



(51) МПК

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/47 (2024.01); A61P 31/12 (2024.01); A61P 31/20 (2024.01); A61P 35/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2021138004, 28.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.05.2020

Дата регистрации:
24.05.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.05.2019 US 62/855,454

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2023 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 24.05.2024 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.01.2022

(86) Заявка РСТ:
US 2020/034951 (28.05.2020)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2020/243326 (03.12.2020)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАКРЕЙ, Роберт (US),
БРАУН, Гейл, Л. (US),
ДЕН, Сяоху (US),
СЛЭК, Дэвид (US),
УОРРЕН, Маршелль, Смит (US),
ТРАУТЕР, Ричард (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВИРАКТА САБСИДИАРИ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20180185345 A1, 05.07.2018. WO
2018013962 A1, 18.01.2018. WO 2018013975 A1,
18.01.2018. HUI KWAI FUNG et al., Inhibition
of class I histone deacetylases by romidepsin
potently induces Epstein-Ba virus lytic cycle and
mediates enhanced cell death with ganciclovir,
International Journal of Cancer, vol. 138, no. 1,
23.07.2015. PORCU PIERLUIGI, et (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ФОРМ РАКА С ПОМОЩЬЮ
ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

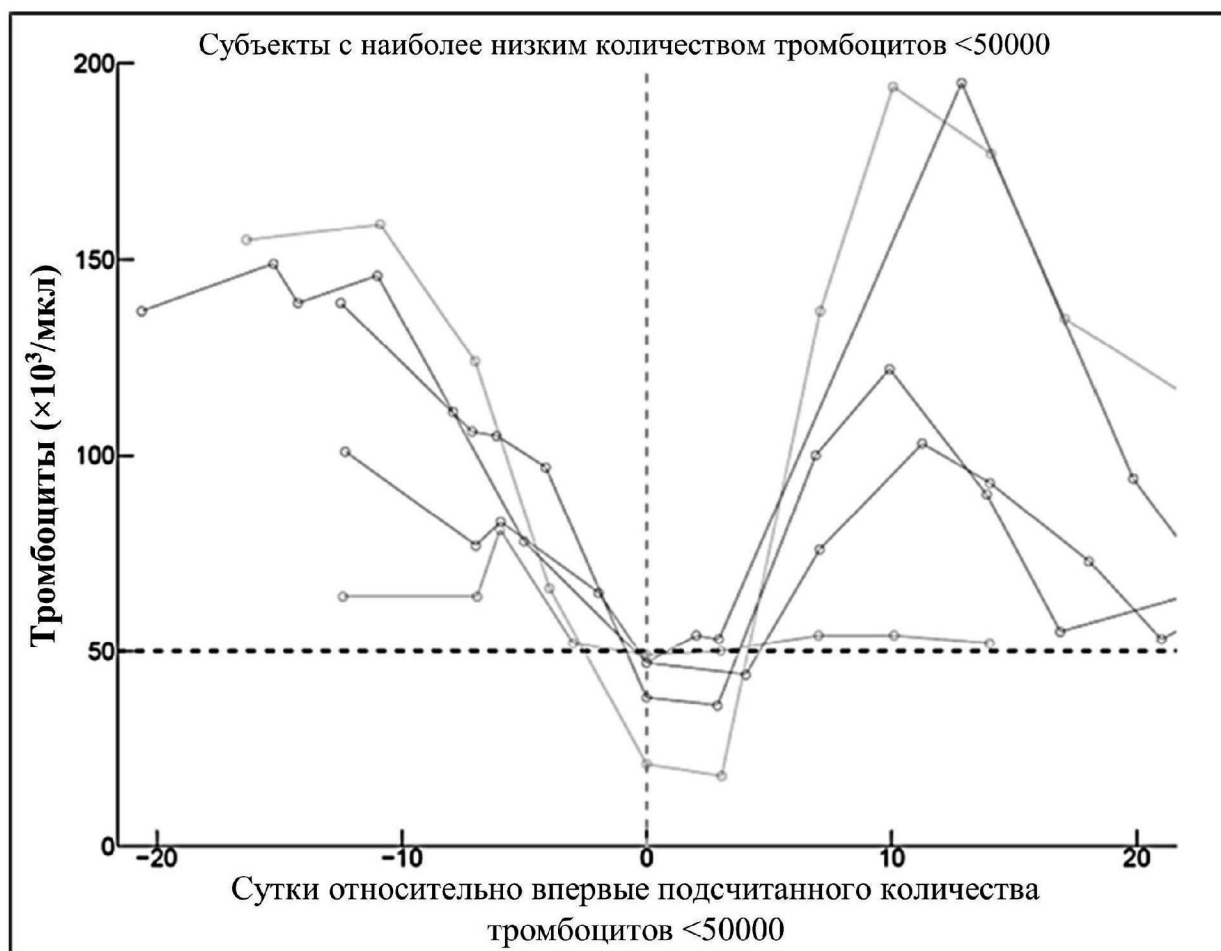
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области
медицины и раскрывает способ лечения лейкоза
или лимфомы у индивида, причем способ
предусматривает введение индивиду: (а)
эффективного количества ингибитора
гистондеацетилазы (HDACi), где HDACi
представляет собой нанатинонстат, где
нанатинонстат вводят в общей суточной дозе от
10 до 40 мг; и (b) эффективного количества
противовирусного средства, выбранного из
списка, состоящего из ацикловира, ганцикловира,

валацикловира, валганцикловира и
фамцикловира, где противовирусное средство
вводят в общей суточной дозе, составляющей
1800 мг, 900 мг или 450 мг; причем лечение
индивида осуществляют в соответствии со схемой
лечения, которая имеет продолжительность в
одну неделю, и при которой нанатинонстат вводят
в течение 4 суток в схеме лечения и
противовирусное средство вводят каждые сутки
в схеме лечения. Также группа изобретений
включает набор, содержащий HDACi, где HDACi

представляет собой нанатинонат и (b) противовирусное средство, выбранное из списка, состоящего из ацикловира, ганцикловира, валацикловира, валганцикловира и фамцикловира. Техническим результатом

заявленной группы является обеспечение эффективности, а также предупреждение и контроль побочных эффектов, ассоциированных с лечением ингибитором гистондеацетилазы (HDACi). 2 н. и 21 з.п. ф-лы, 5 ил., 12 табл., 5 пр.



Фиг. 1

(56) (продолжение):

al., A phase Ib/II study of oral nanatinostat (N) and valganciclovir (VG) in subjects with Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphomas, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, no. 15, 26.05.2019. RU 2665554 C2, 31.08.2018. Малая медицинская энциклопедия в 6 томах / гл. ред. В.И. Покровский. М.: Медицина, 1996. Т. 5. Краткий курс молекулярной фармакологии, под ред. П.В. Сергеева, М., 1975. ХОЛОДОВ Л.Е. и др. "Клиническая фармакокинетика", М., "Медицина", 1985. M.WESSERLING et al., Will In Vitro Tests Replace Animal Models in Experimental Oncology?, *Journal of tissue science and engineering*, 2011, V.2, No.1, 102e. H.SZAJEWSKA, Evidence-based medicine and clinical research: both are needed, neither is perfect, *Annals of nutrition and metabolism*, 2018, V.72, N.3. ХАРКЕВИЧ Д.А. Фармакология: учебник, 10-е изд. испр., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства, 14-е издание, том 1. Москва, 2002, стр.11.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)*A61P 31/20* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/47 (2024.01); A61P 31/12 (2024.01); A61P 31/20 (2024.01); A61P 35/00 (2024.01)(21)(22) Application: **2021138004, 28.05.2020**(24) Effective date for property rights:
28.05.2020Registration date:
24.05.2024

Priority:

(30) Convention priority:
31.05.2019 US 62/855,454(43) Application published: **10.07.2023 Bull. № 19**(45) Date of publication: **24.05.2024 Bull. № 15**(85) Commencement of national phase: **10.01.2022**(86) PCT application:
US 2020/034951 (28.05.2020)(87) PCT publication:
WO 2020/243326 (03.12.2020)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**MAKREJ, Robert (US),
BRAUN, Gejl, L. (US),
DEN, Syaokhu (US),
SLEK, Devid (US),
UORREN, Marshall, Smit (US),
TRAUGER, Richard (US)**

(73) Proprietor(s):

VIRAKTA SABSIDIARI, INK. (US)(54) **METHODS OF TREATING VIRUS-ASSOCIATED FORMS OF CANCER WITH HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS**

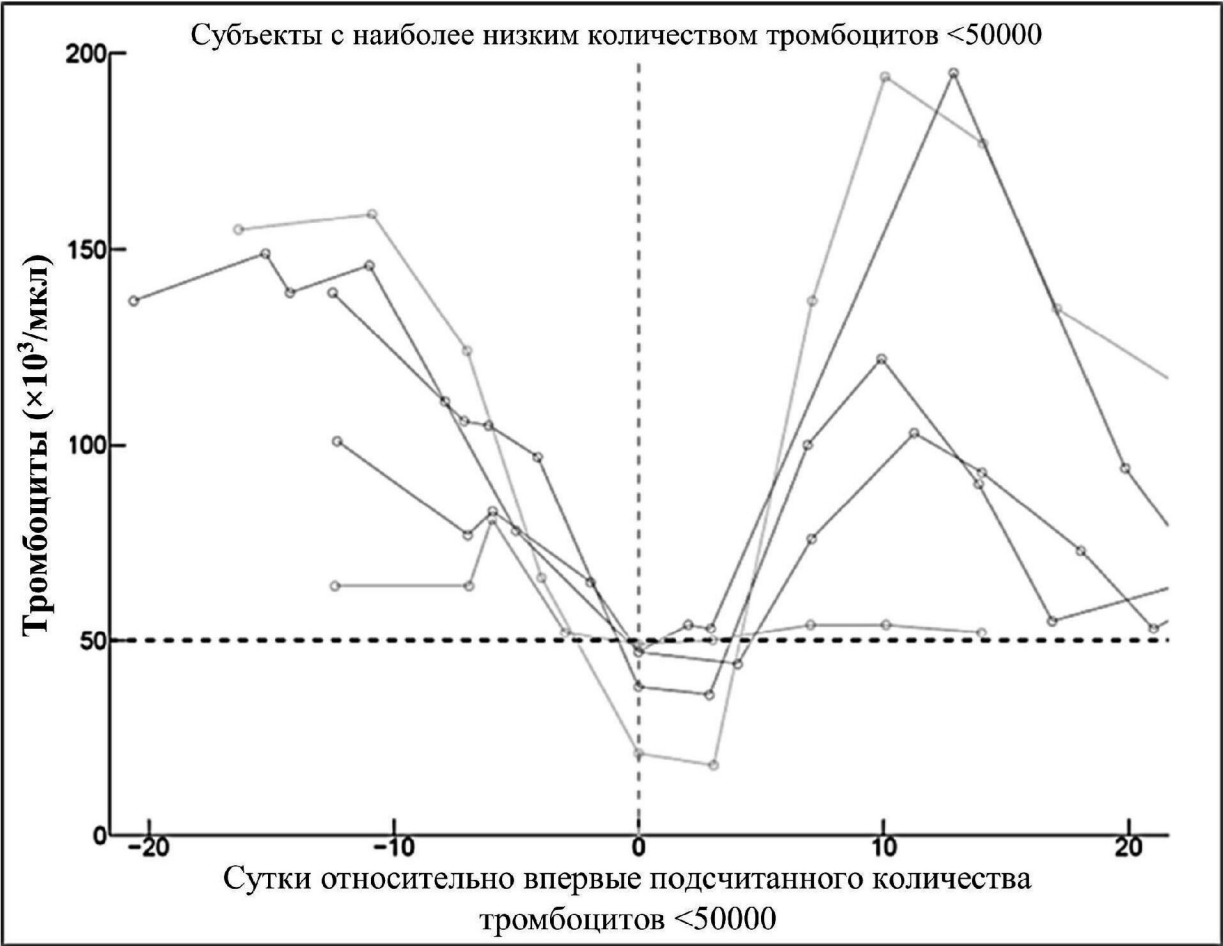
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions discloses a method of treating leukaemia or lymphoma in an individual, wherein the method involves administering to the individual: (a) effective amount of a histone deacetylase (HDACi) inhibitor, wherein HDACi is a nanatinostat, wherein the nanatinostat is administered in a total daily dose of 10 to 40 mg; and (b) an effective amount of an antiviral agent selected from a list consisting of acyclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir and famciclovir, wherein the antiviral agent is administered in a total daily dose of 1800 mg,

900 mg or 450 mg; wherein the treatment of the individual is carried out in accordance with a treatment regimen which has a duration of one week, and in which nanatinostat is administered for 4 days in the treatment regimen and the antiviral agent is administered every day in the treatment regimen. Group of inventions also includes a kit containing HDACi, where HDACi is a nanatinostat and (b) an antiviral agent selected from a list consisting of acyclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir and famciclovir.

EFFECT: providing efficacy, as well as preventing and controlling side effects associated with treatment



Фиг. 1

Ссылка

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/855454, поданной 31 мая 2019 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

5 Сущность настоящего изобретения

[0002] В настоящем документе описаны определенные схемы дозирования и количества, которые эффективно обеспечивают эффективность, а также предупреждают и контролируют побочные эффекты, ассоциированные с лечением ингибитором гистондеацетилазы (HDACi). Необязательно, эти схемы и режимы дозирования включают в себя лечение с помощью противовирусного средства.

[0003] В соответствии с одним аспектом в настоящем документе описан способ лечения рака у индивида, причем способ предусматривает введение индивиду: (а) эффективного количества ингибитора гистондеацетилазы (HDACi) в качестве индуцирующего вирус средства, при этом HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее 30 часов; и (b) эффективного количества противовирусного лекарственного средства; причем лечение индивида осуществляют в соответствии со схемой лечения, при которой индивиду вводят более низкую дозу HDACi в случае по меньшей мере одной дозы в схеме лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления индивиду не вводят HDACi в течение по меньшей мере одних суток в схеме лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят перорально. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi является выбранным из перечня, состоящего из: вориностата, ромидепсина, моцетиностата, белиностата, прациностата, гивиностата, панобиностата, CUDC-101, CDX101, чидамида, доматиностата и нанатиностата. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi ингибирует активность гистондеацетилазы I класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 24 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 12 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 4 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi представляет собой нанатиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе от около 10 миллиграммов до около 40 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей около 10 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей около 15 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей около 20 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей около 25 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей около 30 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят один раз в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят два раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления цитотоксическая активность противовирусного средства активируется вирусной киназой. В соответствии с определенными вариантами осуществления вирусная киназа содержит протеинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса

соответствии с определенными вариантами осуществления повышенный уровень креатинина превышает 1,1 мг/дл для женщины или 1,3 мг/дл для мужчины. В соответствии с определенными вариантами осуществления индивида отбирают для лечения в соответствии со схемой лечения на основании наличия тромбоцитопении. В соответствии с определенными вариантами осуществления индивида отбирают на основании подсчитанного количества тромбоцитов, составляющего менее чем 50000 на микролитр. В соответствии с определенными вариантами осуществления индивида отбирают для лечения в соответствии со схемой лечения на основании наличия повышенного уровня креатинина. В соответствии с определенными вариантами осуществления повышенный уровень креатинина превышает 1,1 мг/дл для женщины и 1,3 мг/дл для мужчины.

[0004] В соответствии с еще одним аспектом в настоящем документе описан способ лечения лимфомы, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр, у индивида, причем способ предусматривает введение индивиду: (а) эффективного количества нанатиноста и (b) эффективного количества валганцикловира; причем индивид получает лечение в соответствии со схемой лечения, при которой индивиду не вводят нанатиноста в течение по меньшей мере трех суток в схеме лечения.

[0005] В соответствии с еще одним аспектом в настоящем документе описан набор, содержащий: (а) HDACi в качестве индуцирующего вирус средства и (b) противовирусное средство в качестве цитотоксического противоракового средства; при этом набор содержит множество пероральных лекарственных форм, причем пероральные лекарственные формы содержат HDACi и противовирусное средство, совместно упакованные в отдельные пероральные лекарственные формы. В соответствии с еще одним аспектом в настоящем документе описан набор, содержащий: (а) HDACi и (b) противовирусное средство; причем набор содержит множество пероральных лекарственных форм, при этом пероральные лекарственные формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составлены в одну пероральную лекарственную форму, причем по меньшей мере одна из множества пероральных лекарственных форм содержит противовирусное средство и не содержит HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм представляют собой пилюлю, капсулу, таблетку или гелевую капсулу. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi является выбранным из перечня, состоящего из: вориноста, ромидепсина, моцетиноста, белиноста, прапиноста, гивиноста, панобиноста, CUDC-101, CDX101, чидамида и нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi ингибирует активность гистондеацетилазы I класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 24 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 12 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 4 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi представляет собой нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления цитотоксическая активность противовирусного средства активируется вирусной киназой. В соответствии с определенными вариантами осуществления вирусная киназа содержит протеинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса герпеса человека или белок цитомегаловируса человека. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство

является выбранным из перечня, состоящего из ацикловира, ганцикловира, валацикловира, валганцикловира и фамцикловира. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой валганцикловир. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержат около 900 мг валганцикловира. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержат около 450 мг валганцикловира. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержат около 20 мг нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержат около 15 мг нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержат около 10 мг нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления множество пероральных лекарственных форм содержит семь или количество, кратное этому. В соответствии с определенными вариантами осуществления одна из множества пероральных лекарственных форм содержит противовирусное средство и не содержит HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления две из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и более низкую величину дозы HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления две из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и не содержат HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления три из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и не содержат HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления четыре из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и не содержат HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления пять из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и не содержат HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi содержит нанатиноста, и противовирусное средство содержит валганцикловир.

