



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130707** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
A61P 29/00
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2023 04574 (22) Дата подання заявки: 15.03.2022 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.04.2026 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 63/161,050 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2021 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US (41) Публікація відомостей про заявку: 21.02.2024, Бюл.№ 8 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.04.2026, Бюл.№ 16 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2022/020362, 15.03.2022	(72) Винахідник(и): Вебер Екард (US), Кордінглі Майкл Г. (CA) (73) Володілець (володільці): ТРАНСПОЗОН ТЕРАПЬЮТИКС, ІНК., 4660 La Jolla Village Drive, Suites 100 & 200, San Diego, CA 92122, United States of America (US) (74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2020/154656 A1, 30.07.2020 US 2020/345699 A1, 05.11.2020 ZHANG X et al. New Understanding of the Relevant Role of LINE-1 Retrotransposition in Human Disease and Immune Modulation. Front Cell Dev Biol. 07.08.2020. Vol. 8. Article 657 US 2015/0073056 A1, 12.03.2015 CN 105012305 A, 04.11.2015 WO 2016/005327 A1, 14.01.2016 WO 2020/139163 A2, 02.07.2020 JONES RB et al. Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors differentially inhibit human LINE-1 retrotransposition. PLoS One. 06.02.2008. Vol. 3. Issue 2. P. e1547 Wikipedia, "Islatravir", 22 October 2020 (22.10.2020), retrieved on 04 May 2022 from https://en.wikipedia.org/w/index. php?title=Islatravir&oldid=984901445 Wikipedia, "Elvucitabine", 21 January 2021 (21.01.2021), retrieved on 04 May 2022 from https://en.wikipedia.org/w/index. php?title=Elvucitabine&oldid=1001898302
---	--

(54) ІНГІБІТОРИ LINE-1 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦНС ТА СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується ценсавудину для лікування атаксії-телеангіектазії у суб'єкта, який потребує цього.

UA 130707 C2

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до способів лікування або запобігання захворюванням центральної нервової системи (ЦНС) і системним захворюванням у суб'єкта, що включає введення суб'єкту інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції.

5 Рівень техніки

Ретротранспозони з довгим диспергованим повтором-1 (LINE-1 або L1) утворюють єдине автономно активне сімейство мобільних елементів у людини. Вони експресуються і рухливі в зародковій лінії, в ембріональних стовбурових клітинах і у ембріона на ранніх стадіях, але репресуються в більшості соматичних тканин. LINE-1 відіграє важливу роль в індивідуальних варіаціях геному шляхом інсерційного мутагенезу та трансдукції послідовностей, які іноді призводять до генетичних захворювань та порушень. Елемент LINE-1 кодує два білки, ORF1p та ORF2p, які важливі для його рухливості. ORF1p являє собою РНК-зв'язуючий білок із шаперонною активністю нуклеїнових кислот. ORF2p має ендонуклеазну та зворотну транскриптазну активність. Зазначені білки та LINE-1 РНК збираються в рибонуклеопротеїнову частинку (РНП LINE-1), ключовий елемент механізму ретротранспозиції. РНП LINE-1 опосередковує синтез нових копій LINE-1 при розщепленні цільової ДНК та зворотної транскрипції LINE-1 РНК у сайті-мішені. Елемент LINE-1 використовує клітинні фактори господаря для завершення свого життєвого циклу, проте деякі клітинні шляхи також обмежують клітинне накопичення РНП LINE-1 та їх шкідливу активність. Див., наприклад, Pizarro and Cristofari (2016) Front. Cell Dev. Biol. 4:14. doi: 10.3389/fcell.2016.00014. Існує потреба в нових способах лікування або запобігання захворюванням ЦНС або системним захворюванням у суб'єктів.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В одному аспекті в цьому винаході запропоновані способи лікування або запобігання захворювання ЦНС, наприклад, атаксії-телеангіектазії, або системного захворювання, наприклад, вікової макулярної дегенерації, у суб'єкта, який цього потребує, за допомогою терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1. Приклади інгібіторів LINE-1 включають, але не обмежуються ними, іслатравір, ценсавудин та елвудитабін.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновані способи лікування або запобігання захворювання ЦНС або системного захворювання у суб'єкта, що потребує цього, за допомогою терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1 у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано набір, що містить інгібітор LINE-1, для лікування або запобігання захворювання ЦНС або системного захворювання.

В іншому аспекті в цьому винаході запропонований інгібітор LINE-1 для застосування для лікування або запобігання захворювання ЦНС або системного захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано застосування інгібітора LINE-1 для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворювання ЦНС або системного захворювання у суб'єкта.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано інгібітор LINE-1 з Таблиці 1.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано інгібітор LINE-1 з Таблиці 2.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Заявник несподівано виявив, що інгібітор LINE-1, наприклад, іслатравір, ценсавудин або елвудитабін, можна застосовувати для лікування деяких захворювань ЦНС та системних захворювань. Таким чином, у цьому винаході запропоновані способи лікування або запобігання, наприклад, атаксії-телеангіектазії, вікової макулярної дегенерації, системного червоного вовчака, ІФН-асоційованого аутоімунного захворювання, наприклад, псоріазу, анемії Фанконі, ідіопатичного фіброзу легень або серцево-судинного захворювання, наприклад, ішемічної хвороби серця у суб'єкта.

І. Терапевтичні способи та застосування

Інгібітор LINE-1 або його фармацевтичну композицію можна вводити суб'єкту, що потребує цього, наприклад, суб'єкту, який вже страждає від захворювання ЦНС або системного захворювання, суб'єкту з підозрою на захворювання ЦНС або системне захворювання або суб'єкту, що піддається ризику надбання захворювання ЦНС або системного захворювання.

В одному варіанті реалізації у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання захворювання ЦНС у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1.

В іншому варіанті реалізації у цьому винаході запропоновано спосіб лікування або запобігання системного захворювання у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення

суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1.

В іншому варіанті реалізації в цьому винаході запропонований інгібітор LINE-1 або його композиція для застосування для лікування захворювання ЦНС.

В іншому варіанті реалізації у цьому винаході запропонований інгібітор LINE-1 або його композиція для застосування для лікування системного захворювання.

В іншому варіанті реалізації у цьому винаході запропоновано застосування інгібітора LINE-1 для отримання лікарського засобу для лікування захворювання ЦНС.

В іншому варіанті реалізації у цьому винаході запропоновано застосування інгібітора LINE-1 для отримання лікарського засобу для лікування системного захворювання.

В іншому варіанті реалізації захворювання ЦНС являє собою атаксію-телеангіектазію.

В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою системний червоний вовчак. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою анемію Фанконі. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою ідіопатичний фіброз легень. В іншому варіанті реалізації системне захворювання являє собою серцево-судинне захворювання.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвудитабін.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I, сполуку формули II або сполуку формули III. Див. нижче.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1. Див. нижче.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2. Див. нижче.

В іншому варіанті реалізації суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (б) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (с) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у вигляді єдиного агента.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у комбінації з одним або більше необов'язковими терапевтичними агентами. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у комбінації з одним необов'язковим терапевтичним агентом.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у комбінації з двома необов'язковими терапевтичними агентами.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у комбінації з трьома необов'язковими терапевтичними агентами.

Інгібітор LINE-1 і один або більше необов'язкових терапевтичних агентів можна вводити в комбінації за однієї або більше з наступних умов: з різною періодичністю, з різною тривалістю, в різних концентраціях, за допомогою різних способів введення і т.д.

В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів вводять суб'єкту у комбінації як частину однієї фармацевтичної композиції.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів вводять суб'єкту у комбінації окремо, наприклад, у вигляді двох або більше окремих фармацевтичних композицій. У цьому випадку суб'єкту вводять дві окремі фармацевтичні композиції, наприклад, одну композицію, що містить інгібітор LINE-1, та одну композицію, що містить необов'язковий терапевтичний агент. Окремі фармацевтичні композиції можна вводити суб'єкту, наприклад, з різною періодичністю, з різною тривалістю або за допомогою різних способів введення, наприклад, інгібітор LINE-1 можна вводити перорально, а необов'язковий(-і) терапевтичний(-і) агент(-и) можна вводити внутрішньовенно.

