кишечника и легких на рак поджелудочной железы, рак желудка, метастатическую плоскоклеточную карциному кожи, меланому,

нейробластому, рак урахуса и многие другие виды рака. Среди указанных видов рака очень высокий процент отвечает на такую схему, демонстрируя широкую применимость предложенной трехкомпонентной схемы лечения для лечения рака. Около 48% всех случаев рака представляют собой рак молочной железы, легкого, толстой кишки, поджелудочной железы и предстательной железы. Около 89% этих случаев представляют собой аденокарциномы. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что приблизительно 36% всех аденокарцином любой первичной локализации были чувствительными *in vitro* и что приблизительно 33% всех аденокарцином будут чувствительными *in vivo*. Однако особенно выдающиеся результаты получены для трижды негативного рака молочной железы. Восемьдесят процентов всех случаев этого общеизвестного резистентного к лечению заболевания продемонстрировали ответ *in vivo*.

[132] При испытании *in vitro* 94% случаев рака, которые по результатам *in vitro* испытания должны были быть восприимчивыми к лечению TGV, действительно продемонстрировали ответ *in vivo*.

[133] Ниже приведены исследования 17 клинических случаев, проведенных среди 17 онкологических пациентов, продемонстрировавших положительный результат терапии TGV. Схема лечения для терапии TGV описана в таблицах 1 и 2. В исследованиях 17 клинических случаев представлены пациенты с метастатическим раком пищевода, метастатическим раком кожи, метастатическим раком молочной железы, лептоменингеальным раком молочной железы, метастатическим раком предстательной железы, мультиформной глиобластомой, раком легкого, раком кишечника, острым миелогенным лейкозом, эстезионеробластомой и уротелиальным раком. Исследования клинических случаев показали, что терапия TGV имела широкий спектр применения при различных видах рака с превосходной эффективностью. Терапия TGV также показала превосходную эффективность при введении пациентам, которые ранее проходили интенсивное лечение рака. Терапия TGV хорошо переносилась пациентами, демонстрируя чрезвычайно низкую токсичность.

[134] Пример 18 демонстрирует применение комбинации двух лекарственных средств, тамоксифена и gefитиниба, в качестве адьюванта. Комбинация TG усиливала эффект комбинации химиотерапевтических лекарственных средств, к которой у пациента развилась устойчивость. При добавлении TG к назначенному лечению пациент мог продолжать назначенное лечение с применением комбинации химиотерапевтических лекарственных средств и был восприимчивым к такому лечению.

#### **Пример 1. Терапия TGV против метастатического рака пищевода**

[135] У пациентки, 66-летней женщины, развилась невозможность глотания твердых пищевых продуктов. После того как эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта выявила аденокарциному пищевода, пациентка была направлена в онкологическое учреждение, где были выявлены обширные метастазы в печень, кости, легкие и другие метастазы, а также печеночная недостаточность. Ей сообщили, что она не является кандидатом для какого-либо лечения. После ПЭТ-КТ ей также сообщили, что она не

является кандидатом для какого-либо лечения. Позже она получила такой же ответ от второго лечебного учреждения. Потеряв надежду, пациентка согласилась принимать терапию TGV. В ее пищевод был установлен стент. Для анализа взяли образец опухоли из печени.

[136] Для лечения заболевания печени пациентке через внутривенную артерию вводили химиотерапию. Через две недели функция печени восстановилась до нормальной, но остальные заболевания продолжали развиваться. Затем пациентку перевели на схему TGV, которая привела к полной ремиссии. Пациентка жива и не болеет шесть лет после лечения TGV.

### **Пример 2. Терапия TGV против рака кожи (плоскоклеточная карцинома)**

[137] У пациента, 71-летнего мужчины, развился рак кожи (плоскоклеточная карцинома). Карциному подвергали резекции, но затем она снова возникала на коже головы пациента, быстро достигнув размера 850 см<sup>3</sup>. Она метастазировала в лимфатические узлы в грудной клетке и забрюшинном пространстве.

[138] Выполняли биопсию ткани и отправляли на цитометрическое тестирование. Тестирование показало, что при таком заболевании активной будет только терапия TGV. Пациент начал лечение с применением TGV, перешел на стадию полной ремиссии, жив и полностью свободен от болезни в течение четырех лет после лечения TGV в соответствии с настоящим описанием.