Включение посредством ссылки

[0006] Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и отдельно включена посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

[0007] Новые признаки настоящего изобретения изложены с характерными деталями в пунктах прилагаемой формулы изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто с учетом следующего подробного описания, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемых чертежей, в которых:

[0008] На фиг. 1 проиллюстрировано быстрое восстановление подсчитанных количеств тромбоцитов у пациентов при задержке дозы нанатиноста.

[0009] На фиг. 2 представлено сравнение активности нанатиноста и энтиноста в мононуклеарных клетках периферической крови от здоровых доноров. Показан процент клеток с ацетилизацией H3, который определяли с помощью проточной цитометрии.

[0010] На фиг. 3 представлена динамика ацетилирования H3 в результате обработки

нанатиноостатом в РВМС от здоровых доноров.

[0011] На фиг. 4 представлена цитотоксическая активность нанатиноостата, которая повышалась на ~40%, когда Nstat (нанатиноостат) комбинировали с ганцикловиром. Кроме того, на этой фигуре проиллюстрирована продолжительность активности Nstat

после 3 суток отмывочного периода.

[0012] На фиг. 5 проиллюстрированы неограничивающие варианты осуществления совместной упаковки и совместного состава HDACi и противовирусного средства.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0013] Существует потребность в способах лечения и/или предупреждения вызванных вирусом форм рака и опухолей. Многие пациенты имеют латентные инфекции, при которых вирус присутствует, но не экспрессирует вирусные белки, такие как вирусная тимидинкиназа, вирусная протеинкиназа или вирусная полимеразы, которые являются мишенями для распространенных противовирусных лекарственных средств, таких как ацикловир, ганцикловир и валганцикловир. Индуцирующее вирус лекарственное средство, такое как ингибитор гистондеацетилазы (ингибитор HDAC - HDACi), можно применять для индукции или повторной индукции экспрессии вирусной тимидинкиназы, вирусной протеинкиназы или вирусной полимеразы в инфицированных вирусом клетках у субъекта; субъект затем может получать лечение с помощью противовирусных средств в качестве цитотоксических средств, уничтожающих раковые клетки. Поскольку вирус герпеса и/или другие латентные вирусные инфекции могут быть ассоциированы с рядом форм рака и/или злокачественными опухолями, активация латентного вируса с помощью HDACi в комбинации с противовирусными средствами в качестве цитотоксического средства представляет собой полезную терапию в предупреждении или лечении таких состояний.

[0014] Несмотря на то что лечение с помощью HDACi является перспективным для лечения форм рака/опухолей, лечение с помощью HDACi может быть ассоциировано с ограничивающими дозу токсичностями, которые оказывают отрицательное влияние на принятие решений о лечении, соблюдение пациентом схемы лечения и качество жизни пациента при лечении с помощью HDACi. Некоторые неблагоприятные эффекты, ассоциированные с HDACi, могут даже ограничивать лечение с помощью эффективных методов терапии, которые используют HDACi. В настоящем документе раскрыты способы лечения пациентов с помощью HDACi, которые снижают побочные эффекты, ассоциированные с лечением HDACi. Эти способы являются особенно полезными для лечения пациентов или избежания гематологических побочных эффектов, таких как тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия или лимфопения. Эти способы также являются полезными для лечения пациентов с почечной токсичностью или избежания побочных эффектов, которые указывают на почечную токсичность, таких как повышенный уровень креатинина.

[0015] В настоящем документе представлены способы и композиции для лечения вирусных заболеваний и форм рака, а также для эффективного снижения побочных эффектов, таким образом улучшая качество жизни и расширяя варианты лечения. Рак или опухоль могут быть ассоциированными с латентными вирусными инфекциями. Способы могут предусматривать стадии введения субъекту HDACi. Способы могут предусматривать стадии введения субъекту HDACi и противовирусного средства. Способ может предусматривать стадии введения субъекту индуцирующего вирусный ген средства, противовирусного средства и одного или более дополнительных средств. Способы могут включать в себя совместное введение перорального ингибитора HDAC и противовирусного средства либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах.

[0016] Способы и композиции можно применять для лечения и/или предупреждения любых из форм рака, описанных в настоящем документе. Любые из HDACi и/или противовирусных средств, описанных в настоящем документе, можно применять в способах и композициях согласно настоящему изобретению. Ингибируемая HDAC может относиться к любому из HDAC I класса, например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3. Ингибируемая HDAC может представлять собой HDAC класса IIb, например, HDAC10. Ингибитор HDAC может представлять собой бензамид. Бензамид может представлять собой 4SC-202. Бензамид может представлять собой чидамид (также известный как CS055 или HBI-8000). Ингибитор HDAC может быть выбран из перечня, состоящего из: вориностата, ромидепсина, моцетиностата, белиностата, прациностата, гивиностата, панобиностата, CUDC-101, CDX101, чидамида, доматиностата и нанатиностата. Ингибитор HDAC может представлять собой нанатиностат.

[0017] Субъекту можно вводить одно или более дополнительных средств, описанных в настоящем документе. Дополнительное средство может быть выбрано для введения на основании типа состояния, которое субъект имеет или предположительно имеет.

[0018] Еще один аспект настоящего изобретения относится к составам, путям введения и эффективным дозам для фармацевтических композиций, содержащих средство или комбинацию средств, например, HDACi, противовирусных средств или, необязательно, одного или более дополнительных средств. HDACi, противовирусное средство или, необязательно, одно или более дополнительных средств можно вводить субъекту в отдельных фармацевтических композициях, или они могут быть совместно составлены в одной фармацевтической композиции. Фармацевтические комбинации могут представлять собой пероральный состав. Пероральный состав может представлять собой пилюлю, капсулу или таблетку. В соответствии с определенными вариантами осуществления пилюля, капсула или таблетка могут содержать совместно составленную дозу HDACi и противовирусного средства. Противовирусное средство может представлять собой противовирусное средство, действующее против вируса герпеса, вируса Эпштейна-Барр или цитомегаловируса. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство является выбранным из перечня, состоящего из ацикловира, ганцикловира, валацикловира, валганцикловира и фамцикловира. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой валганцикловир.

[0019] В соответствии с одним аспектом в настоящем документе описан способ лечения рака у индивида, причем способ предусматривает введение индивиду: (a) эффективного количества ингибитора гистондеацетилазы (HDACi), причем HDACi характеризуется периодом полувыведения, составляющим менее чем 30 часов; и (b) эффективного количества противовирусного лекарственного средства; при этом лечение индивида осуществляют в соответствии со схемой лечения, при которой индивиду не вводят HDACi в течение по меньшей мере одних суток в схеме лечения.

[0020] В соответствии с еще одним аспектом в настоящем документе описан способ лечения лимфомы, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр, у индивида, причем способ предусматривает введение индивиду: (a) эффективного количества нанатиностата и (b) эффективного количества валганцикловира; причем индивид получает лечение в соответствии со схемой лечения, при которой индивиду не вводят нанатиностат в течение по меньшей мере трех суток в схеме лечения.

[0021] Также представлены способы, относящиеся к схемам дозирования для введения HDACi, противовирусного средства или, необязательно, одного или более дополнительных средств. Одну или более фармацевтических композиций можно вводить

периодически в течение периода времени. Схема может включать периодическое введение HDACi и непрерывное введение противовирусного средства. Периодическое введение HDACi может предусматривать период введения и период отсутствия введения, например, лечение с помощью HDACi в течение 1, 2, 3, 4 или 5 суток в периоде продолжительностью в одну неделю с последующим отсутствием лечения с помощью HDACi в течение 6, 5, 4, 3 или 2 суток. Дозы в течение периода введения можно вводить перорально один раз в сутки или два раза в сутки. Дозировки, применяемые в этом типе схемы, могут содержать 30 мг QD, 25 мг QD, 20 мг QD, 15 мг QD, 10 мг QD, 5 мг BID, 10 мг BID или 15 мг BID.

[0022] В настоящем документе также описаны наборы, содержащие пероральные лекарственные формы, составленные с учетом периода введения и периода отсутствия введения, с непрерывным введением противовирусного средства. Например, упаковка для курса лечения продолжительностью несколько недель или дольше, в которой «сутки с введением» относятся к пероральным лекарственным формам, сочетающим HDACi и противовирусное средство, и «сутки без введения» относятся к пероральным лекарственным формам, которые содержат только противовирусное средство. Эти типы наборов и упаковок могут повышать удобство и, следовательно, соблюдение пациентами схемы лечения.

[0023] В соответствии с еще одним аспектом в настоящем документе описан набор, содержащий: (a) HDACi и (b) противовирусное средство; причем набор содержит множество пероральных лекарственных форм, при этом пероральные лекарственные формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составлены в одну пероральную лекарственную форму, причем по меньшей мере одна из множества пероральных лекарственных форм содержит противовирусное средство и не содержит HDACi.

Определения

[0024] Термины «вирусный», «ассоциированный с вирусом» и «индуцированный вирусом» применительно к нарушениям используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0025] Предполагается, что термин «получение», как например, «получение композиции» включает в себя покупку, синтез или иное приобретение композиции (или средства(средств) в композиции).

[0026] Предполагается, что термины «содержит», «содержащий» имеют широкое значение, приписываемое им, и могут означать «включает в себя», «включающий в себя» и т.п.

[0027] Термины «субъект», «пациент» или «индивид» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим и животным, отличным от млекопитающих, например, страдающим от нарушения, описанного в настоящем документе. Примеры млекопитающих включают в себя, без ограничения, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от людей, таких как шимпанзе, а также другие виды высших и низших обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры организмов, отличных от млекопитающих, включают в себя, без ограничения, птиц, рыб и т.п. В соответствии с одним вариантом осуществления способов и композиций, представленных в данном документе, млекопитающее представляет собой человека.

[0028] Термины «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение» и другие

грамматические эквиваленты, используемые в контексте настоящего документа, включают в себя облегчение, подавление или уменьшение симптомов, снижение или подавление тяжести, снижение частоты возникновения, профилактическое лечение, снижение или подавление рецидивов, задержку возникновения, задержку появления рецидивов, смягчение или ослабление симптомов заболевания или состояния, ослабление лежащих в основе метаболических причин симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задержку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины дополнительно включают в себя достижение терапевтического благоприятного воздействия. Под терапевтическим благоприятным воздействием подразумевают устранение или ослабление лежащего в основе нарушения, лечение которого осуществляют, и/или устранение или ослабление одного или более из физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе нарушением, в результате чего у пациента наблюдают улучшение.

[0029] Дозировки называются в настоящем документе QD, BID или TID. QD относится к введению дозы один раз в сутки. BID относится к введению указанной дозы два раза в сутки. TID относится к введению указанной дозы три раза в сутки. Например, 10 мг BID относится к доставке двух лекарственных форм с 10 мг ежедневно. Дозы BID могут быть разделены периодом времени таким образом, чтобы они были разделены периодом, составляющим по меньшей мере около 16, 12, 10 или 8 часов. Дозы TID могут быть разделены около 4-, 6- или 8-часовыми интервалами.

[0030] Термины «предупреждать», «осуществление предупреждения» или «предупреждение» и другие грамматические эквиваленты, которые используют в контексте настоящего документа, включают в себя предупреждение дополнительных симптомов, предупреждение метаболических причин, лежащих в основе симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задержку развития заболевания или состояния и, как предполагают, включают себя профилактику. Термины дополнительно включают достижение профилактического благоприятного воздействия. Для профилактического благоприятного воздействия композиции необязательно вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания, пациенту, демонстрирующему один или более из физиологических симптомов заболевания, или пациенту с риском рецидива заболевания.

[0031] Используемые в контексте настоящего документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству по меньшей мере одного вводимого средства, которое достигает желаемого результата, например, ослабляя в некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, лечение которого осуществляют. В определенных случаях результатом является снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. В определенных случаях «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей средство, которое изложено в настоящем документе, требующееся для обеспечения значимого с клинической точки зрения ослабления заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае определяют с применением любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы.

[0032] Используемые в контексте настоящего документа термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и т.п. относятся к способам, которые применяют

для обеспечения возможности доставки средств или композиций в желаемое место биологического воздействия. Эти способы включают в себя, без ограничения, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную, подкожную, внутривнутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Методики введения используют в некоторых случаях со средствами и способами, описанными в настоящем документе, они включают в себя, например, те, которые обсуждаются в Goodman and Oilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (текущее издание), Pergamon; и Remington's, Pharmaceutical Sciences (текущее издание), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В соответствии с определенными вариантами осуществления средства и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в настоящем документе, вводят парентерально.

[0033] Используемый в контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не нарушает биологическую активность или свойства средств, описанных в настоящем документе, и является относительно нетоксичным (т.е. благоприятное воздействие от материала значительно перевешивает токсичность материала). В некоторых случаях фармацевтически приемлемый материал вводят индивиду, и он не вызывает значительные нежелательные биологические эффекты или значительное вредное взаимодействие с любыми из компонентов композиции, в которых он содержится.

[0034] Используемый в контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к носителям и средам, которые являются совместимыми с активным ингредиентом (например, соединением согласно настоящему изобретению) фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению (и, предпочтительно, способны стабилизировать его) и не являются вредными для субъекта, подлежащего лечению. Например, солубилизирующие средства, которые образуют специфические более растворимые комплексы с соединениями согласно настоящему изобретению, можно использовать в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки соединений. Подходящие носители и среды являются известными квалифицированным специалистам в данной области техники. Используемый в контексте настоящего документа термин «вспомогательное вещество» будет включать все такие носители, вспомогательные средства, разбавители, растворители или другие неактивные добавки. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают в себя, без ограничения, воду, солевые растворы, спирт, растительные масла, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, парфюмерное масло, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры петролейного эфира и жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.д. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также можно стерилизовать и, если желательно, смешивать с вспомогательными средствами, например, смазывающими средствами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, ароматизаторами и/или душистыми веществами и т.п., которые не реагируют неблагоприятным образом с активными соединениями согласно настоящему изобретению.

[0035] Настоящее изобретение можно более полно понять с учетом следующего подробного описания и иллюстративных примеров, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления настоящего изобретения.

Герпесвирусы

[0036] Герпесвирусы представляют собой крупное семейство ДНК-вирусов, которое включает в себя вирусы простого герпеса (HSV) 1 и 2 типа, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV) и вирусы герпеса человека (HHV) 6А, 6В, 7 и 8 типа, которые могут вызывать различные заболевания у людей. Герпесвирусы имеют две стадии репликации: литическую и латентную. Вскоре после первичной инфекции иммунологический надзор хозяина заставляет вирусы герпеса входить в латентное состояние инфекции, при котором экспрессируется лишь несколько выбранных генов. Общепринятые лекарственные средства против вирусов герпеса, такие как ганцикловир, ацикловир и т.д., неспособны действовать на эти латентно инфицированные клетки, поскольку вирусный фермент тимидинкиназа (ТК) или протеинкиназа (РК), который является необходимым для превращения пролекарств в их токсичные метаболиты, не экспрессируется в латентно инфицированных клетках. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем документе представлено комплексное лечение, при котором индуцируют литическую репликацию, и противовирусные средства вводят одновременно.

[0037] Например, предшествующие исследования с применением полученных от пациентов клеток *in vitro*, а также из клинических исследований фазы I/II на ряде пациентов с лимфомами, ассоциированными с EBV, четко показали большой потенциал этого подхода комплексной терапии. Сильная эпидемиологическая связь EBV с различными лимфоидными злокачественными новообразованиями человека и исследования *in vitro*, демонстрирующие опухолеобразующую активность многих продуктов генов латентной фазы EBV, говорят о причинно-следственной связи между EBV и этими заболеваниями. Тем не менее, пока EBV сохраняет латентное состояние инфекции в этих лимфомах, типичные лекарственные средства против вируса герпеса, такие как нуклеозидные аналоги ганцикловир (GCV) или ацикловир, являются неэффективными, поскольку эти пролекарства требуют экспрессии белка литической фазы EBV, тимидинкиназы (ТК) или протеинкиназы (EBV-РК), для своей активности. Таким образом, селективная индукция экспрессии генов литической фазы EBV в клетках лимфомы, которые несут латентный EBV, в сочетании с одновременным воздействием противовирусных средств, получила развитие в качестве перспективной направленной терапии вследствие получаемого в результате нацеливания цитотоксичности на инфицированные EBV опухолевые клетки или клетки ассоциированной с EBV опухоли.

[0038] Ряд средств, в том числе короткоцепочечные жирные кислоты и химиотерапевтические лекарственные средства, применяли для индукции литической фазы инфекции EBV в культивируемых клетках, но эти исследования *in vitro*, в целом, не привели в результате к клиническому применению. Например, аргининбутират и GCV применили для лечения положительных по EBV лимфоидных злокачественных новообразований в недавнем клиническом испытании фазы I/II. В этом исследовании из 15 пациентов с рецидивирующими или резистентными положительными по EBV лимфоидными опухолями, 4 пациента достигали полной ремиссии опухолей, и 6 пациентов достигали частичной ремиссии опухолей. Тем не менее, быстрый метаболизм бутирата требует непрерывного IV введения высоких доз. Бутират обладает ингибирующей активностью в отношении всех HDAC, и было установлено, что эта активность ответственна за индукцию белка EBV-ТК. Ингибиторы HDAC могут индуцировать как EBV-ТК, так и EBV-РК в опухолях, ассоциированных с EBV. Ингибиторы HDAC могут повышать активность промотора CMV в опухолевых клетках. Ингибиторы HDAC могут повышать транскрипцию генов латентной фазы вируса

простого герпеса в клеточной культуре и опухолях. В последние годы несколько высокоактивных ингибиторов HDAC (HDACi) исследовали в клинических условиях в качестве противораковых средств. В некоторых случаях ингибиторы HDAC индуцируют экспрессию генов литической фазы у вирусов и уничтожают инфицированные вирусом клетки в комбинации с противовирусными средствами. В определенных случаях ингибиторы HDAC, в том числе некоторые новые высокоактивные соединения, индуцируют экспрессию генов литической фазы EBV и уничтожают инфицированные EBV клетки в комбинации с противовирусными средствами. В некоторых случаях ингибиторы HDAC индуцируют экспрессию генов литической фазы у герпесвирусов и уничтожают инфицированные вирусом клетки в комбинации с противовирусными средствами.