В інших варіантах реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту перед застосуванням одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів, наприклад, за 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 або 18 годин, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 днів або 1, 2, 3 або 4 тижні до введення одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

В інших варіантах реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту після введення одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів, наприклад, через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 або 18 годин, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 днів або 1, 2, 3 або 4 тижні після введення одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

5 В інших варіантах реалізації інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів вводять одночасно.

В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту відповідно до режиму безперервного дозування.

10 В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту відповідно до режиму переривчастого дозування.

В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту перорально.

Терапевтичні способи, запропоновані у цьому документі, включають введення інгібітора LINE-1 суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання, у кількості, яка є ефективною для досягнення поставленої цілі. Хоча індивідуальні потреби варіюються, визначення оптимальних діапазонів ефективних кількостей кожного компонента знаходиться в межах компетенції фахівця в даній галузі техніки. Як правило інгібітор LINE-1 вводять в кількості від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 500 мг/кг, від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 50 мг/кг або від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 10 мг/кг. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять один раз в день. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять два рази в день. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять три рази в день. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять чотири рази в день. Зазначені дозування наведені як приклад, та можуть бути окремі випадки, в яких виправдані вищі або нижчі дозування, і вони входять до обсягу цього винаходу. На практиці лікар визначає фактичний режим дозування, найбільш відповідний для окремого суб'єкта, який може змінюватись в залежності від віку, маси тіла та реакції відповіді конкретного суб'єкта.

Стандартна доза може містити від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг, наприклад, від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг, наприклад, від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг, наприклад, від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг інгібітора LINE-1. Наприклад, стандартна пероральна доза інгібітора LINE-1 може містити, наприклад, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг або 10 мг іслатравіру. Стандартну дозу можна вводити один або більше разів в день, наприклад, у вигляді однієї або більше таблеток або капсул. Стандартну дозу також можна вводити суб'єкту за допомогою будь-якого відповідного способу, наприклад, перорально, внутрішньовенно, шляхом інгаляції або підшкірно. На практиці лікар визначає фактичний режим дозування, найбільш відповідний для окремого суб'єкта, який може змінюватись в залежності від віку, маси тіла та реакції відповіді конкретного суб'єкта.

35 В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту в кількості від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг один раз в день, два рази в день, три рази в день або чотири рази в день. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту в кількості від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг в день.

40 В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту у вигляді одиничної дози. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту у вигляді двох роздільних доз. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту у вигляді трьох роздільних доз. В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту у вигляді чотирьох роздільних доз.

Інгібітор LINE-1 можна вводити суб'єкту у вигляді необробленої хімічної речовини або як частину фармацевтичної композиції, що містить інгібітор LINE-1 у комбінації з відповідним фармацевтично прийнятним носієм. Такий носій може бути вибраний з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин та носіїв. Термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна речовина-носіє" охоплює будь-які зі стандартних фармацевтичних носіїв, розчинників, поверхнево-активних речовин або речовин-носіїв. Відповідні фармацевтично прийнятні речовини-носії включають водні речовини-носії та неводні речовини-носії. Стандартні фармацевтичні носії та їх склади описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

Фармацевтична композиція, що містить інгібітор LINE-1, може містити від приблизно 0,01 до 99 масових відсотків, наприклад, від приблизно 0,25 до 75 масових відсотків, інгібітора LINE-1, наприклад, приблизно 1 мас. %, приблизно 5 мас. %, приблизно 10 мас. %, приблизно 15 мас. %, приблизно 20 мас. %, приблизно 25 мас. %, приблизно 30 мас. %, приблизно 35 мас. %, приблизно 40 мас. %, приблизно 45 мас. %, приблизно 50 мас. %, приблизно 55 мас. %, приблизно 60 мас. %, приблизно 65 мас. %, приблизно 70 мас. % або приблизно 75 мас. % інгібітора LINE-1.

60 Інгібітор LINE-1 або фармацевтичну композицію, що містить інгібітор LINE-1, можна вводити

суб'єкту за допомогою будь-якого відповідного способу, наприклад, перорально, трансбукально, шляхом інгаляції, сублінгвально, ректально, вагінально, інтрацистернально або інtrateкально за допомогою люмбальної пункції, трансуретрально, назально, черезшкірно, тобто трансдермально, або парентерально (включаючи внутрішньовенну, внутрішньом'язову, підшкірну, інтракоронарну, інтрадермальну, інтамаммарну, внутрішньочеревну, внутрішньосуглобову, інtrateкальну, ретробульбарну, внутрішньолегеневу ін'єкцію та/або хірургічну імплантацію в конкретне місце). Лікарські форми залежать від способу введення. Лікарські форми включають, але не обмежуються ними, таблетки, драже, пастилки з повільним вивільненням, капсули, рідкі розчини, рідкі суспензії, спреї для перорального/назального застосування, трансдермальний пластр, тонку розчинну плівку, мазі, імпланти з пролонгованим або контрольованим вивільненням, ополіскувачі для ротової порожнини та засоби для промивання ротової порожнини, гелі, ополіскувачі для волосся, гелі для волосся, шампуні та супозиторії, а також розчини, які підходять для введення шляхом внутрішньовенної інфузії, суспензії, придатні для введення шляхом підшкірної ін'єкції, та порошки, придатні для розведення. Парентеральне введення можна здійснювати із застосуванням голки та шприца або із застосуванням іншого способу, відомого в даній галузі техніки. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту перорально. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту підшкірно. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту внутрішньовенно.

Інгібітор LINE-1 та фармацевтичні композиції, що містять інгібітор LINE-1, можна вводити будь-якому суб'єкту, який може відчувати сприятливі ефекти інгібітора LINE-1. Термін "суб'єкт", що застосовується в цьому документі, відноситься до будь-якої людини або тварини, яка потребує терапії або може отримати від неї користь. Насамперед такими суб'єктами є ссавці, наприклад, люди, хоча способи та композиції, запропоновані в цьому документі, не обмежуються ними. Інші суб'єкти включають тварин, які підлягають ветеринарному лікуванню, наприклад, корів, овець, свиней, коней, собак, котів тощо. В одному варіанті реалізації суб'єктом є людина. В одному варіанті реалізації суб'єктом є тварина.

Фармацевтичні препарати, запропоновані у цьому документі, виробляють за допомогою звичайних процесів змішування, гранулювання, виготовлення драже, розчинення або ліофілізації. Таким чином, фармацевтичні препарати для перорального застосування можна отримувати шляхом комбінування активних сполук з твердими допоміжними речовинами, необов'язково подрібнення отриманої суміші та обробки суміші гранул після додавання відповідних допоміжних речовин, якщо це бажано або необхідно, з одержанням ядер таблеток або драже.

Відповідні допоміжні речовини являють собою, зокрема, наповнювачі, такі як сахариди, наприклад, лактоза або сахароза, маніт або сорбіт, препарати целюлози та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальційфосфат або гідрофосфат кальцію, а також сполучні речовини, такі як крохмальна паста на основі, наприклад, кукурудзяного крохмалю, пшеничного крохмалю, рисового крохмалю, картопляного крохмалю, желатин, траґакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза та/або полівінілпіролідон. За бажання можна додавати розпушувальні агенти, такі як згадані вище крохмалі, а також карбоксиметилкрохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію. Допоміжні речовини можуть являти собою відповідні регулятори плинності та змащувальні матеріали. Відповідні допоміжні речовини включають, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту або її солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, та/або поліетиленгліколь. Ядра драже мають відповідне покриття, яке, за бажання, є стійким до дії шлункового соку. Для досягнення зазначеної цілі можна застосовувати концентровані розчини сахаридів, які необов'язково можуть містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, лакові розчини та відповідні органічні розчинники або суміші розчинників. Для отримання покриттів, стійких до шлункового соку застосовують розчини відповідних препаратів целюлози, таких як фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. У покриття таблеток або драже можна додавати барвники або пігменти, наприклад для ідентифікації або для характеристики комбінацій доз активної сполуки.

Інші фармацевтичні препарати, які можна застосовувати перорально, включають тверді капсули з натискною посадкою, виготовлені з желатину, а також м'які, герметично закриті капсули, виготовлені з желатину та пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули з натискною посадкою можуть містити активні сполуки у вигляді гранул, які можуть бути змішані з наповнювачами, такими як лактоза, сполучними речовинами, такими як крохмалі, та/або змащувальними речовинами, такими як тальк або стеарат магнію, та необов'язково зі стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки в одному варіанті реалізації розчинені або

суспендовані у відповідних рідинах, таких як жирні масла або рідкий парафін. Крім того, можна додавати стабілізатори.

