



**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С  $S1P_1$  РЕЦЕПТОРОМ**

Предложены способы, полезные для лечения эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая эозинофильный эзофагит. См., например, Gonsalves Clin. Rev. Allergy Immunol. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08732-1>.

Воспалительные заболевания пищевода, такие как эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), заболевание, характеризующееся высокими уровнями эозинофилов в пищеводе, а также базальной зональной гиперплазией, все чаще диагностируются у детей и взрослых. Многие аспекты заболевания остаются неясными, включая его этиологию, естественное развитие заболевания и оптимальную терапию. ЭоЭ встречается у пациентов всех возрастных групп, но чаще всего у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет. Симптомы ЭоЭ зачастую имитируют симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и включают рвоту, дисфагию, боль и затрудненное прохождение пищи. Заболевание является болезненным, вызывает нарушение глотания и провоцирует другие осложнения у пациентов. ЭоЭ зачастую ошибочно диагностируется как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), что приводит к задержке адекватного лечения пациентов, страдающих ЭоЭ.

В настоящее время диагностические критерии, необходимые для диагностики ЭоЭ, включают 1) симптомы дисфункции пищевода; 2) воздействующее только на пищевод эозинофильное воспаление пищевода с наличием по меньшей мере 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения; и 3) исключение других причин эозинофилии пищевода. Другие причины могут включать эозинофильный гастроэнтерит, целиакию, болезнь Крона (БК), инфекцию, ахалазию, васкулит и гиперэозинофильный синдром.

Хотя этиология ЭоЭ еще не полностью изучена, полагают, что ЭоЭ является атопическим заболеванием, опосредуемым Т-хелперами второго типа (Th2). Считается, что ЭоЭ возникает в результате многофакторного взаимного влияния генетической предрасположенности и неадекватных иммунных воспалительных реакций (преимущественно не опосредованных IgE) на пищевые антигены, аэроаллергены и факторы окружающей среды. Генетическая предрасположенность к нарушению барьерной функции, которая наблюдается в ткани пищевода пациентов с ЭоЭ, позволяет молекулам аллергена легко проникать через эпителий, вызывая последующую Th2-опосредованную аллергическую гиперчувствительность. Эта активность, опосредованная клетками Th2, приводит к выработке цитокинов (включая интерлейкин [IL]-4, IL-5 и IL-13) с последующей активацией эозинофилов и увеличению их количества в пищеводе (эозинофильное воспаление). В пищеводе эозинофилы высвобождают вредные секреторные продукты, которые вызывают описанные выше симптомы, повреждение и ремоделирование тканей, а также дополнительное разрушение барьера, еще более усиливая воспалительный цикл.

На сегодняшний день сохраняется огромная неудовлетворенная клиническая

потребность в новых эффективных и безопасных способах лечения ЭоЭ, поскольку современные методы лечения часто обеспечивают лишь временное или незначительное облегчение симптомов. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, а также обеспечивает соответствующие преимущества.

Цитирование любой ссылки в настоящей заявке не должно толковаться как указание на то, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Предложен способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного заболевания ЖКТ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

Предложен способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

Предложен способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий выбор индивидуума, у которого наблюдается по меньшей мере один симптом или признак ЭоЭ, где у индивидуума имеет место повышенный уровень биомаркера, выбранного из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, сывороточного IgE (общего и аллерген-специфического), IL-13, IL-5, сывороточного хемокина, регулируемого тимусом и активацией (thymus and activation regulated chemokine - TARC), тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin - TSLP), сывороточного эозинофильного катионного белка (eosinophilic cationic protein - ECP) и эозинофильного нейротоксина (eosinophil-derived neurotoxin - EDN); и введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (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.

Предложен также способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий выбор индивидуума с аллергической реакцией на аллерген, которая делает индивидуума восприимчивым к ЭоЭ; и введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

Предложен также способ лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (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 у индивидуума, нуждающегося в этом, выявлено  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (high powered field - hpf) в пищеводе до или на момент лечения («исходный уровень»). В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в этом, показывает снижение по меньшей мере на 30% количества эозинофилов в поле зрения при высоком увеличении микроскопа по сравнению с исходным уровнем на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят натощак. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество эквивалентно от примерно 0,5 до примерно 5,0 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эквивалентное 2 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет количество, эквивалентное 1 мг соединения 1. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество вводится с частотой один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводится утром. В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует снижение пикового количества эозинофилов (peak eosinophil count - PEC) в пищеводе до менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (Эоз/hpf) от исходного уровня после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления индивидуум показывает снижение PEC пищевода до менее 6 Эоз/hpf от исходного уровня после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах индивидуум показывает снижение по меньшей мере на 50% количества эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения от исходного уровня на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления индивидуум показывает снижение по меньшей мере на 40% количества эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения от исходного уровня на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует снижение по меньшей мере на 50% количества эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения от исходного уровня на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, введение не приводит к серьезным побочным эффектам. В некоторых

вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли по существу не вызывает острого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

Эти и другие аспекты изобретения, раскрытого в настоящем описании, далее будут изложены более подробно.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На **фигуре 1** показан патогенез ЭоЭ. На стадии 1 эпителиальные клетки пищевода поляризуют дендритные клетки до фенотипа Th2. На стадии 2 дендритные клетки мигрируют в лимфатический узел (Lymph Node - LN) и способствуют дифференциации Т-клеток до Th2. На стадии 3 вновь активированные клетки Th2 покидают LN. На стадии 4 клетки Th2 мигрируют в пищевод и секретируют цитокины. На стадии 5 эозинофилы рекрутируются в пищевод с помощью Th2 цитокинов.

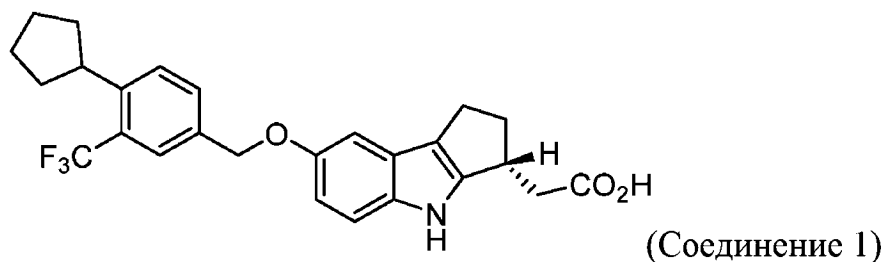
На **фигуре 2** показаны эндоскопически выявленные проявления ЭоЭ у взрослых пациентов, включенных в европейское многоцентровое исследование: белый экссудат (**a**), продольные борозды (**b**), диффузный отек (**c**), фиксированные кольца (**d**), тяжелая стриктура (**e**) и кольца, борозды и отек (**f**).

На **фигуре 3** показано влияние соединения 1 на среднее значение изменений, выраженных в процентах, в субпопуляциях иммунных клеток от исходного уровня на 7-й день, как описано далее в примере 3.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Термины и фразы, указанные ниже, используются в настоящем документе в значениях, описанных далее, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное.

**СОЕДИНЕНИЕ 1:** Термин «соединение 1», когда используется в настоящем описании, означает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[*b*]индол-3-ил)уксусную кислоту, включая ее кристаллические формы.