Ингибиторы гистондеацетилазы

[0039] Способы согласно настоящему изобретению предусматривают применение одной или более фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе и содержащих ингибитор гистондеацетилазы (HDACi), для индукции экспрессии продукта гена в инфицированной вирусом клетке. Экспрессируемый продукт гена может представлять собой вирусный фермент или клеточный фермент или активность, которая преимущественно проявляется в инфицированных вирусом клетках. Продукты экспрессии, которые могут подвергаться целенаправленному воздействию, включают в себя ферменты, вовлеченные в репликацию ДНК, например, для репарации или репликации генома, в сборку полных вирусных частиц, образование вирусной оболочки или стенок, транскрипцию РНК или трансляцию белка или комбинации этих активностей. Противодействие этим процессам можно осуществлять посредством индукции и последующего воздействия на фермент и, предпочтительно, на критически важный фермент в процессе.

[0040] В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi, который можно применять совместно со схемами дозирования, описанными в настоящем документе, представляет собой HDACi с коротким периодом полувыведения. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 36 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 30 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 24 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 16 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 14 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 12 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 11 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 10 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 9 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 8 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 7 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 6 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 5 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет от 1 до 16 часов, от 1 до 14 часов, от 1 до 12 часов, от 1 до

11 часов, от 1 до 10 часов, от 1 до 9 часов, от 1 до 8 часов, от 1 до 7 часов, от 1 до 6 часов, от 1 до 5 часов или от 1 до 4 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет менее чем 4 часа. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет от 2 до 16 часов, от 2 до 14 часов, от 2 до 12 часов, от 2 до 11 часов, от 2 до 10 часов, от 2 до 9 часов, от 2 до 8 часов, от 2 до 7 часов, от 2 до 6 часов, от 2 до 5 часов или от 2 до 4 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет от 3 до 16 часов, от 3 до 14 часов, от 3 до 12 часов, от 3 до 11 часов, от 3 до 10 часов, от 3 до 9 часов, от 3 до 8 часов, от 3 до 7 часов, от 3 до 6 часов, от 3 до 5 часов или от 3 до 4 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления период полувыведения составляет от 4 до 16 часов, от 4 до 14 часов, от 4 до 12 часов, от 4 до 11 часов, от 4 до 10 часов, от 4 до 9 часов, от 4 до 8 часов, от 4 до 7 часов, от 4 до 6 часов или от 4 до 5 часов.

[0041] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индуцирующее вирус средство представляет собой ингибитор HDAC. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC является выбранным из перечня, состоящего из: вориноста, ромидепсина, моцетиноста, белиноста, прациноста, гивиноста, панобиноста, CUDC-101, CDX101, чидамида, доматиноста и нанатиноста. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой вориностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой ромидепсин. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой моцетиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой белиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой прациностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой гивиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой CUDC-101. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой CDX101. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой чидамид. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой доматиностат. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC представляет собой нанатиностат. Нанатиностат также называют CHR-3996 и VRx-3996, которые являются химически идентичными. Химическая формула нанатиноста представляет собой 2-((1R,5S,6s)-6-(((6-фторхинолин-2-ил)метил)амино)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-N-гидроксипиримидин-5-карбоксамид. Нанатиностат представляет собой селективный ингибитор HDAC I класса, и он раскрыт в патенте США №7932246, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0042] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индуцирующее вирус средство представляет собой HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi приводит к ацетилированию гистона 3 в мононуклеарных клетках периферической крови индивида, в которые его вводят.

Индуцируемые гены, в том числе ассоциированные с вирусом гены

[0043] HDACi (средства, которые индуцируют экспрессию) могут действовать непосредственно на вирусный геном или опосредованно через клеточный фактор, требующийся для экспрессии вирусных генов. Например, экспрессию вирусных генов

можно регулировать посредством регуляции экспрессии вирусных транскрипционных факторов, таких как ZTA, RTA, tat и tax, клеточных транскрипционных факторов, таких как AP-1, AP-2, Sp1, NF-κB, и других транскрипционных активаторов и/или репрессоров (факторов), коактиваторов и корепрессоров, ацетиляторов и деацетиляторов гистонов, ДНК-метилаз и деметилаз, онкогенов или протоонкогенов или протеинкиназы C. Эти белки действуют, регулируя и, следовательно, контролируя экспрессию конкретных вирусных и/или других клеточных генетических элементов. В соответствии со способами согласно настоящему изобретению контроль над их экспрессией может приводить к контролю над инфекцией. Другие продукты генов, имеющие как вирусное, так клеточное происхождение, экспрессию которых можно регулировать с помощью индуцирующих средств, включают в себя протеазы, полимеразы, обратные транскриптазы, рецепторы клеточной поверхности, антигены главного комплекса гистосовместимости, факторы роста и комбинацию этих продуктов.

[0044] Дополнительные гены, экспрессия которых или транскрипционная регуляция которых изменяются в присутствии масляной кислоты, включают в себя онкогены *ras*, *myb*, *abl* и *src*. Активности продуктов этих генов, а также активности других онкогенов описаны в Slamon, J.D., et al. 1984 Science 224:256-62. Антипролиферативная активность также включает в себя способность подавлять опухолевый ангиогенез посредством блокады активности, выработки или высвобождения, транскрипционной регуляции факторов ангиогенеза или способность модулировать транскрипцию генов при ангиогенезе или контроль факторов роста или гормональный контроль. Любая из них будет являться эффективной терапией, в особенности, как против неоплазии предстательной железы, так и против карцином молочной железы. Дополнительные активности, которые обеспечивают транскрипцию и/или клеточную дифференцировку, включают в себя повышенные уровни внутриклеточного цАМФ, ингибирование ацетилирования гистонов и ингибирование метилирования генома. Каждая из этих активностей непосредственно связана с экспрессией генов, и повышенная экспрессия может сенсibilизировать инфицированные клетки к конкретному противовирусному средству.

[0045] В соответствии с другими вариантами осуществления индуцирующие средства включают в себя ингибиторы HDAC, которые индуцируют активность EBV-PK (также известен как BGLF4) в опухолях, ассоциированных с EBV. Экспрессия EBV-PK/BGLF4 сенсibilизирует клетку к противовирусному средству. В определенных случаях ингибиторы HDAC индуцируют EBV-PK. В некоторых случаях ингибиторы HDAC индуцируют EBV-TK и/или EBV-PK. В некоторых случаях ингибиторы HDAC индуцируют HSV-TK и/или HSV-PK. В некоторых случаях ингибиторы HDAC индуцируют CMV-PK.

[0046] Предварительные исследования *in vitro* согласно настоящему изобретению демонстрируют, что при применении этих лекарственных средств возможна индукция активности EBV-TK в EBV-иммортиализированных В-клетках и в полученных от пациента опухолевых клетках, и что эти ранее устойчивые клетки становились чувствительными у терапии ганцикловиром. Лечение пациентов с опухолями, ассоциированными с вирусом, таким как EBV, с помощью индуцирующих средств для индукции экспрессии EBV-TK/EBV-PK и GCV для уничтожения экспрессирующих EBV-TK/EBV-PK опухолевых клеток, представляет собой эффективную нетоксичную терапию. Эта терапевтическая схема не зависит от генома ассоциированного вируса, являющегося причиной опухоли. Не вдаваясь в теорию, полагают, что только присутствие генома EBV в латентной форме будет делать опухоль чувствительной к этому комбинированному протоколу.

[0047] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индуцирующее

средство индуцирует экспрессию вирусного гена более чем 4-кратно после 24 часов лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC индуцирует экспрессию ТК или EBV-ПК более чем 4-кратно после 24 часов лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор HDAC индуцирует экспрессию вирусного гена спустя около 48 часов, около 36 часов, около 24 часа, около 18 часов, около 12 часов, около 8 часов, около 6 часов, около 4 часа, около 3 часа, около 2 часа, около 1 час или около 30 минут. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC индуцирует экспрессию вирусного гена менее чем за 48 часов, менее чем за 36 часов, менее чем за 24 часа, менее чем за 18 часов, менее чем за 12 часов, менее чем за 8 часов, менее чем за 6 часов, менее чем за 4 часа, менее чем за 3 часа, менее чем за 2 часа, менее чем за 1 час или менее чем за 30 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор HDAC индуцирует экспрессию вирусного гена более чем за 48 часов, более чем за 36 часов, более чем за 24 часа, более чем за 18 часов, более чем за 12 часов, более чем за 8 часов, более чем за 6 часов, более чем за 4 часа, более чем за 3 часа, более чем за 2 часа, более чем за 1 час или более чем за 30 минут. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC индуцирует экспрессию вирусного гена после более чем 30 минут и менее чем 24 часов.

Противовирусные средства

[0048] Противовирусные средства, которые можно применять в композициях и способах согласно настоящему изобретению, могут включать в себя, например, субстраты и аналоги субстратов, ингибиторы и другие средства, которые могут серьезно поражать, ослаблять или иным образом разрушать инфицированные вирусом клетки. Аналоги субстратов включают в себя аминокислотные и нуклеозидные аналоги.

Субстраты могут быть конъюгированы с токсинами или другими виروцидными веществами. Ингибиторы включают в себя ингибиторы интегразы, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы и ингибиторы транскриптазы, такие как ингибиторы обратной транскриптазы.

[0049] Противовирусные средства, которые можно применять в композициях и способах согласно настоящему изобретению, могут включать в себя, например, ганцикловир, валганцикловир, осельтамивир (Tamiflu™), занамивир (Relenza™), абакавир, ацикловир, адефовир, амантадин, ампренавир, амплиген, арбидол, атазанавир, атриплу, боцепревир, цидофовир, комбивир, дарунавир, делавирдин, диданозин, докосанол, эдоксуридин, эфавиренз, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, фамцикловир, фомивирсен, фосампренавир, фоскарнет, фосфонет, ингибиторы слияния (например, энфувиртид), ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, ингибитор интегразы, интерферон III типа, интерферон II типа, интерферон I типа, интерферон, ламивудин, лопинавир, ловирид, маравирик, мороксидин, нелфинавир, невирапин, нексавир, нуклеозидные аналоги, пегинтерферон-альфа-2а, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ингибитор протеазы, ралтегравир, ингибитор обратной транскриптазы, рибавирин, римантадин, ритонавир, пиримидиновое противовирусное средство, саквинавир, ставудин, синергичный усилитель (антиретровирусный), тенофовир, тенофовир дизопроксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, труваду, валацикловир (Valtrex™), викривирок, видарабин, вирамидин, залцитабин и зидовудин.

[0050] В соответствии с конкретным вариантом осуществления противовирусное средство представляет собой ацикловир, ганцикловир или валганцикловир.

[0051] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное

средство представляет собой нуклеозидный аналог. Примеры нуклеозидных аналогов включают в себя ацикловир (ACV), ганцикловир (GCV), валганцикловир, фамцикловир, фоскарнет, рибавирин, залцитабин (ddC), зидовудин (AZT), ставудин (D4T), ламивудин (3TC), диданозин (ddI), цитарабин, дидезоксиаденозин, эдоксудин, флоксуридин, идозуридин, инозин пранобекс, 2'-дезоксид-5-(метиламино)уридин, трифлуридин и видарабин. Примеры нескольких ингибиторов протеаз, которые являются особенно перспективными в терапии людей, включают в себя саквинавир, ритонавир и индинавир. Другие противовирусные средства включают в себя интерфероны (например α -, β -, γ -интерферон), цитокины, такие как фактор некроза опухолей (TNF) или интерлейкины, клеточные рецепторы и антагонисты ростовых факторов, которые могут являться очищенными или полученными с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

[0052] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей менее чем 3000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей около 10 мг/сутки, около 20 мг/сутки, около 50 мг/сутки, около 100 мг/сутки, около 150 мг/сутки, около 200 мг/сутки, около 250 мг/сутки, около 300 мг/сутки, около 350 мг/сутки, около 400 мг/сутки, около 450 мг/сутки, около 500 мг/сутки, около 600 мг/сутки, около 700 мг/сутки, около 800 мг/сутки, около 900 мг/сутки, около 1000 мг/сутки, около 1200 мг/сутки, около 1250 мг/сутки, около 1400 мг/сутки, около 1500 мг/сутки, около 1600 мг/сутки, около 1750 мг/сутки, около 1800 мг/сутки, около 1900 мг/сутки, около 2000 мг/сутки, около 2250 мг/сутки, около 2500 мг/сутки, около 2750 мг/сутки, около 3000 мг/сутки, около 3250 мг/сутки, около 3500 мг/сутки, около 3750 мг/сутки, около 4000 мг/сутки, около 4250 мг/сутки, около 4500 мг/сутки, около 4750 мг/сутки или около 5000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей менее чем 10 мг/сутки, менее чем 20 мг/сутки, менее чем 50 мг/сутки, менее чем 100 мг/сутки, менее чем 150 мг/сутки, менее чем 200 мг/сутки, менее чем 250 мг/сутки, менее чем 300 мг/сутки, менее чем 350 мг/сутки, менее чем 400 мг/сутки, менее чем 450 мг/сутки, менее чем 500 мг/сутки, менее чем 600 мг/сутки, менее чем 700 мг/сутки, менее чем 800 мг/сутки, менее чем 900 мг/сутки, менее чем 1000 мг/сутки, менее чем 1200 мг/сутки, менее чем 1250 мг/сутки, менее чем 1400 мг/сутки, менее чем 1500 мг/сутки, менее чем 1600 мг/сутки, менее чем 1750 мг/сутки, менее чем 1800 мг/сутки, менее чем 1900 мг/сутки, менее чем 2000 мг/сутки, менее чем 2250 мг/сутки, менее чем 2500 мг/сутки, менее чем 2750 мг/сутки, менее чем 3000 мг/сутки, менее чем 3250 мг/сутки, менее чем 3500 мг/сутки, менее чем 3750 мг/сутки, менее чем 4000 мг/сутки, менее чем 4250 мг/сутки, менее чем 4500 мг/сутки, менее чем 4750 мг/сутки или менее чем 5000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей более чем 10 мг/сутки, более чем 20 мг/сутки, более чем 50 мг/сутки, более чем 100 мг/сутки, более чем 150 мг/сутки, более чем 200 мг/сутки, более чем 250 мг/сутки, более чем 300 мг/сутки, более чем 350 мг/сутки, более чем 400 мг/сутки, более чем 450 мг/сутки, более чем 500 мг/сутки, более чем 600 мг/сутки, более чем 700 мг/сутки, более чем 800 мг/сутки, более чем 900 мг/сутки, более чем 1000 мг/сутки, более чем 1200 мг/сутки, более чем 1250 мг/сутки, более чем 1400 мг/сутки, более чем 1500 мг/сутки, более чем 1600 мг/сутки, более чем 1750 мг/сутки, более чем 1800 мг/сутки, более чем 1900 мг/сутки, более чем 2000 мг/сутки, более чем 2250 мг/сутки, более чем 2500 мг/сутки, более чем 2750 мг/сутки, более чем 3000 мг/сутки, более чем 3250 мг/сутки, более чем 3500 мг/сутки, более чем 3750 мг/сутки, более чем 4000 мг/сутки, более чем 4250 мг/сутки, более чем 4500 мг/сутки, более чем 4750 мг/сутки или более чем 5000 мг/сутки.

мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей более чем 10 мг/сутки и менее чем 5000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят в дозе, составляющей более чем 200 мг/сутки и менее чем 1000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят один раз в сутки (q.d, QD.), два раза в сутки (b.i.d., BID) или три раза в сутки (t.i.d., TID). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят ежедневно, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю.

[0053] В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой ганцикловир. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ганцикловир вводят в общей суточной дозе, составляющей 3000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей 1000 мг, три раза в сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей около 100 мг/сутки, около 250 мг/сутки, около 500 мг/сутки, около 750 мг/сутки, около 1000 мг/сутки, около 1500 мг/сутки, около 2000 мг/сутки, около 2500 мг/сутки, около 3000 мг/сутки, около 3500 мг/сутки или около 4000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей менее чем 100 мг/сутки, менее чем 250 мг/сутки, менее чем 500 мг/сутки, менее чем 750 мг/сутки, менее чем 1000 мг/сутки, менее чем 1500 мг/сутки, менее чем 2000 мг/сутки, менее чем 2500 мг/сутки, менее чем 3000 мг/сутки, менее чем 3500 мг/сутки или менее чем 4000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 100 мг/сутки, более чем 250 мг/сутки, более чем 500 мг/сутки, более чем 750 мг/сутки, более чем 1000 мг/сутки, более чем 1500 мг/сутки, более чем 2000 мг/сутки, более чем 2500 мг/сутки, более чем 3000 мг/сутки, более чем 3500 мг/сутки или более чем 4000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 500 мг/сутки и менее чем 4000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 1000 мг/сутки и менее чем 3000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ганцикловир вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления ганцикловир вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или ежедневно.

[0054] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой валганцикловир. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят в общей суточной дозе, составляющей 900 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей 900 мг, один раз в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят в общей суточной дозе, составляющей 1800 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей 900 мг, два раза в сутки.