Можливі фармацевтичні препарати, які можна застосовувати ректально, включають, наприклад, супозиторії, які складаються з комбінації однієї або більше активних сполук з основою супозиторію. Відповідні основи супозиторіїв являють собою, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди або парафінові вуглеводні. Крім того, можна застосовувати желатинові ректальні капсули, які складаються з комбінації активних сполук з основою. Можливі матеріали основи включають, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколи або парафінові вуглеводні.

Відповідні склади для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі та лужні розчини. Крім того, суб'єкту можна вводити суспензії інгібіторів LINE-1. Відповідні ліпофільні розчинники або речовини-носії включають жирні олії, наприклад, кунжутну олію, або синтетичні складні ефіри жирних кислот, наприклад, етилолеат, або тригліцериди, або поліетиленгліколь-400. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії, включаючи, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлозу, сорбіт та/або декстран. Необов'язково суспензія також може містити стабілізатори та інші добавки.

Терапевтично ефективні кількості інгібітора LINE-1, складені відповідно до стандартної фармацевтичної практики, вводять суб'єкту, який цього потребує. Призначення такого лікування залежить від конкретного випадку та підлягає медичній оцінці (діагнозу), що приймає до уваги наявні ознаки, симптоми та/або порушення, ризики розвитку конкретних ознак, симптомів та/або порушень, а також інші фактори.

Фармацевтичні композиції включають композиції, в яких інгібітор LINE-1 вводять в ефективній кількості для досягнення поставленої цілі. Точний склад, спосіб введення та дозування визначає конкретний лікар з урахуванням діагностованого стану або захворювання. Величину та інтервал дозування можна регулювати індивідуально для забезпечення рівнів інгібітора LINE-1, достатніх для підтримки терапевтичного ефекту.

Токсичність та терапевтичну ефективність інгібітора LINE-1 можна визначати за допомогою стандартних фармацевтичних процедур на клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад, для визначення максимально переносимої дози (MTD) сполуки, яку визначають як найвищу дозу, що не викликає токсичності у суб'єкта. Співвідношення між максимально переносимою дозою і дозою, що викликає терапевтичний ефект, представляє терапевтичний індекс. Дозування можна варіювати у зазначеному діапазоні в залежності від застосовуваної лікарської форми та застосовуваного способу введення. Визначення терапевтично ефективної кількості знаходиться в межах здібностей фахівців у цій галузі техніки, особливо з урахуванням детального опису, запропонованого в цьому документі.

Терапевтично ефективна кількість інгібітора LINE-1, необхідна для застосування в терапії, варіюється в залежності від природи захворювання, що підлягає лікуванню, тривалості періоду, протягом якого бажана активність, а також віку і стану суб'єкта і, зрештою, визначається лікарем. Наприклад, величину та інтервали дозування можна регулювати індивідуально для забезпечення рівнів інгібітора LINE-1 у плазмі, достатніх для підтримання бажаного терапевтичного ефекту. Бажану дозу зручно вводити у вигляді одиничної дози або у вигляді кількох доз, що вводяться через відповідні інтервали, наприклад у вигляді однієї, двох, трьох, чотирьох або більше піддоз в день.

II. Набори

В іншому варіанті реалізації у цьому винаході запропоновані набори, що містять інгібітор LINE-1 або композицію, що містить інгібітор LINE-1, упаковані таким способом, який полегшує їх застосування на практиці способами згідно з даним винаходом.

В одному варіанті реалізації набір містить інгібітор LINE-1 або його композицію, упаковану в ємність, таку як запечатана пляшка або посудина, з етикеткою, прикріпленою до ємності або входить до набору, в якій описано застосування сполуки або композиції на практиці способами згідно з цим винаходом. В одному варіанті реалізації сполука або композиція упаковані у стандартну лікарську форму. Набір може мати разову дозу або кілька доз інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції.

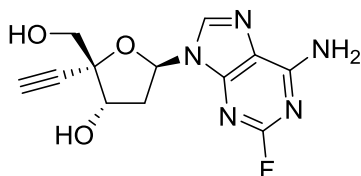
В іншому варіанті реалізації набір містить інгібітор LINE-1 або його композицію та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів або їх композицію.

III. Визначення

Терміни "інгібітор LINE-1" та подібні, що використовуються у цьому документі, відносяться до сполуки, яка інгібує ретротранспозицію LINE-1 людини. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку, яка інгібує ретротранспозицію LINE-1 людини з напівмаксимальною інгібуючою концентрацією (IC₅₀) 1 мкМ або менше в аналізі подвійної

люциферази на клітинах HeLa, як описано в Прикладі 1 див. нижче. Див. також Jones et al., (2008) PLoS ONE 3(2): e1547. doi:10.1371/journal.pone.0001547; Xie et al., (2011) Nucleic Acids Res. 39(3): e16. doi: 10.1093/nar/gkq1076. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,5 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,25 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,15 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,1 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,05 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,01 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації IC₅₀ становить 0,005 мкМ або менше. Інгібітори LINE-1 описані, наприклад, у документі № WO 2020/154656.

В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір. Іслатравір являє собою сполуку, яка має наступну хімічну структуру:



Іслатравір (також відомий як EDdA, МК-8591 або 2'-дезоксид-4'-етиніл-2-фторадеозин) та спосіб його синтезу описані в патенті США № 7625877.

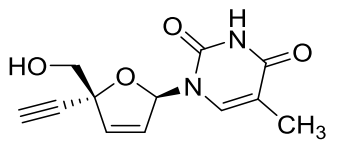
У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту щодня у кількості, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 мг до приблизно 20 мг, наприклад, від приблизно 0,5 мг до приблизно 15 мг, наприклад, від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг. У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту у кількості приблизно 0,1 мг, приблизно 0,15 мг, приблизно 0,2 мг, приблизно 0,25 мг, приблизно 0,3 мг, приблизно 0,35 мг, приблизно 0,4 мг, приблизно 0,45 мг, приблизно 0,5 мг, приблизно 0,55 мг, приблизно 0,6 мг, приблизно 0,65 мг, приблизно 0,7 мг, приблизно 0,75 мг, приблизно 0,8 мг, приблизно 0,85 мг, приблизно 0,9 мг, приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 3 мг, приблизно 4 мг, приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг або приблизно 10 мг в день.

У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту щомісяця в кількості від приблизно 50 до приблизно 150 мг. У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту у кількості приблизно 50 мг, приблизно 55 мг, приблизно 60 мг, приблизно 65 мг, приблизно 70 мг, приблизно 75 мг, приблизно 80 мг, приблизно 85 мг, приблизно 90 мг, приблизно 95 мг, приблизно 100 мг, приблизно 105 мг, приблизно 110 мг, приблизно 115 мг, приблизно 120 мг, приблизно 125 мг, приблизно 130 мг, приблизно 135 мг, приблизно 140 мг, приблизно 145 мг або приблизно 150 мг в місяць.

У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту шляхом безперервного вивільнення з імплантату. У деяких варіантах реалізації імплантат містить від приблизно 30 до приблизно 80 мг іслатравіру. У деяких варіантах реалізації імплантат містить приблизно 30 мг, приблизно 35 мг, приблизно 40 мг, приблизно 45 мг, приблизно 50 мг, приблизно 51 мг, приблизно 52 мг, приблизно 53 мг, приблизно 54 мг, приблизно 55 мг, приблизно 56 мг, приблизно 57 мг, приблизно 58 мг, приблизно 59 мг, приблизно 60 мг, приблизно 61 мг, приблизно 62 мг, приблизно 63 мг, приблизно 64 мг, приблизно 65 мг, приблизно 70 мг, приблизно 75 мг або приблизно 80 мг. У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять суб'єкту шляхом безперервного вивільнення з імплантату, що містить приблизно 54 мг або приблизно 62 мг іслатравіру.

У деяких варіантах реалізації іслатравір вводять пацієнту, який (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

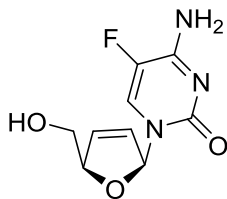
В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин. Ценсавудин являє собою сполуку, яка має наступну хімічну структуру:



Ценсавудин (також відомий як 4'-Ed4T, 4'-етиніл-d4T, 4'-етинілставудин, BMS-986001, ОВР-

601, фестинавір) та спосіб його синтезу описані в патенті США № 7589078.

