

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291013 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.15

(51) Int. Cl. A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.30

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С 51P₁-РЕЦЕПТОРОМ

(31) 62/909,113

(32) 2019.10.01

(33) US

(86) PCT/US2020/053642

(87) WO 2021/067506 2021.04.08

(71) Заявитель:
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Нгуйен-Клири Тай Кергис, Асеведо
Лизетт Мари (US)

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

(57) Предложены способы лечения болезни Крона, включающие назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 1), или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

202291013

A1

A1

202291013

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С 5HT_1 -РЕЦЕПТОРОМ

Представлены способы, полезные для лечения болезни Крона.

Болезнь Крона (БК) представляет собой хроническое рецидивирующее и ремиттирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание, которое может поражать весь желудочно-кишечный тракт и связано с повышенным риском развития рака толстой кишки. БК отличается от язвенного колита (ЯК) тем, что он представляет собой более тяжелое и распространенное воспаление желудочно-кишечного тракта и характеризуется хроническим воспалением, изъязвлением слизистой и подслизистой оболочек и фиброзом, тогда как при ЯК воспаление преимущественно ограничивается слизистой оболочкой и иногда подслизистым слоем толстой кишки.

Лечение пациентов с БК, как правило, направлено на симптоматическое лечение и заживление слизистой оболочки с общими целями индукции и поддержания клинической ремиссии, улучшения качества жизни и предотвращения более тяжелых проявлений заболевания и осложнений, требующих госпитализации и хирургического вмешательства. Лечение БК включает несколько основных классов лекарств: кортикостероиды, иммуносупрессанты (такие как тиопурины [азатиоприн и меркаптопурин] и метотрексат), биологические препараты (анти-фактор некроза опухоли типа альфа [$\text{TNF}\alpha$] [инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол], антагонист интерлейкин-12 и -23 [устекинумаб], антагонисты интегриновых рецепторов [ведолизумаб]) и антибиотики. Ингибиторы янус-киназы (JAK) изучаются для использования при БК (тофацитиниб и филготиниб). Несмотря на более широкое применение в лечении ВЗК, противовоспалительный препарат 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) демонстрирует низкую эффективность до операции и в профилактике рецидива БК в послеоперационном периоде.

БК не считается «излечимой» ни с медицинской, ни с хирургической точки зрения, при этом клинические, эндоскопические и хирургические рецидивы зарегистрированы у 50%, 80% и 30% пациентов, соответственно. Хирургическая нагрузка при БК остается высокой; мета-анализ показал, что риск того, что пациентам с болезнью Крона потребуется хирургическое вмешательство в течение 5 лет после постановки диагноза, составляет 33,3%, а через 10 лет составляет 46,6%. Кроме того, 25% пациентов с БК потребуется дополнительная операция на кишечнике в течение 5 лет после их первой операции, что еще больше увеличивает финансовое бремя и негативно сказывается на качестве жизни пациента.

Остается большая неудовлетворенная клиническая потребность в новых эффективных и безопасных способах лечения БК, поскольку современные способы лечения часто обеспечивают лишь временное или незначительное облегчение симптомов. Настоящее раскрытие удовлетворяет эту потребность, а также обеспечивает соответствующие преимущества.

Цитирование любой ссылки в настоящей заявке не должно толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем для настоящей заявки.

Сущность

Предложен способ лечения индивидуума с болезнью Крона умеренной - высокой активности, включающий: введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, содержащей терапевтически эффективное количество (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (Соединение 1), или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (Соединение 1) или ее фармацевтически приемлемую соль, предназначено для применения в способе лечения болезни Крона у индивидуума, причем способ применения включает введение индивидууму индукционной дозы соединения в течение индукционной фазы, где индукционная фаза составляет по меньшей мере 14 недель, и введение поддерживающей дозы соединения индивидууму в течение поддерживающей фазы. В некоторых вариантах осуществления индукционная доза включает количество, эквивалентное 3 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза включает количество, эквивалентное 2 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза составляет по меньшей мере 38 недель. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят с частотой один раз в день в течение как индукционной фазы, так и поддерживающей фазы. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает болезнью Крона умеренной - высокой активности.

Исследование фазы 2 продемонстрировало улучшенную эффективность 2 мг соединения 1 по сравнению с плацебо у субъектов с ЯК. Однако исследование фазы 2 с другим селективным модулятором рецептора S1P (амизелимод) не привело к улучшению эффективности по сравнению с плацебо у пациентов с БК (D'Haens G et al. *Amiselimod, a selective S1P receptor modulator in Crohn's disease patients: A proof-of-concept study.* J Crohn Colitis. 2019;13(Suppl):S055-S056). Кроме того, в то время как ЯК и БК имеют перекрывающиеся признаки, существуют различия в патофизиологии, локализации заболевания и распространенности заболевания, которые могут диктовать разные дозы для лечения ЯК и БК. В настоящем документе описано пояснение безопасного и эффективного дозирования соединения 1 для лечения БК.

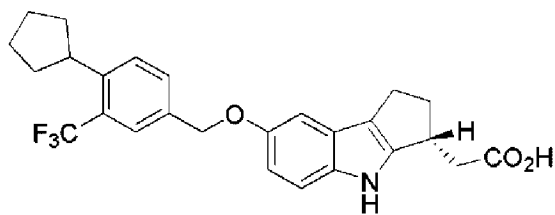
Эти и другие аспекты изобретения, раскрытого в настоящем документе, будут изложены более подробно по мере раскрытия патента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

При использовании в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором

они используются, указывает на иное.

Соединение 1: В контексте настоящего документа, «Соединение 1» означает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, включая его кристаллические формы.



(Соединение 1)

См. заявку на патент PCT, регистрационный No. PCT/US2009/004265, полностью включенную в настоящее описание посредством ссылки. В качестве неограничивающего примера, соединение 1 может присутствовать в виде безводной, несольватированной кристаллической формы, как описано в WO 2010/011316 (полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки). В качестве другого неограничивающего примера, L-аргининовая соль соединения 1 может присутствовать в виде безводной несольватированной кристаллической формы, как описано в WO 2010/011316 и WO 2011/094008 (каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). В качестве другого неограничивающего примера, кальциевая соль соединения 1 может присутствовать в виде кристаллической формы, как описано в WO 2010/011316 (включенном в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме).

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат представляет собой селективный синтетический модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P) 1, 4, 5 для перорального введения. На сегодняшний день установлено, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат безопасны и хорошо переносятся взрослыми субъектами, получавшими лечение в различных дозах. Его безопасность и переносимость оценивали в исследованиях фазы 1 с участием здоровых взрослых субъектов при разовой дозе до 5 мг и повторных дозах до 4 мг один раз в день ("QD" или "qd"). В исследовании в диапазоне доз фазы 2 у пациентов с ЯК лечение 2 мг QD в течение 12 недель приводило к клинически значимыми и статистически значимым улучшениям эндоскопических и симптоматических показателей по сравнению с плацебо. Устойчивые положительные эффекты наблюдали до 46 недель в последующем открытом дополнительном исследовании.

Введение: В контексте настоящего документа, «введение» означает предоставление соединения или другой терапии, средства или лечения таким образом, чтобы индивидуум усваивал соединение.

Совместно вводимый: В контексте настоящего документа, «совместно вводимый» и «совместное введение» и их варианты означают введение по меньшей мере двух лекарственных средств пациенту или последовательно, одновременно, или соответственно, близко друг к другу по времени (например, в течение одного и того же дня, или недели, или периода в 30 дней, или достаточно близко, чтобы каждое из по

меньшей мере двух лекарств могло быть одновременно обнаружено в плазме крови). При совместном введении два или более активных агента могут быть включены в состав одной и той же композиции или могут вводиться в виде отдельных композиций. Это также может упоминаться в настоящем документе как «сопутствующее» введение или его варианты.

Назначение: В контексте настоящего документа, «назначение» означает предписание, разрешение или рекомендацию использования лекарственного средства или другой терапии, средства или лечения. В некоторых вариантах осуществления лечащий врач может устно посоветовать, порекомендовать или разрешить применение соединения, режима введения доз или другого лечения индивидууму. В этом случае лечащий врач может дать или не дать назначение на соединение, режим введения доз или лечение. Кроме того, практикующий врач может предоставить или не предоставить рекомендуемое соединение или лечение. Например, лечащий врач может посоветовать индивидууму, где можно получить соединение, не предоставляя соединение. В некоторых вариантах осуществления лечащий врач может предоставить индивидууму рецепт на соединение, режим введения доз или лечение. Например, лечащий врач может дать индивидууму письменное или устное назначение. Назначение может быть написано на бумаге или на электронном носителе, таком как компьютерный файл, например, на карманном персональном компьютере. Например, лечащий врач может преобразовать лист бумаги или электронный носитель в рецепт соединения, режим дозирования или лечение. Например, лечащий врач может преобразовать лист бумаги или электронный носитель с назначением для соединения, режима введения доз или лечения. Кроме того, рецепт можно назвать (устно), отправить по факсу (письменно) или отправить в электронном виде через Интернет в аптеку или отдел отпуска лекарств по рецептам. В некоторых вариантах осуществления образец соединения или лечения может быть предоставлен индивидууму. Как используется в настоящем документе, предоставление образца соединения представляет собой неявное предписание в отношении соединения. Различные системы здравоохранения во всем мире используют различные способы для назначения и/или введения соединений или лечений, и эти способы охватываются настоящим описанием.

Назначение может включать, например, имя индивидуума и/или идентифицирующую информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, назначение может включать: название лекарственного средства, активность лекарственного средства, дозу, частоту введения, способ введения, номер или количество, подлежащее выдаче, количество повторного получения рецепта, имя врача, подпись врача и т.п. Кроме того, например, рецепт может включать номер DEA и/или номер штата.

Лечащий врач может включать, например, врача, медсестру, лечащую медсестру или другого связанного с этим специалиста в области здравоохранения, который может назначать или вводить соединения (лекарственные средства) для лечения состояния, описанного в настоящем документе. Кроме того, лечащий врач может включать любого,

кто может рекомендовать, назначать, вводить или препятствовать получению индивидом соединения или лекарственного средства, включая, например, страховую компанию.

Предотвращать, предотвращение или профилактика: В контексте настоящего документа, «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика», такой как предотвращение конкретного расстройства или возникновения или появления одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным расстройством, не обязательно означает полное предотвращение расстройства. Например, термин «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» означает назначение терапии на профилактической или превентивной основе индивидууму, у которого в конечном итоге может проявиться по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но у которого его еще нет. Такие индивидуумы могут быть идентифицированы на основе факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания. В качестве альтернативы профилактическая терапия может быть назначена без предварительного выявления фактора риска в качестве профилактической меры. Задержка появления хотя бы одного симптома также может считаться предотвращением или профилактикой.