[0055] Валганцикловир и другие противовирусные средства можно вводить при более низком уровне дозы в ответ на определенные известные токсичности, такие как почечная или печеночная токсичность. Такие снижения можно выполнять в соответствии с инструкциями на этикетке. Любые из доз, описанных в настоящем документе, могут быть снижены на 25% или 50% в ответ на такие токсичности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей

450 мг, два раза в сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей 450 мг, два раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления лечение противовирусным средством может быть прекращено или, одна или более доз в схеме могут быть пропущены в ответ на почечную или печеночную токсичность. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство можно не вводить в течение одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир можно не вводить в течение одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет семь суток.

[0056] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей около 100 мг/сутки, около 200 мг/сутки, около 300 мг/сутки, около 400 мг/сутки, около 500 мг/сутки, около 600 мг/сутки, около 700 мг/сутки, около 800 мг/сутки, около 900 мг/сутки, около 1000 мг/сутки, около 1100 мг/сутки, около 1200 мг/сутки, около 1300 мг/сутки, около 1400 мг/сутки, около 1500 мг/сутки, около 1600 мг/сутки, около 1700 мг/сутки, около 1800 мг/сутки, около 1900 мг/сутки или около 2000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей менее чем 100 мг/сутки, менее чем 200 мг/сутки, менее чем 300 мг/сутки, менее чем 400 мг/сутки, менее чем 500 мг/сутки, менее чем 600 мг/сутки, менее чем 700 мг/сутки, менее чем 800 мг/сутки, менее чем 900 мг/сутки, менее чем 1000 мг/сутки, менее чем 1100 мг/сутки, менее чем 1200 мг/сутки, менее чем 1300 мг/сутки, менее чем 1400 мг/сутки, менее чем 1500 мг/сутки, менее чем 1600 мг/сутки, менее чем 1700 мг/сутки, менее чем 1800 мг/сутки, менее чем 1900 мг/сутки или менее чем 2000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 100 мг/сутки, более чем 200 мг/сутки, более чем 300 мг/сутки, более чем 400 мг/сутки, более чем 500 мг/сутки, более чем 600 мг/сутки, более чем 700 мг/сутки, более чем 800 мг/сутки, более чем 900 мг/сутки, более чем 1000 мг/сутки, более чем 1100 мг/сутки, более чем 1200 мг/сутки, более чем 1300 мг/сутки, более чем 1400 мг/сутки, более чем 1500 мг/сутки, более чем 1600 мг/сутки, более чем 1700 мг/сутки, более чем 1800 мг/сутки, более чем 1900 мг/сутки или более чем 2000 мг/сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 100 мг/сутки и менее чем 2000 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят в дозе, составляющей более чем 500 мг/сутки и менее чем 1500 мг/сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валганцикловир вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или ежесуточно. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 900 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 800 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 700 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 600 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 500 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят

ежесуточно в дозе, составляющей около 450 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно в дозе, составляющей около 400 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления валганцикловир вводят ежесуточно даже в те сутки, когда не вводят HDACi.

[0057] В соответствии с определенными вариантами осуществления «отдых» от введения доз можно применять к лечению с помощью валганцикловира. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет 7 суток, и валганцикловир не дозируют в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток в схеме. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет 7 суток, и валганцикловир дозируют в общей суточной дозе 450 мг в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 сутки в схеме. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет 7 суток, и валганцикловир дозируют в общей суточной дозе 900 мг в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 сутки в схеме.

Способы и композиции

[0058] В соответствии с одним аспектом в настоящем документе представлены способы лечения и/или предупреждения состояния, ассоциированного с вирусом герпеса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления состояние ассоциировано с латентной вирусной инфекцией. В соответствии с определенными вариантами осуществления состояние, ассоциированное с вирусом герпеса, представляет собой рак. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак ассоциирован с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак ассоциирован с инфекцией вирусом простого герпеса. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак ассоциирован с инфекцией цитомегаловирусом. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы предусматривают введение индуцирующего вирус средства (например, ингибитора HDAC) и противовирусного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы предусматривают введение ингибитора HDAC и противовирусного средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC и противовирусное средство составлены совместно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы предусматривают введение ингибитора HDAC и противовирусного средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор HDAC и противовирусное средство составлены отдельно. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят ежесуточно, в то время как HDACi вводят только в определенные сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi представляет собой нанатинонат. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят с пищей или другой питательной добавкой. В соответствии с определенными вариантами осуществления нанатинонат вводят с пищей или другой питательной добавкой. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство не вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток в схеме дозирования.

[0059] В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей от около 5 миллиграммов до около 50 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в общей суточной дозе, составляющей от около 5 миллиграммов до около 10 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 15 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 20 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 25 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 30 миллиграммов, от около 5

[illegible]

[0060] В соответствии с определенными вариантами осуществления нанатиноста вводят в общей суточной дозе, составляющей от около 5 миллиграммов до около 50 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления нанатиноста вводят в общей суточной дозе, составляющей от около 5 миллиграммов до около 10 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 15 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 20 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 25 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 30 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 40

миллиграммов, от около 5 миллиграммов до около 45 миллиграммов, от около 5
 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 15
 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 20 миллиграммов, от около 10
 миллиграммов до около 25 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 30
 5 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 10
 миллиграммов до около 40 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 45
 миллиграммов, от около 10 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 15
 миллиграммов до около 20 миллиграммов, от около 15 миллиграммов до около 25
 миллиграммов, от около 15 миллиграммов до около 30 миллиграммов, от около 15
 10 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 15 миллиграммов до около 40
 миллиграммов, от около 15 миллиграммов до около 45 миллиграммов, от около 15
 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 20 миллиграммов до около 25
 миллиграммов, от около 20 миллиграммов до около 30 миллиграммов, от около 20
 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 20 миллиграммов до около 40
 15 миллиграммов, от около 20 миллиграммов до около 45 миллиграммов, от около 20
 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 25 миллиграммов до около 30
 миллиграммов, от около 25 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 25
 миллиграммов до около 40 миллиграммов, от около 25 миллиграммов до около 45
 миллиграммов, от около 25 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 30
 20 миллиграммов до около 35 миллиграммов, от около 30 миллиграммов до около 40
 миллиграммов, от около 30 миллиграммов до около 45 миллиграммов, от около 30
 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 35 миллиграммов до около 40
 миллиграммов, от около 35 миллиграммов до около 45 миллиграммов, от около 35
 миллиграммов до около 50 миллиграммов, от около 40 миллиграммов до около 45
 25 миллиграммов, от около 40 миллиграммов до около 50 миллиграммов или от около
 45 миллиграммов до около 50 миллиграммов. В соответствии с определенными
 вариантами осуществления нанатинолат вводят в общей суточной дозе, составляющей
 около 5 миллиграммов, около 10 миллиграммов, около 15 миллиграммов, около 20
 миллиграммов, около 25 миллиграммов, около 30 миллиграммов, около 35
 30 миллиграммов, около 40 миллиграммов, около 45 миллиграммов или около 50
 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления
 нанатинолат вводят в общей суточной дозе, составляющей по меньшей мере около 5
 миллиграммов, около 10 миллиграммов, около 15 миллиграммов, около 20
 миллиграммов, около 25 миллиграммов, около 30 миллиграммов, около 35
 35 миллиграммов, около 40 миллиграммов или около 45 миллиграммов. В соответствии
 с определенными вариантами осуществления нанатинолат вводят в общей суточной
 дозе, составляющей не более чем около 10 миллиграммов, около 15 миллиграммов,
 около 20 миллиграммов, около 25 миллиграммов, около 30 миллиграммов, около 35
 миллиграммов, около 40 миллиграммов, около 45 миллиграммов или около 50
 40 миллиграммов.

[0061] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции HDACi
 или противовирусные средства вводят согласно схеме с периодическим введением. В
 соответствии с определенными вариантами осуществления это позволяет «отдых от
 введения доз», «задержку дозы» или «структурированное прерывания лечения», что
 45 обеспечивает возможность контроля отрицательных побочных эффектов. Подходящие
 схемы могут иметь общую продолжительность, составляющую календарную неделю
 (например, 7 суток) или любой период, кратный ей, в соответствии со способами,
 описанными в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами

осуществления HDACi и противовирусное средство вводят в течение по меньшей мере одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме и дозу HDACi не вводят или HDACi вводят при уменьшенной величине дозы в течение одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме. В соответствии с определенными вариантами

5 осуществления HDACi и противовирусное средство вводят согласно 7-суточной схеме в течение по меньшей мере одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме и дозу HDACi не вводят или HDACi вводят при уменьшенной величине дозы в течение одних, двух, трех, четырех, пяти или шести суток в схеме. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет неделю, и ее повторяют
10 до тех пор, пока не будет определен или достигнут подходящий с клинической точки зрения конечный результат. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема составляет неделю, и ее повторяют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше раз. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi вводят в течение одной недели с последующей неделей без введения. В соответствии с определенными
15 вариантами осуществления нанатинонат вводят в течение одной недели с последующей неделей без введения. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят каждые сутки в схеме.

[0062] В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi имеет период полувыведения, составляющий менее чем 34 часа. В соответствии с
20 определенными вариантами осуществления HDACi имеет период полувыведения, составляющий менее чем 20 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi имеет период полувыведения, составляющий менее чем 12 часов. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi имеет период полувыведения, составляющий менее чем 6 часов. В соответствии с определенными
25 вариантами осуществления HDACi имеет период полувыведения, составляющий менее чем 4 часа.

[0063] В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi не выявляется в крови субъекта спустя 48 часов после введения дозы. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi не выявляется в крови субъекта
30 спустя 36 часов после введения дозы. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi не выявляется в крови субъекта спустя 24 часов после введения дозы. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi не выявляется в крови субъекта спустя 12 часов после введения дозы. В соответствии с определенными вариантами осуществления доза составляет около 50, 40, 30, 20, 15, 10 или 5
35 миллиграммов.

[0064] В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 1 суток в схеме дозирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 2 суток в схеме дозирования. В соответствии с
40 определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 3 суток в схеме дозирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 4 суток в схеме дозирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 5 суток
45 в схеме дозирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят в течение 6 суток в схеме дозирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и HDACi вводят от 1 до 6 суток в схеме дозирования.

3 суток с последующими 4 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 10 мг BID в течение 4 суток с последующими 3 сутками без лечения HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 10 мг BID в течение 5 суток с последующими 2 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 10 мг BID в течение 6 суток с последующими 1 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят через сутки в 1, 2, 5 и 7 сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят через сутки в 2, 4 и 6 сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят ежесуточно в рамках схемы. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят в более низкой дозе в определенные сутки в схеме лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой валганцикловир, и валганцикловир вводят в дозе, составляющей 900 миллиграммов или 450 миллиграммов.

[0075] В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 5 мг BID в течение 1 суток с последующими 6 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 5 мг BID в течение 2 суток с последующими 5 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 4 мг BID в течение 3 суток с последующими 5 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 5 мг BID в течение 4 суток с последующими 3 сутками без лечения HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 2 мг BID в течение 5 суток с последующими 5 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят в количестве 5 мг BID в течение 6 суток с последующими 1 сутками без лечения нанатиноостатом. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят через сутки в 1, 2, 5 и 7 сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления схема дозирования составляет неделю, и нанатиноостат вводят через сутки в 2, 4 и 6 сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство вводят ежесуточно в рамках схемы. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой валганцикловир, и валганцикловир вводят в дозе, составляющей 900 миллиграммов или 450 миллиграммов.

[0076] HDACi можно давать с пищей, или едой, или типом питательной добавки. В соответствии с определенными вариантами осуществления нанатиноостат дают с пищей, или едой, или типом питательной добавки. Введение доз HDACi с пищей можно сочетать с вышеупомянутыми схемами для дополнительного повышения C_{max} и биологической доступности HDACi или нанатиноостата.

[0077] В настоящем документе также предусматривается упаковка доз для

эффективного и простого выполнения схемы дозирования, упомянутой выше. Такая упаковка представлена, например, на фиг. 5. Упаковка может представлять собой, например, блистерную упаковку или другую герметичную упаковку, которая обеспечивает возможность доступа к дозам HDACi и противовирусного средства в любые заданные сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi и противовирусное средство могут быть упакованы таким образом, чтобы составы каждого из них были отделены (например, одна суточная доза содержит HDACi и отделенное противовирусное средство). В соответствии с определенными вариантами осуществления упаковка может содержать совместно составленные HDACi и противовирусное средство. В соответствии с определенными вариантами осуществления упаковка может содержать совместно составленные нанатинонат и валганцикловир. Когда такую упаковку используют со схемами, раскрытыми в настоящем документе, для суток, в которые нужно вводить и HDACi, и противовирусное средство, упаковка содержит одну пероральную лекарственную форму, которая содержит и HDACi, и противовирусное средство; и для суток, в которые нужно вводить только противовирусное средство, упаковка может содержать противовирусное средство без HDACi. Когда такую упаковку используют со схемами, раскрытыми в настоящем документе, для суток, в которые нужно вводить и нанатинонат, и валганцикловир, упаковка содержит одну пероральную лекарственную форму, которая содержит и нанатинонат, и валганцикловир; и для суток, в которые нужно вводить только валганцикловир, упаковка может содержать валганцикловир без нанатиноната.

[0078] Схемы, описанные в настоящем документе, также можно назначать определенным пациентам с побочными эффектами HDACi или противовирусного средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают отбор пациента с тромбоцитопенией. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы и композиции HDACi, описанные в настоящем документе, предназначены для применения у пациента с тромбоцитопенией. Тромбоцитопению обычно определяют как подсчитанное количество тромбоцитов ниже 150000 тромбоцитов на микролитр. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациента можно отбирать для лечения с помощью способов, описанных в настоящем документе, при подсчитанном количестве тромбоцитов ниже около 50000; 75000; 100000 или 125000 тромбоцитов на микролитр. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы не включают установленную схему введения HDACi, а предусматривают дополнительный мониторинг разрешения тромбоцитопении перед повторным лечением с помощью HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если пациент имеет одно или более прерываний дозирования из-за токсичности HDACi, или ему пришлось прервать дозирование более чем на 14 суток, способы, описанные в настоящем документе, включают в себя снижение дозы ингибитора HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления при снижении дозы HDACi будет содержать нанатинонат, и снижение дозы будут осуществлять с шагом 5 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления дозу HDACi повторно повышают.

[0079] Схемы, описанные в настоящем документе, также можно назначать определенным пациентам с побочными эффектами HDACi или противовирусного средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают отбор пациента с высокими уровнями креатинина или еще одним маркером нарушенной функции почек. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы и HDACi композиции, описанные

в настоящем документе, предназначены для применения у пациента с высокими уровнями креатинина или еще одним маркером нарушенной функции почек. Уровень креатинина в сыворотке крови, который превышает 1,1 мг/дл для женщины или 1,3 мг/дл для мужчины, обычно считается повышенным. В соответствии с определенными вариантами осуществления индивида отбирают для получения HDACi и противовирусного средства в соответствии со схемой, описанной в настоящем документе, если они имеют уровень креатинина в сыворотке крови, который превышает 1,1 мг/дл для женщины или 1,3 мг/дл для мужчины. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациента можно отбирать для получения HDACi и противовирусного средства в соответствии со схемой, описанной в настоящем документе, если они имеют уровень азота мочевины в крови, превышающий нормальный диапазон. В соответствии с определенными вариантами осуществления BUN (уровень азота мочевины в крови) 20 миллиграммов на децилитр превышает нормальный диапазон.

[0080] Схемы дозирования HDACi и противовирусных средств, описанных в настоящем документе, также можно использовать проспективно для предупреждения определенных побочных эффектов у индивидов, имеющих риск. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациента можно отбирать для получения HDACi и противовирусного средства в соответствии со схемой, описанной в настоящем документе, если они имеют фактор риска из-за нарушенной функции почек или тромбоцитопении. Факторы риска из-за нарушенной функции почек включают ранее существующее заболевание почки, получение трансплантата почки, сахарный диабет, высокое кровяное давление, заболевание почки в семейном анамнезе, пожилой возраст или этническую принадлежность к афроамериканцам, азиатам, коренным американцам или латиноамериканцам. Факторы риска из-за тромбоцитопении включают предшествующее лечение с помощью химиотерапии или лучевой терапии, анемию или тромбоцитопению в анамнезе.

[0081] В соответствии с определенными вариантами осуществления индивид, которого отбирают для лечения с помощью способов и схем, описанных в настоящем документе, является положительным в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Типы вирусов и индуцируемые вирусами формы рака

[0082] Способы и композиции, представленные в настоящем документе, можно применять для лечения и/или предупреждения ассоциированных с вирусами форм рака. Вирус, вызывающий инфекцию, может представлять собой члена семейства герпесвирусов, вирус иммунодефицита человека, парвовирус или вирус Коксаки. Член семейства герпесвирусов может представлять собой вирус простого герпеса, вирус генитального герпеса, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6 типа, вирус герпеса человека 8 типа или цитомегаловирус. Субъект может иметь состояние коронарной артерии, ассоциированное с инфекцией цитомегаловирусом или вирусом простого герпеса. Субъект может иметь аутоиммунное состояние, ассоциированное с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр. Субъект может иметь лимфому или другой рак, ассоциированные с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр. Субъект может иметь лимфому или другой рак, ассоциированные с инфекцией вирусом герпеса человека 8 типа. Субъект может иметь аутоиммунное состояние, ассоциированное с инфекцией вирусом простого герпеса. Субъект может иметь рак, ассоциированный с вирусом простого герпеса. Субъект может иметь аутоиммунное состояние, ассоциированное с инфекцией цитомегаловирусом. Субъект может иметь лимфому или другой рак, ассоциированные с инфекцией цитомегаловирусом.