В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін. Елвудитабін являє собою сполуку, яка має наступну хімічну структуру:



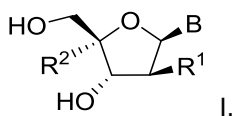
5

Елвудитабін та спосіб його синтезу описані в патенті США № 5627160.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин, іслатравір, ламівудин (3ТС), зидовудин (AZT), тенофовір, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру алафенамід, ставудин (d4T), диданозин (ddI), емтрицитабін (FTC), ентекавір (ETV), 2',3'-дидезоксигуанозин (ddG), 2',3'-дидезоксиаденозин (ddA), 2'-фтор-2',3'-дидезоксиарабінозиладенін (F-ddA), ефавіренц (EFV), невірапін (NVP), абакавір (ABC), адефовіру дипівоксил або телбівудин.

10

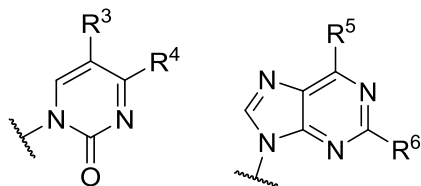
В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I:



15

або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер, де:

В вибраний з групи, що складається з:



20

B-1

та

B-2

;

R¹ вибраний з групи, що складається з водню і -ОН;

R² вибраний з групи, що складається з метилу, етинілу і -CN;

R³ вибраний з групи, що складається з водню, фторо-, хлоро-, бромо-, йодо- і метилу;

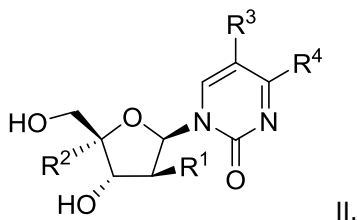
25

R⁴ вибраний з групи, що складається з -NH₂ і -ОН;

R⁵ вибраний з групи, що складається з -NH₂ і -ОН; і

R⁶ вибраний з групи, що складається з водню, фторо-, хлоро- і -NH₂.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II:



30

II,

або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер, де R¹, R², R³ і R⁴ є такими ж, як визначено для формули I.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, де R³ являє собою водень.

35

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, де R³ вибраний з групи, що складається з фторо- і хлоро-.

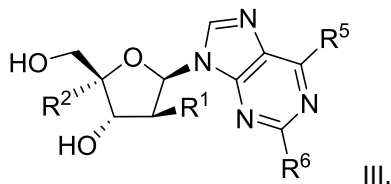
В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, де R³ являє

собою метил.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, де R⁴ являє собою -NH₂.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, де R⁴ являє собою -OH.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III:



або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер, де R¹, R², R⁵ і R⁶ є такими ж, як визначено для формули I.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁵ являє собою -NH₂.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁵ являє собою -OH.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁶ являє собою водень.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁶ являє собою хлоро-.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁶ являє собою фторо-.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, де R⁶ являє собою -NH₂.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку будь-якої з формул I-III, де R¹ являє собою водень.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку будь-якої з формул I-III, де R¹ являє собою -OH.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку будь-якої з формул I-III, де R² являє собою метил.

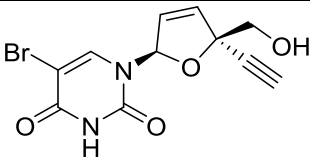
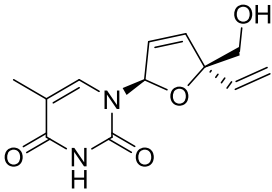
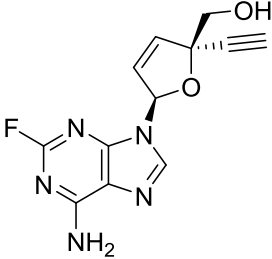
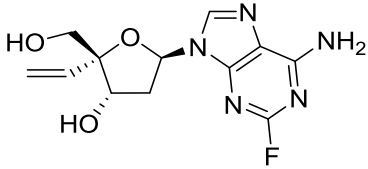
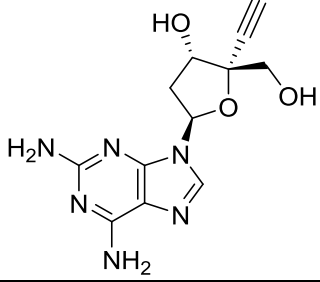
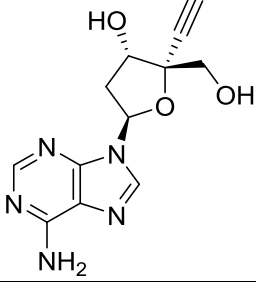
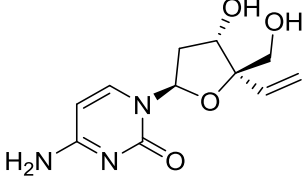
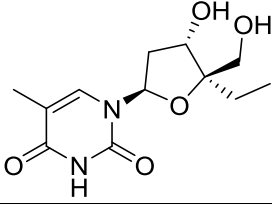
В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку будь-якої з формул I-III, де R² являє собою етиніл.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку будь-якої з формул I-III, де R² являє собою -CN.

В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1:

№ спол.	Структура
1	
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

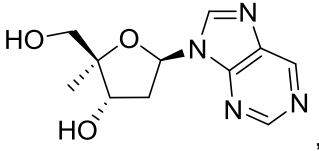
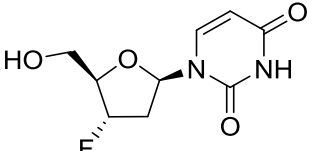
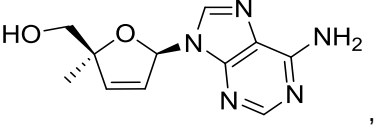
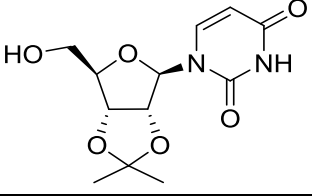
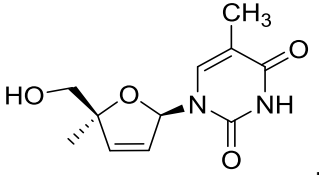
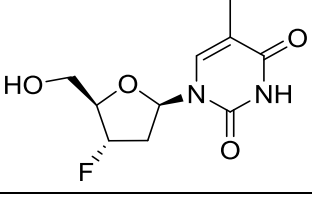
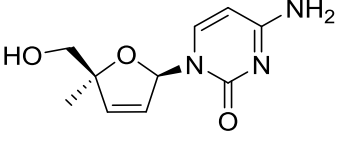
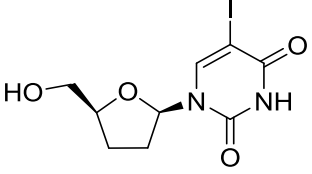
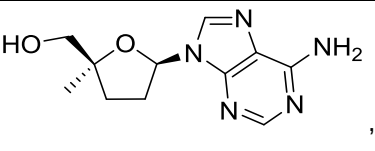
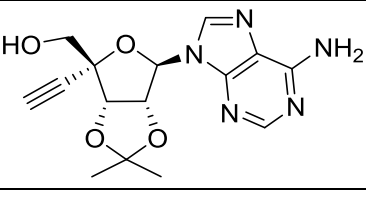
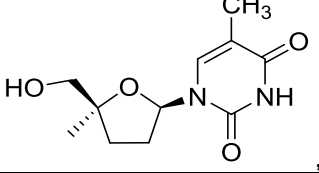
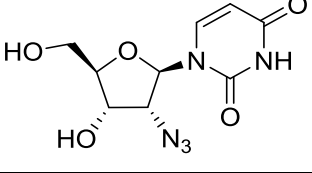
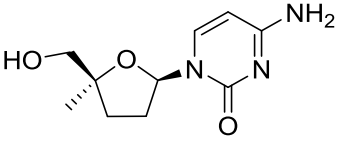
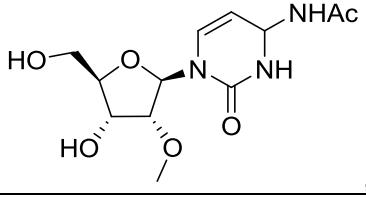
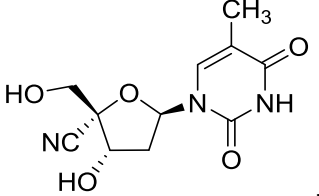
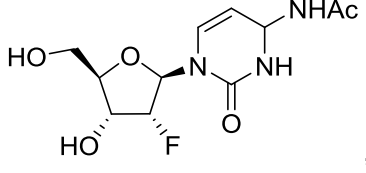
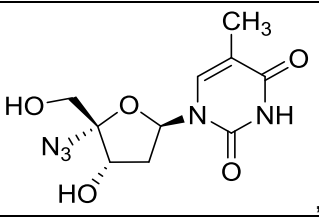
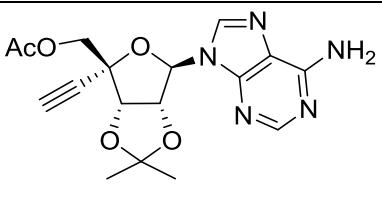
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

