



(51) МПК

A61K 31/282 (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61K 31/337* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003129527/14, 04.03.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.03.2002(30) Конвенционный приоритет:
06.03.2001 (пп.1-2) US 60/273,577

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 27.09.2006 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2194541 C1, 20.12.2002, формула. US
5,534,513, 09.07.1996, abstract. Database
CAPLUS Accession No 2000:103597, HOFF et al.
Tegafur/uracil+calcium folinate in colorectal
cancer: Double modulation of fluorouracil.
Abstract, 1999, 58(3), pages 77-83. (см. прод.)(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
06.10.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/06262 (04.03.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/076459 (03.10.2002)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14,
стр.1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
Ю.В.Дементьевой

(72) Автор(ы):

ЭДЖЕНИ Джефферхазен А. (US),
БЕННЕР Стивен Е. (US),
ДАГЭН Терри С. (US)

(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

RU 2 284 184 C2

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(57) Реферат:

Изобретение предусматривает способ лечения
рака пищевода, или рака области соединения
пищевода с желудком, или рака желудка у
человека. Способ включает пероральное введение
комбинации тегафура и урацила при дозе тегафура
100-500 мг/м²/день в мольном соотношении
тегафура и урацила 1:4; пероральное введение 0,1-
500 мг/кг/день фолиновой кислоты или ее
фармацевтически приемлемой соли; внутривенное
введение паклитаксела и карбоплатина в дозе 10-
300 мг/м² и 100-500 мг/м² соответственно, причем

паклитаксел и карбоплатин вводят в 1-й день 28-
дневного цикла, а тегафур, урацил и фолиновую
кислоту или ее фармацевтически приемлемую
соль - во 2-22-ой дни. Причем 23-28-й дни цикла
составляют перерыв. При этом схема лечения
повторяется, по меньшей мере, один раз.
Изобретение обеспечивает эффективное лечение
рака и хорошую переносимость за счет повышения
активности паклитаксела и карбоплатина при их
комбинации с перечисленными препаратами, а
также более щадящее введение химиопрепаратов
по сравнению с известными путями их введения. 1
з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

Database CAPLUS Accession No 2000:103599, BROCKSTEIN et al. Oral chemotherapy in head and neck cancer.

RU 2 284 184 C2

RU 2 2 8 4 1 8 4 C 2

RU 2 2 8 4 1 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/282 (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/337** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003129527/14, 04.03.2002**(24) Effective date for property rights: **04.03.2002**(30) Priority:
06.03.2001 (cl.1-2) US 60/273,577(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **27.09.2006 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **06.10.2003**(86) PCT application:
US 02/06262 (04.03.2002)(87) PCT publication:
WO 02/076459 (03.10.2002)Mail address:
**119034, Moskva, Prechistsenskij per., 14,
str.1, 4 ehtazh, "Goulingz Internehshnl
Ink.", Ju.V.Dement'evoj**

(72) Inventor(s):

**EhDZhENI Dzhefferkhazen A. (US),
BENNER Stiven E. (US),
DAGEhN Terri S. (US)**

(73) Proprietor(s):

BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)**(54) METHOD FOR TREATING CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology.

SUBSTANCE: the present innovation deals with treating human esophageal cancer or that of the area of esophageal connection with a stomach or gastric cancer due to peroral intake of the combination of tegafur and uracil at the dosage of tegafur being about 100-500 mg/sq. m/d in molar ratio of tegafur and uracil being 1:4; peroral intake of 0.1-500 mg/kg/d folinic acid or its pharmaceutically acceptable salt; intravenous injection of paclitaxel and carboplatin at the dosage of about 10-300 mg/sq.m and 100-500 mg/sq. m, correspondingly, moreover, paclitaxel and carboplatin should be introduced on the 1st d of a 28-

d-long cycle, and tegafur, uracil and folinic acid or its pharmaceutically acceptable salt - on the 2nd - 22nd d. Moreover, the interval during the 23d -28th d of the cycle is considered to be the rest period. Moreover, therapeutic scheme should be repeated, at least, once. The innovation provides efficient treatment of cancer and good tolerance due to increased activity of paclitaxel and carboplatin at their combination with the above-mentioned preparations, and softer introduction of chemopreparations against known ways of their application.