Лечить, лечение или терапия: Используемый в настоящем документе термин «лечить», «лечение» или «терапия» означает назначение терапии индивидууму, у которого уже проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, «лечение» может включать облегчение, смягчение или улучшение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывающее регресс заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Например, термин «лечение» в отношении расстройства означает уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с этим конкретным расстройством. Следовательно, лечение расстройства не обязательно означает уменьшение тяжести всех симптомов, связанных с расстройством, и не обязательно означает полное уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством.

Переносимость: В контексте настоящего документа, индивидуум, как говорят, “переносит” дозу соединения, если введение этой дозы этому индивидууму не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалист в данной области поймет, что толерантность является субъективной мерой и что то, что может быть допустимо для одного человека, может быть неприемлемо для другого человека. Например, один индивидуум может не переносить головную боль, в то время как второй индивидуум может считать головную боль терпимой, но не в состоянии переносить рвоту, тогда как для третьего индивидуума терпима либо только головная боль, либо только рвота, но человек не может терпеть сочетание головной боли и

рвоты, даже если тяжесть каждого из них меньше, чем по отдельности.

Непереносимость: В контексте настоящего документа, «непереносимость» означает значительную токсичность и/или проблемы с переносимостью, которые привели к снижению дозы или прекращению приема лекарственного средства. Термин «непереносимость» может быть заменен в настоящем документе термином «неспособность перенести».

Нежелательное явление: В контексте настоящего документа, «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом. В одном варианте осуществления нежелательное явление выбрано из: лейкопении, запора, диареи, тошноты, боли в животе, нейтропении, рвоты, боли в спине и нарушения менструального цикла. В одном варианте осуществления нежелательным явлением является блокада сердца, например, предсердно-желудочковая блокада первой степени. В одном варианте осуществления нежелательным явлением является резкое снижение частоты сердечных сокращений. В одном варианте осуществления нежелательным явлением является отклонение от нормы при проверке функции легких, например, FEV1 ниже 80%, FVC. В одном варианте осуществления нежелательным явлением является отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, например повышенный уровень АЛТ и АСТ > 2X ВПН. В одном варианте осуществления нежелательным явлением является макулярный отек.

Нуждающийся в лечении и нуждающийся в этом: В контексте настоящего документа, «нуждающийся в лечении» и «нуждающийся в этом», когда речь идет о лечении, используются взаимозаменяемо для обозначения решения лица, осуществляющего уход (например, врача, медсестры, лечащей медсестры и тому подобное), о том, что индивидуум нуждается в лечении или получит пользу от лечения. Это решение основывается на множестве факторов, которые относятся к сфере компетенции лица, осуществляющего уход, но включает в себя знание того, что индивидуум болен или станет больным в результате заболевания, состояния или расстройства, которое поддается лечению соединениями по изобретению. Соответственно, соединения по изобретению можно использовать для защиты или профилактики; или соединения по изобретению можно использовать для облегчения, ингибирования или улучшения заболевания, состояния или расстройства.

Индукционная доза: В контексте настоящего документа, «индукционная доза» относится к первой дозе соединения 1 или его соли, которая в некоторых вариантах осуществления больше по сравнению с поддерживающей дозой. Индукционная доза может быть однократной дозой или, альтернативно, набором доз. В некоторых вариантах осуществления индукционная доза эквивалентна поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления индукционная доза меньше поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления индукционная доза больше, чем поддерживающая доза. Индукционная доза часто используется для доведения количества лекарственного

средства в организме до стабильного состояния и может использоваться для быстрого достижения поддерживающего уровня лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления за индукционной дозой следует введение меньшей дозы соединения 1, т.е. поддерживающей дозы. Индукционная доза вводится во время индукционной фазы терапии. В одном варианте осуществления индукционная доза по меньшей мере в два раза превышает заданное количество поддерживающей дозы. В другом варианте осуществления индукционная доза приблизительно в 1,1 раза до приблизительно 1,5 раза превышает заданное количество поддерживающей дозы. В другом варианте осуществления индукционная доза меньше поддерживающей дозы.

Поддерживающая доза: В контексте настоящего документа, «поддерживающая доза» представляет собой количество соединения 1 или его соли, принимаемое субъектом для поддержания или продолжения желаемого терапевтического эффекта. Поддерживающая доза вводится после индукционной дозы. Поддерживающая доза может быть однократной или, альтернативно, набором доз. В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы меньше, чем индукционная доза, и могут быть равны друг другу при последовательном введении. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза эквивалентна индукционной дозе. Поддерживающая доза вводится во время поддерживающей фазы терапии. В еще одном варианте осуществления поддерживающую дозу вводят по меньшей мере через две недели после индукционной дозы. В еще одном варианте осуществления поддерживающую дозу вводят примерно через 14 недель после индукционной дозы. В еще одном варианте осуществления поддерживающую дозу вводят примерно через 20 недель после индукционной дозы.

Индивидуум: В контексте настоящего документа, «индивидуум» означает любого человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуум-человек упоминается как «субъект» или «пациент».

Резкое снижение частоты сердечных сокращений: В контексте настоящего документа, “резкое снижение частоты сердечных сокращений” означает снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с нормальным синусовым ритмом, например, на 10 или более ударов в минуту (уд/мин), например, менее чем примерно на 5 уд/мин, *например*, менее чем примерно на 4 уд/мин или менее чем примерно на 3 уд/мин или менее 2 уд/мин, что является максимальным в течение нескольких часов, например, 1-3 часов, после введения лекарственного средства, и после этого частота сердечных сокращений возвращается к значению до введения дозы.

Нормальный синусовый ритм: В контексте настоящего документа, “нормальный синусовый ритм” означает синусовый ритм индивидуума, когда он не проходит лечение. Оценка нормального синусового ритма находится в компетенции врача. Нормальный синусовый ритм обычно приводит к частоте сердечных сокращений в диапазоне от 60 до 100 ударов в минуту.

Доза: В контексте настоящего документа, «доза» означает количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимое индивидууму

для лечения или профилактики заболевания или расстройства в одно конкретное время.

Стандартная доза: В контексте настоящего документа, «стандартная доза» означает дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которую вводят индивидууму для лечения или профилактики заболевания или расстройства. Целевая доза может варьироваться в зависимости от характера и тяжести заболевания, подлежащего лечению.

Терапевтически эффективное количество: В контексте настоящего документа, «терапевтически эффективное количество» агента, соединения, лекарственного средства, композиции или комбинации представляет собой количество, которое является нетоксичным и эффективным для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта при введении субъекту или пациенту (например, человеку субъекту или пациенту). Точное терапевтически эффективное количество для субъекта может зависеть, например, от размера и состояния здоровья субъекта, характера и тяжести состояния, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области. Эффективное количество для данного состояния определяется рутинными экспериментами и находится в пределах суждения клинициста. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество является стандартной дозой.

Болезнь Крона низкой активности: В контексте настоящего документа, «болезнь Крона низкой активности» означает болезнь Крона, характеризующуюся индексом активности болезни Крона (показатель CDAI) от ≥ 150 до ≤ 220 . Эти пациенты, как правило, находятся в амбулаторных условиях и хорошо переносят пероральную диету. У них потеря массы составляет <10 процентов и отсутствуют симптомы системного заболевания, такие как лихорадка, тахикардия, болезненность в животе, а также признаки или симптомы обструкции.

Болезнь Крона умеренной - высокой активности: В контексте настоящего документа, «болезнь Крона умеренной - высокой активности» означает болезнь Крона, характеризующуюся:

- Индексом активности болезни Крона (показатель CDAI) ≥ 220 и ≤ 450 , и
- Невзвешенным средним баллом по интенсивности ежедневной боли в области живота (AP) ≥ 2 или невзвешенным средним баллом по шкале оценки суточной частоты испражнений кашицеобразного/жидкого стула (SF) ≥ 4 , и
- Простой эндоскопической шкалой болезни Крона (SES-CD) ≥ 6 или SES-CD ≥ 4 для субъектов с изолированным заболеванием подвздошной кишки.

Эта группа обычно включает пациентов с неэффективным лечением заболевания легкой и средней степени тяжести или пациентов с выраженными симптомами, такими как лихорадка, потеря массы, боль в области живота и слабость, периодическая тошнота или рвота или анемия.

Тяжелая-фульминантная болезнь Крона: В контексте настоящего документа, «тяжелая-фульминантная болезнь Крона» означает болезнь Крона, характеризующуюся

индексом активности болезни Крона (показатель CDAI) ≥ 450 .

Клиническая ремиссия: В контексте настоящего документа, «клиническая ремиссия» в отношении болезни Крона означает:

- Клиническая ремиссия APSF (абдоминальная боль (боль в животе) (AP) и частота кашицеобразного/жидкого стула (SF)): невзвешенный средний балл по интенсивности ежедневной AP ≤ 1 (с использованием 4-балльной шкалы, т.е. от 0 [отсутствует] до 3 [тяжелая]) и невзвешенный средний балл по шкале оценки суточной SF кашицеобразного/жидкого стула (Бристольская шкала стула/формы кала [BSFS], тип 6 или 7) ≤ 3 ; или

- Клиническая ремиссия CDAI: CDAI < 150 ; или

- Эндоскопическая ремиссия: SES-CD ≤ 4 и снижение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня без подшкалы > 1 .

Клинический ответ: В контексте настоящего документа, «клинический ответ» в отношении болезни Крона означает:

- Клинический ответ APSF: Достижение клинической ремиссии APSF или снижение на $\geq 35\%$ от исходного уровня невзвешенного среднего балла по интенсивности ежедневной AP и/или снижение на $\geq 60\%$ от исходного уровня невзвешенного среднего балла по шкале оценки суточной SF кашицеобразного/жидкого стула. К невзвешенным оценкам AP и SF не применяется взвешенный показатель CDAI; или

- Клинический ответ CDAI: Достижение клинической ремиссии CDAI или снижение CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем; или

- Клинический ответ APSF-30: Достижение клинической ремиссии APSF или $\geq 30\%$ от исходного уровня невзвешенного среднего балла по интенсивности ежедневной AP и/или $\geq 30\%$ от исходного уровня невзвешенного среднего балла по шкале оценки суточной SF кашицеобразного/жидкого стула; или

- Клинический ответ CDAI-70: Достижение клинической ремиссии CDAI или снижение CDAI на ≥ 70 баллов по сравнению с исходным уровнем; или

- Эндоскопический ответ: снижение SES-CD на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Клиническое улучшение: В контексте настоящего документа, «клиническое улучшение» в отношении болезни Крона означает:

- Эндоскопическое улучшение: $\geq 50\%$ снижение SES-CD.