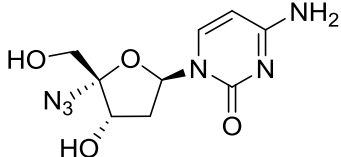
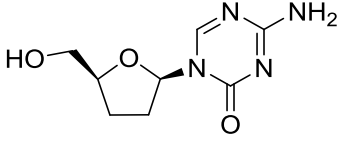
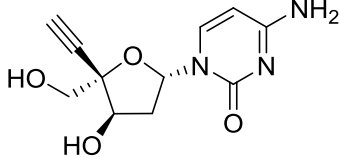
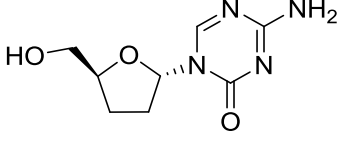
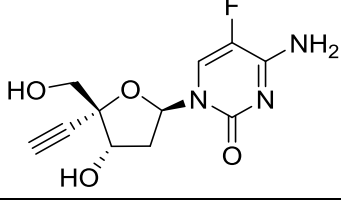
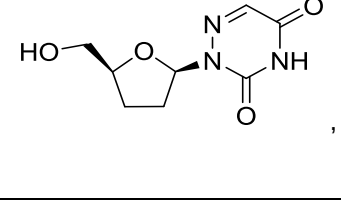
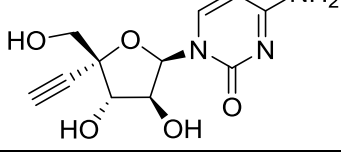
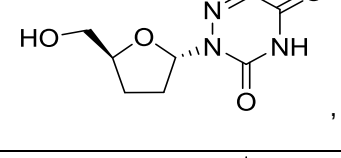
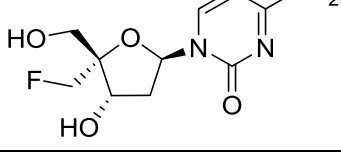
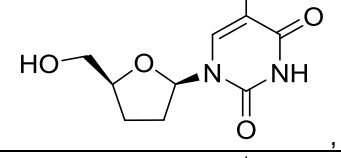
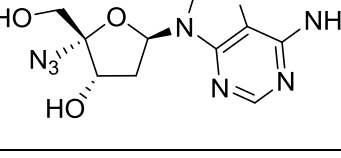
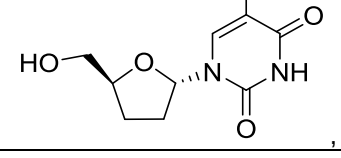
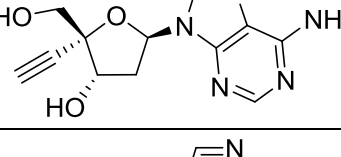
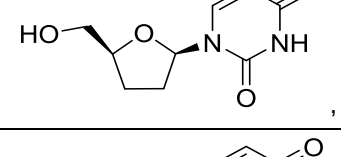
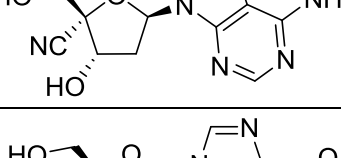
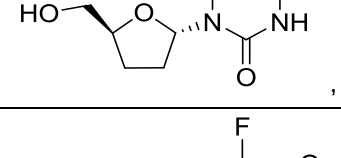
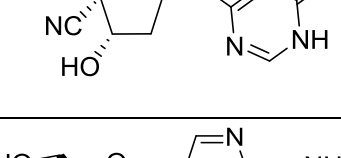
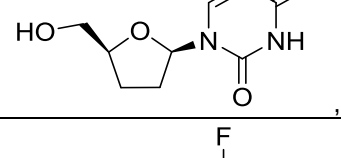
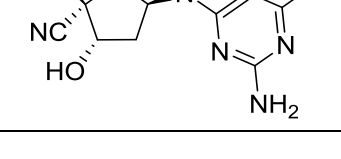
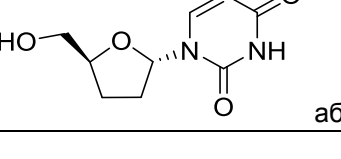
20	
----	--

або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

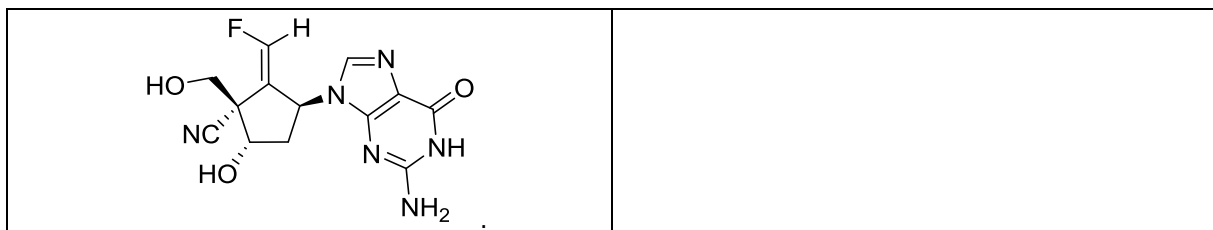
В іншому варіанті реалізації інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2:

Таблиця 2

a6o



або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Сполуки з Таблиць 1 і 2 можна синтезувати, наприклад, як описано в Nomura et al., J. Med. Chem. 42:2901-2908 (1999); Ohnishi, H., Proc. Jpn. Acad. Ser. B 87:53-65 (2011); Banuelos-Sanchez et al., Cell Chemical Biology 26:1095-1109 (2019); Kirby et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 57:6254-6264 (2013) або патенті Японії № 6767011.

Форми однини в контексті опису цього винаходу (особливо в контексті формули винаходу) слід розглядати як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо не зазначено інше. Перелік діапазонів значень у цьому документі призначений виключно для використання в якості скороченого способу індивідуальної вказівки на кожне окреме значення, що входить у вказаний діапазон, якщо в цьому документі не зазначено інше, та кожне окреме значення включено до цього опису так, ніби воно було вказано в цьому документі індивідуально. Використання будь-яких і всіх прикладів або приблизних формулювань, наприклад, "такий як", представлених у цьому документі, призначене для кращої ілюстрації цього винаходу і не є обмеженням обсягу цього винаходу, якщо не заявлено інше. Жодні формулювання в цьому описі не слід тлумачити як такі, що вказують на який-небудь не заявлений елемент як суттєвий для практичної реалізації цього винаходу.

Термін "приблизно", який використовується в цьому документі, включає вказане число $\pm 10\%$. Таким чином, "приблизно 10" означає від 9 до 11.

Терміни "лікувати", "лікування", "вилікувати" тощо, які використовуються в цьому документі, відносяться до усунення, зменшення або полегшення захворювання ЦНС або системного захворювання та/або пов'язаних з ним симптомів. Хоча це і не виключено, лікування захворювання ЦНС або системного захворювання не вимагає повного усунення захворювання або пов'язаних з ним симптомів. Проте, в одному варіанті реалізації введення інгібітора LINE-1 приводить до повного усунення захворювання та пов'язаних із ним симптомів.

Терміни "запобігати", "запобігання", "профілактика" тощо, які використовуються в цьому документі, відносяться до способу запобігання виникненню захворювання ЦНС або системного захворювання та/або пов'язаних з ним симптомів або запобігання набуттю суб'єктом інфекційного захворювання. Терміни "запобігати", "запобігання", "профілактика" також включають затримку виникнення захворювання ЦНС або системного захворювання та/або пов'язаних з ним симптомів та зниження ризику набуття суб'єктом інфекційного захворювання. Терміни "запобігати", "запобігання", "профілактика" включають "профілактичне лікування", що відноситься до зниження імовірності повторного розвитку захворювання ЦНС або системного захворювання або рецидиву раніше пролікованого захворювання ЦНС або системного захворювання у суб'єкта, який в даний час не має захворювання, але має ризик або схильність до повторного розвитку захворювання або рецидиву захворювання.