[0083] Способ, описанный в настоящем документе, можно применять для лечения

солидной опухоли или рака. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидный рак или опухоль являются ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидный рак представляет собой рак слюнной железы, карциному носоглотки, рак головы и шеи, рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, рак молочной железы, глиобластому, рак предстательной железы, рак почки, рак поджелудочной железы или рак легкого. В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем документе солидная опухоль или рак представляют собой рак солидной ткани, который представляет собой рак слюнной железы, карциному носоглотки, рак головы и шеи, рак желудка, рак ободочной и прямой кишки или лейомиосаркому. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой рак слюнной железы. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой карциному носоглотки. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой рак головы и шеи. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой саркому Капоши. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой рак желудка. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак представляют собой рак ободочной и прямой кишки. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак являются положительными по вирусу Эпштейна-Барр. В соответствии с определенными вариантами осуществления солидная опухоль или рак являются положительными по цитомегаловирусу.

[0084] Способ, описанный в настоящем документе, можно применять для лечения гематологической опухоли или рака. В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическая опухоль или рак включает лейкоз или лимфому. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома являются ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом. В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологический рак представляет собой лейкоз или лимфому. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой В-клеточный лейкоз или лимфому. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой Т-клеточный лейкоз или лимфому. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой неходжкинскую лимфому. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой лимфому Ходжкина. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой лейкоз или лимфому, положительную по цитомегаловирусу. В соответствии с определенными вариантами осуществления лейкоз или лимфома представляют собой лейкоз или лимфому, положительную по вирусу Эпштейна-Барр.

Составы, пути введения и эффективные дозы

[0085] Еще один аспект настоящего изобретения относится к составам, путям введения и эффективным дозам для фармацевтических композиций, содержащих средство или комбинацию средств. Такие фармацевтические композиции можно применять для лечения индуцированного вирусом рака или опухоли, которые описаны выше. Фармацевтическая композиция может содержать индуцирующее вирус средство. Фармацевтическая композиция может содержать индуцирующее вирус средство и одно или более дополнительных средств. Фармацевтическая композиция может содержать

противовирусное средство. Фармацевтическая композиция может содержать противовирусное средство и одно или более дополнительных средств. Фармацевтическая композиция может содержать индуцирующее вирус средство и противовирусное средство. Фармацевтическая композиция может содержать индуцирующее вирус средство, противовирусное средство и одно или более дополнительных средств.

[0086] Средства или их фармацевтически приемлемые соли могут быть обеспечены отдельно или в комбинации с одним или более другими средствами или с одной или более другими формами. Например, состав может содержать одно или более средств в конкретных соотношениях, зависящих от относительных активностей каждого средства и предполагаемого показания. Например, в композициях для целенаправленного воздействия на две разные мишени и в случаях, когда активности являются подобными, можно применять соотношение средств, составляющее около 1:1. Две формы могут быть составлены вместе в одной единице дозирования, например, в одном креме, суппозитории, таблетке, капсуле, таблетке или капсуле с кишечнорастворимым покрытием, распыляемом аэрозоле или пакете с порошком, подлежащим растворению в напитке; или каждая форма может быть составлена отдельной единице дозирования, например, двух кремах, двух суппозиториях, двух таблетках, двух капсулах, таблетке и жидкости для растворения таблетки, двух распыляемых аэрозолях или пакете с порошком и жидкости для растворения порошка и т.д.

[0087] «Фармацевтически приемлемая соль» может представлять собой соль, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства одного или более средств, и которая не является нежелательной с биологической или иной точки зрения. Например, фармацевтически приемлемая соль не препятствует благоприятному эффекту индуцирующего вирус средства или противовирусного средства.

[0088] Соли могут включать в себя соли с неорганическими ионами, например, ионами натрия, калия, кальция, магния и т.п. Соли могут включать в себя соли с неорганическими или органическими кислотами, например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, метансульфоновой кислотой, пара-толуолсульфоновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, молочной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой или малеиновой кислотой. Если одно или более средств содержат карбокси-группу или другую кислотную группу, их можно превратить в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты с неорганическими или органическими основаниями. Примеры подходящих оснований включают в себя гидроксид натрия, гидроксид калия, аммиак, циклогексиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин и т.п.

[0089] Фармацевтически приемлемый сложный эфир или амид, который сохраняет биологическую эффективность и свойства одного или более средств и который не является нежелательным с биологической или иной точки зрения. Например, сложный эфир или амид не препятствует благоприятному эффекту индуцирующего вирус средства, противовирусного средства или дополнительного средства. Сложные эфиры могут включать в себя, например, этил, метил, изобутил, этиленгликоль и т.п. Амиды могут включать в себя, например, незамещенные амиды, алкиламиды, диалкиламиды и т.п.

[0090] Одно или более средств и/или комбинаций средств можно вводить с другими средствами. Выбор средств, которые можно вводить совместно со средствами и/или комбинациями средств, могут зависеть, по меньшей мере отчасти, от состояния, лечение которого осуществляют. Средства, особенно применимые в составах согласно

настоящему изобретению, включают в себя, например, любое средство, проявляющее терапевтический эффект в отношении индуцированного вирусом рака или опухоли, в том числе, например, лекарственные средства, применяемые для лечения воспалительных состояний. Например, составы согласно настоящему изобретению могут дополнительно
 5 содержать одно или более традиционных противовоспалительных лекарственных средств, таких как NSAID, например, ибупрофен, напроксен, ацетаминофен, кетопрофен или аспирин. В соответствии с некоторыми альтернативными вариантами осуществления в случае лечения индуцированного вирусом воспалительного состояния они могут дополнительно содержать одно или более традиционных противовирусных средств
 10 против гриппа, таких как амантадин, римантадин, занамивир и осельтамивир. При лечении ретровирусных инфекций, таких как ВИЧ, составы согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать одно или более традиционных противовирусных лекарственных средств, таких как ингибиторы протеазы (лопинавир/ритонавир {Kaletra™}, индинавир {Crixivan™}, ритонавир {Norvir™}, нелфинавир
 15 {Viracept™}, твердые гелевые капсулы с саквинавиром {Invirase™}, атазанавир {Reyataz™}, ампренавир {Agenerase™}, фосампренавир {Telzir™}, типранавир {Aptivus™}), ингибиторы обратной транскриптазы, в том числе ненуклеозидные и нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы (AZT {зидовудин, Retrovir™}, ddI {диданозин, Videx™}, 3TC {ламивудин, Epivir™}, d4T {ставудин, Zerit™}, абакавир {Ziagen™}, FTC
 20 {эмтрицитабин, Emtriva™}, тенофовир {Viread™}, эфавиренз {Sustiva™} и невирапин {Viramune™}), ингибитор слияния T20 {энфувиртид, Fuzeon™}, ингибиторы интегразы (МК-0518 и GS-9137) и ингибиторы созревания (РА-457 {Bevirimat™}). В качестве еще одного примера, составы могут дополнительно содержать одну или более добавок, таких как витамин С, Е или другие антиоксиданты.

[0091] Одно или более средств (или их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров или амидов) можно вводить сами по себе или в форме фармацевтической композиции, причем одно или более активных средств присутствуют в виде примеси или в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. При
 25 использовании в контексте настоящего документа фармацевтическая композиция может представлять собой любую композицию, приготовленную для введения субъекту. Фармацевтические композиции могут быть составлены общепринятым способом с применением одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества, разбавители и/или вспомогательные средства, например, облегчающих переработку активных средств в препараты, которые можно вводить.
 30 Соответствующий состав может зависеть, по меньшей мере отчасти, от выбранного пути введения. Одно или более средств или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или амиды можно доставлять пациенту с помощью ряда путей или способов введения, в том числе для перорального, буккального, местного, ректального, трансдермального, трансмукозального, подкожного, внутривенного и внутримышечного
 40 применений, а также посредством ингаляции.

[0092] Для перорального введения одно или более средств могут быть легко составлены посредством объединения одного или более активных средств с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в уровне техники. Такие носители могут обеспечивать возможность составления одного или более средств
 45 в виде таблеток, в том числе в виде жевательных таблеток, пилюль, драже, капсул, пастилок, леденца, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, порошков, суспензий, эликсиров, облаток и т.п., для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. Такие составы могут содержать фармацевтически приемлемые носители, в том числе твердые

разбавители или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители. Обычно, средства согласно настоящему изобретению могут быть включены при уровнях концентраций, находящихся в диапазоне от около 0,5%, около 5%, около 10%, около 20% или около 30% до около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% по массе всей композиции пероральных лекарственных форм, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой единицы дозирования.

[0093] Водные суспензии для перорального применения могут содержать одно или более средств с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза), смачивающее средство (например, лецитин, лизолецитин и/или длинноцепочечный жирный спирт), а также окрашивающие добавки, консерванты, ароматизаторы и т.п.

[0094] Масла или неводные растворители могут требоваться для внесения одного или более средств в раствор, например, благодаря присутствию крупных липофильных фрагментов. В качестве альтернативы, можно применять эмульсии, суспензии или другие препараты, например, липосомные препараты. В случае липосомных препаратов для лечения состояния можно применять любые известные способы получения липосом. См., например, Bangham et al., J. Mol. Biol. 23: 238-252 (1965), и Szoka et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 75: 4194-4198 (1978), которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Лиганды также могут быть прикреплены к липосомам для направления этих композиций к конкретным местам действия. Одно или более средств также могут быть интегрированы в продукты питания, например, в сливочный сыр, масло, приправу к салату или мороженное, для облегчения солюбилизации, введения и/или соблюдения схемы лечения в определенных популяциях пациентов.

[0095] Фармацевтические препараты для перорального применения можно получать с помощью твердого вспомогательного вещества, необязательно, измельчения получаемой в результате смеси и переработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных добавок, если это необходимо, с получением ядер таблеток или драже. Подходящие вспомогательные вещества представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; ароматизирующие элементы, целлюлозные препараты, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, и/или поливинилпирролидон (PVP). Могут быть добавлены разрыхлители, например, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Одно или более средств также могут быть составлены в виде препарата с замедленным высвобождением.

[0096] Ядра драже могут быть обеспечены подходящими покрытиями. Для этой цели можно применять концентрированные растворы Сахаров, которые, необязательно, могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красящие вещества или пигменты можно добавлять к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций одного или более активных средств.

[0097] Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают в себя твердые капсулы из двух надевающихся друг на друга половин, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы из двух надевающихся друг на друга половин могут содержать активные ингредиенты в смеси

с наполнителем, таким как лактоза, связующими средствами, такими как крахмалы, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные средства могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, можно добавлять стабилизаторы. Все составы для перорального введения могут присутствовать в дозировках, подходящих для введения.

[0098] Для инъекции одно или более средств могут быть составлены в водных растворах, включающих в себя, без ограничения, физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Такие композиции также могут включать в себя одно или более вспомогательных веществ, например, консерванты, солюбилизаторы, наполнители, смазывающие средства, стабилизаторы, альбумин и т.п. Способы получения составов являются известными в уровне техники, например, как раскрыто в Remington's Pharmaceutical Sciences, последнее издание, Mack Publishing Co., Easton P.

[0099] Одно или более средств также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить посредством имплантации или чрескожной доставки (например, подкожно или внутримышечно), внутримышечной инъекции или применения трансдермального пластыря. Таким образом, например, одно или более средств могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00100] Фармацевтические композиции, содержащие одно или более средств, могут проявлять локальные и региональные эффекты при местном введении или инъекции в конкретные места инфекции или вблизи них. Непосредственное местное нанесение, например, вязкой жидкости, геля, желеобразной массы, крема, лосьона, мази, суппозитория, пены или распыляемого аэрозоля, можно применять для локального введения с целью получения, например, локальных и/или региональных эффектов. Соответствующие с фармацевтической точки зрения среды для такого состава включают в себя, например, низшие алифатические спирты, полигликоли (например, глицерин или полиэтиленгликоль), сложные эфиры жирных кислот, масла, жиры, силоксаны и т.п. Такие препараты также могут включать в себя консерванты (например, сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты) и/или антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоты и токоферол). См. также Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления локальные/местные составы, содержащие индуцирующее вирус средство и/или противовирусное средство, применяют для лечения индуцированного вирусом воспалительного состояния эпидермиса или слизистой оболочки.

[00101] Фармацевтические композиции могут содержать носитель, приемлемый с косметической или дерматологической точки зрения. Такие носители могут являться совместимыми с кожей, ногтями, слизистыми оболочками, тканями и/или волосами и могут включать в себя любой традиционно применяемый косметический или дерматологический носитель, удовлетворяющий этим требованиям. Такие носители могут быть легко выбраны квалифицированным специалистом в данной области техники. При составлении кожных мазей средство или комбинацию средств можно составлять в маслянистой углеводородной мазевой основе, безводной абсорбирующей мазевой основе, абсорбционной мазевой основе типа «вода в масле», удаляемой водой

мазевой основе типа «масло в воде» и/или в водорастворимой мазевой основе.

[00102] Композиции согласно настоящему изобретению могут присутствовать в любой форме, подходящей для местного нанесения, включающей в себя водные, водно-спиртовые или масляные растворы, дисперсии в лосьоне или сыворотке, водные, безводные или масляные гели, эмульсии, полученные посредством диспергирования жирной фазы в водной фазе (O/W или тип «масло в воде») или, наоборот, (W/O или тип «вода в масле»), микроэмульсии или, в качестве альтернативы, микрокапсулы, микрочастицы или дисперсии липидных пузырьков ионного и/или неионного типа. Эти композиции могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами.

Количества различных составляющих композиций согласно настоящему изобретению могут являться такими, которые традиционно применяют в данной области техники. Эти композиции составляют в защитные, лечебные или предназначенные для профилактического ухода крема, разновидности косметического молочка, лосьоны, гели или пены для лица, для рук, для тела и/или для слизистых оболочек или для очистки кожи. Композиции также могут состоять из твердых препаратов, составляющих мыла или очищающие мыла.

[00103] Фармацевтическая композиция также может содержать вспомогательные средства, характерные для косметических и дерматологических областей, например, гидрофильные или липофильные гелеобразующие средства, гидрофильные или липофильные активные средства, консерванты, антиоксиданты, растворители, душистые вещества, наполнители, солнцезащитные добавки, поглотители запахов и красящие вещества. Количества этих различных вспомогательных средств могут являться такими, которые традиционно применяют в рассматриваемых областях, и, например, составляют от около 0,01% до около 20% от общей массы композиции. В зависимости от их природы эти вспомогательные средства можно вводить в жирную фазу, в водную фазу и/или в липидные пузырьки.

[00104] Лечение вирусных инфекций глаза можно эффективно осуществлять с помощью офтальмологических растворов, суспензий, мазей или вкладышей, содержащих средство или комбинацию средств согласно настоящему изобретению.

[00105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение вирусных инфекций уха можно эффективно осуществлять с помощью ушных растворов, суспензий, мазей или вкладышей, содержащих средство или комбинацию средств согласно настоящему изобретению.

[00106] Одно или более средств можно доставлять в форме раствора, а не в форме суспензии, что может позволить более быструю и качественную абсорбцию в места действия. В целом, составы, такие как желеобразные массы, крема, лосьоны, суппозитории и мази, могут обеспечивать область с более продолжительным воздействием средств согласно настоящему изобретению, тогда как составы в растворе, например, распыляемых растворах, обеспечивают более быстрое кратковременное воздействие.

[00107] В случае местного/локального нанесения фармацевтическая композиция может включать в себя одно или более веществ, способствующих проникновению. Например, составы могут содержать подходящие носители или вспомогательные вещества в твердой или гелевой фазе, которые повышают проникновение или помогают доставке средств или комбинаций средств согласно настоящему изобретению через проницаемый барьер, например, кожу. Многие из этих соединений, способствующих проникновению, являются известными в области получения местных составов и включают в себя, например, воду, спирты (например, терпеноподобные, метанол,

этанол, 2-пропанол), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид, децилметилсульфоксид, тетрадецилметилсульфоксид), пирролидоны (например, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-(2-гидроксиэтил)пирролидон), лаурокапрам, ацетон, диметилацетамид, диметилформамид, тетрагидрофурфуриловый спирт, L-α-аминокислоты, анионные, катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), жирные кислоты, жирные спирты (например, олеиновая кислота), амины, амиды, амиды клофибриновой кислоты, гексаметиленлаурамид, протеолитические ферменты, α-бисаболл, d-лимонен, мочевины и N,N-диэтил-мета-толуамид и т.п. Дополнительные

10 примеры включают в себя увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), глицерин-монолаурат, алканы, алканола, оргелазу (ORGELASE), карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и/или другие полимеры. Фармацевтическая композиция может включать в себя один или более таких веществ, способствующих

15 проникновению.

[00108] Фармацевтическая композиция для локального/местного нанесения может включать в себя один или более антимикробных консервантов, например, соединения четвертичного аммония, органические соединения ртути, пара-гидроксibenзоаты, ароматические спирты, хлорбутанол и т.п.

20 [00109] Лечение вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта можно эффективно осуществлять с помощью перорально или ректально доставляемых растворов, суспензий, мазей, клизм и/или суппозитория, содержащих средство или комбинацию средств согласно настоящему изобретению.