Неадекватный ответ (первичная устойчивость): В контексте настоящего документа, «неадекватный ответ» в отношении болезни Крона означает признаки и симптомы персистентно активного заболевания, несмотря на завершение индукционного режима при дозировке, указанной на этикетке продукта или стандартного лечения в медицинском учреждении.

Потеря ответа (вторичная устойчивость): В контексте настоящего документа, «потеря ответа» в отношении болезни Крона означает рецидив признаков и симптомов активного заболевания, несмотря на поддерживающий режим в соответствии со

стандартным лечением в медицинском учреждении после предшествующего улучшения клинических показателей. Прекращение лечения, несмотря на клиническую пользу, не квалифицируется как неэффективное лечение или непереносимость терапии.

CD-PRO: В контексте настоящего документа, “CD-PRO” представляет собой проверенный инструмент, предназначенный для оценки признаков, симптомов и влияния CD с помощью 6 модулей: модуль 1 (Признаки и симптомы со стороны кишечника), модуль 2 (абдоминальные симптомы), модуль 3 (системные симптомы), модуль 4 (стратегии преодоления), модуль 5 (влияние на повседневную жизнь) и модуль 6 (эмоциональное влияние). См. Higgins (2018) J. Patient Rep Outcomes 2(1):24.

PRO2: В контексте настоящего документа, “PRO2” означает результат, сообщаемый пациентом, основанный на компонентах SF и AP CDAI. См. Khanna (2015) Aliment Pharmacol Ther. 41(1):77-86.

Опросник для пациентов с воспалительным заболеванием кишечника: В контексте настоящего документа, «Опросник для пациентов с воспалительным заболеванием кишечника» (IBDQ) представляет собой утвержденный опросник из 32 пунктов, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у субъектов с ВЗК (ЯК и БК). Ответы на каждый из вопросов оцениваются от 1 до 7 с общим баллом от 32 (очень плохое качество жизни, связанное со здоровьем) до 224 (отличное качество жизни, связанное со здоровьем).

Числовая оценочная шкала для оценки боли в животе: В контексте настоящего документа, “числовая оценочная шкала для оценки боли в животе” (NRS) представляет собой единый элемент, который измеряет “самую сильную боль в животе за последние 24 часа”, используя 11-балльную шкалу NRS в диапазоне от нуля (отсутствие боли) до 10 (боль настолько сильная, насколько можно себе представить).

Краткая оценка состояния здоровья по 36-пунктам на основании исследования течения заболевания (SF-36): В контексте настоящего документа, “SF-36” представляет собой обследование здоровья субъекта, состоящее из 36 пунктов и включающее информацию о субъектах. SF-36 состоит из 36 вопросов, оценивающих 8 областей здоровья: физическое функционирование, боль в теле, функциональные ограничения из-за физических проблем, функциональные ограничения из-за эмоциональных проблем, общее состояние здоровья, психическое здоровье, социальная функция и жизненная сила. Ответы субъекта получали с использованием шкал Лайкерта, которые различаются по величине, с 3-6 вариантами ответа на пункт. SF-36 будет оцениваться с использованием 2 общих итоговых баллов: итоговых баллов по физическому компоненту и итоговых баллов по ментальному компоненту.

Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях (EQ-5D): В контексте настоящего документа, “Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях (EQ-5D) по 5 уровням” представляет собой широко используемый инструмент оценки качества жизни, разработанный в Европе. EQ-5D включает по одному вопросу для каждого из пяти параметров качества жизни: подвижность, самообслуживание, обычная

деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Опросник EQ-5D также включает визуальную аналоговую шкалу, по которой респонденты могут сообщать о своем восприятии состояния здоровья с оценкой от 0 (наихудшее возможное состояние здоровья) до 100 (наилучшее возможное состояние здоровья).

Опросник работоспособности и нарушения деятельности: В контексте настоящего документа, “Опросник работоспособности и нарушения деятельности-болезнь Крона” (WPAI-CD) состоит из 6 вопросов, в которых задается вопрос о влиянии БК на способность субъекта работать и выполнять обычную деятельность.

Оценка пациентом общего впечатления об изменении собственного состояния: В контексте настоящего документа, “Оценка пациентом общего впечатления об изменении собственного состояния” (PGIC) представляет собой шкалу из двух пунктов, предназначенную для оценки впечатления пациента об общем изменении симптомов БК и того, является ли изменение симптомов БК значимым. Этот опросник включает 7-балльную шкалу Лайкерта и основан на текущих симптомах болезни Крона у пациента.

5-Аминосалицилаты: В контексте настоящего документа, «5-аминосалицилаты» означают класс лекарственных средств, включающий, например, CANASA® (месаламин), COLAZAL® (бальзид динатрий), ASACOL® (месаламин), DELZICOL® (месаламин) и DIPENTUM® (олсалазин).

Иммунодепрессанты или иммуносупрессивные средства или иммуносупрессанты: В контексте настоящего документа, «иммунодепрессанты» или «иммуносупрессивные средства» или «иммуносупрессанты» означает класс лекарственных средств, который включает, например, AZASAN® (азатиоприн), IMURAN® (азатиоприн), GENGRAF® (циклоспорин), NEORAL® (циклоспорин), и SANDIMMUNE® (циклоспорин).

Глюкокортикостероиды: В контексте настоящего документа, «глюкокортикостероиды» означают класс лекарственных средств, который включает, например, UCERIS® (будесонид); DELTASONE® (преднизон), MEDROL® (метилпреднизолон) и гидрокортизон. Глюкокортикостероиды также могут называться глюкокортикоидами.

Антагонисты TNF α или ингибиторы TNF α : В контексте настоящего документа, «антагонисты TNF α », или «антагонисты фактора некроза опухоли- α », или «ингибиторы TNF α » означают класс лекарственных средств, которые включают, например, SIMPONI® (голимумаб), REMICADE® (инфликсимаб), HUMIRA® (адалимумаб) и CIMZIA® (цертолизумаба пэгол).

Антагонисты интегриновых рецепторов: В контексте настоящего документа, “антагонисты интегриновых рецепторов” означают класс лекарственных средств, которые включают, например, ENTYVIO® (ведолизумаб).

Фармацевтическая композиция: В контексте настоящего документа «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение 1; включая, но не ограничиваясь этим, соли, сольваты и гидраты соединения 1, при этом композиция поддается исследованию на

конкретный эффективный результат. Специалисты в данной области поймут и оценят методы, подходящие для определения того, дает ли активный ингредиент желаемый эффективный результат, исходя из потребностей специалиста в данной области.

Агонист: В контексте настоящего документа, «агонист» означает фрагмент, который взаимодействует с рецептором, сопряженным с G-белком, таким как рецептор $51P_1$, и активирует его, таким образом, который может инициировать физиологический или фармакологический ответ, характерный для этого рецептора. Например, агонист активирует внутриклеточный ответ при связывании с рецептором или усиливает связывание GTP с мембраной. В некоторых вариантах осуществления агонист по настоящему изобретению представляет собой агонист рецептора $51P_1$, который способен способствовать устойчивой интернализации рецептора $51P_1$ (см. например, Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004).

Антагонист: В контексте настоящего документа, «антагонист» означает фрагмент, который конкурентно связывается с рецептором в том же месте, что и агонист (например, эндогенный лиганд), но который не активирует внутриклеточный ответ, инициированный активной формой рецептора, и, таким образом, может ингибировать внутриклеточный ответ агонистом или частичным агонистом. Антагонист не снижает внутриклеточный ответ на исходном уровне в отсутствие агониста или частичного агониста.

Гидрат: В контексте настоящего документа, «гидрат» означает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

Выборка для оценки безопасности: В контексте настоящего документа, «выборка для оценки безопасности» означает всех рандомизированных субъектов, получавших исследуемое лекарство.

Сольват: В контексте настоящего документа, «сольват» означает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанное нековалентными межмолекулярными силами. Предпочтительные растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения человеку в следовых количествах.

Соединения по изобретению могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Репрезентативные кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и тому подобное, такие как

фармацевтически приемлемые соли, перечисленные Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Кислотно-аддитивные соли могут быть получены как прямые продукты синтеза соединений. В качестве альтернативы свободное основание можно растворить в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и выделить соль путем выпаривания растворителя или иным способом разделения соли и растворителя. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с использованием методов, известных специалисту в данной области.

Понятно, что когда фраза «фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат» используется в отношении соединения 1, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения 1, фармацевтически приемлемые соли соединения 1, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения 1. Также следует понимать, что когда фраза «фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемые сольваты или гидраты» используются в отношении соединения 1, которое представляет собой соли, они охватывают фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Специалистам в данной области будет очевидно, что лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать в качестве активного компонента либо соединение 1, либо его фармацевтически приемлемую соль, либо его сольват или гидрат. Более того, различные гидраты и сольваты соединения 1 и их солей найдут применение в качестве промежуточных соединений при получении фармацевтических композиций. Типичные процедуры получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо упомянутых в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, стр. 202-209 K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," в: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способам применения и/или введения гидратов и сольватов соединения 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно выделить и охарактеризовать способами, известными в данной области, такими как термогравиметрический анализ (TGA), TGA-масс-спектрометрия, TGA-инфракрасная спектрометрия, рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD), титрование по Карлу Фишеру, рентгеновская дифракция высокого разрешения, и тому подобное. Существует несколько коммерческих организаций, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги по идентификации сольватов и гидратов на регулярной основе. Примеры компаний, предлагающих эти услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Когда целое число используется в способе, раскрытом в настоящем документе, термин «приблизительно» может быть вставлен перед целым числом.

По всему настоящему описанию, если контекст не требует иного, слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанной стадии или элемента, или целого числа, или группы стадий, или элементов, или целых чисел, но не исключение любой другой стадии, или элемента, или целого числа, или группы элементов или целых чисел.

По всему настоящему описанию, если специально не указано иное или если контекст не требует иного, ссылка на одну стадию, композицию вещества, группу стадий или группу композиций вещества должна охватывать одну и множество (т.е. одну или несколько) таких стадий, композиций вещества, групп стадий или групп композиций вещества.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем документе, должен применяться с соответствующими изменениями к каждому другому варианту осуществления, если специально не указано иное.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что изобретение(изобретения), описанное(описанные) в настоящем документе, допускает вариации и модификации, отличные от тех, которые описаны конкретно. Следует понимать, что изобретение(изобретения) включает все такие варианты и модификации. Изобретение(изобретения) также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в настоящем описании, по отдельности или вместе, а также любые и все комбинации или любые две или более из указанных стадий или признаков, если специально не указано иное.

Настоящее изобретение(изобретения) не должно быть ограничено по объему конкретными вариантами осуществления, которые предназначены только для целей иллюстрации. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явно входят в объем изобретения(изобретений), как описано в настоящем документе.