### **Пример 3. Терапия TGV против рака молочной железы, метастазировавшего в головной мозг**

[139] Пациенткой является 65-летняя женщина, которая прошла успешное лечение рака молочной железы, но у которой через двенадцать лет появились головные боли.

[140] МРТ показала 31 метастазу в головном мозге и обширное метастатическое заболевание в легких, костях и печени. Нейрохирурги удалили три из 31 поражений в мозжечке, которые были направлены на цитометрический анализ. Тестирование показало, что терапия TGV будет активной. Терапию TGV осуществляли в течение более шести месяцев. Пациентка перешла на стадию полной ремиссии. Она жива и не болеет четыре года после лечения TGV в соответствии с настоящим описанием. Во время лечения не применяли облучение, которое является стандартным лечением этого заболевания.

### **Пример 4. Терапия TGV против мультиформной глиобластомы**

[141] Пациенткой является 53-летняя женщина с многолетним анамнезом рецидивирующей мультиформной глиобластомы (GBM). Она проходила лечение с применением стандартной терапии GBM, которая представляет собой облучение и Temodar® (Schering Corporation, Кенилворт, штат Нью-Джерси), но заболевание прогрессировало, а экспериментальные схемы были неудачными, в результате чего пациентка прикована к инвалидной коляске, а ее левая рука парализована. Пациентку направили в нейрохирургический блок для терапии TGV. Она начала прием схемы TGV, и в настоящее время она не имеет каких-либо симптомов заболевания: она больше не пользуется инвалидной коляской, функция левой руки восстановилась, и она находится в

почти полной ремиссии после лечения TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

**Пример 5. Терапия TGV против метастатического рака предстательной железы**

[142] Пациентом является 71-летний мужчина, обратившийся к терапии TGV после лечения всеми стандартными гормональными средствами и химиотерапевтическими средствами для лечения метастатического рака предстательной железы, а также одной экспериментальной терапии, которая была безуспешной. Пациенту назначали схему TGV, и уровень PSA у пациента снизился с 600 до 16, при этом все боли в костях полностью исчезли. Лечение осуществляли каждые две недели, пациент продолжает лечение TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

**Пример 6. Терапия TGV против лептоменингеального рака молочной железы**

[143] Пациенткой является 51-летняя женщина с муцинозной аденокарциномой левой молочной железы. Опухоль метастазировала в кости, головной мозг и лептоменинкс. Лептоменингеальный рак молочной железы имеет показатель выживаемости около 31 дня. Пациентке назначали TGV, и всего через четыре месяца она перешла на стадию полной ремиссии, которая длилась 3 1/2 года, после чего она скончалась от метастатического рака в печени.

**Пример 7. Терапия TGV против мультиформной глиобластомы**

[144] Пациенткой является 61-летняя женщина с мультиформной глиобластомой. Пациентка обратилась к терапии TGV после первичной резекции большей части опухоли примерно за два года до этого. Пациентка проходила лучевую терапию и лечение темозоломидом, что обеспечило ремиссию на два года. После рецидива ей провели еще одну резекцию. Опухоль была протестирована на восприимчивость к терапии TGV и продемонстрировала чувствительность к TGV. Пациентке назначили схему TGV. Она перешла на стадию полной ремиссии, которая продолжалась три года.

**Пример 8. Терапия TGV против обширного метастатического рака молочной железы**

[145] Пациенткой является 41-летняя женщина с запущенным раком молочной железы и обширным метастатическим заболеванием костей, головного мозга, спинного мозга, легких и печени. Наконец, она дала согласие на проведение цитометрического тестирования некротической язвы молочной железы размером 14 см непосредственно перед введением регионарной химиотерапии в левую молочную железу для сдерживания запаха и инфекции. Цитометрическое тестирование показало, что TGV является наиболее активным агентом, и было начато его введение. Пациентка перешла на стадию ремиссии заболевания приблизительно с равными ответами на лечение как внутри, так и за пределами гематоэнцефалического барьера. Ремиссия длилась два с половиной года.

**Пример 9. Терапия TGV против рака легких**

[146] Пациентом является 71-летний мужчина с множественным выпотом, аденокарциномой правой нижней доли легкого с множеством метастазов в головной мозг. Пациент получал лечение TGV в течение четырех месяцев, находится в почти полной

ремиссии и продолжает лечение TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, с равными ответами на лечение как внутри, так и за пределами гематоэнцефалического барьера. Плевральный выпот и приблизительно 90% всех признаков рака были вылечены, и у пациента было очень мало побочных эффектов.