EFFECT: higher efficiency of therapy.

1 cl, 1 ex

Область, к которой относится изобретение.

Данное изобретение предусматривает введение теплокровному животному комбинации тегафура, урацила, фолиновой кислоты, паклитаксела и карбоплатина для лечения опухолей.

5 Предпосылки создания изобретения.

5-фторурацил (5-FU) является известным противоопухолевым агентом. Комбинация 5-фторурацила и фолиновой кислоты известна для лечения колоректального рака. Тегафур (1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацил) является пролекарством 5-фторурацила. In vivo 5-фторурацил быстро инактивируется ферментом дигидропиридин-дегидрогеназой (DPD).

10 Урацил ингибирует DPD метаболизм 5-FU, образовавшегося из тегафура. Таким образом, совместное введение урацила и тегафура приводит к более длительному действию активного 5-FU по сравнению с одним тегафуром. Известно, что 5-фторурацил не может вводиться перорально.

15 В патенте США 4328229 описана противораковая композиция, содержащая 1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацил («тегафур») и урацил. Композиция применяется для доставки 5-фторурацила к опухоли, чувствительной к 5-фторурацилу, у теплокровных животных. Указано, что композицию можно вводить в виде различных дозированных форм, включая оральную дозированную форму.

20 В патенте США 5534513 раскрыта противоопухолевая композиция, содержащая тегафур и урацил в мольном отношении 1:4. Утверждается, что эта противоопухолевая композиция может стать более активной при введении фолиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В этом патенте указано, что описанная комбинация может вводиться в виде различных дозированных форм, включая оральную.

25 Паклитаксел (TAXOL®), дитерпен таксанового ряда, представляет собой природное вещество, выделенное из коры тиса тихоокеанского, *Taxus brevifolia*. Исследования показали, что он обладает превосходной противоопухолевой активностью в отношении набора опухолей в in vivo моделях животных, включая, например, опухоли груди и яичников. Паклитаксел является антимитотическим агентом, который в основном связывается с микротрубочками. Стабилизация микротрубочек паклитакселем ингибирует перестройку сети микротрубочек. Паклитаксел обычно вводят внутривенно или путем инфузии.

30 Карбоплатин (PARAPLATIN®) является известным противоопухолевым агентом, который индуцирует сшивку ДНК, ассоциируемую с белками и небелками. Этот эффект является неспецифическим для клеточного цикла. Карбоплатин обычно вводят путем внутривенной инфузии или инъекции.

Заявители обнаружили, что 5-фторурацил может повышать активность паклитаксела и карбоплатина. Однако из-за того, что 5-фторурацил нельзя вводить перорально, эту комбинацию приходится вводить менее щадящим способом, например путем внутривенной инъекции, а это обычно требует наличия квалифицированного медицинского персонала.

40 Было бы очень желательным создать такой способ лечения опухолей, особенно опухолей пищевода, области соединения пищевода с желудком и желудка, который предусматривал бы внутривенное введение паклитаксела и карбоплатина и пероральное введение 5-фторурацила теплокровному животному, для эффективного лечения таких опухолей.

45 Сущность изобретения.

1. Данное изобретение относится к способу лечения рака пищевода, или рака области соединения пищевода с желудком, или рака желудка у человека. Способ включает введение перорально комбинации тегафура и урацила при дозе тегафура 100-500 мг/м²/день в мольном соотношении тегафура и урацила 1:4; перорально 0,1-500 мг/кг/день фолиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли; паклитаксела и карбоплатина внутривенно в дозе 10-300 мг/м² и 100-500 мг/м² соответственно, причем паклитаксел и карбоплатин вводят в 1-й день 28-дневного цикла, а тегафур, урацил и фолиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль - во 2-22-ой дни, а 23-28-й

дни цикла составляют перерыв.