Следует понимать, что определенные признаки изобретения(изобретений), которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Наоборот, различные признаки изобретения(изобретений), которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Например, способ, который предусматривает назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, можно разделить на два способа; один способ предусматривает назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, а другой способ предусматривает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Кроме того, например, способ, предусматривающий назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, и отдельный способ по изобретению, предусматривающий введение соединения 1

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, могут быть объединены в единый способ, предусматривающий назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Предложен способ лечения индивидуума с умеренной - высокой активностью болезни Крона, включающий: введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, содержащей терапевтически эффективное количество (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую лекарственную форму вводят один раз в день индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное приблизительно от 0,5 до приблизительно 5,0 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2,25 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2,5 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2,75 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 3 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2 мг соединения 1, в течение первого периода времени, а затем количество, эквивалентное 3 мг соединения 1, в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет по меньшей мере один месяц, например, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет по меньшей мере одну неделю, например, одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель, десять недель, одиннадцать недель, двенадцать недель, тринадцать недель, четырнадцать недель, пятнадцать недель и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере один месяц, например, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере одну неделю, например, одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель, десять недель, одиннадцать недель, двенадцать недель, тринадцать недель, четырнадцать недель, пятнадцать недель и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления второй период времени является неопределенным, например, хроническое введение.

В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без титрования. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без титрования; и у

индивидуума не возникает серьезного нежелательного явления, связанного с этим. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без необходимости титрования, чтобы избежать эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидууму также вводят глюкокортикостероиды, способ дополнительно включает уменьшение количества глюкокортикостероида, вводимого индивидууму. В некоторых вариантах осуществления, если индивидууму также вводят более 10 мг/день преднизона или его эквивалента, способ дополнительно включает снижение суточной дозы преднизона или его эквивалента на 5 мг/неделю до получения 10 мг/день, а затем продолжение снижения при 2,5 мг/неделю, пока суточная доза не будет снижена до 0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, если индивидууму также вводят меньше или равно 10 мг/сутки преднизона или эквивалента, способ дополнительно включает снижение суточной дозы преднизона или эквивалента на 2,5 мг/неделю до тех пор, пока суточная доза не будет снижена до 0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, если индивидууму также вводят будесонид, способ дополнительно включает снижение суточной дозы будесонида на 3 мг каждые три недели до тех пор, пока суточная доза не будет снижена до 0 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму вводят натощак. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму вводят после еды.

В некоторых вариантах осуществления способ не является гендерно-специфическим.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят одно или несколько средств, независимо выбранных из:

- глюкокортикостероидов,
- иммуносупрессантов, таких как 6-меркаптопурин, азатиоприн, циклоспорин или метотрексат,
- биологических препаратов, таких как препараты против фактора некроза опухоли-альфа, например, адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб или их биоаналоги; препараты против интегрина, такие как натализумаб или ведолизумаб; или препараты против интерлейкина-12 или интерлейкина-23, такие как устекинумаб, и/или
- других лекарств для лечения болезни Крона, таких как ацетаминофен, антибиотики или лоперамид.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму ранее вводили по меньшей мере одно средство, выбранное из: антагониста TNF α , антагониста интегрина и иммуносупрессивного средства. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума был неадекватный ответ на по меньшей мере одно средство, потеря ответа на по меньшей мере одно средство или непереносимость по меньшей мере одного средства.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум продемонстрировал неадекватный ответ на по меньшей мере одно средство, потерю ответа на по меньшей мере одно средство или непереносимость по меньшей мере одного средства для лечения

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят одно или несколько средств, независимо выбранных из соединений 5-аминосалициловой кислоты

(5-АСК), низкой дозы пероральных кортикостероидов и/или противодиарейных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает мониторинг нежелательных явлений во время введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и, необязательно, прерывание или прекращение введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг частоты сердечных сокращений во время введения, мониторинг легочной функции во время введения или мониторинг функции печени во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг частоты сердечных сокращений во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг легочной функции во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг функции печени во время введения.

В некоторых вариантах осуществления способ снижает частоту и тяжесть нежелательных явлений, возникающих в результате лечения состояния, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление является серьезным нежелательным явлением.

В некоторых вариантах осуществления серьезное нежелательное явление выбрано из лейкопении, запора, диареи, тошноты, боли в животе, нейтропении, рвоты, боли в спине и нарушения менструального цикла.

В некоторых вариантах осуществления способ не приводит к серьезным нежелательным явлениям.

В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без существенного индуцирования резкого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает болезнью Крона умеренной активности.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает болезнью Крона высокой активности.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел неадекватный ответ на традиционную терапию.

В некоторых вариантах осуществления традиционная терапия выбрана по меньшей мере из одного из кортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов.

В некоторых вариантах осуществления традиционная терапия выбрана по меньшей мере из одного из преднизона, будесонида, 6-меркаптопурина, азатиоприна, метотрексата, инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгола.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму не вводят совместно ингибитор $\text{TNF}\alpha$.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел БК в течение ≥ 3 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает БК с поражением, по меньшей мере, подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает БК с поражением, по меньшей мере, толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает БК с поражением, по меньшей мере, подвздошной кишки и толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления диагноз БК был подтвержден эндоскопией. В некоторых вариантах осуществления диагноз БК был подтвержден гистопатологией.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет показатель $\text{CDAI} \geq 200$ и ≤ 450 . В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет показатель $\text{CDAI} \geq 220$. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет показатель $\text{CDAI} \geq 300$. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет показатель $\text{CDAI} \geq 200, 210, 220, 225, 230, 240, 250, 260, 270, 275, 280, 290, 300, 310, 320, 325, 330, 340, 350, 360, 370, 375, 380, 390, 400, 410, 420, 425, 430, 440, 450, 460, 470, 475, 480, 490$ или 500, или любой диапазон из вышеперечисленных. Например, в некоторых вариантах осуществления показатель CDAI составляет ≥ 220 и ≤ 300 .

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет невзвешенный средний балл по интенсивности ежедневной $\text{AP} \geq 2$ или невзвешенный средний балл по шкале оценки суточной SF кашицеобразного/жидкого стула ≥ 4 .

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет $\text{SES-CD} \geq 6$. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет $\text{SES-CD} \geq 4$ с изолированным заболеванием подвздошной кишки.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет признаки воспаления. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает активной формой болезни Крона с признаками воспаления.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая снижения частоты сердечных сокращений более чем на 6 ударов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без эффекта первой дозы на частоту сердечных сокращений, как это наблюдается при применении других модуляторов рецептора S1P . В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без эффекта первой дозы на АВ-проводение, как это наблюдается при применении других модуляторов рецептора S1P .

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения эндоскопического ответа. В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для эндоскопического улучшения, например улучшения эндоскопического внешнего вида слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для достижения клинической ремиссии APSF .

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения CDAI до <150.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения клинического ответа CDAI.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения клинического ответа APSF.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения клинического ответа CDAI-70.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения клинического ответа APSF-30.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного показателя CDAI.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня SES-CD.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для увеличения доли субъектов с клиническим ответом по PRO2.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для увеличении доли субъектов с эндоскопическим ответом и клинической ремиссией по PRO2.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного абсолютного количества лимфоцитов.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходной концентрации фекального кальпротектина. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает мониторинг уровня фекального кальпротектина.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходной концентрации С-реактивного белка (CRP). В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг контроль уровня С-реактивного белка (CRP).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для увеличения доли субъектов, достигших эндоскопической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня в Опроснике для пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (IBDQ).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня в CD-PRO.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня в SF-36.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня в EQ-5D.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня в WPAI-CD.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня боли в животе.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения исходного уровня боли в животе NRS.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения исходного уровня в PGIC.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения по сравнению с исходным уровнем AP или SF подшкалы PRO2.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижения по сравнению с исходным показателем гистопатологического индекса Робартса.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения времени до ремиссии, измеренного по PRO2 и FCP концентрациям.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения времени до ответа, измеренного по PRO2 и FCP концентрациям.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для снижении частоты госпитализаций и хирургических вмешательств, связанных с БК.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения количества и/или процента дренирующих свищей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения количества дренирующих свищей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения процента дренирующих свищей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения количества и/или процента дренирующих наружных кишечных свищей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для уменьшения количества и/или процента дренирующих ректовагинальных свищей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для сохранения закрытия свища.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает индукцию и/или поддержание клинического ответа; улучшение эндоскопического вида слизистой оболочки; и/или индукцию и/или поддержание клинической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает заживление слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает индукцию и/или поддержание заживления слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение индекса заживления слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на индукцию

клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на индукцию и поддержание клинической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на индукцию клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на поддержание клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на индукцию и поддержание клинического ответа.

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на ремиссию без кортикостероидов.

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на эндоскопическую ремиссию.

В некоторых вариантах осуществления лечение уменьшает признаки и/или симптомы болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение уменьшает признаки болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение уменьшает симптомы болезни Крона.

В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и/или поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и/или поддержание клинической ремиссии и/или клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание клинической ремиссии и клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию клинической ремиссии и/или клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинической ремиссии и/или клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию клинической ремиссии и клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинической ремиссии и клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и/или симптомов болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении симптомов болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов, и в индукции и поддержании клинической ремиссии болезни Крона умеренной-высокой активности. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении симптомов болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов, и в индукции и поддержании клинической ремиссии болезни Крона умеренной-высокой активности у индивидуума, который имел неадекватный ответ на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления

лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов, и в индукции и поддержании клинической ремиссии болезни Крона умеренной-высокой активности у индивидуума, который имел потерю ответа на традиционную терапию или не переносит традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов, и в индукции и поддержании клинического ответа у индивидуума с болезнью Крона умеренной-высокой активности, который имел неадекватный ответ на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении признаков и симптомов и в индукции и поддержании клинического ответа у индивидуума с болезнью Крона умеренной-высокой активности, который потерял ответ на традиционную терапию или не переносит традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и/или поддержание клинической ремиссии и/или заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание клинической ремиссии и заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на достижение и/или поддержание клинической ремиссии у пациентов, ответивших на индукцию. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на достижение и поддержание клинической ремиссии у пациентов, ответивших на индукцию. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на достижение клинической ремиссии у пациентов, ответивших на индукцию. В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на поддержание клинической ремиссии у пациентов, ответивших на индукцию. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и/или поддержание клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию и поддержание клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индукцию эндоскопического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание эндоскопического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой достижение эндоскопического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой улучшение эндоскопической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание эндоскопической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления

лечение представляет собой индукцию гистологического заживления. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание гистологического заживления. В некоторых вариантах осуществления лечение улучшает частоту стула. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание улучшения частоты стула. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой улучшения эндоскопического внешнего вида слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание эндоскопического улучшения слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой улучшение эндоскопического вида слизистой оболочки во время индукции. В некоторых вариантах осуществления лечение устраняет необходимость использования кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение позволяет снизить использование кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение позволяет использовать более низкую дозу кортикостероида. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в достижении ремиссии без кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании ремиссии без кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает постепенное снижение дозы кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает отмену кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой улучшение балл эндоскопической подшкалы. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание улучшения балл эндоскопической подшкалы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения 1 или его соли в течение индукционной фазы лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза длится 14 недель. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза длится 20 недель. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза длится 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25 или 30 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления во время индукционной фазы пациент получает индукционную дозу, эквивалентную 2,0 мг соединения 1 или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления во время индукционной фазы пациент получает индукционную дозу, эквивалентную 3,0 мг соединения 1 или его соли.