**Пример 10. Терапия TGV против рецидивирующего метастатического рака кишечника**

[147] Пациентом является 75-летний мужчина с метастатическим рецидивирующим раком кишечника. Примерно 10 лет назад он проходил лечение 5-фторурацилом и оксалиплатином. Рецидив возник в малом тазу. Опухоль подвергали резекции, хотя в брюшной полости явно было остаточное заболевание. Пациент принимал лечение TGV и перешел в двухлетнюю ремиссию с шестью месяцами лечения TGV в соответствии с настоящим описанием.

**Пример 11. Терапия TGV против трижды негативной плоскоклеточной карциномы молочной железы**

[148] Была представлена 44-летняя женщина с плоскоклеточной карциномой молочной железы, рефрактерной к цитоксану, адриамицину и таксотеру. Цитометрическое тестирование показало, что наиболее активным агентом является TGV. Пациентка прошла шесть циклов лечения TGV. Размер ее опухоли составлял более 8 см, но в конце лечения она не пальпировалась. Резкая полная ремиссия была подтверждена открытой биопсией. Пациентка также проходила лучевую терапию молочной железы и оставалась в полной клинической ремиссии в течение 2 1/2 года после лечения TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

**Пример 12. Терапия TGV против трижды негативного рака молочной железы и протокового рака молочной железы**

[149] Представлена 38-летняя женщина с массивной трижды негативной смешанной дольковой и протоковой карциномой в форме гантели в левой молочной железе. Цитометрическое тестирование проводили как на протоковых, так и на дольковых частях этого рака, и оба были очень чувствительны к TGV. Пациентку лечили с применением терапии TGV и в течение восьми циклов лечения TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе (четыре месяца), все очаги рака исчезли, а пациентку направили на лучевую терапию молочной железы, поскольку ее ремиссия была патологически полной по результатам повторной биопсии.

**Пример 13. Терапия TGV против мелкоклеточного рака легкого**

[150] Проводили цитометрическое тестирование 72-летней женщины с массивной печенью, увеличенной из-за мелкоклеточного рака легких. Было показано, что ее мелкоклеточный рак легкого не чувствителен к любым стандартным лекарственным средствам, но чувствителен к TGV. Пациентку, которой оставалось жить примерно один месяц, лечили путем введения TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и она перешла на стадию ремиссии и жила еще 18 месяцев.

**Пример 14. Терапия TGV против рака поджелудочной железы**

[151] Представлен 51-летний пациент с раком поджелудочной железы. Проводили цитометрическое тестирование не полностью резецированного рака. На основании проведенного анализа наиболее активным лечением пациента было TGV, без признаков ответа на лечение 5-фторурацилом, гемцитабином, оксалиплатином или таксотером, которые являются стандартными агентами для лечения указанного заболевания. Пациент принимал TGV в течение шести месяцев и не имел заболевания в течение 3 1/2 года после лечения TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, без признаков заболевания.

**Пример 15. Терапия TGV против острого миелогенного лейкоза**

[152] Представлен 54-летний мужчина после безуспешной стандартной индукционной химиотерапии против острого миелогенного лейкоза с неблагоприятными молекулярными маркерами и после безуспешных двух других экспериментальных терапий, с количеством лейкоцитов 234 000 клеток на кубический миллиметр (куб. мм), живущий в хосписе. Проводили цитометрическое тестирование, которое показало, что пациент чувствителен к TGV, и начинали лечение TGV. В течение одной недели лечения пациента с применением TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, количество лейкоцитов, отражающее количество лейкозных клеток, снизилось с 234 000 до 1000.

**Пример 16. Терапия TGV против эстеziонейробластомы**

[153] Пациентом является 58-летний бывший профессиональный хоккеист, у которого развилась медленно прогрессирующая эстеziонейробластома. В течение двенадцати лет заболевание не отвечало лечению: хирургическое вмешательство, лучевая терапия и множество химиотерапий. Пациент обратился к терапии TGV, и после цитометрического тестирования было назначено введение TGV. Пациент продолжает принимать TGV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и демонстрирует частичную ремиссию, по данным МРТ. Пациент продолжает чувствовать себя значительно лучше и хорошо переносит лечение без существенной токсичности.