Термін "терапевтично ефективна кількість", який використовується в цьому документі, відноситься до кількості інгібітора LINE-1 та/або одного або більше обов'язкових терапевтичних агентів, достатньої для полегшення одного або більше симптомів захворювання, або запобігання прогресу захворювання, або забезпечення регресу захворювання. Наприклад, у контексті лікування захворювання ЦНС або системного захворювання, в одному варіанті реалізації терапевтично ефективна кількість відноситься до кількості терапевтичного агента, що викликає терапевтичну відповідь.

Термін "ємність" означає будь-який резервуар і закупорювальний засіб для нього, придатні для зберігання, транспортування, видачі та/або поводження з інгібітором LINE-1. Необмежуючі приклади ємностей включають флакони, ампули, пляшки та шприци.

Термін "вкладиш" означає інформацію, що супроводжує фармацевтичний продукт, яка містить опис способу введення продукту, а також дані про безпеку та ефективність, необхідні для того, щоб дозволити лікарю, фармацевту та суб'єкту прийняти обґрунтоване рішення щодо застосування продукту. Листок-вкладиш зазвичай розглядають як "етикетку" фармацевтичного продукту.

У деяких варіантах реалізації при введенні в комбінації два або більше терапевтичних агентів можуть забезпечувати синергічний ефект. Терміни "синергія", "синергічний", "синергічно"

та їх похідні, такі як "синергічний ефект", або "синергічна комбінація", або "синергічна композиція", що використовуються в цьому документі, мають відношення до ситуацій, за яких біологічна активність комбінації агента та щонайменше одного додаткового терапевтичного агента перевищує суму біологічних активностей відповідних агентів при індивідуальному введенні. Наприклад, термін "синергічно ефективний", що використовується в цьому документі, стосується взаємодії між інгібітором LINE-1 та іншим терапевтичним агентом, яка приводить до того, що загальний ефект лікарських засобів перевищує суму індивідуальних ефектів кожного лікарського засобу. Беренбаум (Berenbaum), Pharmacological Reviews 41:93-141 (1989).

Синергію можна виражати у вигляді "коефіцієнта синергії (SI)", який зазвичай можна визначати за допомогою способу, описаного в F.C. Kull et al. Applied Microbiology 9, 538 (1961), виходячи з відношення, що визначається за допомогою:

$$Q_A Q_B = \text{коефіцієнт синергії (SI)}$$

де:

Q_A являє собою концентрацію компонента А, що діє окремо, яка забезпечує кінцеву точку для компонента А;

Q_A являє собою концентрацію компонента А у суміші, за якої досягається кінцева точка;

Q_B являє собою концентрацію компонента В, що діє окремо, яка забезпечує кінцеву точку для компонента В; і

Q_B являє собою концентрацію компонента В у суміші, за якої досягається кінцева точка.

Як правило сума Q_A/Q_A і Q_B/Q_B більше одиниці свідчить про антагонізм. Сума рівна одиниці свідчить про адитивність. Сума менше одиниці свідчить про синергізм. Чим нижче SI, тим більшу синергію демонструє конкретна вказана суміш. Таким чином, "синергічна комбінація" демонструє активність, що перевищує активність, яку можна очікувати виходячи зі спостережуваної активності окремих компонентів при застосуванні окремо. Крім того, "синергічно ефективна кількість" компонента відноситься до кількості компонента, необхідної для індукування синергічного ефекту, наприклад, в іншому терапевтичному агенті, що присутній у композиції.

Терміни "переривчасте введення дози", "режим переривчастого дозування" та подібні терміни, що використовуються у цьому документі, мають відношення до не безперервного введення інгібітора LINE-1 суб'єкту.

Переривчасте введення інгібітора LINE-1 може підтримувати чи покращувати протівірусну ефективність, що досягається при безперервному дозуванні, але з меншою кількістю побічних ефектів, наприклад, меншою втратою маси тіла. Режими переривчастого введення доз, придатні для застосування у цьому винаході, включають будь-який режим переривчастого введення, який забезпечує доставку терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1 суб'єкту, який цього потребує. У режимах переривчастого дозування можна застосовувати еквівалентні, нижчі або вищі дози інгібітора LINE-1, порівняно з режимами безперервного дозування. Переваги переривчастого введення дози інгібітора LINE-1 включають, але не обмежуються ними, покращену безпеку, знижену токсичність, наприклад, знижену втрату маси тіла, підвищену дію, підвищену ефективність та/або підвищену комплаєнтність суб'єктів. Зазначені переваги можна реалізовувати при введенні інгібітора LINE-1 у вигляді окремого агента або у комбінації з одним або більше необов'язковими терапевтичними агентами. У день, коли заплановано введення інгібітора LINE-1 суб'єкту, введення можна здійснювати у вигляді одноразової дози або роздільних доз, наприклад, один раз в день, два рази в день, три рази в день, чотири рази в день або більше. Дозування також можна здійснювати за допомогою будь-якого відповідного способу, наприклад, перорально, внутрішньовенно або підшкірно. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту один раз (QD) або два рази (BID) в день, коли заплановано введення сполуки.

Фраза "в комбінації", яка використовується в контексті введення суб'єкту інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів, означає, що інгібітор LINE-1 і один або більше необов'язкових терапевтичних агентів можна вводити суб'єкту разом, наприклад, як частину однієї фармацевтичної композиції або складу, або окремо, наприклад, як частину двох або більше окремих фармацевтичних композицій або складів. Таким чином, фраза "в комбінації", яка використовується в контексті введення суб'єкту інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів, передбачає введення інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів послідовно, при цьому інгібітор LINE-1 і один або більше необов'язкових терапевтичних агентів вводять суб'єкту у різний час, а також введення одночасно або по суті одночасно, наприклад, з інтервалом менше 30 хвилин. Одночасне введення можна здійснювати, наприклад, шляхом введення суб'єкту однієї капсули з фіксованим співвідношенням кожного з інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових

терапевтичних агентів або у вигляді декількох окремих капсул для кожного з інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів. Послідовне або по суті одночасне введення інгібітора LINE-1 і одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів можна здійснювати за допомогою будь-якого відповідного способу, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральні способи, внутрішньовенні способи, підшкірні способи, внутрішньом'язові способи і т.д. Інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів можна вводити за допомогою одного і того ж способу або за допомогою різних способів. Наприклад, комбінацію одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів та інгібітора LINE-1 можна вводити перорально. Альтернативно, наприклад, інгібітор LINE-1 можна вводити перорально, а один або більше необов'язкових терапевтичних агентів можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів також можна вводити поперемінно. В одному варіанті реалізації інгібітор LINE-1 та один або більше необов'язкових терапевтичних агентів вводять суб'єкту окремо, наприклад, як частину двох або більше окремих фармацевтичних композицій або складів.

IV. Конкретні варіанти реалізації

У цьому описі представлені наступні конкретні варіанти реалізації.

Варіант реалізації 1. Спосіб лікування або запобігання захворювання ЦНС або системного захворювання у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції, де зазначене захворювання ЦНС являє собою атаксію-телеангіектазію, та зазначене системне захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання, наприклад, ішемічну хворобу серця.

Варіант реалізації 2. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання атаксії-телеангіектазії.

Варіант реалізації 3. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання вікової макулярної дегенерації.

Варіант реалізації 4. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання системного червоного вовчака.

Варіант реалізації 5. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання ІФН-асоційованого аутоімунного захворювання, наприклад, ревматоїдного артрити, псоріазу, вітіліго, гіпотиреозу, гіпертиреозу, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії, міастенії гравіс, хвороби Аддісона, целіакії, поліміозиту або поєданого аутоімунного гепатиту.

Варіант реалізації 6. Спосіб відповідно до варіанту 5 для лікування або запобігання псоріазу.

Варіант реалізації 7. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання анемії Фанконі.

Варіант реалізації 8. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання ідіопатичного фіброзу легень.