См. заявку на патент РСТ, регистрационный номер РСТ/US2009/004265, которая полностью включена 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 (которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки). В качестве другого неограничивающего примера, L-аргининовая соль соединения 1 может быть представлена в безводной несольватированной кристаллической форме, как описано в WO 2010/011316

и WO 2011/094008 (каждая из которых полностью включена в настоящее описание в виде ссылки). В качестве другого неограничивающего примера, кальциевая соль соединения 1 может быть представлена в кристаллической форме, как описано в WO 2010/011316 (которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки). Соединение 1 упоминается в литературе как этразимод или APD334.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат представляет собой вводимый перорально синтетический селективный модулятор рецептора 1, 4, 5 сфингозин-1-фосфата (S1P). На сегодняшний день установлено, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат безопасны и хорошо переносятся приблизительно 281 взрослым субъектом, получавшим лечение в различных дозах. Их безопасность и переносимость были оценены в исследованиях 1 фазы со здоровыми взрослыми субъектами в разовых дозах до 5 мг и в повторных дозах до 4 мг при введении один раз в день (QD). В исследовании 2 фазы с определением оптимальной дозировки у индивидуумов с язвенным колитом (Ulcerative Colitis - UC) лечение 2 мг QD в течение 12 недель привело к клинически значимым и статистически значимым эндоскопическим и симптоматическим улучшениям по сравнению с плацебо. Стойкий положительный эффект наблюдался в течение периода, составляющего до 46 недель, в последующем дополнительном открытом исследовании.

**ВВЕДЕНИЕ:** Термин «введение», когда используется в настоящем описании, означает предоставление соединения или другого терапевтического средства, лекарственного средства или лечения таким образом, что индивидуум принимает (усваивает) соединение.

**НАЗНАЧЕНИЕ:** Термин «назначение», когда используется в настоящем описании, означает предписание, разрешение или рекомендацию использования лекарственного средства или другой терапии, лечебного средства или лечения. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может устно советовать, рекомендовать или разрешать применение соединения, схемы приема соединения или другого лечения индивидууму. В этом случае медицинский работник может предоставлять или не предоставлять рецепт на соединение, схему приема или лечение. Кроме того, медицинский работник может предоставить или не предоставить рекомендованное соединение или лечение. Например, медицинский работник может советовать индивидууму, где получить соединение, не предоставляя соединение. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может предоставить индивидууму рецепт на соединение, схему приема соединения или схему лечения. Например, медицинский работник может выдать письменный рецепт или устное назначение индивидууму. Рецепт может быть записан на бумаге или на электронном носителе, таком как компьютерный файл, например на портативном компьютерном устройстве. Например, медицинский работник может трансформировать лист бумаги или электронный носитель с назначением (рецептом) соединения, схемой приема или лечением. Кроме того, назначение можно отозвать (устно), по факсу (письменно) или в электронном виде через Интернет из аптеки или

амбулатории. В некоторых вариантах осуществления индивидууму может быть выдан образец соединения или лечения. Выдача образца соединения в настоящем описании означает неявное назначение соединения. Различные системы здравоохранения по всему миру используют различные методы назначения и/или введения соединений или лечения, и эти методы включены в настоящее описание.

Назначение (рецепт) может включать, например, имя индивидуума и/или информацию, идентифицирующую личность, такую как дата рождения. Кроме того, например, назначение (рецепт) может включать название лекарства, содержание активного вещества, дозу, частоту введения, способ введения, число доз или количество, подлежащее выдаче, количество повторных назначений, имя врача, подпись врача и т.п. Кроме того, например, назначение (рецепт) может включать регистрационный номер Управления по борьбе с наркотиками США и/или номер государственной регистрации.

Термин «медицинский работник» может включать, например, врача, медицинскую сестру, фельдшера или другого специалиста здравоохранения, который может назначать или вводить соединения (лекарственные средства) для лечения состояния, описанного в настоящем документе. Кроме того, термин «медицинский работник» может включать любого специалиста здравоохранения, который может рекомендовать, назначать, вводить индивидууму соединение или лекарственное средство или ограничивать получение индивидуумом соединения или лекарства, включая, например, медицинского страховщика.

#### **ПРЕДОТВРАЩАТЬ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЙ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ:**

Используемые в настоящем описании термины «предотвращать», «предотвращающий» или «предотвращение» означают предотвращение конкретного расстройства или возникновения либо появления одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным расстройством, и не означают обязательно полное предотвращение расстройства. Например, термины «предотвращать», «предотвращающий» и «предотвращение» означают введение терапии на профилактической или предотвращающей основе индивидууму, у которого в конечном итоге может проявиться по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но который еще не проявился. Такие индивидуумы могут идентифицироваться на основе факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания. Альтернативно, профилактическая терапия может быть назначена в качестве профилактической меры без предварительного выявления фактора риска. Отсрочку появления хотя бы одного симптома также можно считать предотвращением или профилактикой.

**ЛЕЧИТЬ, ЛЕЧАЩИЙ ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ:** Используемые в настоящем описании термины «лечить», «лечащий» или «лечение» означают введение терапевтического средства 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, термин «лечение» может включать

смягчение, ослабление или облегчения симптомов заболевания или состояния, предотвращение появления дополнительных симптомов, уменьшение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, смягчение заболевания или состояния, индуцирование регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или купирование симптомов заболевания или состояния. Например, термин «лечение» применительно к расстройству означает снижение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с этим конкретным расстройством. Следовательно, лечение расстройства не обязательно означает снижение тяжести всех симптомов, связанных с расстройством, и не обязательно означает полное снижение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством.

**ПЕРЕНОСИМОСТЬ:** В настоящем описании говорится, что индивидуум «переносит» дозу соединения, если введение этой дозы указанному индивидууму не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалисту в данной области будет понятно, что переносимость является субъективной оценкой, и то, что для одного человека может быть приемлемо, для другого может быть неприемлемо. Например, один индивидуум может быть не в состоянии 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 одна головная боль или одна рвота являются терпимыми, но он не в состоянии переносить комбинацию головной боли и рвоты, даже если тяжесть каждого из указанных симптомов меньше, чем при их отдельном проявлении.

**НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ:** Используемый в настоящем описании термин «непереносимость» означает значительную токсичность и/или нежелательные последствия, связанные с переносимостью, которые приводят к снижению дозы или прекращению приема препарата. Термин «непереносимость» в настоящем описании может заменяться термином «неспособность переносить».

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ:** Используемый в настоящем описании термин «нежелательное явление» означает неблагоприятное медицинское событие, которое связано 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 неблагоприятным явлением является блокада сердца, например атриовентрикулярная блокада сердца первой степени. В еще одном варианте осуществления неблагоприятным явлением является острое снижение частоты сердечных сокращений. В еще одном варианте осуществления неблагоприятным явлением является обнаружение аномального результата теста функции легких, такого как объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) ниже 80%, форсированной вентилляционной способности (ФВС). В одном варианте осуществления неблагоприятным явлением является аномальный результат теста



функции печени, такой как превышение верхней границы нормы (ВГН) уровня ALT и АСТ более чем в два раза ( $> 2 \times \text{ВГН}$ ). В одном варианте осуществления неблагоприятным явлением является макулярный отек.

**ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ и ПРИ ЕГО НЕОБХОДИМОСТИ:**

Термины «при необходимости лечения» и «при его необходимости», когда речь идет о лечении, используются взаимозаменяемо для обозначения решения, принятого лицом, осуществляющим уход за пациентом (например, врачом, медицинской сестрой, фельдшером и т.д.), о том, что пациент нуждается в лечении или ему будет полезно лечение. Это суждение выносится на основе множества факторов, оценка которых относится к компетенции лица, осуществляющего уход за пациентом, но которые указывают на то, что пациент болен или впоследствии заболеет в результате недомогания, состояния или нарушения, которое поддается лечению с помощью соединений по настоящему изобретению. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут использоваться защитным или профилактическим образом; или соединения по настоящему изобретению могут использоваться для смягчения, подавления или облегчения заболевания, состояния или расстройства.