При необходимости схема лечения повторяется, по меньшей мере, один раз.

Подробное описание изобретения.

Комбинация тегафура и урацила в количествах, достаточных для превращения тегафура в 5-фторурацил (предпочтительно мольное отношение равно примерно 1:4), может вводиться перорально. Было установлено, что при пероральном введении этой комбинации образуется достаточное количество 5-фторурацила и наряду с паклитакселом и карбоплатином обеспечивается активное и эффективное лечение опухолей, особенно тех, которые ассоциируются с опухолями в пищеводе, в области соединения пищевода с желудком и в желудке.

В одной оральной дозированной форме согласно данному изобретению тегафур, урацил и фолиновая кислота, предпочтительно в виде кальциевой соли «фолината кальция» находятся в одной дозированной оральной форме. Иначе и предпочтительно тегафур и урацил находятся в первой оральной дозированной форме, а фолиновая кислота, предпочтительно в форме фолината кальция, содержится во второй оральной дозированной форме. Доза каждого активного ингредиента, вводимая в день, составляет примерно 0.1-100 мг/кг/день, предпочтительно примерно 1-30 мг/кг/день, для тегафура. Урацил вводится в дозе примерно 1-50 мг/кг/день. Доза UFT, а именно сочетание 1:4 тегафура и урацила, равно примерно 100-500 мг/м²/день в расчете на тегафур, предпочтительно примерно 200-300 мг/м²/день в расчете на тегафур. Фолиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль может вводиться в количестве около 0,1-500 мг/кг/день, но предпочтительно ее вводить в виде фолината кальция в фиксированной дозе около 90 мг/день. Оральная дозированная форма(-ы) может вводиться в виде одной дозы или разделенными дозами, обычно до 3 раз в день.

Паклитаксел и карбоплатин предпочтительно вводить каждый не перорально, лучше вводить их путем внутривенной инфузии. В зависимости от величины площади поверхности тела инфузионная доза паклитаксела может колебаться от примерно 10 до 300 мг/м², предпочтительно от примерно 30 до 200 мг/м² и более предпочтительно составляет примерно 100, 135 или 175 мг/м². Перед инфузией паклитаксела следует провести предварительное лечение, известное специалистам. Доза паклитаксела предпочтительно вводится внутривенно путем инфузии в течение, по меньшей мере, примерно 3 часов, предпочтительно в течение примерно 3 или 24 часов. Дозу карбоплатина предпочтительно вводить внутривенно путем инфузии, предпочтительно в течение, по меньшей мере, примерно 15 минут. Инфузионная доза карбоплатина может составлять примерно 100-500 мг/м², предпочтительно примерно 300-360 мг/м². Можно также рассчитать инфузионную дозу карбоплатина по формуле Калверта в виде AUC, равной примерно 4-6 мг/мл·мин.

Специалисты в данной области могут определить вышеуказанные дозы UFT, фолиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, паклитаксела в расчете, например, на площадь поверхности тела и/или с учетом токсичности и карбоплатина по формуле Калверта, как описано ниже. Согласно данному изобретению комбинация тегафура и урацила (например, UFT) обеспечивает достаточное количество 5-фторурацила в сочетании с паклитакселом и карбоплатином для достижения эффективного лечения опухолей, особенно опухолей пищевода, области соединения пищевода с желудком и желудка, щадящим методом.