Варіант реалізації 9. Спосіб відповідно до варіанту 1 для лікування або запобігання серцево-судинного захворювання.

Варіант реалізації 10. Спосіб відповідно до варіанту 9 для лікування або запобігання ішемічної хвороби серця.

Варіант реалізації 11. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-10 для лікування захворювання.

Варіант реалізації 12. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-10 для запобігання захворювання.

Варіант реалізації 13. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвудитабін.

Варіант реалізації 14. Спосіб відповідно до варіанту 13, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

Варіант реалізації 15. Спосіб відповідно до варіанту 13, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

Варіант реалізації 16. Спосіб відповідно до варіанту 13, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін.

Варіант реалізації 17. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 18. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, або її фармацевтично

прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 19. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

5 Варіант реалізації 20. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 21. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-12, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2, або її фармацевтично

10 прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 22. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-21, який додатково включає введення суб'єкту одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

Варіант реалізації 23. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-22, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту перорально.

15 Варіант реалізації 24. Набір, який містить інгібітор LINE-1 або його фармацевтичну композицію та інструкції щодо введення інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції суб'єкту, що має захворювання ЦНС або системне захворювання.

Варіант реалізації 25. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання атаксії-телеангіектазії.

20 Варіант реалізації 26. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання вікової макулярної дегенерації.

Варіант реалізації 27. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання системного червоного вовчка.

25 Варіант реалізації 28. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання ІФН-асоційованого аутоімунного захворювання, наприклад, ревматоїдного артриту, псоріазу, вітіліго, гіпотиреозу, гіпертиреозу, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії, міастенії гравіс, хвороби Аддісона, целіакії, поліміозиту або поєданого аутоімунного гепатиту.

30 Варіант реалізації 29. Набір відповідно до варіанту 28 для лікування або запобігання псоріазу.

Варіант реалізації 30. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання анемії Фанконі.

Варіант реалізації 31. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання ідіопатичного фіброзу легень.

35 Варіант реалізації 32. Набір відповідно до варіанту 24 для лікування або запобігання серцево-судинного захворювання.

Варіант реалізації 33. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвудитабін.

40 Варіант реалізації 34. Набір відповідно до варіанту 33, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

Варіант реалізації 35. Набір відповідно до варіанту 33, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

Варіант реалізації 36. Набір відповідно до варіанту 33, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін.

45 Варіант реалізації 37. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 38. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, або її фармацевтично

50 прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 39. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

55 Варіант реалізації 40. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 41. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-32, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

60 Варіант реалізації 42. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-41, який додатково

містить один або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

Варіант реалізації 43. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування для лікування або запобігання захворювання у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції, де зазначене захворювання у суб'єкта являє собою атаксію-телеангіектазію, вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання.

Варіант реалізації 44. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 43, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіектазію.

Варіант реалізації 45. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 43, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію.

Варіант реалізації 46. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 43, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою системний червоний вовчак.

Варіант реалізації 47. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 43, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, псоріаз, вітіліго, гіпотиреоз, гіпертиреоз, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну гемолітичну анемію, міастенію гравіс, хворобу Аддісона, целиацію, поліміозит або поєднаний аутоімунний гепатит.

Варіант реалізації 48. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 47, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою псоріаз.

Варіант реалізації 49. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 43, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою анемію Фанконі.

Варіант реалізації 50. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 47, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ідіопатичний фіброз легень.

Варіант реалізації 51. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 47, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою серцево-судинне захворювання.

Варіант реалізації 52. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 51, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ішемічну хворобу серця.

Варіант реалізації 53. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 47-52 для лікування захворювання.

Варіант реалізації 54. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 47-52 для запобігання захворювання.

Варіант реалізації 55. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвцитабін.

Варіант реалізації 56. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 55, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

Варіант реалізації 57. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція відповідно до варіанту 55, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

Варіант реалізації 58. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до варіанту 55, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвцитабін.

Варіант реалізації 59. Інгібітор LINE-1 відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 60. Інгібітор LINE-1 відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 61. Інгібітор LINE-1 відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, або її

фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 62. Інгібітор LINE-1 відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

5 Варіант реалізації 63. Інгібітор LINE-1 відповідно до будь-якого з варіантів 47-54, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 64. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 47-63, який відрізняється тим, що інгібітор LINE-1 або його фармацевтичну композицію вводять суб'єкту з одним або більше необов'язковими терапевтичними агентами.

Варіант реалізації 65. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 47-64, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 вводять суб'єкту перорально.

15 Варіант реалізації 66. Застосування інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування або запобігання захворювання у суб'єкта, де зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіектазію, вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання.

20 Варіант реалізації 67. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіектазію.

Варіант реалізації 68. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію.

25 Варіант реалізації 69. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою системний червоний вовчак.

Варіант реалізації 70. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, псоріаз, вітіліго, гіпотиреоз, гіпертиреоз, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну гемолітичну анемію, міастенію гравіс, хворобу Аддісона, целиацію, поліміозит або поєднаний аутоімунний гепатит.

Варіант реалізації 71. Застосування відповідно до варіанту 70, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою псоріаз.

Варіант реалізації 72. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою анемію Фанконі.

35 Варіант реалізації 73. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ідіопатичний фіброз легень.

Варіант реалізації 74. Застосування відповідно до варіанту 66, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою серцево-судинне захворювання.

40 Варіант реалізації 75. Застосування відповідно до варіанту 74, яке відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ішемічну хворобу серця.

Варіант реалізації 76. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-76 для лікування захворювання.

Варіант реалізації 77. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-76 для запобігання захворювання.

45 Варіант реалізації 78. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвудитабін.

Варіант реалізації 79. Застосування відповідно до варіанту 78, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

50 Варіант реалізації 80. Застосування відповідно до варіанту 78, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

Варіант реалізації 81. Застосування відповідно до варіанту 78, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін.

55 Варіант реалізації 82. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 83. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули II, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

60 Варіант реалізації 84. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке

відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку формули III, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 85. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 86. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-77, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою сполуку з Таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або її таутомер.

Варіант реалізації 87. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-86, яке додатково включає введення суб'єкту одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

Варіант реалізації 88. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-87, яке відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 або його фармацевтичну композицію вводять суб'єкту перорально.

Варіант реалізації 89. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів 1-23, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

Варіант реалізації 90. Набір відповідно до будь-якого з варіантів 24-42, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

Варіант реалізації 91. Інгібітор LINE-1 або його фармацевтична композиція для застосування відповідно до будь-якого з варіантів 43-65, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

Варіант реалізації 92. Застосування відповідно до будь-якого з варіантів 66-88, яке відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

У цьому описі також запропоновано наступні конкретні варіанти реалізації.

Варіант реалізації I. Спосіб лікування або запобігання захворювання у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції, де зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіктазію, вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, наприклад, псоріаз, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання.

Варіант реалізації II. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіктазію.

Варіант реалізації III. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію.

Варіант реалізації IV. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою системний червоний вовчак.

Варіант реалізації V. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання.

Варіант реалізації VI. Спосіб відповідно до варіанту V, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою псоріаз.

Варіант реалізації VII. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою анемію Фанконі.

Варіант реалізації VIII. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою ідіопатичний фіброз легень.

Варіант реалізації IX. Спосіб відповідно до варіанту I, який відрізняється тим, що зазначене захворювання являє собою серцево-судинне захворювання.

Варіант реалізації X. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-IX, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсавудин або елвудитабін.

Варіант реалізації XI. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-X, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

Варіант реалізації XII. Спосіб відповідно до варіанту XI, який відрізняється тим, що суб'єкту перорально вводять від приблизно 0,1 мг до приблизно 10 мг іслатравіру в день.

Варіант реалізації XIII. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-X, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсавудин.

Варіант реалізації XIV. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-X, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвудитабін.

Варіант реалізації XV. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-XIV для лікування захворювання.

Варіант реалізації XVI. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-XIV для запобігання захворювання.

5 Варіант реалізації XVII. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-XVI, який додатково включає введення суб'єкту одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

Варіант реалізації XVIII. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-XVII, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт являє собою людину.