**ИНДИВИДУУМ:** Используемый в настоящем описании термин «индивидуум» означает любого человека. В некоторых вариантах осуществления человека называют «субъектом» или «пациентом».

**ОСТРОЕ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:**

Используемый в настоящем описании термин «острое 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 примерно 5 уд/мин, менее примерно 4 уд/мин, менее примерно 3 уд/мин или менее 2 ударов в минуту, что является максимальным в течение нескольких часов, например в течение 1-3 часов, после введения препарата, и после этого частота сердечных сокращений возвращается к значению до введения дозы.

**НОРМАЛЬНЫЙ СИНУСОВЫЙ РИТМ:** Используемый в настоящем описании термин «нормальный синусовый ритм» означает синусовый ритм индивидуума в отсутствие лечения. Нормальный синусовый ритм может оценить врач. При нормальном синусовом ритме частота сердечных сокращений обычно находится в диапазоне 60-100 ударов в минуту.

**ДОЗА:** Используемый в настоящем описании термин «доза» означает количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимое индивидууму для лечения или предотвращения заболевания или расстройства в конкретное время.

**СТАНДАРТНАЯ ДОЗА:** Используемый в настоящем описании термин «стандартная доза» означает дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которая вводится индивидууму для лечения или предотвращения заболевания или расстройства. Целевая доза может варьироваться в

зависимости от характера и тяжести заболевания, подлежащего лечению.

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОЕ КОЛИЧЕСТВО:** Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» активного ингредиента, 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, субъекту или пациенту, которым является человек). Точное терапевтически эффективное количество для субъекта может зависеть, например, от массы тела и состояния здоровья субъекта, характера и степени тяжести состояния, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области. Эффективное количество в конкретной ситуации определяется с помощью обычных экспериментов и входит в компетенцию врача. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективным количеством является стандартная доза.

**ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ:** Используемый в настоящем описании термин «эозинофильный эзофагит» или «ЭоЭ» означает воспалительное заболевание, характеризующееся аномальным эозинофильным воспалением пищевода и дисфункцией пищевода. Патогенез ЭоЭ показан на фигуре 1. Первичные симптомы ЭоЭ включают, но не ограничиваются только ими, боль в груди и животе, дисфагию, изжогу, отказ от пищи, рвоту и непереносимость пищи. Клиническая патология ЭоЭ характеризуется наличием гребней или трахеоподобных колец в стенке пищевода и инфильтрацией эозинофилов в слизистой оболочке пищевода. В настоящее время ЭоЭ диагностируется с помощью эндоскопии пищевода с последующим микроскопическим и биохимическим анализом слизистой оболочки пищевода. ЭоЭ может классифицироваться как аллергическое или неаллергическое заболевание в зависимости от статуса субъекта. Настоящее изобретение включает способы лечения как аллергических, так и неаллергических форм ЭоЭ.

**СТРИКТУРЫ ПИЩЕВОДА:** Указанные в настоящем описании стриктуры пищевода могут быть классифицированы как простые или сложные в зависимости от их диаметра и связанных с ними анатомических аномалий. Простая стриктура определяется как короткая стриктура с симметричным или концентрическим просветом и диаметром  $\geq 12$  мм, которую можно легко обойти с помощью эндоскопа. Сложная стриктура, обычно длиннее 2 см, может быть угловой или неправильной формы и имеет диаметр  $< 12$  мм. Она может быть связана с большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулом пищевода или трахеопищеводным свищом. По сравнению с простыми стриктурами сложные стриктуры имеют более высокую частоту рецидивов и повышенный риск нежелательных явлений, связанных с ее расширением. Тяжесть стриктуры можно оценить по сопротивлению, возникающему при прохождении диагностического эндоскопа, внешний диаметр которого обычно составляет 9 мм. Легкая стриктура позволяет эндоскопу проходить без сопротивления, умеренная стриктура обеспечивает повышенное сопротивление, в то время как тяжелая стриктура может быть непроходимой. См. **фигуру**

## 2.

**АЛЛЕРГЕН:** Используемый в настоящем описании термин «аллерген» означает любые вещества, химикаты, частицы или композиции, которые способны стимулировать аллергическую реакцию у восприимчивого индивидуума. Аллергены могут содержаться в пищевых продуктах, или источником аллергенов могут быть пищевые продукты, такие как, например, молочные продукты (например, коровье молоко), яйца, пшеница, соя, кукуруза, рожь, рыба, морепродукты, арахис и лесные орехи. В качестве альтернативы, аллерген может содержаться в непищевом продукте, или источником аллергена может быть непищевой продукт, такой как пыль (например, содержащая пылевого клеща), пыльца, яд насекомых (например, яд пчел, ос, комаров и т.д.), плесень, шерсть животных, латекс, лекарства, лекарственные средства, амброзия, травы и аллерген березовой пыльцы.

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ, АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ** или **АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ СИМПТОМ:** Используемые в настоящем описании термины «аллергический ответ», «аллергическая реакция», «аллергический симптом» и т.п. включают один или несколько признаков или симптомов, выбранных из крапивницы (например, уртикарной сыпи), ангионевротического отека, ринита, астмы, рвоты, чихания, насморка, воспаления пазух носа, слезотечения, свистящего дыхания, бронхоспазма, снижения пиковой скорости выдоха (peak expiratory flow - PEF), желудочно-кишечных расстройств, приливов, опухших губ, опухшего языка, снижения кровяного давления, анафилаксии и дисфункции/недостаточности органов. Термины «аллергический ответ», «аллергическая реакция», «аллергический симптом» и т.д. также включают иммунологические ответы и реакции, такие как, например, повышенная выработка IgE, повышенная выработка аллерген-специфического иммуноглобулина и/или эозинофилия.

**ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ:** Используемый в настоящем описании термин «эозинофильная инфильтрация» относится к присутствию эозинофилов в органе или ткани субъекта, включая кровь, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку и подвздошную кишку, точнее к присутствию эозинофилов в слизистой оболочке области желудочно-кишечного тракта, включая, но без ограничения, пищевод и желудок. Эозинофильную инфильтрацию анализируют, например, с помощью биопсии ткани пищевода субъекта, страдающего ЭоЭ. Согласно некоторым вариантам осуществления, термин «эозинофильная инфильтрация» относится к присутствию  $\geq 15$  эозинофилов в пищеводе в поле зрения микроскопа высокого разрешения. Термин «микроскоп высокого разрешения» относится к стандартному микроскопу с общим увеличением в 400 раз, используемому для исследования эозинофилов в ткани, например в ткани пищевода субъекта. В определенных вариантах осуществления термин «эозинофильная инфильтрация» включает инфильтрацию в ткань лейкоцитов, например лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток. Инфильтрация лейкоцитов, например в ткань пищевода, может быть обнаружена с помощью маркеров клеточной поверхности, таких как специфичные для эозинофилов маркеры (например, CD11c<sup>Low/Neg</sup>, SiglecF<sup>+</sup>, F4/80<sup>+</sup>, EMR1<sup>+</sup>, Siglec 8<sup>+</sup> и MBP2<sup>+</sup>), специфичные для макрофагов маркеры (например, CD11b<sup>+</sup>, F4/80<sup>+</sup>,

CD14<sup>+</sup>, EMR1<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup>), специфичные для нейтрофилов маркеры (например, CD11b<sup>+</sup>, Ly6G<sup>+</sup>, Ly6C<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup> и CD66b<sup>+</sup>) и специфичные для Т-клеток маркеры (например, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>).