Согласно предпочтительному варианту данное изобретение предусматривает способ лечения рака, в частности раковых опухолей у теплокровного млекопитающего, который включает введение активных агентов по схеме, обычно основанной на 28-дневном цикле. Например, паклитаксел в дозе примерно 100, 135 или 175 мг/м², предпочтительно примерно 175 мг/м², и карбоплатин в дозе примерно 300-360 мг/м² или в дозе, соответствующей желаемой величине площади под кривой концентрации (AUC), равной 4-6 мг/мл·мин, предпочтительно около 6 мг/мл·мин, как определено по формуле Калверта, каждый могут вводиться в 1 день 28-дневного цикла, а UFT в дозе около 200, 250 или

300 мг/м²/день в расчете на тегафур и фолинат кальция в дозе примерно 90 мг/день могут вводиться ежедневно в течение 2-го - 22-го дня, при этом на 23-28 день активные агенты не вводятся. Если необходимо, 28-дневный цикл повторяют. Доза карбоплатина рассчитывается перед каждым курсом терапии по формуле Калверта:

5 Карбоплатин в мг (общая доза)=(нужная AUC)×(GFR+25)

Необходимая AUC равна примерно 4-6 мг/мл·мин. Скорость гломерулярного фильтрования (GFR в мл/мин) аппроксимируют путем измерения клиренса креатинина (Cr. Cl.) пациента, который рассчитывается в зависимости от возраста пациента (годы), веса (кг) и содержания креатинина в сыворотке (мг/дл) по формуле Крокрофта-Гаулта:

10
$$\text{Cr. Cl. (муж)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{(\text{сод. креатинина в сывор.})} \times 72$$

Cr. Cl. (жен.) = 0,85 × [Cr. Cl. (муж)]

15 Дозированные формы можно приготовить, используя, например, обычные твердые или жидкие носители или разбавители, а также фармацевтические добавки в зависимости от метода введения (например, эксципиенты, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.), методами, известными в области фармации.

Дозированные формы для перорального введения включают таблетки, порошки, гранулы и т.п. Эксципиенты и добавки, которые можно использовать, включают, не ограничиваясь этим, лактозу, сахарозу, хлорид натрия, глюкозу, мочевины, крахмал, кальций, каолин, кристаллическую целлюлозу, салициловую кислоту, метилцеллюлозу, глицерин, альгинат натрия, смолу и т.п. Можно применять обычные связующие, например растворы глюкозы, растворы крахмала, растворы желатина и т.п. Дезинтегрирующие агенты включают, но не ограничиваются этим, сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, карбонат кальция и т.п. Абсорбенты могут включать, но не ограничиваются этим, крахмал, лактозу, каолин, бентонит и т.п. Смазки включают, но не ограничиваются этим, очищенный тальк, соли стеариновой кислоты, порошок борной кислоты, полиэтиленгликоль и т.п.

Дозированные формы для парентерального введения, например подкожно, внутривенно, внутримышечно или путем инъекции в грудину или путем инфузии, включают растворы для инъекции или суспензии, которые могут содержать, например фармацевтически приемлемые разбавители или растворители, например маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлористого натрия или другие подходящие диспергаторы или смачивающие и суспендирующие агенты, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

35 Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение, но не предназначены для его ограничения.

Пример 1.

40 Это исследование оценивает in vivo ограничивающую дозу токсичность UFT (тегафур и урацил в мольном отношении 1:4) в сочетании с фолинатом кальция при приеме 3 раза в день в течение 21 дня и в комбинации с TAXOL® (одна доза, инфузия в течение 3-х часов в 1-й день цикла) и PARAPLATIN® (одна доза, инфузия в течение 1-го часа в 1-й день цикла) у пациентов с раком пищевода, желудка или области соединения пищевода с желудком и позволяет определить рекомендуемую дозу, используемую на II фазе исследования.