**Пример 17. Терапия TGV против уротелиального рака**

[154] Представлен 76-летний мужчина с локально распространенным раком мочевого пузыря и с уротелиальным раком в треугольнике мочевого пузыря. Пациента лечили лучевой терапией и уплотненной химиотерапией MVAC (M - метотрексат, V - винбластин, A - доксорубицин, C - цисплатин). Пациент находился в стадии полной ремиссии в течение шести месяцев, после чего было обнаружено забрюшинное заболевание в форме лимфаденопатии. Затем пациента лечили гемцитабином и цисплатином, на которые не было ответа. Затем пациент проходил облучение забрюшинных лимфатических узлов до полного ответа. За состоянием пациента следили ежемесячно, и когда был обнаружен рецидив заболевания в легком и средостении, пациент начал принимать Padcev® (энфортумаба ведотин), но не продемонстрировал ответа на лечение. Затем пациенту предложили TGV. Вместе с TGV вводили Neulasta® (пегфилграстим), поскольку пациента прошел интенсивное предварительное лечение. На протяжении пяти дней у



пациента наблюдалась нейтропения, и он был принят. Повторная ПЭТ-КТ не выявила признаков заболевания ни в одной локализации. Сделан вывод, что пациенту не следует вводить повторную химиотерапию до тех пор, пока его костный мозг не восстановится.

#### **Пример 18. TG в качестве адьюванта к назначенному лечению**

[155] Представлена 38-летняя женщина с анамнезом метастатической карциномы ухахуса на протяжении одного года. Ее лечили с применением FOLFIRINOX (FOL - лейковорин кальция (фолиновая кислота), F - фторурацил, IRIN - иринотекана гидрохлорид, а OX - оксалиплатин) без получения ответа на лечение. Затем пациентка обратилась к паллиативной терапии.

[156] У нее было большое количество асцитов, которые иссекали и отправляли на цитометрическое тестирование. Тестирование показало, что пациентка чувствительна к 5-фторурацилу и гиперчувствительна к гемцитабину и оксалиплатину. Пациентка начинала прием перорального капецитабина с гемцитабином и оксалиплатином, которые вводили каждые две недели с сокращенными интервалами.

[157] Первоначальный уровень ее карциноэмбрионального антигена (СЕА) составлял 350. За период, составляющий 8 месяцев, уровень СЕА снизился до 21, и пациентка считала, что ей трудно переносить следующие дозы химиотерапии, несмотря на исчезновение всех симптомов рака. Пациентку направили на операцию. В результате хирургического вмешательства у пациентки был вырезан только некротический дебрис, который не был жизнеспособным ни по данным микроскопического исследования, ни по данным цитометрии.

[158] Пациентка прекратила химиотерапию. Уровень СЕА поднялся до 600, и симптомы усилились. Ее снова лечили капецитабином, гемцитабином и оксалиплатином. Уровень СЕА снизился с 600 до 121, затем снова резко увеличился, несмотря на химиотерапию, до 236. Пациентка стала резистентной к лечению капецитабином, гемцитабином и оксалиплатином. Без других терапевтических вариантов, по результатам цитометрического анализа, пациентку начали лечить тамоксифеном и гефитинибом для ингибирования гликопротеина Р, и уровень ее СЕА при использовании той же терапии был снижен до 62.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака у человеческого субъекта, включающий введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина.

2. Способ по п. 1, в котором схема включает введение тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день и винорелбина один раз в день в течение трех дней.

3. Способ по п. 1, в котором схема включает введение тамоксифена и гефитиниба одновременно два раза в день в течение трех последовательных дней и винорелбина один раз в день на 2-й день из трех последовательных дней.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором схему повторяют каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или с меньшей частотой.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором гефитиниб вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором тамоксифен вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором винорелбин вводят в дозе 5-250 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором схему выполняют в течение одного дня, в течение двух последовательных дней, в течение трех последовательных дней, в течение четырех последовательных дней, в течение пяти последовательных дней, в течение шести последовательных дней, в течение семи последовательных дней, в течение восьми последовательных дней, в течение девяти последовательных дней или в течение десяти последовательных дней.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором схема включает:  
пероральное введение субъекту 150-225 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы,

пероральное введение субъекту 64-96 мг/м<sup>2</sup> тамоксифена два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы, и

пероральное или внутривенное введение субъекту эффективного количества винорелбина на 2-й день схемы.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором винорелбин вводят субъекту внутривенно на 2-й день схемы.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором винорелбин вводят субъекту перорально на 2-й день схемы.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъекту вводят 10-96 мг/м<sup>2</sup> винорелбина на 2-й день схемы.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 187,5 мг/м<sup>2</sup> гефитиниба перорально вводят два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 80 мг/м<sup>2</sup>

тамоксифена перорально вводят два раза в день на 1-й, 2-й и 3-й день схемы.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 80 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 30 мг/м<sup>2</sup> винорелбина вводят перорально или внутривенно на 2-й день схемы.