#### **СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПИЩЕВОДЕ:**

Используемый в настоящем описании термин «снижение содержания эозинофилов в пищеводе» означает, что количество эозинофилов и других лейкоцитов, выявленное в пищеводе субъекта с ЭоЭ, которого лечили соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью либо соединением 1 в форме сольвата или гидрата, по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 50%, 70%, 80% или 90% меньше количества эозинофилов в пищеводе, выявленного у того же или эквивалентного субъекта, которого не лечили соединением 1 или фармацевтически приемлемой солью либо соединением 1 в форме его сольвата или гидрата. В определенных вариантах осуществления термин «снижение эозинофильной инфильтрации» означает обнаружение менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, например менее 10 эозинофилов, менее 9 эозинофилов, менее 8 эозинофилов, менее 7 эозинофилов, менее 6 эозинофилов или менее 5 эозинофилов, в ткани слизистой оболочки пищевода, полученной методом биопсии. В определенных вариантах осуществления уменьшение эозинофилов пищевода означает, что эозинофилы не обнаруживаются в слизистой оболочке пищевода субъекта.

**БИОМАРКЕР, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭОЭ:** Используемый в настоящем описании термин «биомаркер, ассоциированный с ЭоЭ», означает любой биологический ответ, тип клетки, параметр, белок, полипептид, фермент, любую активность фермента, любой метаболит, любую нуклеиновую кислоту, любой углевод или любую другую биомолекулу, которая присутствует или обнаруживается у пациента с ЭоЭ на уровне или в количестве, отличном от (например, больше или меньше) уровня или количества маркера, присутствующего или обнаруживаемого у пациента, не страдающего ЭоЭ. Примеры биомаркеров, ассоциированных с ЭоЭ, включают, но не ограничиваются ими, например, эозинофилы пищевода, эотаксин-3 (CCL26), периостин, сывороточный IgE (общий и аллерген-специфичный), IL-13, IL-5, сывороточный хемокин, регулируемый тимусом и активацией (TARC; CCL17), тимический стромальный лимфопозитин (TSLP), сывороточный эозинофильный катионный белок (ECP) и эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin - EDN). Термин «биомаркер, ассоциированный с ЭоЭ», также включает известный в данной области ген или генный зонд, который дифференциально экспрессирован у субъекта с ЭоЭ, но не экспрессирован у субъекта без ЭоЭ. Например, гены, которые значительно активированы у субъекта с ЭоЭ, включают, но не ограничиваются ими, хемокины, ассоциированные с Т-хелперами 2 типа (Th2), такие как CCL8, CCL23 и CCL26, периостин, кадгериноподобный белок 26 (cadherin-like-26) и TNF $\alpha$ -индуцируемый белок 6. Альтернативно, термин «биомаркер, ассоциированный с ЭоЭ», также включает гены, которые подавляются вследствие ЭоЭ, такие как белки терминальной дифференцировки (например, филаггрин). Определенные варианты осуществления относятся к использованию этих биомаркеров для мониторинга реверса

заболевания в результате введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли либо соединения 1 в виде сольвата или гидрата. Способы обнаружения и/или количественного определения таких биомаркеров, ассоциированных с ЭоЭ, известны в данной области техники; наборы для измерения содержания таких ассоциированных с ЭоЭ биомаркеров доступны из различных коммерческих источников; и различные коммерческие диагностические лаборатории предлагают услуги количественного определения содержания таких биомаркеров.

**ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ ДИСФАГИИ:** Используемый в настоящем описании термин «опросник для оценки симптомов дисфагии» или «DSQ» (dysphagia symptom questionnaire) относится к ответам пациентов на вопросы валидизированного опросника, по которым определяют наличие и тяжесть дисфагии к твердой пище у пациентов с ЭоЭ. Пациенты записывают, ели ли они твердую пищу с момента пробуждения, фиксируют любую дисфагию к твердой пище в этот день, тяжесть дисфагии на основе результатов стратегий облегчения, используемых во время эпизода дисфагии, и тяжесть самой сильной ежедневной боли, связанной с глотанием, если таковая имеет место. DSQ может использоваться для характеристики исходной тяжести дисфагии и изменений при лечении. Согласно некоторым вариантам осуществления, общий диапазон баллов по DSQ составляет от 0 до 84.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ:** Используемый в настоящем описании термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение 1, включая, но не ограничиваясь ими, соли, сольваты и гидраты соединения 1, при этом композиция может подвергаться исследованию для определения эффективности. Специалист в данной области техники поймет и оценит методы, подходящие для определения того, обладает ли активный ингредиент желаемой эффективностью для получения результата, который нужен специалисту.

**ГИДРАТ:** Используемый в настоящем описании термин «гидрат» означает соединение по изобретению или его соль, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

**СОЛЬВАТ:** Используемый в настоящем описании термин «сольват» означает соединение по изобретению или его соль, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Предпочтительные растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения людям в следовых количествах.

Соединения по настоящему изобретению могут необязательно существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, включая кислотно-аддитивные фармацевтически приемлемые соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Типичные

кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этилсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, щавелевую, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т.п. кислоты, например описанные как подходящие для фармацевтически приемлемых солей в публикации Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Кислотно-аддитивные соли могут быть получены в качестве продуктов прямого синтеза соединений. В альтернативном варианте свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделяется выпариванием растворителя или иным способом разделения соли и растворителя. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с использованием способов, известных квалифицированному специалисту.

Понятно, что когда при упоминании соединения 1 используется фраза «фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или гидрат», она включает 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 понятно, что при использовании фразы «фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты» или фразы «фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или гидрат» в отношении соединения 1 в форме солей, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей. Специалистам в данной области будет очевидно, что описанные здесь лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват или гидрат. Более того, различные гидраты и сольваты соединения 1 и их соли найдут применение в качестве промежуточных продуктов при производстве фармацевтических композиций. Типичные методики получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо упомянутых здесь, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, страницы 202-209 статьи 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 назначения и/или введения гидратов и сольватов соединения 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть выделены и охарактеризованы способами, известными в данной области, такими как термогравиметрический анализ (ТГА), ТГА-

масс-спектрометрия, ТГА-инфракрасная спектроскопия, порошковая рентгеновская дифрактография (ПРДГ), титрование по Карлу Фишеру, рентгеновская дифракция с высоким разрешением и т.п. Существует несколько коммерческих организаций, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги по идентификации сольватов и гидратов на регулярной основе. Примерами компаний, предлагающих эти услуги, являются Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Когда при описании способа по настоящему изобретению указывается целое число, перед целым числом может использоваться термин «примерно».

В настоящем описании, если контекст не диктует иное, слово «включать» или его производные, такие как «включает» или «включающий», следует понимать как подразумевающие включение указанной стадии, элемента, целого числа, группы стадий, элементов или целых чисел, но не исключение любой другой стадии или любого другого элемента или целого числа, или любой другой группы элементов или любых других целых чисел.