Во время индукционной фазы согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его соль вводят один раз в день. Во время индукционной фазы согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его соль вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления во время индукционной фазы соединение 1 или его соль вводят три или четыре раза в день.

Согласно некоторым вариантам осуществления во время индукционной фазы в течение первой недели индукционной фазы пациент получает первую индукционную дозу, эквивалентную 2,0 мг соединения 1 или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, во время индукционной фазы, после первой недели индукционной фазы

(т.е. второй недели до окончания индукционной фазы) пациент получает вторую индукционную дозу, эквивалентную 3,0 мг соединения 1 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления пациент получает первую дозу в течение первой части индукционной фазы продолжительностью 14 недель, затем получает вторую дозу в течение второй части индукционной фазы продолжительностью 6 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления первая доза для первой части индукционной фазы эквивалентна 2,0 мг соединения 1 или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая доза для второй части индукционной фазы эквивалентна 3,0 мг соединения 1 или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая доза для второй части индукционной фазы эквивалентна 2,0 мг соединения 1 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления в результате лечения соединением 1 или его солью во время индукционной фазы у пациента, нуждающегося в этом, с диагнозом болезни Крона с умеренной - тяжелой степенью тяжести достигается эндоскопическая ремиссия или снижение SES-CD на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления в результате лечения соединением 1 или его солью после индукционной фазы у пациента, нуждающегося в этом, с диагнозом болезни Крона с умеренной - тяжелой степенью тяжести достигается CDAI менее 150. В некоторых вариантах осуществления после лечения во время индукционной фазы, как описано в настоящем документе, пациент может достичь значительного изменения по сравнению с исходным уровнем показателя SES-CD. В некоторых вариантах осуществления после лечения во время индукционной фазы, как описано в настоящем документе, пациент может достичь значительного изменения по сравнению с исходным уровнем показателя CDAI.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения 1 или его соли в течение поддерживающей фазы лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза длится 38 недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза длится 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 34, 35 недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза длится дольше, например, в течение 52 недель или по меньшей мере 52 недель, 100 недель или по меньшей мере 100 недель, 208 недель или по меньшей мере 208 недель, или в течение жизни пациента.

Согласно некоторым вариантам осуществления во время поддерживающей фазы пациент получает поддерживающую дозу, эквивалентную 2,0 мг соединения 1 или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления во время поддерживающей фазы пациент получает поддерживающую дозу, эквивалентную 3,0 мг соединения 1 или его соли.

Во время поддерживающей фазы согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его соль вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления во время поддерживающей фазы согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его соль вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления

во время поддерживающей фазы согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его соль вводят три или четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления в результате лечения соединением 1 или его солью после поддерживающей фазы у пациента, нуждающегося в этом, с диагнозом болезни Крона умеренной - тяжелой степени тяжести достигается клиническая ремиссия или CDAI менее 150. В некоторых вариантах осуществления в результате лечения соединением 1 или его солью после поддерживающей фазы достигается эндоскопическая ремиссия ($SES-CD \leq 4$ и снижение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня без подшкалы >1) или снижение $SES-CD$ на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем у пациента, нуждающегося в этом, с диагнозом болезни Крона умеренной - тяжелой степени тяжести.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с активной, тяжелой инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с активной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с тяжелой инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с активной, тяжелой инфекцией до тех пор, пока инфекция не станет контролируемой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с активной инфекцией до тех пор, пока инфекция не станет контролируемой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не рекомендуется для индивидуума с тяжелой инфекцией до тех пор, пока инфекция не станет контролируемой. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 не начинается во время активной инфекции. В некоторых вариантах осуществления индивидуума наблюдают на предмет инфекции. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 прекращают, если у индивидуума развивается инфекция. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 прекращают, если инфекция становится серьезной. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 отменяют, если у индивидуума развивается инфекция. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не вводят индивидууму с инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 не вводят во время активной инфекции. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 не начинают во время активной инфекции; за индивидуумом наблюдают, если во время введения развивается инфекция; и введение прекращают, если инфекция становится серьезной. В некоторых вариантах осуществления инфекция является легкой. В некоторых вариантах осуществления инфекция является умеренной. В некоторых вариантах осуществления инфекция является тяжелой. В некоторых вариантах осуществления инфекция является серьезной. В некоторых вариантах осуществления инфекция является серьезным нежелательным явлением. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой респираторную инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезных

нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с частотой сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с изменением частоты сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с повышением частоты сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с брадикардией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с АВ-блокадой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с АВ-проведением. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая брадикардии. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая АВ-блокаду. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая более чем легкого снижения частоты сердечных сокращений в первый день лечения (например, >10 ударов в минуту). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без сердечно-сосудистого эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без симптоматических изменений частоты сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без симптоматических изменений сердечного ритма. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без необходимости титрования, чтобы избежать эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения функциональной пробы печени (LFT). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят, не вызывая повышения LFT. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без повышения уровня АЛТ. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без повышения АСТ. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АЛТ $>3X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АЛТ $>2,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АЛТ $>2X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АЛТ $>1,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АСТ $>3X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АСТ $>2,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АСТ $>2X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без увеличения АСТ $>1,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без повышения билирубина. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без повышения билирубина $>3X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1

вводят без повышения билирубина $>2,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят без повышения билирубина $>2X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения билирубина $>1,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения гамма-глутамилтрансферазы (GGT). В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения GGT $>3X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения GGT $>2,5X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения GGT $>2X$ ВПН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят без повышения GGT $>1,5X$ ВПН.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят, не вызывая отклонений в функции внешнего дыхания. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят, не вызывая макулярный отек.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел неадекватный ответ, потерю ответа, непереносимость или продемонстрировал зависимость от другого средства для лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел неадекватный ответ на другое средство для лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет потерю ответа на другое средство для лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума была непереносимость другого средства для лечения болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления индивидуум нуждается в непрерывной стероидной терапии. В некоторых вариантах осуществления другое средство представляет собой по меньшей мере одно средство, выбранное из: антагониста TNF α , глюкокортикостероида, антагониста интегрин и иммуносупрессивного средства, и аminosалицилата.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел неадекватный ответ на традиционную терапию, потерю ответа на традиционную терапию или непереносимость традиционной терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имел неадекватный ответ на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет потерю ответа на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления индивидуум проявлял непереносимость традиционной терапии. В некоторых вариантах осуществления традиционная терапия выбрана из: по меньшей мере одного средства, выбранного из: антагониста TNF α , глюкокортикостероида, антагониста интегрин, и иммуносупрессивного средства, и аminosалицилата. В некоторых вариантах осуществления традиционная терапия выбрана по меньшей мере из одного из 6-меркаптопурина, азатиоприна, циклоспорина и метотрексата.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму ранее вводили глюкокортикостероид и/или аminosалицилат. В некоторых вариантах осуществления индивидууму ранее вводили антагонист TNF α , антагонист интегрин и/или иммуносупрессивное средство.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикостероид представляет собой пероральный глюкокортикостероид. В

некоторых вариантах осуществления аминсалицилат представляет собой 5-аминсалицилат. В некоторых вариантах осуществления антагонист интегрин упоминается как антагонист рецептора интегрин. В некоторых вариантах осуществления антагонист TNF α упоминается как блокатор TNF α . В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивное средство упоминается как иммуномодулятор. В некоторых вариантах осуществления предшествующая традиционная терапия называется предшествующим лечением.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват получают в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват выбраны из: соединения 1; кальциевой соли соединения 1; и L-аргининовой соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой L-аргининовую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму L-аргининовой соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу перорального соединения 5-АСК. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят стабильную дозу перорального соединения 5-АСК.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу перорального препарата глюкокортикостероида. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят стабильную дозу перорального препарата глюкокортикостероида. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикостероид представляет собой преднизон, *например*, преднизон в дозе ≤ 10 мг/день или ≤ 20 мг/день, или эквивалентный стероид. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикостероид представляет собой будесонид, *например*, в дозе ≤ 9 мг/день, или эквивалентный стероид.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу иммуносупрессивного средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу тиопурина. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу азатиоприна. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу 6-меркаптопурина. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят

терапевтическую дозу тиогуанина (также называемый тиогуанин или 6-тиогуанин).

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу пробиотика. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу Culturelle. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу *Saccharomyces boulardii*.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу противодиарейного средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу лоперамида. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу дифеноксилата с атропином.

Также предложены фармацевтические композиции, включающие стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Также предусмотрены фармацевтические композиции, включающие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Носитель(носители) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не должен быть слишком вредным для его реципиента.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в виде необработанного или чистого химического вещества, например, в виде порошка в составе капсул.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват составляют в виде фармацевтической композиции, дополнительно содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом, как правило, путем однородного смешивания активного(активных) соединения(соединений) с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими в требуемых пропорциях, а затем, при необходимости, придания полученной смеси желаемой формы.

Обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, приемлемые смачивающие агенты, смазывающие вещества для таблетирования и разрыхлители, могут быть использованы в таблетках и капсулах для перорального введения. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть включены в фармацевтические композиции с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, не упомянутые в настоящем документе, известны в данной области техники; например, см. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме,

например, таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в виде стандартных лекарственных форм, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, агенты, агенты для улучшения распадаемости таблеток или материалы для инкапсулирования.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, находящееся в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящих пропорциях и прессуют до нужной формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать различные процентные количества активного соединения. Репрезентативное количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до примерно 90 процентов активного соединения. Однако специалист должен знать, когда необходимы количества, выходящие за пределы этого диапазона. Подходящие носители для порошков и таблеток включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Термин «препарат» включает композицию активного соединения с материалом для инкапсулирования в качестве носителя, обеспечивающий капсулу, в которой активный компонент с носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Аналогично включены облатки и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и леденцы можно использовать в виде твердых форм, подходящих для перорального введения.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат подразделяется на стандартные лекарственные формы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки или капсулы. Кроме того, стандартная лекарственная форма может быть самой капсулой или таблеткой, или это может быть соответствующее количество любого из них

в упакованной форме.