45 Стандартную I фазу проводили с увеличивающимися дозами UFT при фиксированной дозе фолината кальция (лейковорин), равной 90 мг/день, фиксированной дозе TAXOL®, равной 175 мг/м², вводимой путем инфузии в течение 3-х часов в 1-й день, и дозе PARAPLATIN®, соответствующей необходимой величине площади под кривой (AUC), равной примерно 6 мг/мл·мин, вычисленной по формуле Калверта, вводимой инфузией в течение 1 часа. Первоначальная доза UFT составляла 200 мг/м²/день в расчете на тегафур, вводилась с лейковорином в дозе 90 мг/день, причем дозы обоих агентов делили на 3 дозы и вводили в течение 21 дня, начиная на 2-й день, после чего следовал 6-

дневный перерыв.

Дозы UFT повышали группам из 3-6 пациентов. Доза и схема приема лейковорина оставались неизменными. Увеличение дозы UFT проводили до тех пор, пока ≥ 1 из первых 3-х пациентов или ≥ 2 из 6 пациентов не начинали ощущать токсичность (максимально допустимая доза, ограниченная токсичностью). Следующая немедленно уменьшенная доза, максимально переносимая доза (MTD), рекомендуется для фазы II опыта.

Группам из, по меньшей мере, 3-х пациентов вводили следующие дозы UFT: 200 (DL200), 250 (DL250) или 300 (DL300) мг/м²/день в расчете на тегафур.

Критерии исследования включают, но не ограничиваются этим, гистологически или цитологически подтвержденные метастазные или неоперабельные местные сквамозные карциному или аденокарциному пищевода, или области соединения пищевода с желудком, или аденокарциному желудка, радиационная терапия одновременно не проводилась, не проводилась химиотерапия для метозных опухолей статус ECOG 0-2, не наблюдалось метастаз в мозгу и соответствующих нарушений гематологических, ренальных и печеночных функций.

Лечение проводилось в течение 4-х недель до тех пор, пока не стали наблюдаться развитие болезни или неприемлемая токсичность. TAXOL® вводили инфузией в течение 3-х часов с последующим введением PARAPLATIN®, внутривенно в дозе, соответствующей площади поверхности под кривой (AUC), примерно 6 мг/мл·мин, определенной по формуле Калверта в 1-й день каждого цикла. Затем вводили перорально UFT и лейковорин на 2-22-ой дни каждого цикла с последующим 6-дневным перерывом. Первоначальная доза UFT составляла 200 мг/м²/день в расчете на тегафур, вводилась ежедневно тремя порциями. Доза лейковорина была фиксированной и равной 90 мг/день, принимали ее тремя порциями одновременно с UFT с 8-часовыми интервалами. Циклы лечения повторяли каждые 28 дней.

Доза PARAPLATIN® рассчитывалась перед каждым курсом терапии для каждого пациента по следующей методике. Использовали формулу Калверта:

PARAPLATIN® в мг=(необходимая AUC)×(GFR+25)

Величина необходимой AUC равна примерно 6 мг/мл·мин. Величину скорости гломерулярного фильтрования (GFR в мл/мин) аппроксимировали путем измерения клиренса креатинина (Cr. Cl.) пациента, который определяли исходя из возраста (годы), веса в кг и уровня креатинина в сыворотке в мг/дл у пациента по формуле Крокрофта-Гаулта:

$$\text{Cr. Cl. (муж)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{(\text{сод. креатинина в сывор.})} \times 72$$

$$\text{Cr. Cl. (жен.)} = 0,85 \times [\text{Cr. Cl. (муж)}]$$

После того как все пациенты благополучно прошли один цикл лечения, дозу UFT увеличивали. Исследование продолжали до каждого прогрессирующего уровня, пока не была достигнута максимально переносимая доза (MTD). MTD определяли как величину дозы, при которой более чем 1/3 или 2/6 пациентов ощущали токсичность, ограничивающую дозу (DLT) во время первого цикла лечения.

DLT определяли следующим образом:

Гематологическая токсичность:

- а. нейтропения 3/4 степени, осложненная сопутствующей лихорадкой, или
- б. тромбоцитопения 3/4 степени, осложненная кровотечением или требующая трансфузии тромбоцитов, или
- с. тромбоцитопения 4 степени.