В настоящем описании, если специально не указано иное или контекст не диктует иное, ссылка на отдельную стадию, композицию материала, группу стадий или группу композиций материала должна рассматриваться как охватывающая одну и множество (т.е. одну или более) из этих стадий, композиций материала, групп стадий или групп композиций материала.

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

Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанное(ые) в настоящем документе изобретение(я) может(гут) подвергаться изменениям и модификациям, отличным от конкретно описанных. Следует иметь в виду, что изобретение(я) включает(ют) в себя все такие варианты и модификации. Изобретение(я) также включает(ют) в себя все стадии, отличительные признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в этом описании, по отдельности или вместе, а также любые и все комбинации или любые две или более из указанных стадий или любые два или более из указанных отличительных признаков, если конкретно не указано иное.

Объем настоящего изобретения(й) не следует ограничивать конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которые предназначены только для иллюстрации. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явно входят в объем изобретения(й), которое(ые) описано(ы) в настоящем документе.

Следует иметь в виду, что определенные отличительные признаки изобретения(й), которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения(й), которые для краткости описаны в контексте одного

варианта осуществления, также могут быть обеспечены отдельно или в любой другой подходящей комбинации. Например, способ, который предусматривает назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, может быть разделен 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, в котором указано назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, и отдельный способ изобретения, в котором указано введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, могут быть объединены в единый способ, в котором указано назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Предложен способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного заболевания ЖКТ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

Предложен способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

Предложен способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий выбор индивидуума, у которого выявлен по меньшей мере один симптом или признак ЭоЭ, где у указанного индивидуума имеет место повышенный уровень биомаркера, выбранного из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, сывороточного IgE (общего и аллерген-специфического), IL-13, IL-5, TARC, TSLP, сывороточного ECP и EDN; и введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (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 эозинофильное заболевание ЖКТ выбрано из эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), эозинофильного гастрита (ЭГ), эозинофильного гастроэнтерита (ЭГЭ) и эозинофильного колита (ЭК).

В некоторых вариантах осуществления индивидуум выбран на основе выявления  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (per high power field - hpf) в пищеводе до лечения или в момент лечения («исходный уровень»).

В некоторых вариантах индивидуум показывает снижение по меньшей мере на



50% количества эозинофилов в hrp по сравнению с исходным уровнем на 10 день после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум выбран на основе проявления уровня эотаксина-3, превышающего примерно 50 пг/мл до начала или на момент лечения («исходный уровень»).

В некоторых вариантах осуществления индивидуум показывает снижение по меньшей мере на 50% уровня эотаксина-3 на 10 день после введения по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления ЭоЭ диагностируется с помощью эндоскопии пищевода с последующим микроскопическим и биохимическим анализом ткани слизистой оболочки пищевода. В некоторых вариантах осуществления ЭоЭ диагностируется с помощью эндоскопии пищевода и наличия и тяжести отличительных эндоскопических признаков пищевода (например, отек, кольца, экссудаты, борозды и стриктуры). В некоторых вариантах осуществления ЭоЭ диагностируется с помощью эндоскопии и биопсии одного или нескольких отделов пищевода (проксимального, среднего и/или дистального). В некоторых вариантах осуществления диагноз является результатом определения у индивидуума количества эозинофилов и/или гистологической характеристики.

Предложен также способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий выбор индивидуума, проявляющего аллергическую реакцию на аллерген, что делает индивидуума восприимчивым к ЭоЭ; и введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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 индивидуум чувствителен к аллергену. Например, субъект может характеризоваться одним из следующих показателей: (a) склонность к аллергическим реакциям или аллергическим ответам при воздействии одного или нескольких аллергенов; (b) проявление ранее аллергической реакции или аллергического ответа на один или несколько аллергенов; (c) наличие аллергологического анамнеза; и/или (d) проявление признака или симптома аллергического ответа или анафилаксии. В определенных вариантах осуществления субъект проявляет аллергию на аллерген, ассоциированный с ЭоЭ, или на аллерген, который делает субъекта восприимчивым и/или склонным к развитию ЭоЭ.

В некоторых вариантах осуществления пациент проявляет аллергическую реакцию на пищевой аллерген. Например, субъект может проявлять аллергическую реакцию на аллерген, содержащийся в пищевом продукте, включая, но без ограничения только ими, молочный продукт, яйцо, пшеницу, сою, кукурузу, рожь, рыбу, морепродукты, арахис, лесной орех, говядину, курицу, овес, ячмень, свинину, зеленые бобы, а также фрукты,

такие как яблоко и ананас.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум проявляет аллергическую реакцию на непищевой аллерген, такой как аллергены, источником которых является пыль, плесень, насекомые, растения, включая пыльцу растений, и домашние животные, такие как кошки и собаки. Примеры непищевых аллергенов (также известных как аллергены окружающей среды или аэроаллергены) включают, но не ограничиваются только ими, аллергены клещей домашней пыли, пыльцы, шерсти животных, яда насекомых, аллергены трав и латекс.

В некоторых вариантах осуществления симптом или признак ЭоЭ выбран из эозинофильной инфильтрации пищевода, утолщения стенки пищевода, отказа от еды, рвоты, боли в животе, изжоги, регургитации, дисфагии и затрудненного прохождения пищи.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум до лечения проявляет (или проявлял) один или несколько признаков ЭоЭ, таких как, например, сверхэкспрессия в пищеводе провоспалительных медиаторов, таких как тучные клетки, эозинофильная инфильтрация пищевода, утолщение стенки пищевода, дисфагия, затрудненное прохождение пищи, боль в груди и животе и/или повышенный уровень ЭоЭ-ассоциированного биомаркера.

В некоторых вариантах осуществления пациент более восприимчив к ЭоЭ или может показывать повышенный уровень ЭоЭ-ассоциированного биомаркера. Например, индивидуум страдает атопическим заболеванием или расстройством, таким как пищевая аллергия, атопический дерматит, астма, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает наследственным заболеванием соединительной ткани. Такая популяция субъектов может показывать повышенный уровень ЭоЭ-ассоциированного биомаркера, такого как, например, IgE, эотаксин-3, периостин, IL-5 или IL-13.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум показывает повышенные уровни одного или нескольких биомаркеров, ассоциированных с ЭоЭ. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли приводит к снижению уровня ЭоЭ-ассоциированного биомаркера. В некоторых вариантах осуществления ЭоЭ-ассоциированный биомаркер выбран из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, сывороточного IgE (общего и специфичного к аллергену), IL-13, IL-5, сывороточного хемокина, регулируемого тимусом и активацией (TARC), тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), сывороточного эозинофильного катионного белка (ECP) и эозинофильного нейротоксина (EDN).

В некоторых вариантах осуществления перед лечением пациент показывает наличие в пищеводе  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения. В некоторых вариантах осуществления до начала лечения у пациента наблюдается повышенные количества периферических эозинофилов ( $>300$  клеток/ $\mu$ p) или повышенный уровень сывороточного IgE ( $>150$  кЕд/л). В некоторых вариантах осуществления до

лечения пациент показывает наличие в пищеводе  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения и повышенное количество периферических эозинофилов ( $> 300$  клеток/ $\mu$ р) или повышенный уровень содержания сывороточного IgE ( $> 150$  кЕд/л).

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает инфильтрацию дендритных клеток ткани в лимфатический узел.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает инфильтрацию Т-клеток TH2 и CD8. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает количество циркулирующих Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает уровень содержания тканевых цитокинов.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает инфильтрацию эозинофилов.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль снижает накопление эозинофилов в ткани.