Дополнительные варианты осуществления включают варианты осуществления, раскрытые в нижеследующих примерах, которые никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие.

Примеры

Пример 1

В фазе 1 клинических испытаний однократной нарастающей дозы на здоровых субъектах соединение 1 продемонстрировало лишь незначительное снижение лимфоцитов периферической крови при дозах до 1 мг. Напротив, дозы 3 мг и 5 мг вызывали отчетливое дозозависимое снижение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови. В фазе 1 клинического испытания с многократными нарастающими дозами на здоровых субъектах дозирование 2 мг или 3 мг соединения 1 в течение 21 дня было безопасным и хорошо переносимым, и обе дозы снижали количество лимфоцитов периферической крови. В другом исследовании фазы 1 30 взрослых субъектов получали 2 мг соединения 1 один раз в день (дни 1-7), затем 3 мг соединения 1 один раз в день (дни 8-12) и, наконец, 4 мг соединения 1 один раз в день (дни 13-14). Заметных сведений о безопасности обнаружено не было, и субъекты хорошо переносили дозы 2, 3 и 4 мг. После лечения соединением 1 наблюдали снижение лимфоцитов на 46% и 65% на день 8 и день 15, соответственно.

Вместе эти исследования фазы 1 продемонстрировали, что дозы соединения 1 до 4 мг хорошо переносились без существенных данных о безопасности, и что лечение 2 мг и 3 мг соединения 1 приводит к значительному снижению количества лимфоцитов периферической крови.

Пример 2

Лекарственные формы, состоящие из твердых желатиновых капсул с немедленным высвобождением, содержащих L-аргининовую соль соединения 1, получали, как показано в таблице 1.

Таблица 1

	Состав				
	0,1 мг	0,35 мг	0,5 мг	1 мг	2 мг
L-аргининовая соль соединения 1 (мг/капсула)	0,14	0,48	0,69	1,38	2,76
Масса пустой капсулы (мг)*	38,0	61,0	61,0	61,0	61,0
Общая целевая масса капсулы (мг)**	38,14	61,48	61,69	62,38	63,76

*Приблизительная масса. На основе спецификации капсулы

**Теоретическая общая масса, рассчитанная путем объединения массы наполнителя и пустой капсулы.

Пример 3

Лекарственные формы, состоящие из таблеток с немедленным высвобождением, содержащих L-аргининовую соль соединения 1, получали, как показано в таблице 2.

Таблица 2

Содержание таблетки	0,5 мг	1 мг	2 мг	3 мг
L-Arg соль соединения 1	0,69	1,381	2,762	4,143
Маннитол Pearlitol® 100SD	54,81	54,119	52,738	51,357
Микrokристаллическая целлюлоза - Avicel® PH102	40	40	40	40
Натрия гликолят крахмала - Explotab®	4	4	4	4
Стеарат магния	0,5	0,5	1	0,5
Opadry® II Синий	4	4	4	4
Общая целевая масса таблетки	104	104	104	104

Пример 4

Фаза 2, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, будет оценивать эффективность, безопасность и переносимость двух доз соединения 1 по сравнению с плацебо у субъектов с БК умеренной - высокой активности. Исследование будет состоять из периода скрининга для определения пригодности субъекта, периода двойного слепого индукционного лечения (индукционный период), последующего дополнительного периода (дополнительный период) и периода последующего наблюдения.

Индукционный период

Подходящие субъекты будут рандомизированы двойным слепым методом (соотношение 1:1:1) для получения 3 мг соединения 1, 2 мг соединения 1 или соответствующего плацебо.

Дополнительный период

Все субъекты, которые завершившие индукционный период, могут войти в дополнительный период. Субъектам будет назначено получать 2 мг или 3 мг соединения 1 в дополнительный период в соответствии с их лечением в индукционный период и клиническим ответом в конце индукционного периода.

Критерии включения

- Мужчины или женщины от 18 до 80 лет
- Возможность предоставить письменное информированное согласие или разрешение и соблюдать график протокола оценки
- Диагноз БК ≥ 3 месяцев
- Иметь БК умеренно - высокой активности при скрининге
- Продemonстрированный неадекватный ответ, потеря ответа или непереносимость ≥ 1 из следующих способов лечения БК:

а. Пероральные кортикостероиды (например, преднизон или его эквивалент,

будесонид)

в. Иммуносупрессанты (например, азатиоприн [AZA], 6 меркаптопурин [6MP] или метотрексат [MTX])

с. Антагонисты фактора некроза опухоли альфа (TNF α) (например, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол или биоаналоги)

d. Антагонисты интегриновых рецепторов (например, ведолизумаб)

е. Антагонисты интерлейкина 12/ 23 (например, устекинумаб)

- Женщины детородного возраста должны быть небеременными.
- Женщины детородного возраста и мужчины должны использовать средства контрацепции.

- Антагонист интерлейкина 12/ 23 (например, устекинумаб)

Критерий исключения

• История неадекватного ответа (т.е. первичная устойчивость) на средства из ≥ 2 классов биологических препаратов, продаваемых для лечения БК (т.е. антагонисты TNF α , антагонисты интерлейкина 12/23 и антагонисты интегриновых рецепторов)

• Имеют неспецифический язвенный колит, неопределенный колит, микроскопический колит, ишемический колит, лучевой колит, колит, связанный с дивертикулезом, токсический мегаколон или активный инфекционный колит, или положительный результат теста на токсин Clostridium difficile при скрининге

• Имеют функциональный или послеоперационный синдром короткой кишки или любые сопутствующие осложнения, которые могут потребовать хирургического вмешательства или помешать оценке эффективности

• Наличие хирургического лечения внутрибрюшных абсцессов ≤ 8 недель до рандомизации или хирургического лечения периаанальных абсцессов ≤ 4 недель до рандомизации

• Наличие резекции кишечника ≤ 24 недель до рандомизации или других внутрибрюшных операции ≤ 12 недель до рандомизации

• Наличие илеостомы или колостомы

• Наличие серьезной инфекции, требующей внутривенного введения антибиотиков/лекарства(лекарств) ≤ 4 недель до рандомизации.

• Имеют первичный или вторичный синдром иммунодефицита, оппортунистическую инфекцию или инфекцию ВИЧ, ВГВ, ВГС или туберкулез (активный или латентный)

• Имеют клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание или получают лечение, которое может повлиять на сердечно-сосудистую функцию

• Имеют активную ретинопатию или макулярный отек

• Иметь объем форсированного выдоха за одну секунду или форсированную жизненную емкость легких $<70\%$ от прогнозируемых значений при скрининге

• Кормящая женщина, которая кормит грудью

• Любые острые заболевания или медицинские состояния, включая когнитивные

нарушения и злоупотребление алкоголем/лекарственная зависимость/зависимость, или признаки/симптомы, подозрительные на серьезное заболевание, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъекта повышенному риску события(событий) безопасности или нарушить протокол - указанные процедуры или приверженность к исследуемому лечению

Конечные точки

Первичная конечная точка представляет собой долю субъектов, достигших эндоскопического ответа на неделе 14. Вторичные конечные точки включают:

- Долю субъектов, достигших клинической ремиссии APSF на неделе 14
- Долю субъектов, достигших CDAI < 150 на момент посещения до недели 14
- Долю субъектов, достигших клинического ответа CDAI на момент посещения до недели 14
- Долю субъектов, достигших клинического ответа APSF на момент посещения до недели 14
- Долю субъектов, достигших клинического ответа CDAI-70 на момент посещения до недели 14
- Долю субъектов, достигших клинического ответа APSF-30 на момент посещения до недели 14
- Изменение индекса CDAI по сравнению с исходным уровнем на момент посещения до недели 14
- Изменение SES-CD по сравнению с исходным уровнем на неделе
- Долю субъектов с клиническим ответом PRO2 на неделе 14
- Долю субъектов с эндоскопическим ответом и клинической ремиссией по PRO2 на неделе 14
- Изменение и процентное изменение абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем на момент посещения до недели 14
- Изменение и процентное изменение по сравнению с исходным уровнем концентрации FCP на неделях 2, 4, 6, 10 и 14
- С Изменение и процентное изменение по сравнению с исходным уровнем концентрации CRP на неделях 2, 4, 6, 10, и 14
- Долю субъектов, достигших эндоскопической ремиссии на неделе 14

Пример 5

Комплексное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы 2/3, включающее пять дополнительных исследований, будет оценивать эффективность, безопасность и переносимость соединения 1 у субъектов с активностью БК от умеренной до тяжелой степени.

Субъекты невосприимчивы по меньшей мере к одному современному лечению БК или непереносят по меньшей мере одно современное лечение БК (например, кортикостероиды, иммуносупрессанты или биологические препараты). Субъекты с невосприимчивостью или непереносимостью кортикостероидов и/или

иммунодепрессантов могут либо ранее подвергаться воздействию биологических препаратов, либо не получать их ранее. Рандомизированным субъектам будет разрешено продолжать прием стабильных доз соединений 5-АСК, низких доз пероральных кортикостероидов и/или противодиарейных препаратов в качестве фоновой терапии БК; тем не менее, пациентам, продолжающим лечение после индукционного периода, может потребоваться постепенное снижение дозы кортикостероидов.

Пять дополнительных исследований являются следующими:

Дополнительное исследование **1**: Фаза 2, рандомизированное, двойное слепое дополнительное исследование для оценки безопасности, переносимости и эффективности перорального соединения 1 у субъектов с БК от средней до тяжелой степени, которое поддерживает выбор индукционной и поддерживающей дозы (доз) для фазы 3. Общая продолжительность этого дополнительного исследования составляет до 74 недель, включая 28-дневный период скрининга, 14-недельный индукционный период, 52-недельный дополнительный период и 4-недельный период последующего наблюдения. Субъекты, подходящие для этого дополнительного исследования, будут рандомизированы двойным слепым методом (соотношение 1:1) для получения 2 мг или 3 мг соединения 1 в течение индукционного периода.

Все субъекты, завершившие индукционный период, могут войти в дополнительный период. Субъекты будут получать 2 мг или 3 мг соединения 1 в дополнительный период в соответствии с их индукционным периодом лечения и клиническим ответом, как показано в таблице 1.