17. А. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту схемы последовательного и/или одновременного введения тамоксифена, гефитиниба и назначенного химиотерапевтического средства.

18. Способ по п. 17, в котором тамоксифен вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, гефитиниб вводят в дозе 10-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение и назначенное химиотерапевтическое средство вводят в назначенной дозе.

19. Способ по п. 17 или 18, в котором назначенное химиотерапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство, к которому пациент стал устойчивым.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект имеет площадь поверхности тела от 0,5 до 3,6 м<sup>2</sup>.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором схему повторяют примерно каждые 2 недели.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором схему повторяют примерно каждые 3 недели.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой солидный рак или рак крови.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой рак I стадии, рак II стадии, рак III стадии или рак IV стадии.

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), СПИД-ассоциированной лимфомы (лимфомы), первичной лимфомы ЦНС (лимфомы), анального рака, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы кожи, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости (включает саркому Юинга и остеосаркому, а также злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, опухолей сердца, медуллобластомы и других эмбриональных опухолей ЦНС, эмбрионально-клеточной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, детских видов рака, холангиокарциномы, хордомы, детского рака кости, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронических миелопролиферативных неоплазм, колоректального рака, краниофарингиомы, грибовидного микоза и синдрома Сезари, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), эмбриональных опухолей, медуллобластомы, эндометриального рака, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы

Юинга, экстракраниальной эмбрионально-клеточной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака глаза, интраокулярной меланомы, ретинобластомы, рака фаллопиевой трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, остеосаркомы, рака желчного пузыря, желудочного рака (рака желудка), желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечных стромальных опухолей, эмбрионально-клеточных опухолей, детских эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей яичника, тестикулярного рака, гестационной трофобластической болезни, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, детских опухолей сердца, гепатоцеллюлярного рака (рака печени), гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака (рака головы и шеи), интраокулярной меланомы, опухолей островков поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), почечного (почечно-клеточного) рака, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани (рака головы и шеи), лейкоза, рака губ и полости рта (рака головы и шеи), рака печени, рака легкого (немелкоклеточного, мелкоклеточного, плеврорлегочной бластомы и трахеобронхиальной опухоли), лимфомы, рака молочной железы у мужчин, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, меланомы, интраокулярной (глазной) меланомы, карциномы из клеток Меркеля (рака кожи), злокачественной мезотелиомы, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения (рака головы и шеи), карциномы средней линии тела с изменениями гена NUT, рака ротовой полости (рака головы и шеи), синдромов множественных эндокринных новообразований, множественной миеломы/новообразований из плазматических клеток, грибовидного микоза (лимфомы), миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазм, хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), острого миелоидного лейкоза (AML), хронических миелопролиферативных неоплазм, рака носовой полости и придаточных пазух носа (рака головы и шеи), рака носоглотки (рака головы и шеи), нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака полости рта, рака губ и ротовой полости и рака ротоглотки (рака головы и шеи), остеосаркомы и недифференцированной плеоморфной саркомы кости, рака яичника, рака поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (опухолей островков поджелудочной железы), параганглиомы, рака придаточных пазух носа и рака носовой полости (рака головы и шеи), рака парашитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака (рака головы и шеи), феохромоцитомы, опухоли гипофиза, новообразований из плазматических клеток/множественной миеломы, плеврорлегочной бластомы (рака легкого), рака во время беременности и рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, редких видов детского рака, рака прямой кишки, рецидивирующего рака, почечно-клеточного рака (рака почки), ретинобластомы, рабдомиосаркомы (детской саркомы мягких тканей), рака слюнной железы (рака головы и шеи), саркомы, детской рабдомиосаркомы (саркомы мягких тканей), детских сосудистых