Негематологическая токсичность:

- а. тошнота более чем 3 степени, рвота, диарея несмотря на медицинское вмешательство, или
- б. другой вид негематологической токсичности более чем 3 степени, или
- с. неспособность к приему $\geq 75\%$ запланированной дозы UFT/лейковорин или

d. задержка начала следующего цикла более чем на 2 недели.

Пациенты были включены в протокол, если они отвечали следующим критериям:

- гистологически или цитологически подтвержденные метастазные или неоперабельные местные сквамозные карцинома или аденокарцинома пищевода, или области соединения пищевода с желудком, или аденокарцинома желудка;

- измеримая ($>1,5$ см в обоих измерениях) или заметная болезнь ($\geq 1,5$ см в, по меньшей мере, одном измерении);

- характеризуются адекватными гематологической, печеночной и ренальной функцией;

- возраст >18 лет;

- не подвергали до этого ни химиотерапии, ни иммунотерапии, включая вспомогательную и неспомогательную часть лечения;

- статус ECOG 0-2 (по шкале Зуброда), ожидаемая продолжительность жизни >3 месяцев;

- письменное согласие.

Пациенты исключались, если у них была непроходимость кишечника или наблюдалось любое состояние, препятствующее абсорбции UFT и/или лейковорина, или были ранее сеансы радиотерапии, если только они не были связаны с паллиативным или вспомогательным лечением метастазных или локальных злокачественных аденокарциномы или сквамозной карциномы пищевода, области соединения пищевода с желудком или желудка.

На I фазе опыта участвовали 16 пациентов. Токсичность, ограничивающая дозу, наблюдалась во время цикла 1 у двух пациентов. При DL200 один пациент испытывал тошноту 3 степени и рвоту, что привело к потере 32% доз UFT, при DL300 один пациент испытывал миалгию 3 степени. DL300 рассматривалась как переносимая доза, и ее получали 9 пациентов. Во время цикла 2 неблагоприятные эффекты, связанные с DLT, наблюдались у одного пациента с нейтропенией лихорадкой, соответствующей более чем 14-дневной задержке восстановления тромбоцитов, у одного пациента с утомлением 3 степени и одного пациента со рвотой 3 степени. Во всех циклах другие неблагоприятные симптомы ≥ 3 степени включали лихорадку с нейтропенией, невропатию, глубокий венозный тромбоз, озноб, рвоту, запор и усталость. Клинические ответы включали: частичные ответы наблюдались у 6 пациентов, у которых обычно происходило уменьшение опухоли, по меньшей мере, на 50%; стабильное заболевание наблюдалось у 4 пациентов, когда не происходило изменение заболевания (а именно, уменьшение размера опухоли менее чем на 50% или увеличение размера опухоли менее чем на 25%). Прогрессирование болезни отмечалось у 5 пациентов. У этой группы появлялись новые, ранее не обнаруженные патологические изменения или возникали злокачественные плевральное истечение или асцит и/или, по меньшей мере, на 25% увеличивался в размере одно или несколько заметных поражений. Схема лечения, описанная выше, обычно хорошо переносилась и показала противоопухолевую активность при всех дозах. У одного пациента ответ не удалось определить.

Формула изобретения

1. Способ лечения рака пищевода или рака области соединения пищевода с желудком или рака желудка у человека, включающий введение перорально комбинации тегафура и урацила при дозе тегафура $100-500$ мг/м²/день в мольном соотношении тегафура и урацила 1:4; перорально $0,1-500$ мг/кг/день фолиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли; паклитаксела и карбоплатина внутривенно в дозе $10-300$ мг/м² и $100-500$ мг/м² соответственно, причем паклитаксел и карбоплатин вводят в 1-й день 28-дневного цикла, а тегафур, урацил и фолиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль - во 2-22-й дни, а 23-28-й дни цикла составляют перерыв.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что схема лечения повторяется, по меньшей мере, один раз.