[00110] Лечение респираторных вирусных инфекций можно эффективно осуществлять с помощью аэрозольных растворов, суспензий или сухих порошков, содержащих

25 средство или комбинацию средств согласно настоящему изобретению. Введение посредством ингаляции является особенно полезным при лечении вирусных инфекций легкого, таких как грипп. Аэрозоль можно вводить через дыхательную систему или носовые ходы. Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что композиция согласно настоящему изобретению может быть суспендирована или

30 растворена в соответствующем носителе, например, фармацевтически приемлемом газе-вытеснителе, и ее можно вводить непосредственно в легкие с применением назального аэрозоля или ингаляционного препарата. Например, аэрозольный состав, содержащий индуцирующее вирус средство и/или противовирусное средство, может

35 быть растворен, суспендирован или эмульгирован в газе-вытеснителе или смеси растворителя и газа-вытеснителя, например, для введения в виде назального аэрозоля или ингаляционного препарата. Аэрозольные составы могут содержать любой приемлемый газ-вытеснитель под давлением, такой как косметически, или дерматологически, или фармацевтически приемлемый газ-вытеснитель, который обычно

40 применяют в уровне техники.

[00111] Аэрозольный состав для назального введения обычно представляет собой водный раствор, предназначенный для введения в носовые ходы в каплях или распыляемых растворах. Назальные растворы могут являться подобными носовым секретам в том, что они обычно являются изотоничными и немного стабилизированными

45 буфером для поддержания pH от около 5,5 до около 6,5, несмотря на то что также можно применять значения pH за пределами этого диапазона. Противомикробные средства или консерванты также могут быть включены в состав.

[00112] Аэрозольный состав для ингаляций и ингаляторов может быть выполнен

таким образом, чтобы средство или комбинация средств могли переноситься в бронхиальное дерево субъекта при введении посредством назального или перорального респираторного пути. Ингаляционные растворы можно вводить, например, с помощью небулайзера. Ингаляции или инсуффляции, содержащие тонкоизмельченные или жидкие лекарственные средства, можно доставлять в дыхательную систему в виде фармацевтического аэрозоля раствора или суспензии средства или комбинации средств в газе-вытеснителе, например, для помощи в распределении. Газы-вытеснители могут представлять собой сжиженные газы, в том числе галогеноуглероды, например, фторуглероды, такие как фторированные хлорированные углеводороды, гидрохлорфторуглероды и гидрохлоруглероды, а также углеводороды и эфиры углеводородов.

[00113] Галогеноуглеродные газы-вытеснители могут включать в себя фторуглеродные газы-вытеснители, в которых все водороды заменены на фтор, хлорфторуглеродные газы-вытеснители, в которых все водороды заменены на хлор и по меньшей мере один фтор, водородсодержащие фторуглеродные газы-вытеснители и водородсодержащие хлорфторуглеродные газы-вытеснители. Галогеноуглеродные газы-вытеснители описаны в Johnson, патент США №5376359, выданный 27 декабря 1994 года; Вуонг и соавт., патент США №5190029, выданный 2 марта 1993 года; и Purewal и соавт., патент США №5776434, выданный 7 июля 1998 года. Углеводородные газы-вытеснители, применимые в настоящем изобретении, включают в себя, например, пропан, изобутан, н-бутан, пентан, изопентан и неопентан. В качестве газа-вытеснителя также можно применять смесь углеводородов. Эфирные газы-вытеснители включают в себя, например, диметиловый эфир, а также простые эфиры. Аэрозольный состав согласно настоящему изобретению также может содержать более чем один газ-вытеснитель. Например, аэрозольный состав может содержать более чем один газ-вытеснитель из одного класса, как например, два или больше фторуглеродов; или более чем один, более чем два, более чем три газа-вытеснителя из различных классов, таких как фторуглеводород и углеводород. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также можно дозировать с помощью сжатого газа, например, инертного газа, такого как диоксид углерода, закись азота или азот.

[00114] Аэрозольные составы также могут включать в себя другие компоненты, например, этанол, изопропанол, пропиленгликоль, а также поверхностно активные вещества или другие компоненты, такие как масла и детергенты. Эти компоненты могут служить для стабилизации состава и/или смазки составляющих клапана.

[00115] Аэрозольный состав может быть упакован под давлением и может быть составлен в виде аэрозоля с применением растворов, суспензий, эмульсий, порошков и полужидких препаратов. Например, аэрозольный состав раствора может содержать раствор средства, такого как индуцирующее вирус средство и/или противовирусное средство, в (практически) чистом газе-вытеснителе или в виде смеси газа-вытеснителя и растворителя. Растворитель можно применять для растворения средства и/или замедления испарения газа-вытеснителя. Растворители, пригодные в настоящем изобретении, включают в себя, например, воду, этанол и гликоли. Можно применять любую комбинацию подходящих растворителей, необязательно, комбинируемых с консервантами, антиоксидантами и/или другими компонентами аэрозоля.

[00116] Аэрозольный состав также может представлять собой дисперсию или суспензию. Аэрозольный состав суспензии может содержать суспензию средства или комбинации средств согласно настоящему изобретению, например, индуцирующего вирус средства и/или противовирусного средства, и диспергирующее средство.

Диспергирующие средства, пригодные в настоящем изобретении, включают в себя, например, сорбитантриолеат, олеиловый спирт, олеиновую кислоту, лецитин и кукурузное масло. Аэрозольный состав суспензии также может включать в себя смазывающие средства, консерванты, антиоксидант и/или другие компоненты аэрозоля.

5 [00117] Аэрозольный состав может быть составлен в виде эмульсии. Аэрозольный состав эмульсии может включать в себя, например, спирт, такой как этанол, поверхностно-активное вещество, воду и газ-вытеснитель, а также средство или комбинацию средств, например, индуцирующее вирус средство и/или противовирусное средство. Применяемое поверхностно-активное вещество может быть неионным, 10 анионным или катионным. Один пример аэрозольного состава эмульсии содержит, например, этанол, поверхностно-активное вещество, воду и газ-вытеснитель. Другой пример аэрозольного состава эмульсии содержит, например, растительное масло, глицерилмоностеарат и пропан.

[00118] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, могут включать в себя композиции, в которых активные ингредиенты присутствуют в эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения терапевтического и/или профилактического благоприятного эффекта у хозяина по 15 меньшей мере с одним воспалительным состоянием, индуцированным вирусом. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть от состояния или состояний, лечение которых осуществляют, от состояния субъекта, состава и пути введения, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Определение эффективного количества индуцирующего вирус средства и/или противовирусного средства находится в рамках способностей специалистов в 20 данной области техники с учетом раскрытия в настоящем документе, и его можно определить с применением стандартных методик оптимизации.

[00119] Эффективное количество для применения у людей можно определить с помощью моделей на животных. Например, доза для людей может быть составлена для достижения концентраций в кровотоке, концентраций в печени, местных 30 концентраций и/или концентраций в желудочно-кишечном тракте, которые оказались эффективными у животных. Квалифицированный специалист в данной области техники может определить эффективное количество для применения у людей, особенно с учетом полученных в моделях на животных экспериментальных данных, описанных в настоящем документе. На основании данных, полученных на животных, и других типах аналогичных данных специалисты в данной области техники могут определить 35 эффективное количество композиции, подходящее для людей.

[00120] Эффективное количество применительно к средству или комбинации средств согласно настоящему изобретению обычно может означать диапазоны дозы, способы введения, составы и т.д., которые были рекомендованы или одобрены любыми из различных регуляторных или консультативных организаций в области медицины или 40 фармацевтики (например, FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), АМА (Американская медицинская ассоциация)), или производителем, или поставщиком.

[00121] Кроме того, соответствующие дозы для индуцирующего вирус средства и/или противовирусного средства можно определить на основании результатов 45 экспериментов *in vitro*.

[00122] Специалист в данной области техники будет способен отслеживать у пациента эффект от введения конкретного средства. Например, уровни вирусной нагрузки ВИЧ или EBV могут быть определены с помощью методик, стандартных в уровне техники,

таких как измерение количеств CD4 клеток, и/или уровни вируса, которые выявляют с помощью ПЦР. Другие методики будут очевидны специалисту в данной области техники.

[00123] Настоящее раскрытие относится к набору, наборы могут содержать один или более контейнеров, набор может содержать любую комбинацию ингибиторов HDAC, противовирусных средств или дополнительных средств, упомянутых в способах согласно настоящему раскрытию, в подходящей упаковке. Набор может содержать инструкции по применению. Ингибитор HDAC или противовирусное средство могут присутствовать в любой концентрации, раскрытой в настоящем документе, могут быть упакованы для введения посредством любого пути, раскрытого в настоящем документе, или в любом составе, раскрытом в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор HDAC и противовирусное средство упакованы вместе в подходящей упаковке или контейнере в наборе. Набор может быть предназначен для удобного введения или дозирования и их организации. В соответствии с некоторыми дополнительными вариантами осуществления ингибитор HDAC и противовирусное средство составлены вместе в виде фармацевтической композиции в однократной дозе. В соответствии с некоторыми альтернативными вариантами осуществления ингибитор HDAC и противовирусное средство составлены в виде отдельных фармацевтических композиций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция с ингибитором HDAC упакована для введения доз один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или чаще, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, четыре раза в месяц или чаще; и фармацевтическая композиция с противовирусным средством упакована для введения доз ежедневно, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или чаще. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство вводят или принимают без ингибитора HDAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления курс лечения ингибитором HDAC и противовирусным средством может быть следующим: ингибитор HDAC и противовирусное средство принимают или вводят вместе в одной фармацевтической композиции в любые из первых, вторых, третьих, четвертых, пятых суток лечения или в большее количество суток лечения; и противовирусное средство принимают или вводят обособленно в любые из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 суток или дольше. В соответствии с некоторыми дополнительными вариантами осуществления курс лечения может быть следующим: ингибитор HDAC и противовирусное средство принимают или вводят отдельно в разных фармацевтических композициях в любые из первых, вторых, третьих, четвертых, пятых суток лечения или в большее количество суток лечения либо одновременно, либо с разделением по времени 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 часами или большим количеством часов; и противовирусное средство принимают или вводят обособленно в любые из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 суток или дольше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор HDAC, упакованный в наборе, представляет собой нанатинонат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления противовирусное средство представляет собой ганцикловир, в соответствии с другими вариантами осуществления оно представляет собой валганцикловир. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления курс лечения повторяют в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или большего числа повторений.

[00124] Наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать множество пероральных лекарственных форм, причем пероральная лекарственная форма содержит HDACi и противовирусное средство. В соответствии с определенными вариантами

осуществления множество содержит семь или количество, кратное этому. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит одну пероральную лекарственную форму, содержащую HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и шесть пероральных лекарственных форм, содержащих 5 противовирусное средство и не содержащих HDACi или содержащих уменьшенное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит две пероральных лекарственных формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и пять пероральных лекарственных форм, содержащих противовирусное средство и не содержащих HDACi
 10 или содержащих уменьшенное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит три пероральных лекарственных формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и четыре пероральных лекарственных формы, содержащие противовирусное средство и не содержащих HDACi или содержащих уменьшенное количество HDACi. В
 15 соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит четыре пероральных лекарственных формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и три пероральных лекарственных формы, содержащие противовирусное средство и не содержащих HDACi или содержащих уменьшенное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами
 20 осуществления набор содержит пять пероральных лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и две пероральных лекарственных формы, содержащие противовирусное средство и не содержащих HDACi или содержащих уменьшенное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит шесть пероральных
 25 лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, совместно составленные в одной форме, и одну пероральную лекарственную форму, содержащую противовирусное средство и не содержащую HDACi или содержащую уменьшенное количество HDACi. Упаковка может соответственно содержать величину, кратную семи из любых из этих количеств (например, наборы, обеспечивающие курс ведения
 30 доз продолжительностью один, два или три месяца). Пероральные лекарственные формы могут быть составлены для введения доз один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi содержит нанатинонат. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество нанатиноната, включенного в пероральную лекарственную форму,
 35 составляет 5 миллиграммов, 10 миллиграммов, 15 миллиграммов, 20 миллиграммов, 25 миллиграммов, 30 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство содержит валганцикловир. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество валганцикловира, включенного в пероральную лекарственную форму, составляет 450 миллиграммов, 900 миллиграммов
 40 или 1800 миллиграммов.

[00125] Наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать множество пероральных лекарственных форм, причем пероральная лекарственная форма содержит HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит по меньшей мере две
 45 пероральных лекарственных формы, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и шесть пероральных лекарственных форм, содержащих противовирусное средство и не содержащих HDACi или содержащих пониженное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор

содержит четыре пероральных лекарственных формы, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и пять пероральных лекарственных форм, содержащих противовирусное средство и не содержащих или содержащих пониженное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит шесть пероральных лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и четыре пероральных лекарственных формы, содержащих противовирусное средство и не содержащих или содержащих пониженное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит восемь пероральных лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и три пероральных лекарственных формы, содержащих противовирусное средство и не содержащих или содержащих пониженное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит десять пероральных лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и две пероральных лекарственных формы, содержащих противовирусное средство и не содержащих или содержащих пониженное количество HDACi. В соответствии с определенными вариантами осуществления набор содержит двенадцать пероральных лекарственных форм, содержащих HDACi и противовирусное средство, составленные отдельно, и одну пероральную лекарственную форму, содержащую противовирусное средство и не содержащую или содержащих пониженное количество HDACi. Упаковка может соответственно содержать величину, кратную семи из любых из этих количеств (например, наборы, обеспечивающие курс ведения доз продолжительностью один, два или три месяца). Пероральные лекарственные формы могут быть составлены для введения доз один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления HDACi содержит нанатинонат. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество нанатиноната, включенного в пероральную лекарственную форму, составляет 5 миллиграммов, 10 миллиграммов, 15 миллиграммов, 20 миллиграммов, 25 миллиграммов, 30 миллиграммов. В соответствии с определенными вариантами осуществления противовирусное средство содержит валганцикловир. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество валганцикловира, включенного в пероральную лекарственную форму, составляет 450 миллиграммов, 900 миллиграммов или 1800 миллиграммов.

[00126] Наборы согласно настоящему изобретению присутствуют в подходящей упаковке. Подходящая упаковка включает в себя, без ограничения, пузырьки, бутылки, сосуды, гибкую упаковку (например, запаянный майлар, блистерные упаковки, пластиковые мешки) и т.п. Также предусмотрены упаковки для применения в комбинации со специальным устройством, таким как ингалятор, устройство для назального введения (например, аэрозольный аппарат), или устройством для инфузий, таким как мининасос. Набор может иметь стерильное отверстие для доступа (например, контейнер может представлять собой мешок или пузырек для внутривенного раствора, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). Контейнер также может иметь стерильное отверстие для доступа (например, контейнер может представлять собой мешок или пузырек для внутривенного раствора, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). По меньшей мере одно активное средство в композиции представляет собой ингибитор HDAC. Ингибитор HDAC может представлять собой нанатинонат. Контейнер может дополнительно содержать второе фармацевтически активное средство. Это второе фармацевтически активное средство

может представлять собой противовирусное средство. Противовирусное средство может представлять собой ганцикловир или валганцикловир.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Клиническое испытание, комбинирующее лечение HDACi и противовирусным средством

[00127] Нанатинонат (Nstat) (VRx-3996, ранее известный как CHR-3996) представляет собой селективный в отношении 1 класса пероральный гидроксаматный ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), активный в отношении HDAC 1-3, но не HDAC 6.

[00128] Онтракт (NCT03397706) представляет собой открытое исследование фазы 1b/2 с увеличением дозы (план 3+3) с последующей стадией расширения при рекомендованной дозе в фазе 2 (RP2D) для р.о. N+VG у пациентов с лимфомами, ассоциированными с EBV. Исследуемые схемы дозирования представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Схемы дозирования и величины дозы		
Фаза 1b. Повышение		
Когорта	Доза/схема	
1	N 10 мг BID, ежедневно	VG 900 мг BID
2a	N 5 мг BID, ежедневно	VG 450 мг BID
2b	N 10 мг QD, ежедневно	VG 450 мг BID
2c	N 10 мг QD, ежедневно	VG 900 мг QD
3	N 20 мг QD ×4 суток в неделю (3 выходных дня); еженедельно ×4	VG 900 мг QD

Главные цели

- Фаза 1b: Определить безопасность, переносимость и R2PD у N+VG
- Фаза 2: Оценить безопасность и переносимость R2PD и оценить частоту объективных ответов (ORR) согласно рекомендациям по первоначальной оценке, определению стадии, оценке ответа для лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы: классификация Лугано (Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification⁷ (Lugano)) и RECIL 2017⁸ с помощью основного обзора

Вторичные цели

- Фаза 1b/2: Оценить фармакокинетические параметры (PK) N и PK ганцикловира
- Фаза 2: Оценить время ответа на опухоль, продолжительность ответа, время на прогрессирование опухоли и дожитие без прогрессирования

Исследуемые конечные результаты

- Фаза 1b/2: Оценить изменения в значениях вирусной нагрузки (CMV, EBV, HHV-6, HHV-8, ВИЧ) в соответствующих случаях, профиль латентной/литической стадии EBV и статус метилирования генома, изменения ацетилирования гистона H3 (PBMС)

Ключевые критерии для участия

- Рецидивирующая/рефрактерная, патологически подтвержденная EBV+ лимфома (EBER-ISH) или лимфопролиферативное заболевание независимо от гистологического подтипа, в том числе:

○ Ассоциированное с EBV посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD) после трансплантата аллогенных гемопоэтических клеток (alloHCT) или трансплантата солидного органа (SOT)

○ Ассоциированные с EBV лимфопролиферативные нарушения (LPD) и злокачественные новообразования, ассоциированные с приобретенным иммунодефицитом, в том числе ВИЧ+ инфекции

○ Ассоциированные с EBV лимфомы и LPD, не ассоциированные с иммунодефицитом

■ Присутствие заметного заболевания

■ Возраст ≥ 18 лет; оценка общего состояния согласно ECOG от 0 до 2; адекватная гематологическая, почечная и печеночная функция

[00129] Демографические характеристики индивидов, включенных в испытание, представлены в таблице 2, и дозировки по когортам и интенсивности представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 2. Демографические характеристики и характеристики лимфом	
Включенные пациенты (n)	25
Мужчины/женщины	18/7
Медианный возраст (диапазон), годы	58 (19-84)
PS по ECOG 0, 1 или 2	8, 15, 2
Медианные предшествующие терапии, n (диапазон)	2 (1-9)
Облучение	6
Трансплантат, n (%) [ауто, алло, оба]	9 [7, 1, 1]
HDACi	3 (2 ромидепсин, 1 белиносат)
Медианное количество тромбоцитов в День-1, $10^9/\text{л}$ (диапазон)	174 (64–327)
Тип лимфомы	
В-клеточная (всего 12) DLBCL (5) Плазмобластная лимфома (2) Беркитта (1) Лимфоплазмочитарное LPD (1) Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения (1) Другие (2) Ходжкина (5)	Т-клеточная (всего 8) Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома (3) Кожная Т-клеточная лимфома (1) Анапластическая Т-клеточная (3) Периферическая Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений (1)
ВИЧ+	4 (20%)

Таблица 3. Дозировки по когортам и интенсивности

Когорта	1	2a	2b	2c
Общая суточная доза	N 20 мг VG 1800 мг	N 10 мг VG 900 мг		
Схема	10 BID 900 BID	5 BID 450 BID	10 QD 450 BID	10 QD 900 QD
Пациенты (n)	7	5	4	4
Медианная интенсивность суточной дозы N за 28 суток, (%) [диапазон]	13,8 мг (69%) [9,3-20]	8,8 мг (88%) [0-10]	10 мг (100%) [1-10]	7,8 мг (78%) [0-10]
*начальная доза VG, скорректированная с учетом функции почек согласно рекомендациям по назначению				

[00130] Когорта 1 (10 мг, BID) превышала максимальные переносимые дозы, исходя из 4 разных случаев гематологической ограничивающей дозу токсичности у 2 пациентов. Отсутствие случаев ограничивающей дозу токсичности и меньшее число задержек дозы наблюдали в когорте 2 (5 мг BID или 10 мг QD). Тромбоцитопения являлась наиболее распространенной ограничивающей дозу токсичностью, как показано в таблице 4. Максимальные снижения уровня тромбоцитов быстро восстанавливались после задержки дозы на 3-5 суток. См., фиг. 1. Это указывает на то, что лечение в соответствии со схемой, при которой пациенты получали лечение HDACi в течение 1, 2, 3, 4 или 5 суток и не получали лечение в течение 6, 5, 4, 3 или 2 суток, может ограничивать гематологические побочные эффекты, подобные тромбоцитопении.