Таблица 1 Дополнительное исследование 1 - Назначение дополнительного периода лечения фазы 2

Индукционный период лечения	Соответствует критериям клинического ответа на 14 неделе	Назначение дополнительного периода лечения
2 мг соединения 1	Да	2 мг соединения 1
	Нет	2 мг или 3 мг соединения 1 (1:1)
3 мг соединения 1	Да	3 мг соединения 1
	Нет	3 мг соединения 1

Субъекты должны соответствовать по меньшей мере одному из следующих критериев, чтобы считаться ответившими на лечение («критерии ответа»):

- Клинический ответ индекса активности болезни Крона (CDAI): Клиническая ремиссия CDAI или $\geq$ снижение CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем
- Клиническая ремиссия CDAI: CDAI < 150
- Эндоскопический ответ: эндоскопическая ремиссия или снижение $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем по простой эндоскопической шкале болезни Крона (SES-CD)

- Эндоскопическая ремиссия: SES-CD ≤ 4 и снижение по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем без подшкалы > 1

Дополнительное исследование 2: Фаза 2b, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, дополнительное исследование в индукционном диапазоне доз для оценки соединения 1 в качестве индукционной терапии и выбора индукционной и поддерживающей дозы (доз) для продолжения оценки в фазе 3. Общая продолжительность этого дополнительного исследования составляет до 28 недель, включая 28-дневный период скрининга, 14-недельный индукционный период, 6-недельный расширенный индукционный период (EI) и 4-недельный период последующего наблюдения. Подходящие субъекты будут рандомизированы двойным слепым методом (соотношение 1:1:1) для получения 3 мг соединения 1, 2 мг соединения 1 или соответствующего плацебо. Для определения, может ли доля субъектов, получающих 2 мг или 3 мг соединения 1, иметь отсроченный ответ на лечение и может ли получить пользу от расширенного индукционного лечения, все субъекты, которые не соответствуют критериям ответа на неделе 14, должны пройти 6-недельный период EI в общей сложности до 20 недель индукционного лечения. В период EI субъекты будут получать 2 мг или 3 мг соединения 1 в соответствии с их лечением в индукционный период.

Дополнительное исследование 3: Фаза 3, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое дополнительное исследование для оценки соединения 1 в качестве индукционной терапии. Общая продолжительность этого дополнительного исследования составляет до 28 недель, включая 28-дневный период скрининга, 14-week индукционный период, 6-недельный период EI и 4-недельный период последующего наблюдения. Подходящие субъекты будут рандомизированы двойным слепым методом (соотношение 2:1) для выбранной дозы соединения 1 (2 мг или 3 мг) или лечения плацебо. Для определения, может ли доля субъектов, получающих 2 мг или 3 мг соединения 1, иметь отсроченный ответ на лечение и может ли получить пользу от расширенного индукционного лечения, все субъекты, которые не соответствуют критериям ответа на недели 14, должны пройти 6-недельный период EI в общей сложности до 20 недель индукционного лечения. В период EI субъекты будут получать 2 мг или 3 мг соединения 1 в соответствии с их лечением в индукционный период.

Дополнительное исследование 4: Фаза 3, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое дополнительное исследование для оценки соединения 1 в качестве поддерживающей терапии. Общая продолжительность этого дополнительного исследования составляет до 42 недель, включая 38-недельный период лечения и 4-недельный период последующего наблюдения. Субъекты, завершившие лечение в дополнительном исследовании 2 или дополнительном исследовании 3 и показавшие клиническое улучшение, могут иметь право на участие в дополнительном исследовании 4. Субъекты будут рандомизированы (соотношение 1:1) двойным слепым методом для получения плацебо или соединения 1 в течение до 38 недель; субъекты, рандомизированные для получения соединения 1, получают ту же дозу соединения 1 (2 мг

или 3 мг), которую они получили при последнем посещении исходного исследования или дополнительного исследования.

Дополнительное исследование 5: Долгосрочное дополнительное исследование (LTE) для субъектов, которые завершили по меньшей мере 52 недели лечения. Общая продолжительность этого исследования составляет до 212 недель, включая 208-недельный период лечения и 4-недельный период последующего наблюдения. Субъекты из дополнительного исследования 4 и дополнительного исследования 1, прошедшие по меньшей мере 52 и 66 недель лечения соответственно, будут иметь право участвовать в этом исследовании LTE с периодом лечения до 208 недель и 4-недельный период последующего наблюдения.

Критерии включения:

1. Субъекты в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент получения согласия

2. Возможность предоставить письменное информированное согласие и соблюдать график протокола оценки

3. Имеет БК в течение ≥ 3 месяцев до рандомизации, как минимум с вовлечением подвздошной и/или толстой кишки; диагноз может быть подтвержден в любое время в прошлом с помощью эндоскопии и/или гистопатологии. Отчеты о скрининговой эндоскопии и гистопатологии могут служить исходными документами для субъектов, у которых нет отчетов о диагностической эндоскопии в их медицинской карте.

4. Имеет БК умеренно - высокой активности при скрининге, определяемую как:

- показатель индекса активности болезни Крона (CDAI) ≥ 220 и ≤ 450 , и
- Невзвешенный средний балл по интенсивности ежедневной боли в области живота ≥ 2 (с использованием 4-балльной шкалы, т.е. 0 [отсутствует] до 3 [тяжелая]) или невзвешенный средний балл по шкале оценки суточной частоты кашицеобразного/жидкого стула (SF) (Бристольская шкала стула/формы кала [BSFS] тип 6 или 7) ≥ 4 , и

- Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD) ≥ 6 или SES-CD ≥ 4 для субъектов с изолированным заболеванием подвздошной кишки

5. Продемонстрированный неадекватный ответ, потеря ответа или непереносимость ≥ 1 из следующих способов лечения БК:

- Пероральные кортикостероиды (например, преднизон [или его эквивалент] или будесонид)

- Иммуносупрессанты (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин или метотрексат)

Критерий исключения:

1. История неадекватного ответа (т.е. первичная устойчивость) на средства из ≥ 2 классов биологических препаратов, продаваемых для лечения БК (т.е. антагонисты TNF α , антагонисты интерлейкина-12/-23 и антагонисты интегриновых рецепторов)

2. Имеет неспецифический язвенный колит, неопределенный колит, микроскопический колит, ишемический колит, лучевой колит, колит, связанный с

дивертикулезом, токсический мегаколон или активный инфекционный колит, или положительный результат теста на токсин *Clostridioides difficile* при скрининге

3. Наличие функционального или послеоперационного синдрома короткой кишки (т.е. >3 резекций тонкой кишки) или любые сопутствующие осложнения, которые могут потребовать хирургического вмешательства или помешать оценке эффективности

4. Наличие хирургического лечения внутрибрюшных абсцессов ≤ 8 недель до рандомизации или хирургического лечения периаанальных абсцессов ≤ 4 недель до рандомизации

5. Наличие резекции кишечника ≤ 24 недель до рандомизации или других внутрибрюшных операции ≤ 12 недель до рандомизации. У субъектов, ранее перенесших резекцию толстой кишки или илеоколэктомии, должно оставаться > 25 см толстой кишки.

6. Наличие илеостомы или колостомы

7. Наличие серьезной инфекции, требующей внутривенного введения антибиотиков/лекарства(лекарств) ≤ 4 недель до рандомизации

8. Имеют первичный или вторичный синдром иммунодефицита, пересадку органов в анамнезе, оппортунистическую инфекцию в анамнезе, диссеминированный простой или опоясывающий герпес в анамнезе, имеют положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В или активный вирус гепатита С.

9. Кормящая женщина, которая кормит грудью

Дозирование и введение

Для дополнительного исследования 1, дополнительного исследования 2 и дополнительного исследования 3 в группах лечения 3 мг соединения 1 в течение недели 1 пациенты, включенные в исследование, будут принимать одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, и одну соответствующую таблетку плацебо перорально один раз в день (qd). Начиная с недели 2, включенные в исследование пациенты будут принимать одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, и одну таблетку, содержащую 1 мг соединения 1, перорально qd (для общей суточной дозы 3 мг соединения 1). Субъекты, получившие дозу 2 мг соединения 1 в предыдущий период лечения, которым затем назначена доза 3 мг соединения 1, будут получать 3 мг соединения 1 с начала лечения. В группах лечения 2 мг соединения 1 пациенты, включенные в исследование, будут получать либо а) одну таблетку, содержащую 2 мг Соединения 1, и одну соответствующую таблетку плацебо, либо б) одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, если группа 3 мг будет прекращена. В группе плацебо: две соответствующие таблетки плацебо, принимаемые перорально qd, или одна согласованная таблетка плацебо, принимаемая перорально qd (если доза 3 мг соединения 1 прекращена).

Для дополнительного исследования 4 в группах лечения 3 мг соединения 1 пациенты, включенные в исследование, будут принимать одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, и одну таблетку, содержащую 1 мг соединения 1, перорально qd (для общей суточной дозы 3 мг соединения 1). В группах лечения 2 мг соединения 1 пациенты, включенные в исследование, будут получать либо а) одну таблетку, содержащую 2 мг

Соединения 1, и одну соответствующую таблетку плацебо, либо b) одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, если группа 3 мг будет прекращена. В группе плацебо: две соответствующие таблетки плацебо, принимаемые перорально qd, или одна согласованная таблетка плацебо, принимаемая перорально qd (если доза 3 мг соединения 1 прекращена).

Для дополнительного исследования 5 в группах лечения 3 мг соединения 1 пациенты, включенные в исследование, будут принимать одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, и одну таблетку, содержащую 1 мг соединения 1, перорально qd (для общей суточной дозы 3 мг соединения 1). В группах лечения 2 мг соединения 1 пациенты, включенные в исследование, будут получать либо a) одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, и одну соответствующую таблетку плацебо, либо b) одну таблетку, содержащую 2 мг соединения 1, если группа 3 мг будет прекращена.