опухолей (саркомы мягких тканей), саркомы Юинга (рака кости), саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), остеосаркомы (рака кости), саркомы мягких тканей, саркомы матки, синдрома Сезари (лимфомы), рака кожи, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы кожи, метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения (рака головы и шеи), желудочного рака (рака желудка), Т-клеточной лимфомы кожи, тестикулярного рака, рака горла, рака носоглотки, рака ротоглотки, гипофарингеального рака, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, трахеобронхиальных опухолей (рака легкого), переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника (почечного (почечно-клеточного) рака), карциномы мочеточника и почечной лоханки неизвестной первичной локализации, переходно-клеточного рака (почечного (почечно-клеточного) рака), рака уретры, эндометриального рака матки, саркомы матки, рака влагалища, сосудистых опухолей, рака вульвы и опухоли Вильмса, а также других детских опухолей почек.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака кишечника (толстой кишки), рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака кожи (меланомы и плоскоклеточного рака), рака предстательной железы, нейроэндокринного рака, рака легкого (мелкоклеточного и крупноклеточного), рака головного мозга (GBM), острого миелогенного лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака мозговых оболочек.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, который приводит к уменьшению размера раковой опухоли по сравнению с размером раковой опухоли перед применением способа.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, который приводит к снижению содержания маркера (-ов) рака в системном кровотоке по сравнению с содержанием маркера (-ов) рака в системном кровотоке перед применением способа.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, который приводит к улучшению анамнестической сравнительной самооценки субъекта (ACSA) по сравнению с ACSA субъекта перед применением способа.

30. Способ лечения рака у человеческого субъекта, включающий введение субъекту схемы, включающей последовательное и/или одновременное введение тамоксифена, гефитиниба и винорелбина при метрономном введении доз.

31. Способ по п. 30, в котором схема включает введение тамоксифена в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение, введение гефитиниба в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение и введение винорелбина в дозе 5-500 мг/м<sup>2</sup> на одно введение.

32. Способ по п. 30 или 31, в котором схему вводят в течение нескольких месяцев или лет, необязательно после способа лечения рака по любому из пп. 1-31.

33. Набор, содержащий тамоксифен и гефитиниб, необязательно в блистерной упаковке, каждая блистерная упаковка содержит дозу тамоксифена и гефитиниба для ежедневного применения.

34. Набор, содержащий тамоксифен, гефитиниб и винорелбин.
35. Набор по п. 33 или 34, в котором гефитиниб представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.
36. Набор по любому из пп. 33-35, в котором гефитиниб представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 37,5 мг.
37. Набор по любому из пп. 33-36, в котором тамоксифен представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.
38. Набор по любому из пп. 33-37, в котором тамоксифен представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 20 мг.
39. Набор по любому из пп. 33-36, в котором тамоксифен и гефитиниб представлены в одной лекарственной форме.
40. Набор по любому из пп. 33-39, в котором тамоксифен и гефитиниб представлены в одной лекарственной форме, содержащей примерно 20 мг тамоксифена и примерно 37,5 мг гефитиниба.
41. Набор по любому из пп. 33-40, в котором винорелбин представлен в виде жидких стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.
42. Набор по любому из пп. 33-41, в котором винорелбин представлен в виде твердых стандартных дозированных форм примерно по 5-500 мг.
43. Способ, включающий *in vitro* тестирование комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, гефитиниб и винорелбин.
44. Способ по п. 43, в котором *in vitro* тестирование включает введение тамоксифена и гефитиниба перед, одновременно и/или после введения винорелбина.
45. Способ по п. 43 или 44, в котором *in vitro* тестирование включает измерение выживаемости раковых клеток.
46. Способ по любому из пп. 43-45, дополнительно включающий лечение рака у субъекта в соответствии с любым из пп. 1-16 и 20-32, если *in vitro* тестирование обеспечивает значительное снижение выживаемости раковых клеток, полученных от субъекта.
47. Способ по п. 46, в котором значительное снижение выживаемости раковых клеток представляет собой снижение выживаемости раковых клеток на 50%-100%.
48. Способ лечения рака у субъекта, включающий тестирование комбинации лекарственных средств на раковых клетках субъекта в отношении выживаемости раковых клеток, причем комбинация лекарственных средств содержит тамоксифен, гефитиниб и винорелбин; и применение в отношении субъекта способа по любому из пп. 1-16 и 20-32.

По доверенности