10 Варіант реалізації XIX. Спосіб відповідно до будь-якого з варіантів I-XVIII, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

15 Варіант реалізації XX. Набір, який містить інгібітор LINE-1 або його фармацевтичну композицію та інструкції щодо введення інгібітора LINE-1 або його фармацевтичної композиції суб'єкту, який має захворювання, де зазначене захворювання являє собою атаксію-телеангіектазію, та зазначене системне захворювання являє собою вікову макулярну дегенерацію, системний червоний вовчак, ІФН-асоційоване аутоімунне захворювання, анемію Фанконі, ідіопатичний фіброз легень або серцево-судинне захворювання.

Варіант реалізації XXI. Набір відповідно до варіанту XX, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір, ценсаудин або елвцитабін.

20 Варіант реалізації XXII. Набір відповідно до варіанту XXI, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою іслатравір.

Варіант реалізації XXIII. Набір відповідно до варіанту XXI, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою ценсаудин.

25 Варіант реалізації XXIV. Набір відповідно до варіанту XXI, який відрізняється тим, що зазначений інгібітор LINE-1 являє собою елвцитабін.

Варіант реалізації XXV. Набір відповідно до будь-якого з варіантів XX-XXIV, який додатково містить один або більше необов'язкових терапевтичних агентів.

30 Варіант реалізації XXVI. Набір відповідно до будь-якого з варіантів XX-XXV, який відрізняється тим, що зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1

Аналіз ретротранспозиції LINE-1 людини

35 Іслатравір та інші сполуки випробовували на інгібування ретротранспозиційної активності LINE-1 людини в клітинах HeLa відповідно до наступної процедури.

40 Клітини раку шийки матки HeLa культивували при 37 °C у вологому інкубаторі з 5% CO₂ у модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), з високим вмістом глюкози, 4500 мг/л глюкози, L-глутаміном, піруватом натрію та бікарбонатом натрію (Sigma), з додаванням 10% інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки (Thermo Fisher).

45 Аналізи проводили із застосуванням репортерної плазмиди pYX017, як описано Се (Xie), et al., 2011, з декількома модифікаціями. Репортерний аналіз проводили у 96-лункових білих планшетах із прозорим дном. Клітини HeLa висівали в лунки за 24 години до трансфекції та обробки сполуками так, щоб клітини були конфлюентними приблизно на 30% в день трансфекції. Випробовували різні щільності вирощування клітин та щільність клітин 2×10³ визначали як оптимальну.

50 Сполуки ресуспендували в ДМСО. Готували серійні розведення (1:3) у ДМСО. Середовище, що містить різні концентрації сполук, готували шляхом додавання 2 мкл розведеного розчину сполуки до 1 мл живильного середовища. Кінцева концентрація ДМСО у середовищі становила 0,2%.

55 Реагент для трансфекції FuGENE® HD (Promega, E2311, партія 382574 і партія 397842) застосовували для трансфекції плазмід у клітини. Реагент для трансфекції: суміш ДНК готували в OriMEM (Thermo Fisher) відповідно до інструкцій виробника. Випробовували різні співвідношення реагенту для трансфекції до ДНК і співвідношення 3:1 визначали як оптимальне. Живильне середовище відокремлювали від клітин і відкидали. Реагент для трансфекції: суміш ДНК (5 мкл) змішували з середовищем, що містить сполуку (100 мкл/лунка), й додавали її до клітин кожної лунки. Клітини інкубували при 37 °C/5% CO₂ протягом різного часу інкубації. Було встановлено, що оптимальний час інкубації становив 72 год.

60 Репортерну активність люциферази кількісно визначали за допомогою системи для репортерного аналізу Dual-Luciferase® Reporter Assay System (Promega) відповідно до

інструкцій виробника для багатолункових планшетів, з тим винятком, що клітини лізували безпосередньо на багатолунковому планшеті за допомогою 30 мкл пасивного лізисного буфера (PLB) протягом 20 хв за кімнатної температури, обережно струшуючи для забезпечення повного лізису клітин.

5 Сигнали люциферази Firefly та Renilla вимірювали із застосуванням багаторежимного зчитувача мікропланшетів SpectraMax i3x. Для вимірювання сигналів Firefly та Renilla застосовували час інтегрування 100 мс та 10 мс, відповідно. Відносну активність L1 розраховували як Firefly/Renilla*1000 або Firefly/Renilla*10000. Дані про інгібування, залежно від дози, підставляли в логістичне рівняння з чотирма параметрами з використанням нелінійної регресії (із застосуванням програмного забезпечення Graphpad Prism 8) для визначення значень IC₅₀ для кожного інгібітора.

10 Результати представлені у Таблиці 3 і Таблиці 4. Іслатравір і ценсавудин демонстрували несподівано кращу активність інгібітора LINE-1 людини порівняно з іншими випробуваними лікарськими засобами, що інгібують зворотну транскриптазу.

Таблиця 3

інгібування активності L1 людини

Сполука	LINE-1 людини				
	IC ₅₀ (мкМ), n = 2-4				
	Експ. 1	Експ. 2	Експ. 3	Експ. 4	Середнє
Ламівудин	0,79	0,87	0,57	0,34	0,64
Ценсавудин	0,05	0,09	0,08	0,07	0,07
Біктегравір	12,41	>50	Н/Д	-	12,41
Ефавіренц	>50	0,25	Н/Д	-	0,25
Невірапін	>50	>50	Н/Д	-	>50
Рилпівірин	>50	15,08	45,49	-	15,08
Зидовудин	0,41	0,34	1,68	-	0,81
Іслатравір	-	0,00118	0,00140	-	0,0013
Ралтегравір калію	9,86	>50	49,28	-	9,86
Долутегравір натрію	9,38	Н/Д	>20	-	9,38
Емтрицитабін	-	-	1,39	1,30	1,34
Априцитабін	-	-	7,69	5,22	6,46
Тенофовіру дизопроксил	-	-	0,14	0,26	0,2
Тенофовір	-	-	3,31	2,23	2,77
Елвудитабін	0,09	-	0,08	0,11	0,09
Абакавіру сульфат	-	-	16,77	17,44	17,10
Ставудин	-	-	0,78	0,71	0,75

Таблиця 4

інгібування активності L1 людини

№ спол. (з Таблиці 1)	IC ₅₀ LINE-1 людини (мкМ)
2	0,39
4	0,49
6	18,6
11	>25
12	0,91
13	12,5
14	>12,5
15	0,011
17	>50
18	0,008
19	2,0
20	0,003

- Після наведеного вище повного опису сполук, способів, наборів та композицій, запропонованих у цьому документі, фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що їх можна реалізовувати в широкому та еквівалентному діапазоні умов, складів та інших параметрів без впливу на обсяг способів, сполук та композицій, запропонованих у цьому документі, або будь-якого їх варіанту реалізації. Усі патенти, заявки на патенти та публікації, наведені в цьому документі, повністю включені до цього документа за допомогою посилання у всій своїй повноті.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Ценсавудин для лікування атаксії-телеангіектазії у суб'єкта, який потребує цього.
2. Ценсавудин за п. 1 для лікування атаксії-телеангіектазії.
3. Ценсавудин за п. 1 або 2, де ценсавудин вводять суб'єкту один раз на день.
4. Ценсавудин за п. 1 або 2, де ценсавудин вводять суб'єкту два рази на день.
5. Ценсавудин за п. 1 або 2, де ценсавудин вводять суб'єкту три рази на день.
6. Ценсавудин за п. 1 або 2, де ценсавудин вводять суб'єкту чотири рази на день.
7. Ценсавудин за будь-яким з пп. 1-6, де від 1 до 500 мг ценсавудину вводять суб'єкту як разову дозу.
8. Ценсавудин за п. 7, де від 1 до 250 мг ценсавудину вводять суб'єкту як разову дозу.
9. Ценсавудин за п. 8, де від 1 до 100 мг ценсавудину вводять суб'єкту як разову дозу.
10. Ценсавудин за будь-яким з пп. 1-9, причому лікування додатково включає введення суб'єкту одного або більше необов'язкових терапевтичних агентів.
11. Ценсавудин за будь-яким з пп. 1-10, причому зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ, та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.
12. Набір для лікування атаксії-телеангіектазії у суб'єкта, що містить ценсавудин та інструкції.
13. Набір за п. 12, який додатково містить один або більше необов'язкових терапевтичних агентів.
14. Набір за п. 12 або 13, причому зазначений суб'єкт (а) не інфікований вірусом ВІЛ, (b) не підозрюється в інфікуванні вірусом ВІЛ, та/або (c) не проходить лікування для запобігання інфікуванню вірусом ВІЛ.