Таблица 4			
Неблагоприятное явление	Когорта 1 (N=7) [Nstat 20 мг, VGCV 1800 мг]	Когорта 2abc (N=13) [Nstat 10 мг, VGCV 900 мг]	Когорта 3 (N=5) + фаза 2 (N=8) при RP2D [Nstat 20 мг (4/7d), VGCV 900 мг] N (%)
Гематологические			
Тромбоцитопения	3 (43%)	2 (15%)	0
Нейтропения	2 (28%)	2 (15%)	1 (8%)
Анемия	1 (14%)	1 (8%)	1 (8%)
Негематологические			
Повышение уровня креатинина	0	0	0
Усталость	1 (14%)	0	0
Nstat=нанатинонат; VGCV=валганцикловир; 4/7d= 4 суток лечения в 7-суточной схеме			

[00131] В целом, объективные ответы наблюдали во всех дозовых когортах и при В- и Т-клеточных лимфомах. См. таблицу 5. Доказательства противоопухолевой активности наблюдали с помощью ПЭТ у 10 из 18 пациентов, оценивали с помощью ПЭТ. Основные ответы наблюдали при первом сканировании в Неделю 8. Интересно, что у двух пациентов наблюдали псевдопрогрессирование, за которым примерно через 4 месяца следовали основные ответы (CR, PR), и они могут указывать на ответ вследствие иммунологического надзора. У двух пациентов наблюдали прогрессирование на коже при сохранении системного ответа CR или PR. Один пациент, который имел очистку кожи спустя 2 недели после терапии, прервал лечение и остался здоровым. У ВИЧ+ пациентов прогрессирование наблюдали у 3 из 3 оцениваемых

Таблица 5						
		ВИЧ-отрицательные				
Лучший ответ	Все (n=18)	Все	В-клеточная	Т-клеточная	НК-клеточная	Ходжкина
CR	5	5	2	1	1	1
PR	5	5	2	2	2	0
SD	4	4	1	0	0	3
PD	4	1	1	0	0	0
Всего	18	15	5	3	3	4
CR=полный ответ; PR=частичный ответ; SD=стабильное заболевание; PD=прогрессирующее заболевание						

Пример 2. Nstat является более активным, чем другой HDACi, и обработка приводит в результате к долговременному ацетилированию гистона

[00132] Нанатинонат имеет $T_{1/2}$, составляющий примерно 2 часа, как показано в таблице 6, в экспериментах, проводимых на людях. Пациенту, включенному в исследование, вводили пероральный нанатинонат и валганцикловир в предварительно определенных дозах. Образцы крови для фармакокинетических исследований забирали

в День 1 цикла 1 спустя 30 минут, 1, 2, 4, 6 и 24 часа после первой дозы нанатиностата. Концентрацию нанатиностата в сыворотке крови анализировали в компании Inotiv, Inc. и анализировали РК параметры, в том числе конечный период полувыведения, рассчитанный с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin v. 8.1.

Таблица 6

Среднее геометрическое значение (%CV) фармакокинетических параметров одной дозы VRx-3996 после различных обработок

Обработка	A			B			C		
Параметр	N	Среднее значение	%CV	N	Среднее значение	%CV	N	Среднее значение	%CV
T _{max} (час)*	4	3,00 (1,00-6,00)		9	2,00 (1,00-6,00)		6	1,00 (0,500-6,00)	
C _{max} (нг/мл)	4	18,5	230	9	62,6	138	6	78,9	46,3
AUC _{last} (нг-час/мл)	4	40,5	204	9	165	128	6	227	37,8
AUC (нг-час/мл)	1	117	NC	1	317	NC	4	322	12,9
Период полувыведения (час)	1	2,18	NC	1	1,17	NC	4	1,67	21,1
B = 10 мг VRx-3996 перорально и 450 мг валганцикловира перорально A = 5 мг VRx-3996 перорально и 450 мг валганцикловира перорально C = 10 мг VRx-3996 перорально и 900 мг валганцикловира перорально *Медианное значение (диапазон)									

[00133] IC₅₀ ингибирования HDAC для нанатиностата, ромидепсина (FK228), энтиностата (MS-275), суберанилогидроксамовой кислоты (SAHA или вориностат) или трихостатина A (TSA) определяли в in vitro анализе ацетилирования гистонов. Кратко, все из соединений растворяют в DMSO. Серию разведений соединений готовили с использованием 10% DMSO в буфере для анализа HDAC и 5 мкл разведенного раствора добавляли к 50 мкл реакционной смеси, в результате чего конечная концентрация DMSO составляет 1% во всех реакциях. Соединения предварительно инкубировали в двух параллелях при RT (комнатная температура) в течение 1 часа в смеси, содержащей буфер для анализа HDAC, 5 мкг BSA, фермент HDAC (см. таблицу 7) и конкретный HDACi. Спустя 1 час ферментативные реакции начинали посредством добавления субстрата HDAC (BPS Bioscience) в конечной концентрации 10 мкМ или 2 мкМ. Ферментативная реакция продолжалась в течение 30 минут при температуре 37°C. После ферментативных реакций 50 мкл 2× проявителя HDAC добавляли в каждую лунку для ферментов HDAC и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 15 минут. Интенсивность флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения 360 нм и при длине волны излучения 460 нм с применением микропланшет-ридера Tecan Infinite M1000.

[00134] Анализы активности HDAC осуществляли в двух параллелях в каждой концентрации. Данные интенсивности флуоресценции анализировали с применением компьютерного программного обеспечения Graphpad Prism. При отсутствии соединения интенсивность флуоресценции (F_t) в каждом наборе данных определяли как 100% активность. При отсутствии HDAC интенсивность флуоресценции (F_b) в каждом наборе данных определяли как 0% активность. Выраженную в процентах активность в присутствии каждого соединения рассчитывали в соответствии со следующим уравнением: % активность = $(F - F_b) / (F_t - F_b)$, где F = интенсивность флуоресценции в присутствии соединения.

[00135] Значения % активности в зависимости от серии концентраций соединения затем наносили на график с использованием нелинейного регрессионного анализа сигмовидной кривой зависимости доза-эффект, полученной с помощью уравнения $Y = B + (T - B) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{угол наклона кривой})})$, где Y = процентная активность, B = минимальная процентная активность, T = максимальная процентная активность, X = логарифм концентрации соединения и угол наклона кривой = угловой коэффициент или коэффициент Хилла. Значение IC_{50} определяли с помощью, приводящей к полумаксимальной процентной активности.

Таблица 7

Анализ	Применяемый фермент (нг)/реакция	Субстрат
HDAC1	7,2	10 мкМ субстрат HDAC 3
HDAC2	7,5	10 мкМ субстрат HDAC 3
HDAC3/NCOR2	3,4	10 мкМ субстрат HDAC 3
HDAC4	0,3	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a
HDAC5	40	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a
HDAC6	10	10 мкМ субстрат HDAC 3
HDAC7	1,6	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a
HDAC8	25	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a
HDAC9	4,3	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a
HDAC11	60	2 мкМ субстрат HDAC класса 2a

[00136] Результаты для этих экспериментов представлены в таблице 8. В целом, при сравнении с другими HDACi Nstat демонстрирует высокую активность ингибирования HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC8 и HDAC9 по сравнению со всеми другими исследуемыми HDACi.

Таблица 8					
Ферменты	IC ₅₀ (мкМ) или процент ингибирования				
	Nstat	FK228	MS-275	SAHA	TSA
HDAC1	0,0036	1,2	0,19	0,087	-
HDAC2	0,012	8,4	0,31	0,099	-
HDAC3/NCOR2	0,012	4,3	0,28	0,078	-
HDAC4	1	>100 NI* @ 100 мкМ	>100 NI @ 100 мкМ	>100 34% @ 100 мкМ	4,5
HDAC5	0,39	>100 17% @ 100 мкМ	>100 NI @ 100 мкМ	~48	3,4
HDAC6	0,45	0,74	~66	0,011	-
HDAC7	1,6	>100 NI @ 100 мкМ	>100 NI @ 100 мкМ	>100 27% @ 100 мкМ	1,4
HDAC8	0,86	~63	>100 NI @ 100 мкМ	~46	1,6
HDAC9	0,44	>100 NI @ 100 мкМ	>100 NI @ 100 мкМ	>100 37% @ 100 мкМ	4,1
HDAC11	2,8	>100 NI @ 100 мкМ	>100 NI @ 100 мкМ	~49	2,1

[00137] Нанатинонстат имеет высокую активность в отношении HDAC и короткий период полувыведения по сравнению со многими HDACi. С учетом этих свойств нанатинонстат можно использовать согласно прерывающейся схеме или схеме с задержкой дозы. Для определения того, возможно ли реализовать задержку дозы с точки зрения фармакокинетики, мононуклеарные клетки периферической крови выделяли от здоровых добровольцев и обрабатывали либо нанатинонстатом, либо энтинонстатом (HDACi с периодом полувыведения, составляющим примерно 36 часов). Поскольку ацетилирование H3 является фармакодинамическим биологическим маркером активности Nstat, ацетилирование H3 оценивали в клетках, получавших обработку. Как показано на фиг. 2, Nstat являлся намного более активным, чем энтинонстат в индукции повышенных уровней ацетилирования гистона 3, даже в дозе 100 нМ. Как показано на фиг. 3, это воздействие на ацетилирование H3 являлось продолжительным даже в дозах ниже 10 нМ.

[00138] Нанатинонстат повышает цитотоксичность для клеток в линии клеток, инфицированных EBV, при комбинировании с ганцикловиром. Этот эффект наблюдали даже после удаления Nstat, как показано на фиг. 4. P3HR1 клетки лимфомы Беркитта инкубировали с DMSO (контроль с растворителем) или с Nstat в течение 3 суток. По прошествии этого времени культуры клеток промывали с повторной подачей среды с ганцикловиром (GCV) в течение дополнительных 3 суток. Анализы при всех условиях исследования проводили в трех параллелях. Гибель клеток измеряли посредством

окрашивания 7AAD.

[00139] В целом, эти данные и эксперименты обеспечивают обоснование того, что «отдых» от введения доз HDACi, такого как Nstat, можно использовать для достаточного контроля неблагоприятных реакций при сохранении терапевтической эффективности.

Пример 3. Клиническое испытание, комбинирующее лечение HDACi и противовирусным средством

[00140] Представленный ниже пример представляет собой описание открытого исследования с увеличением дозы и расширением дозовых когорт для перорально вводимого нанатиностата и валганцикловира у субъектов с запущенными солидными злокачественными новообразованиями, ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр.

Исследуемая популяция

Пациенты с локально запущенными или метастатическими солидными опухолями, ассоциированными с EBV, в том числе, без ограничения:

- аденокарцинома желудка, ассоциированная с EBV
- карцинома носоглотки, ассоциированная с EBV

Главные цели

- Определить безопасность и переносимость нанатиностата/валганцикловира
- Определить рекомендованную дозу нанатиностата/валганцикловира для фазы 2 (RP2D)

- Оценить активность на основании частоты объективных ответов (ORR)

Вторичные цели

- Оценить фармакокинетические (PK) параметры для нанатиностата
- Оценить PK параметры для валганцикловира
- Оценить время ответа
- Оценить продолжительность ответа
- Оценить дожитие без прогрессирования (PFS)
- Оценить общее время дожития (OS)

Исследовательские цели

● Оценить изменения в значениях вирусной нагрузки с помощью количественной полимеразной цепной реакции при лечении (цитомегаловирус, EBV), когда это применимо

- Оценить профиль латентной/литической стадии EBV

Схема лечения

[00141] Первоначальная доза нанатиностата будет составлять 20 мг ежедневно в течение 4 из 7 суток каждую неделю в 4-недельном цикле, причем в когортах с увеличением дозы дозу повышали до 30 мг и 40 мг ежедневно на основании переносимости и отсутствия DLT. Валганцикловир будут вводить непрерывно в дозе 900 мг ежедневно. Дозы могут быть упакованы в блистерную упаковку на неделю. См., фиг. 5.

План исследования

[00142] Состоящее из 2 частей исследование фазы 1b/2 по определению RP2D для нанатиностата в комбинации с валганцикловиром (фаза 1b) с последующей оценкой эффективности этой комбинации в запущенных солидных злокачественных новообразованиях (фаза 2). Фаза 1b (увеличение дозы) будет следовать плану «rolling six design», при котором до 6 пациентов будут включены в каждую дозовую когорту:

- Если 3 пациента завершают 28-суточный цикл без DLT, то может быть включена следующая когорта
- Если наблюдается 1 DLT, когорту будут расширять с включением 6-8 пациентов.

● Если наблюдается 1 DLT на 6 пациентов, то когорту будут рассматривать как имеющую приемлемую безопасность, и следующая когорта будет открыта для включения.

● Если наблюдаются 2 DLT на шесть пациентов, то была превышена MTD.

5 Пациентов, которые не завершают первый 28-суточный цикл по причинам, отличным от токсичности исследуемого лекарственного средства, можно заменить. В фазе 2 (расширение) до 30 дополнительных пациентов будет включено для подтверждения переносимости RP2D и ORR. Всех пациентов (фаза 1b и 2) будут оценивать в отношении ответа с применением критерия RECIST 1.1. В клиническое испытание будут включены
10 до 50 пациентов.

Ключевые критерии включения

● Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным диагнозом локально запущенная или метастазирующая солидная опухоль, ассоциированная с EBV, для которых стандартная терапия не является эффективной, доступной,
15 приемлемой или является непереносимой

● Должны иметь поддающееся оценке заболевание или по меньшей мере один заметный очаг на сканограмме, полученной методом компьютерной томографии (КТ), или при визуализации методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) согласно RECIST 1.1

20 ● Мужчины или женщины возрастом ≥ 18 лет на момент скрининга

● Данные лабораторных анализов при скрининге:

○ Гемоглобин ≥ 9 г/дл

○ Абсолютное количество нейтрофилов ≤ 1500 клеток/мм³

○ Количество тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм³

25 ○ Общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

○ Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\geq 2,5 \times \text{ULN}$ (если не присутствуют метастазы в печень, то допускается до $5 \times \text{ULN}$)

○ Креатинин в сыворотке крови $\leq 1,5$ мг/дл или оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 60 мл/мин./1,73 м²

30 ○ Международное нормализованное отношение (INR) или протромбиновое время (PT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (если пациент не получает антикоагулянтную терапию до тех пор, пока PT или PTT находится в пределах терапевтического диапазона для предполагаемого применения антикоагулянтов)

○ Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (если
35 пациент не получает антикоагулянтную терапию до тех пор, пока PT или PTT находится в пределах терапевтического диапазона для предполагаемого применения антикоагулянтов)

● Допускаются пациенты с подвергающимися лечению стабильными метастазами в ЦНС (в том числе с карциноматозом мозговых оболочек), если нет свидетельств
40 прогрессирования в течение по меньшей мере 4 недель после направленного на ЦНС лечения, что определено с помощью клинического обследования и визуализации головного мозга. Допускается применение профилактики судорожных припадков

● Разрешение любых клинически значимых токсичных эффектов предшествующей терапии до степени 0 или 1 согласно Критериям оценки степени тяжести наиболее частых
45 нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), версия 5.0 (за исключением алопеции и периферической невропатии 2 степени)

● Оценка общего состояния согласно критериям Восточной кооперативной

онкологической группы (ECOG) ≤ 2

Пример 4. Состав таблетки с нанатиноостатом

[00143] В соответствии со способами и наборами, описанными в настоящем документе, нанатиноостат может быть составлен в виде содержащей одно средство таблетки с немедленным высвобождением. Неограничивающие примеры составов в дозировках в таблетке с одним средством представлены в таблице 10 ниже.