В некоторых вариантах осуществления у индивидуума до введения или на момент введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли обнаружено или диагностировано заболевание или расстройство, выбранное из атопического дерматита, астмы, аллергического ринита и аллергического конъюнктивита.

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

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное от примерно 0,5 до примерно 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 1 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль по меньшей мере в течение одного месяца, например в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев и т.д. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в течение по меньшей мере одной недели, например в течение одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, двенадцати недель, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, шестнадцати недель и т.д. В некоторых вариантах осуществления второй период является неопределенным, например при

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 1 мг соединения 1, в течение первого периода времени, а затем количество, эквивалентное 2 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 т.д. 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, шестнадцать недель и т.д. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере один месяц, например один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца и т.д. 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, шестнадцать недель и т.д. В некоторых вариантах осуществления второй период времени является неопределенным, например при хроническом введении.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят количество, эквивалентное 2 мг соединения 1, в течение первого периода времени, а затем количество, эквивалентное 1 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 т.д. 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, шестнадцать недель и так далее. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере один месяц, например один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца и т.д. 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, шестнадцать недель и т.д. В некоторых вариантах осуществления второй период времени является неопределенным, например, при хроническом введении.

В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без титрации. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без титрации; и индивидуум не испытывает связанных с этим серьезных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза вводится без необходимой титрации, чтобы избежать эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма вводится натошак. В

некоторых вариантах осуществления лекарственная форма вводится после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления способ не зависит от пола индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в комбинации со вторым терапевтическим средством или терапией, где второе терапевтическое средство или терапия выбраны из ингибитора IL-1β, ингибитора IL-5, ингибитора IL-9, ингибитора IL-13, ингибитора IL-17, ингибитора IL-25, ингибитора TNFα, ингибитора эотаксина-3, ингибитора IgE, ингибитора простагландина D2, иммунодепрессанта, глюкокортикоида, ингибитора протонной помпы, нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), удаления аллергенов и регулирования рациона питания.

В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводится по меньшей мере одно терапевтическое средство или терапия, где терапевтическое средство или терапия выбраны из ингибитора IL-1β, ингибитора IL-5, ингибитора IL-9, ингибитора IL-13, ингибитора IL-17, ингибитора IL-25, ингибитора TNFα, ингибитора эотаксина-3, ингибитора IgE, ингибитора простагландина D2, иммунодепрессанта, глюкокортикоида, ингибитора протонной помпы, НПВП, удаления аллергенов и регулирования рациона питания.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IL-1β. В некоторых вариантах осуществления ингибитором IL-1β является анакинра, рилонацепт или канакинумаб.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IL-5. В некоторых вариантах осуществления ингибитором IL-5 является бенрализумаб, меполизумаб или реслизумаб.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат ингибитором IL-9.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IL-13. В некоторых вариантах осуществления ингибитором IL-13 является лебрикизумаб, RPC4046 или тралокинумаб.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IL-17. В некоторых вариантах осуществления ингибитором IL-17 является иксекизумаб или бродалумаб.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IL-25.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором TNFα. В некоторых вариантах осуществления ингибитором TNFα является SIMPONI® (голимумаб), REMICADE® (инфликсимаб), HUMIRA® (адалимумаб) или CIMZIA® (цертолизумаба пегол).

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором эотаксина-3.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором IgE. В некоторых вариантах осуществления ингибитором IgE является

омализумаб.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором простагландина D2.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили иммунодепрессантом. В некоторых вариантах иммунодепрессантом является AZASAN® (азатиоприн), IMURAN® (азатиоприн), GENGRAF® (циклоспорин), NEORAL® (циклоспорин) или SANDIMMUNE® (циклоспорин). Иммунодепрессанты также можно называть иммуносупрессантами или иммунодепрессивными лекарственными средствами.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили ингибитором протонной помпы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором протонной помпы является омепразол, пантопразол, эзомепразол или декслансопразол.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили глюкокортикоидом. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоидом является UCERIS® (будесонид); DELTASONE® (преднизон), MEDROL® (метилпреднизолон) или гидрокортизон. Глюкокортикостероиды также можно называть глюкокортикоидами или кортикостероидами.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с помощью НПВП. В некоторых вариантах осуществления НПВП представляет собой аспирин, цекоксиб, диклофенак, дифлунисал, этодолак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, набуметон, напроксен, оксaproзин, пироксикам, сальсалат, сулиндак или толметин.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили удалением аллергена.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили регулированием рациона питания (диеты). В некоторых вариантах осуществления регулирование рациона питания включает целевые элиминационные диеты, при которых продукты, которые дали положительный результат при тестировании на аллергию или в анамнезе, удаляются из рациона.

В некоторых вариантах осуществления регулирование рациона питания включает эмпирическую диету с отказом от шести продуктов питания, когда отказ от продуктов питания не основан на результатах тестирования на аллергию, а пациенты исключают обычные продукты, вызывающие аллергию (молоко, яйца, пшеницу, сою, арахис/лестные орехи, рыбу/морепродукты).

В некоторых вариантах осуществления регулирование режима питания включает элементную диету, при которой из рациона удаляются все источники белка, и пациент пьет только аминокислотную смесь.

В некоторых вариантах осуществления регулирование рациона питания включает проверку продуктов питания, при котором определенные продукты питания удаляются из рациона, а затем по одному добавляются для выявления тех продуктов, которые вызывают реакцию. Регулирование рациона питания может включать проведение повторных

эндоскопий с биопсией при повторном введении продуктов для определения продуктов, которые переносятся.

В некоторых вариантах осуществления пациент проявил неадекватную реакцию или потерю реакции на другое средство лечения эозинофильного эзофагита, непереносимость другого средства лечения эозинофильного эзофагита или продемонстрировал зависимость от другого средства для лечения эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял неадекватную реакцию на другое средство лечения эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял потерю реакции на другое средство лечения эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял непереносимость другого средства лечения эозинофильного эзофагита.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум проявлял неадекватную реакцию, потерю реакции на традиционную терапию или непереносимость традиционной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял неадекватную реакцию на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял потерю реакции на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял непереносимость традиционной терапии. В некоторых вариантах осуществления традиционная терапия выбрана из ингибитора IL-1бета, ингибитора IL-5, ингибитора IL-9, ингибитора IL-13, ингибитора IL-17, ингибитора IL-25, ингибитора TNF $\alpha$ , ингибитора эотаксина-3, ингибитора IgE, ингибитора простагландина D2, иммунодепрессанта, глюкокортикоида, ингибитора протонной помпы, НПВП, удаления аллергенов и регулирование рациона питания. В некоторых вариантах осуществления предыдущая традиционная терапия упоминается как предыдущее лечение.

В некоторых вариантах осуществления у индивидуума была неадекватная реакция, потеря реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или терапию или непереносимость по меньшей мере одного терапевтического средства или терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуум показал неадекватную реакцию, потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или терапию или показал непереносимость по меньшей мере одного терапевтического средства или терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 3-месячного периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 6-месячного периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 9-месячного периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного



терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 1-летнего периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 2-летнего периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 3-летнего периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 4-летнего периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент показал в течение предыдущего 5-летнего периода неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию или показал непереносимость меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии.