Первичные и вторичные конечные точки будут различаться в зависимости от дополнительного исследования и следовать определениям, приведенным ниже:

Определения конечных точек:

- Эндоскопический ответ: эндоскопическая ремиссия или $\geq 50\%$ снижение SES-CD на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем
- Эндоскопическая ремиссия: $\text{SES-CD} \leq 4$ и снижение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня без подшкалы > 1
- Клинический ответ CDAI: Клиническая ремиссия CDAI или снижение CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем
- Клиническая ремиссия CDAI: $\text{CDAI} < 150$
- Клинический ответ PRO2: Клиническая ремиссия PRO2 или снижение на ≥ 8 баллов по сравнению с исходным уровнем в PRO2
- Клинический ответ CDAI-70: Клиническая ремиссия CDAI или снижение CDAI на ≥ 70 баллов по сравнению с исходным уровнем
- Клиническая ремиссия PRO2: $\text{PRO2} < 8$
- Ремиссия без кортикостероидов: $\text{CDAI} < 150$ без приема кортикостероидов в течение ≥ 4 недель до недели 52 (для субъектов, получавших кортикостероиды на исходном уровне)

На основании приведенных выше определений субъекты в дополнительном исследовании 2 или дополнительном исследовании 3, которые соответствуют критериям ответа на неделе 14 (т.е. респондеры на неделе 14, определяемые как субъекты, которые соответствуют по меньшей мере 1 критерию эндоскопического ответа, эндоскопической ремиссии, улучшения клинического ответа $\text{CDAI} \geq 100$ или клинической ремиссии $\text{CDAI} < 150$) будут иметь право на участие в дополнительном исследовании 4 после завершения визита на 14 неделе. Субъекты в дополнительном исследовании 2 или дополнительном исследовании 3, которые не соответствуют критериям ответа на 14 неделе на основе приведенных выше определений, будут подходить для 6-недельного периода EI в дополнительном исследовании 2 или дополнительном исследовании 3.

Дополнительное исследование 1

Первичные конечные точки эффективности:

- Изменение показателя SES-CD по сравнению с исходным уровнем на неделе 14 и

52

- Изменение индекса CDAI по сравнению с исходным уровнем на неделе 14 и 52

Вторичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с эндоскопическим ответом на неделе 14 и 52
- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI на неделе 14 и 52

Дополнительное исследование 2

Первичная конечная точка эффективности:

- Доля субъектов с эндоскопическим ответом на неделе 14

Вторичная конечная точка эффективности:

- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI на неделе 14

Дополнительное исследование 3

Первичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с эндоскопическим ответом на неделе 14
- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI на неделе 14

Вторичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с клинической ремиссией PRO2 на неделе 14
- Доля субъектов с клиническим ответом CDAI на неделе 14
- Доля субъектов с эндоскопическим ответом и клинической ремиссией CDAI на

неделе 14

- Доля субъектов с эндоскопической ремиссией на неделе 14

Дополнительное исследование 4

Первичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI на неделе 52
- Доля субъектов с эндоскопическим ответом на неделе 52

Вторичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI на неделе 52 среди субъектов с клинической ремиссией CDAI на исходном уровне дополнительного исследования 4 (определенная как посещение на неделе 14 или на неделе 6 EI)

- Доля субъектов с эндоскопическим ответом на неделе 52 среди субъектов с эндоскопическим ответом на исходном уровне дополнительного исследования 4

- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI без кортикостероидов на неделе 52 среди субъектов, получавших кортикостероиды на исходном уровне дополнительного исследования 4

- Доля субъектов с эндоскопической ремиссией на неделе 52
- Доля субъектов с клинической ремиссией PRO2 на неделе 52

Дополнительное исследование 5

Вторичные конечные точки эффективности:

- Доля субъектов с клинической ремиссией CDAI по посещению до конца лечения
- Доля субъектов с клинической ремиссией PRO2 по посещению до конца лечения

Безопасность будет оцениваться по показателям жизненно важных функций, физикальным осмотрам, включая офтальмологический осмотр с помощью оптической когерентной томографии, нежелательным явлениям (НЯ), лабораторным исследованиям (например, гематология, биохимия, коагулограмма, тест на беременность только для женщин детородного возраста), электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ), непрерывное холтеровское мониторирование, функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода, если это возможно на месте.

Конечные точки безопасности:

- Инцидентность нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), и серьезных НЯ (СНЯ)
- Инцидентность и серьезность отклонений лабораторных показателей от нормы
- Инцидентность клинически значимых основных показателей состояния организма, ЭКГ и аномалий при холтеровском мониторировании
- Изменение по сравнению с исходным уровнем лабораторных показателей (гематология, химический состав сыворотки, коагуляция и анализ мочи), ЭКГ и основных показателей состояния организма

Другие применения раскрытых способов станут очевидными для специалистов в данной области на основе, среди прочего, обзора этого патентного документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивидуума с болезнью Крона, включающий: введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, содержащей терапевтически эффективное количество (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где индивидуум продемонстрировал неадекватный ответ на по меньшей мере одно средство, потерю ответа на по меньшей мере одно средство или непереносимость по меньшей мере одного средства для лечения болезни Крона, выбранного из глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов.

3. Способ по п. 1 или 2, где лекарственную форму вводят натошак.

4. Способ по п. 1 или 2, где лекарственную форму вводят после еды.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективное количество эквивалентно примерно от 0,5 до примерно 5,0 мг соединения 1.

6. Способ по п. 5, где терапевтически эффективное количество находится в количестве, эквивалентном 2 мг соединения 1.

7. Способ по п. 5, где терапевтически эффективное количество находится в количестве, эквивалентном 3 мг соединения 1.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лекарственная форма вводится без титрования.

9. Способ по п. 5, где индивидууму вводят количество, эквивалентное 2 мг соединения 1, в течение первого периода времени, а затем количество, эквивалентное 3 мг соединения 1, в течение второго периода времени.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль получают в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

соединения 1;

кальциевой соли соединения 1; и

L-аргининовой соли соединения 1.

13. Способ по п. 12, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой L-аргининовую соль соединения 1.

14. Способ по п. 13, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму L-аргининовой соли соединения 1.

15. Способ по п. 12, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль

представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму соединения 1.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят индивидууму один раз в день.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ не является гендерно-специфическим.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где индивидууму ранее вводили по меньшей мере одно средство, выбранное из: антагониста $\text{TNF}\alpha$, антагониста интегрина и иммуносупрессивного средства.

19. Способ по п. 18, где у индивидуума было отсутствие адекватного ответа, потеря ответа или была непереносимость по меньшей мере одного средства.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение включает индукцию и/или поддержание клинического ответа; улучшение эндоскопического вида слизистой оболочки; и/или индукцию и/или поддержание клинической ремиссии.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное введение не приводит к серьезным нежелательным явлениям.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 вводят, по существу, не вызывая резкого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий мониторинг нежелательных явлений во время введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, прерывание или прекращение введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона умеренной-высокой активности.

25. Способ по п. 24, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона умеренной активности.

26. Способ по п. 24, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона высокой активности.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанный индивидуум имел неадекватный ответ на традиционную терапию.

28. Способ по п. 27, где указанная традиционная терапия выбрана по меньшей мере из одного из кортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов.

29. Способ по п. 27, где указанная традиционная терапия выбрана по меньшей мере из одного из преднизона, будесонида, 6-меркаптопурина, азатиоприна, метотрексата, инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгولا.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанному индивидууму не вводят совместно ингибитор $\text{TNF}\alpha$.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 является

единственным активным ингредиентом, вводимым индивидууму для лечения указанной болезни Крона.

32. Способ лечения индивидуума с болезнью Крона, включающий:

введение индукционной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом, в течение индукционной фазы, где индукционная фаза составляет по меньшей мере 14 недель; и

введение поддерживающей дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом, в течение поддерживающей фазы.

33. Способ по п. 32, где индукционная доза включает количество, эквивалентное 3 мг соединения 1.

34. Способ по любому из п. 32 или п. 33, где поддерживающая доза включает количество, эквивалентное 2 мг соединения 1.

35. Способ по любому из п.п. 32-34, где поддерживающая фаза составляет по меньшей мере 38 недель.

36. Способ по любому из п.п. 32-35, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с частотой один раз в день в условиях как индукционной дозы, так и поддерживающей дозы.

37. Способ по любому из п.п. 32-36, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона умеренной-высокой активности.

38. Соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения болезни Крона у индивидуума.

39. Соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения болезни Крона у индивидуума, где способ включает:

введение индукционной дозы соединения индивидууму в течение индукционной фазы, где индукционная фаза составляет по меньшей мере 14 недель; и

введение поддерживающей дозы соединения индивидууму в течение поддерживающей фазы.

40. Соединение для применения по п. 39, где индукционная доза включает количество, эквивалентное 3 мг соединения 1.

41. Соединение для применения по п. 39 или 40, где поддерживающая доза включает количество, эквивалентное 2 мг соединения 1.

42. Соединение для применения по любому из п.п. 39-41, где поддерживающая фаза составляет по меньшей мере 38 недель.

43. Соединение для применения по любому из п.п. 39-42, где соединение вводят с частотой один раз в день в условиях как индукционной дозы, так и поддерживающей дозы.

44. Соединение для применения по любому из п.п. 39-43, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона умеренной-высокой активности.

45. Применение соединения, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для применения в способе лечения болезни Крона умеренной-высокой активности у индивидуума.

46. Применение соединения, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для применения в способе лечения болезни Крона умеренной-высокой активности у индивидуума, где способ включает:

введение индукционной дозы соединения индивидууму в течение индукционной фазы, где индукционная фаза составляет по меньшей мере 14 недель; и

введение поддерживающей дозы соединения индивидууму в течение поддерживающей фазы.

47. Применение по п. 46, где индукционная доза включает количество, эквивалентное 3,0 мг соединения 1.

48. Применение по п. 46 или 47, где поддерживающая доза включает количество, эквивалентное 2,0 мг соединения 1.

49. Применение по любому из п.п.46-48, где поддерживающая фаза составляет по меньшей мере 38 недель.

50. Применение по любому из п.п. 46-49, где соединение вводят с частотой один раз в день в условиях как индукционной дозы, так и поддерживающей дозы.

51. Способ лечения индивидуума с болезнью Крона, включающий:
введение индукционной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом, в течение индукционной фазы, где индукционная фаза составляет по меньшей мере 14 недель;

тестирование индивидуума на клинический ответ; и
если индивидуум демонстрирует клинический ответ, введение поддерживающей дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом, в течение поддерживающей фазы.

52. Способ по п. 51, где индукционная доза включает количество, эквивалентное 3 мг соединения 1.

53. Способ по любому из п. 51 или п. 52, где поддерживающая доза включает количество, эквивалентное 2 мг соединения 1.

54. Способ по любому из п.п. 51-53, где поддерживающая фаза составляет по меньшей мере 38 недель.

55. Способ по любому из п.п. 51-54, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с частотой один раз в день в условиях как индукционной дозы,

так и поддерживающей дозы.

56. Способ по любому из п.п. 51-55, где указанный индивидуум страдает болезнью Крона умеренной-высокой активности.

57. Способ по любому из п.п. 51-56, где клинический ответ представляет собой значение простой эндоскопической шкалы болезни Крона (SES-CD) менее или равное 4 и снижение по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем без подшкалы > 1.

58. Способ по любому из п.п. 51-56, где клинический ответ представляет собой большее или равное 50% снижение от исходного уровня в SES-CD.