Производственный процесс представляет собой типичный фармацевтический процесс гранулирования/смешивания/прессования/нанесения покрытия.

Таблица 9					
Рецептура					
Материалы	Функция	% мас./мас.	Масса на таблетку (5 мг)	Масса на таблетку (10 мг)	Масса на таблетку (20 мг)
Нанатиноостат	активный фармацевтический ингредиент	5,00	5,00	10,00	20,0
Маннит	наполнитель	25,00	25,00	50,00	50,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель	65,50	65,50	131	262,0
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	4,0	4,0	8,0	16,0
Стеарилфумарат натрия	смазывающее средство	0,5	0,5	1	2
Общее количество в ядре таблетки:		100,00	100 мг	200 мг	400 мг
Нефункциональное покрытие			3 мг	6 мг	12 мг
Общее количество в покрытой таблетке			103 мг	206 мг	412 мг

Пример 5. Совместные составы HDACi и противовирусных средств

[00144] Проводили эксперименты по разработке составов для таблеток с немедленным высвобождением и фиксированными дозами противовирусного средства и HDACi. В этих экспериментах оценивали насыпную плотность до/после уплотнения, распределение размера частиц, однородность смеси, твердость и время распада у таблеток.

Фармацевтический производственный процесс гранулирования/смешивания/прессования/нанесения покрытия разрабатывали для производства таблеток с фиксированной дозой в различных соотношениях и концентрациях. Один вариант осуществления таблетки с фиксированной дозой 20 мг нанатиноостата/450 мг валганцикловира представлен в таблице 10.

Таблица 10. Таблетка с фиксированной дозой 20 мг нанатиностата/450 мг валганцикловира

Ингредиенты	% мас./мас.	мг/таблетка
Валганцикловира гидрохлорид	79,4%	496,30 (эквивалент 450 свободного основания)
Нанатиностат	3,2%	20,00
Микрокристаллическая целлюлоза	10,2%	63,20
Повидон	2,2%	14,00
Кросповидон	3,4%	21,00
Стеарат магния	1,6%	10,50
Всего	100%	625,0

[00145] Профиль растворения таблетки с фиксированной дозой 20 мг нанатиностата/450 мг валганцикловира представлен в таблице 11.

Таблица 11. Растворение таблетки с фиксированной дозой 20 мг нанатиностата/450 мг валганцикловира

Растворение нанатиностата		Растворение валганцикловира	
Момент времени (мин.)	% высвобождения	Момент времени (мин.)	% высвобождения
10	12	10	46
20	30	20	75
30	47	30	90
45	64	45	100
60	75	60	102
75	82	75	102
90	89	-	-

[00146] Также проводили эксперименты по производству таблеток с различными концентрациями и соотношениями, оценке каких-либо модификаций процесса и оптимизации порошковой смеси в отношении свойств текучести, размера и плотности частиц. Полученные в результате таблетки из окончательной смеси характеризовали физически (профиль прессования), химически (анализ/примеси, содержание воды, растворение) и помещали на долговременные исследования стабильности. Рецепт состава двух таблеток с немедленным высвобождением и фиксированными дозами, т.е. 10 мг нанатиностата/450 мг валганцикловира и 20 мг нанатиностата/900 мг валганцикловира, представлена в таблице 12.

Таблица 12			
Таблетки с фиксированной дозой		10 мг нанатиностата/ 450 мг валганцикловира	20 мг нанатиностата/ 900 мг валганцикловира
Материал	% мас./мас.	мг/таблетка	мг/таблетка
Нанатиностат	1,6	10,0	20,0
Валганциклоvir HCl	79,4	496,3 (эквивалент 450 свободного основания)	992,6
Микrokристаллическая целлюлоза	11,8	73,2	146,4
Повидон K30	2,2	14,0	28,0
Кросповидон	3,4	21,0	42,0
Стеарат магния	1,6	10,50	21,0
Всего	100,0	625,0	1250
Покрывание			
Нефункциональное покрытие	3,0	18,8	
Всего	103,0	643,8	

[00147] Несмотря на то, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники встретятся многочисленные варианты, изменения и замены, не отступающие от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения.

[00148] Все публикации, патентные заявки, выданные патенты и другие документы, упоминаемые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы было специально и индивидуально указано, что каждая отдельная публикация, патентная заявка, выданный патент или другой документ включены посредством ссылки во всей своей полноте. Определения, которые содержатся в тексте, включенном посредством ссылки, исключены в той степени, в которой они противоречат определениям в настоящем раскрытии.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения лейкоза или лимфомы у индивида, причем способ предусматривает введение индивиду: (а) эффективного количества ингибитора гистондеацетилазы (HDACi), где HDACi представляет собой нанатиностат, где нанатиностат вводят в общей суточной дозе от 10 до 40 мг; и (b) эффективного количества противовирусного средства, выбранного из списка, состоящего из ацикловира, ганцикловира, валацикловира, валганцикловира и фамцикловира, где противовирусное средство вводят в общей суточной дозе, составляющей 1800 мг, 900 мг или 450 мг; причем лечение

индивида осуществляют в соответствии со схемой лечения, которая имеет продолжительность в одну неделю, и при которой нанатинонат вводят в течение 4 суток в схеме лечения и противовирусное средство вводят каждые сутки в схеме лечения.

2. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят перорально.

5 3. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят в общей суточной дозе, составляющей 10 мг.

4. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят в общей суточной дозе, составляющей 15 мг.

10 5. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят в общей суточной дозе, составляющей 20 мг.

6. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят один раз в сутки.

7. Способ по п. 1, причем противовирусное средство представляет собой валганцикловир.

8. Способ по п. 1, причем противовирусное средство вводят перорально.

15 9. Способ по п. 1, причем нанатинонат вводят с пищей или калорийным веществом.

10. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой В-клеточный лейкоз или лимфому.

11. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой Т-клеточный лейкоз или лимфому.

20 12. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой неходжкинскую лимфому.

13. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой лимфому Ходжкина.

25 14. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой лейкоз или лимфому, положительные по цитомегаловирусу.

15. Способ по п. 1, причем лейкоз или лимфома представляют собой лейкоз или лимфому, положительные по вирусу Эпштейна-Барр.

16. Набор, содержащий:

а) HDACi, где HDACi представляет собой нанатинонат и б) противовирусное средство, выбранное из списка, состоящего из ацикловира, ганцикловира, валацикловира, валганцикловира и фамцикловира; причем набор содержит множество пероральных лекарственных форм, при этом пероральные лекарственные формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно упакованы или совместно составлены в одну пероральную лекарственную форму, причем по меньшей мере одна из множества пероральных лекарственных форм содержит противовирусное средство и не содержит HDACi, причем множество пероральных лекарственных форм содержит 1800 мг, 900 мг или 450 мг противовирусного средства, и где множество пероральных лекарственных форм содержит 10 мг, 15 мг или 20 мг нанатиноната, и где три из множества пероральных лекарственных форм содержат противовирусное средство и не содержат HDACi.

40 17. Набор по п. 16, причем набор содержит множество пероральных лекарственных форм, при этом пероральные лекарственные формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно упакованы.

18. Набор по п. 16, причем набор содержит множество пероральных лекарственных форм, причем пероральные лекарственные формы, содержащие HDACi и противовирусное средство, совместно составлены.

19. Набор по любому из пп. 16-18, причем множество пероральных лекарственных форм представляют собой пилюлю, капсулу, таблетку или гелевую капсулу.

20. Набор по любому из пп. 16-19, причем цитотоксическая активность

противовирусного средства активируется вирусной киназой.

21. Набор по п. 20, причем вирусная киназа содержит протеинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса Эпштейна-Барр, тимидинкиназу вируса герпеса человека или белок цитомегаловируса человека.

5 22. Набор по п. 21, причем противовирусное средство представляет собой валганцикловир.

23. Набор по любому из пп. 16-22, причем множество содержит семь или количество, кратное этому.

10

15

20

25

30

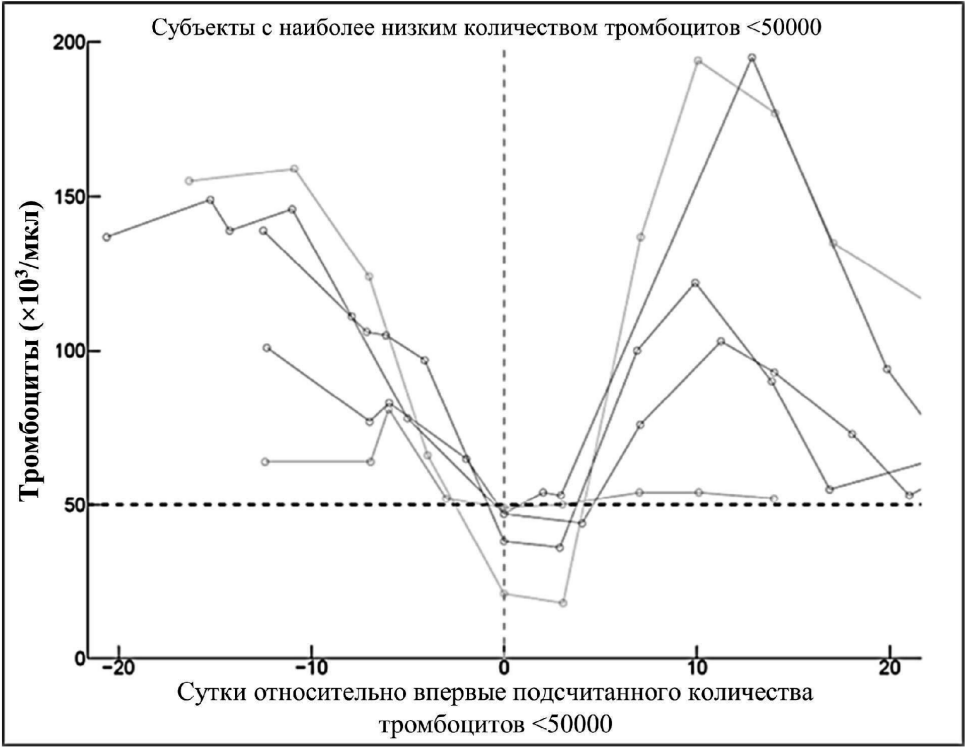
35

40

45

1

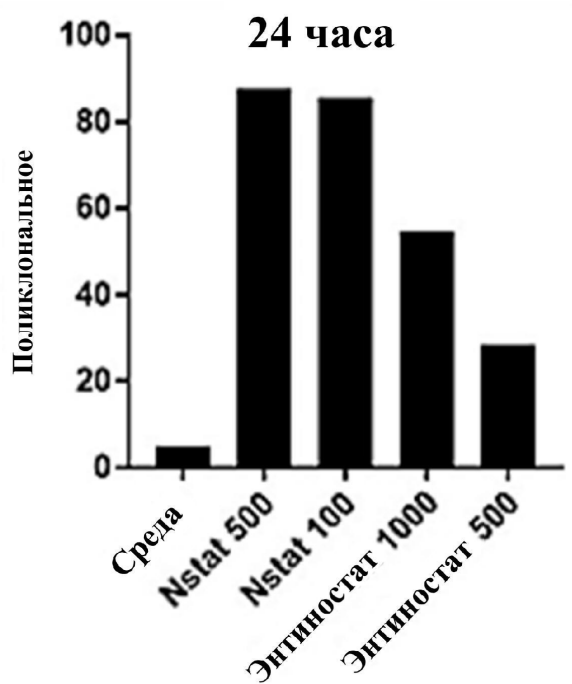
1/4



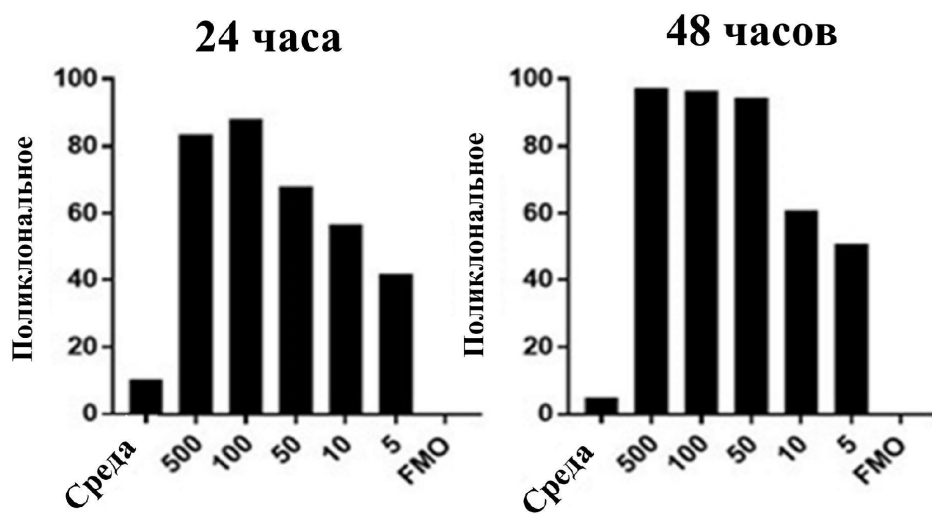
Фиг. 1

2

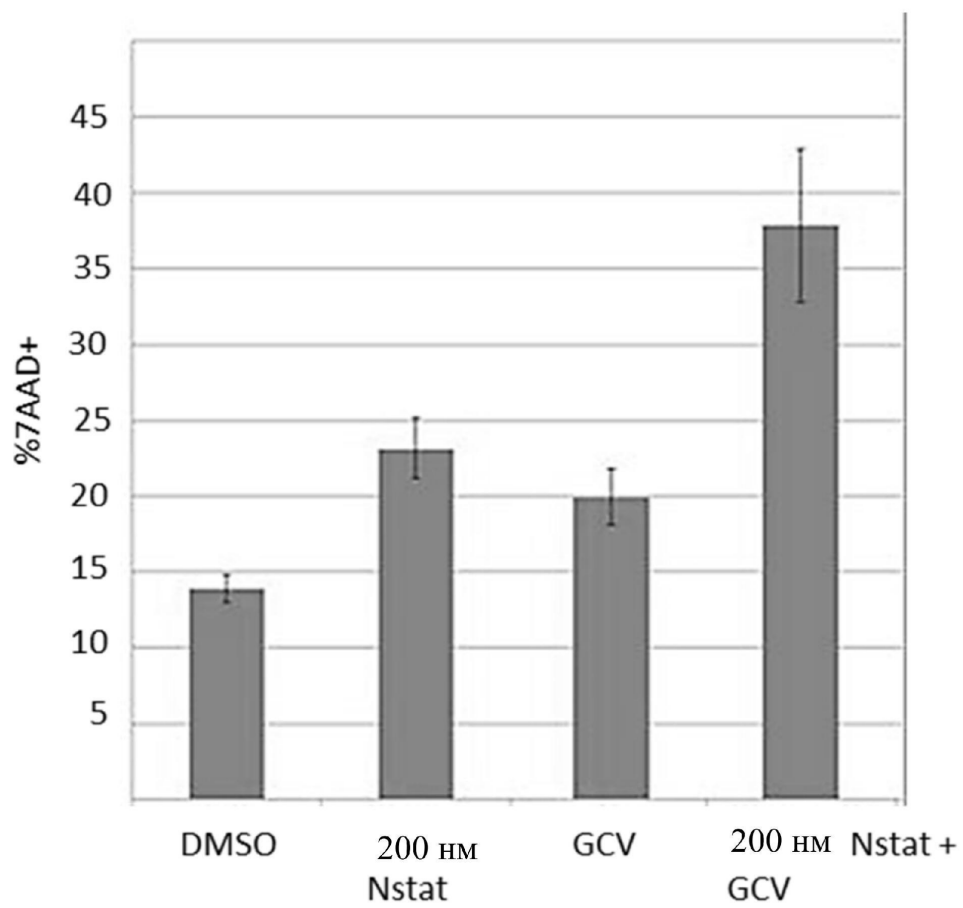
2/4

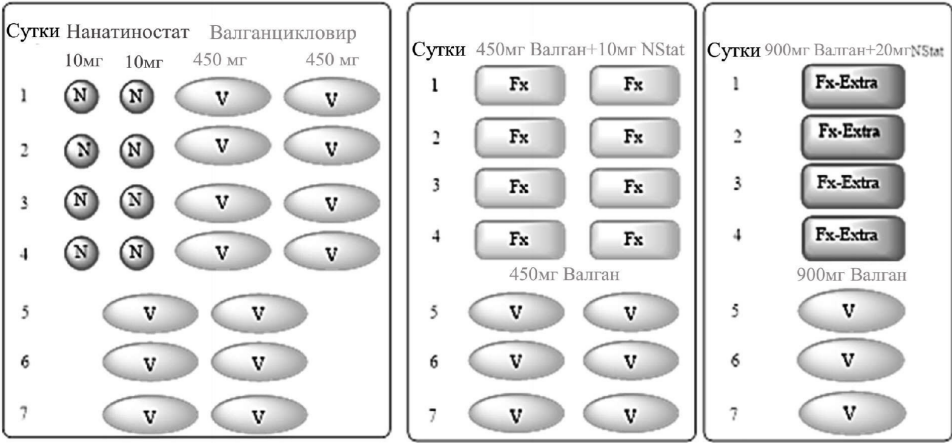


Фиг. 2



Фиг. 3

**Фиг. 4**



Фиг. 5