В некоторых вариантах осуществления до начала лечения индивидууму будет назначена терапия ингибиторами протонной помпы. В некоторых вариантах осуществления перед лечением у индивидуума была неадекватная реакция или потеря реакции на терапию ингибиторами протонной помпы или непереносимость терапии ингибиторами протонной помпы. В некоторых вариантах пациент будет получать стабильную дозу терапии ингибиторами протонной помпы в течение по меньшей мере двух месяцев.

В некоторых вариантах осуществления до начала лечения у пациента не будет серьезных стриктур.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает 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.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг частоты сердечных сокращений во время введения, мониторинг функции легких 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 функции легких 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 представляет собой серьезное нежелательное явление.

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 острого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у пациента.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не вызывает снижения частоты сердечных сокращений более чем на 6 ударов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится без влияния первой дозы на частоту сердечных сокращений, как это наблюдается при применении других модуляторов рецептора S1P. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится без влияния первой дозы на AV-проводимость, как это наблюдается с другими модуляторами рецептора S1P.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения эндоскопической реакции. В некоторых вариантах осуществления способ лечения предназначен для улучшения результатов эндоскопического исследования, например улучшения эндоскопической картины слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает индуцирование и/или поддержание клинического улучшения; улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки; и/или индуцирование и/или поддержание клинической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение меньшей мере на 30% количества эозинофилов в hpf от исходного уровня у пациента с диагнозом ЭоЭ. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение по меньшей мере на 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% количества эозинофилов в hpf от исходного уровня у пациента с диагнозом ЭоЭ. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное снижение количества эозинофилов в hpf от исходного уровня у пациента с диагнозом ЭоЭ достигается через 16 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение количества эозинофилов в hpf от исходного уровня у пациента с диагнозом ЭоЭ достигается через 10, 12, 14, 16, 20, 24, 26, 30, 36, 40 или 52 недели.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение по меньшей мере на 30% пикового количества эозинофилов (ПЕС) от исходного уровня в пищеводе у пациента с диагнозом ЭоЭ. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение по меньшей мере на 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% ПЕС по сравнению с исходным уровнем в пищеводе у пациента с диагнозом ЭоЭ. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение ПЕС пищевода по сравнению с исходным уровнем у индивидуума с диагнозом ЭоЭ достигается через 16 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение ПЕС пищевода по сравнению с исходным уровнем у индивидуума с диагнозом ЭоЭ достигается за 10, 12, 14, 16, 20, 24, 26, 30, 36, 40 или 52 недели.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение оценки Опросника симптомов дисфагии (DSQ) по сравнению с исходным уровнем у пациента с диагнозом ЭоЭ. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение оценки DSQ по меньшей мере на 10 баллов, по меньшей мере на 20 баллов, по меньшей мере на 30 баллов и т.п.

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

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на индуцирование клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение предназначено для поддержания клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение предназначено для индуцирования и поддержания клинического улучшения.

В некоторых вариантах осуществления лечение направлено на эндоскопическую ремиссию.

В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой снижение проявления и/или симптома эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой уменьшение проявления эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой снижение симптома эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение включает индуцирование и/или поддержание гистологического ответа, который определяется количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (hpf) на уровне  $\leq 6$ .

В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индуцирование и/или поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индуцирование и поддержание клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индуцирование и/или поддержание клинической ремиссии и/или клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой индуцирование и поддержание клинической ремиссии и клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение

индуцирует клиническую ремиссию и/или клиническое улучшение. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинической ремиссии и/или клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение индуцирует клиническую ремиссию и клиническое улучшение. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой поддержание клинической ремиссии и клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой снижение проявлений и/или симптомов эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в снижении проявлений и симптомов эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении симптомов эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений и симптомов и индуцировании и поддержании клинической ремиссии эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении симптомов эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений и симптомов и индуцировании и поддержании клинической ремиссии эозинофильного эзофагита у пациента, который проявлял неадекватную реакцию на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений и симптомов и индуцировании и поддержании клинической ремиссии эозинофильного эзофагита у пациента с потерей реакции на традиционную терапию или непереносимостью к ней. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений и симптомов и индуцировании и поддержании клинического улучшения у индивидуума, страдающего с эозинофильным эзофагитом, с неадекватной реакцией на традиционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в уменьшении проявлений и симптомов и индуцировании и поддержании клинического улучшения у индивидуума с эозинофильным эзофагитом, который потерял реакцию на традиционную терапию или показывает непереносимость к ней. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в индуцировании и/или поддержании клинической ремиссии и/или заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в индуцировании и поддержании клинической ремиссии и заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в индуцировании и поддержании заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в индуцировании и поддержании клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение вызывает клиническую ремиссию. В некоторых вариантах осуществления лечение индуцирует заживление слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании заживления слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в достижении и/или сохранении клинической

ремиссии у пациентов, реагирующих на индуцирование. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в достижении и сохранении клинической ремиссии у пациентов, реагирующих на индуцирование. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в достижении клинической ремиссии у пациентов, реагирующих на индуцирование. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в сохранении клинической ремиссии у пациентов, реагирующих на индуцирование. В некоторых вариантах осуществления лечение вызывает и/или поддерживает клиническое улучшение. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в индуцировании и поддержании клинического улучшения реакции. В некоторых вариантах осуществления лечение индуцирует клиническое улучшение. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании клинического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение индуцирует эндоскопическое улучшение. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании эндоскопического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в достижении эндоскопического улучшения. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в улучшении эндоскопической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании эндоскопической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления лечение индуцирует гистологическое заживление. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании гистологического заживления. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в увеличении частоты стула. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании увеличения частоты стула. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в улучшении эндоскопической картины слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании улучшения эндоскопической картины слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в улучшении эндоскопической картины слизистой оболочки во время индуцирования. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в улучшении балла эндоскопической подшкалы. В некоторых вариантах осуществления лечение заключается в поддержании улучшения балла эндоскопической подшкалы.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с активной, тяжелой инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с активной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с тяжелой инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с активной тяжелой инфекцией до тех пор, пока инфекция не станет контролируемой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с активной инфекцией до тех пор, пока инфекция не станет

контролируемой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не рекомендуется индивидууму с тяжелой инфекцией до тех пор, пока инфекция станет контролируемой. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не начинают во время активной инфекции. В некоторых вариантах осуществления индивидуум находится под наблюдением на предмет наличия инфекции. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли прекращают, если у пациента развивается инфекция. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли прекращают, если инфекция становится серьезной. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли прекращают, если у пациента развивается инфекция. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль не вводят индивидууму с инфекцией. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль не вводят во время активной инфекции. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не начинают во время активной инфекции; пациент находится под наблюдением, если во время введения развивается инфекция; и введение прекращается, если инфекция становится серьезной. В некоторых вариантах осуществления инфекция протекает в легкой форме. 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 неблагоприятным явлением. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой респираторную инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без серьезных неблагоприятных явлений. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без серьезного неблагоприятного явления, связанного с частотой сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без серьезного нежелательного явления, связанного с изменением частоты сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с повышенной частотой сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с брадикардией. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая серьезного нежелательного явления, связанного с AV блокадой. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая тяжелого нежелательного явления, связанного с AV проводимостью. В

некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая брадикардии. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая АВ блокады. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая более чем легкого снижения частоты сердечных сокращений в первый день лечения (например,  $>10$  ударов в минуту). В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без сердечно-сосудистого эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без симптоматических изменений частоты сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без симптоматических изменений сердечного ритма. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без необходимости титрации, чтобы избежать эффекта первой дозы, наблюдаемого при применении других модуляторов рецептора S1P.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения теста функции печени (liver function test - LFT). В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят, не вызывая повышения значений биохимических показателей функции печени. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения ALT. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения AST. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения  $ALT > 3 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения  $ALT > 2,5 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения  $ALT > 2 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения  $ALT > 1,5 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения  $AST > 3 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения  $AST > 2,5 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения  $AST > 2 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения  $AST > 1,5 \times \text{ВГН}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня билирубина. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или

его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня билирубина  $> 3 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня билирубина  $> 2,5 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня билирубина  $> 2 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня билирубина  $> 1,5 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без повышения уровня ГГТ  $> 3 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения ГГТ  $> 2,5 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения ГГТ  $> 2 \times$  ВГН. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят без увеличения ГГТ  $> 1,5 \times$  ВГН.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не вызывает аномалии в тесте функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не вызывает отека желтого пятна.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль представлены в препарате в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

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

Предлагаются также фармацевтические композиции, включающие стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Предлагаются также фармацевтические композиции, включающие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Носитель(и) должен(ны) быть «приемлемым(и)» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не



наносить чрезмерного вреда его реципиенту.

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

Фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом, обычно однородным смешиванием активного(ых) соединения(й) с жидкостями или мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими в нужных соотношениях и, при необходимости, с последующим приданием полученной смеси желаемой формы.

Традиционные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, подходящие смачивающие агенты, смазывающие вещества для таблетирования и дезинтегранты, могут использоваться в таблетках и капсулах для перорального введения. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут вводиться в фармацевтические композиции с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо упомянутых здесь, известны в данной области техники; см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Фармацевтическая композиция для перорального введения может быть представлена в форме, например, таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция предпочтительно производится в лекарственной форме стандартной дозы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких лекарственных форм являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с дезинтегрантами, 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, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно или несколько веществ, которые могут также выступать в качестве разбавителей, ароматизаторов, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих агентов, связующих веществ, консервантов, дезинтегрирующих таблетки веществ или инкапсулирующих материалов.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое смешано с тонкоизмельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивается в подходящих соотношениях с носителем, обладающим необходимой связующей способностью, и смесь уплотняется до

желаемой формы и размера.

Процентное содержание активного соединения в порошках и таблетках может изменяться. Обычно содержание активного соединения в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до примерно 90 процентов. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, 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, карбоксиметилцеллюлозу натрия, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «препарат» включает препарат активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующего капсулу, в которой активный компонент с носителями или без носителей окружен носителем, который таким образом соприкасается с ним. Аналогичным образом, термин включает крахмальные капсулы и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки могут использоваться в твердых формах, подходящих для перорального введения.

Фармацевтические препараты предпочтительно представлены в лекарственных формах стандартной дозы. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Лекарственная форма стандартной дозы может представлять собой расфасованный препарат, в упаковке которого содержатся дискретные частицы препарата, такие как расфасованные таблетки или капсулы. Кроме того, лекарственной формой стандартной дозы может быть сама капсула или таблетка, или это может быть соответствующее количество любой из них в упакованной форме.

Дополнительные варианты осуществления включают варианты осуществления, раскрытые в представленных далее примерах, которые никоим образом не следует толковать как ограничивающие область настоящего изобретения.

## ПРИМЕРЫ

### ПРИМЕР 1

Получают препараты твердых желатиновых капсул немедленного высвобождения действующего вещества, содержащие L-аргининовую соль соединения 1, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

|                                              | Препарат |         |        |       |       |
|----------------------------------------------|----------|---------|--------|-------|-------|
|                                              | 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 сложением массы наполнения и

пустой капсулы

### ПРИМЕР 2

Получают препараты таблеток немедленного высвобождения действующего вещества, содержащие L-аргининовую соль соединения 1, которые представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

| Дозировка таблетки                             | 0,5 мг | 1 мг   | 2 мг   | 3 мг   |
|------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| L-аргининовая соль соединения 1                | 0,69   | 1,381  | 2,762  | 4,143  |
| Маннит Pearlitol® 100SD                        | 54,81  | 54,119 | 52,738 | 51,357 |
| Микрокристаллическая целлюлоза - Avicel® PH102 | 40     | 40     | 40     | 40     |
| Натрия крахмала гликолят - Explotab®           | 4      | 4      | 4      | 4      |
| Стеарат магния                                 | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    |
| Opadry® II Blue (опадрай II синий)             | 4      | 4      | 4      | 4      |
| Общая целевая масса таблетки                   | 104    | 104    | 104    | 104    |

### ПРИМЕР 3

В односторонне слепом (т.е. слепом только для испытуемых) плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с фиксированной последовательностью и параллельными группами оценивают фармакокинетику (ФК), фармакодинамику (ФД), безопасность и переносимость у здоровых субъектов мужского пола японского и кавказского происхождения (данные, представленные здесь, основаны на предварительных клинических отчетах об исследовании). Зарегистрированные 49 субъектов получают 1 или 2 мг соединения 1 или плацебо один раз в день в течение 7 дней с последующим введением дополнительной разовой дозы на 15-й день исследования, вводимой через 1 неделю после периода без лечения. Во всех группах наблюдают прогрессирующее снижение среднего количества лимфоцитов в течение периода от введения первой дозы (в соответствии с первым полным анализом крови после введения первой дозы на 2-й день исследования) до повторного введения дозы на 8-й день. Среднее изменение в процентах по сравнению с исходным уровнем на 7-й день составляет -23,61% в японской группе, получающей 1 мг, -25,79% в кавказской группе, получающей 1 мг, -50,00% в японской группе, получающей 2 мг, и -43,67% в кавказской группе, получающей 2 мг. Среднее изменение в процентах по сравнению с исходным уровнем на 15-й день (до введения дозы) составляет 0,00% в японской группе, получающей 1 мг, -21,43% в кавказской группе, получающей 1 мг, -6,67% в японской группе, получающей 2 мг, и -16,23% в кавказской группе, получающей 2 мг. У здоровых испытуемых проводят углубленное иммунофенотипирование. В целом, у субъектов, получающих соединение 1, наблюдается дозозависимое снижение среднего числа циркулирующих В-клеток, CD4<sup>+</sup> TCM, CD4<sup>+</sup> TN, Th17, Th2, CD8<sup>+</sup> TCM и CD8<sup>+</sup> TN-клеток с достижением максимального снижения на 7-й день перед введением дозы. Эти данные показаны на фигуре 3.

Проведенное исследование показывает, что соединение 1 индуцирует дозозависимое снижение общего количества лимфоцитов у здоровых субъектов, включая Т-клетки Th2, которые ассоциированы с патогенезом ЭоЭ.

#### **ПРИМЕР 4**

Исследования проводят с использованием мышинной модели ЭГД, индуцированной овальбумином (OVA). Группы лечения: 1) интактные мыши (n=5); 2) только OVA-сенсibilизированные (n=10); 3) OVA-сенсibilизирование+перорально (PO) дексаметазон (n=10); 4) OVA-сенсibilизирование+PO контроль наполнителем (n=10); 5) OVA-сенсibilизирование+PO 1 мг/кг соединения 1 (n=10); и 6) OVA-сенсibilизирование+PO 3 мг/кг соединения 1 (n=10). Соединение 1 и носитель вводят два раза в день, в то время как дексаметазон вводят один раз в день в дни испытаний.

Самок мышей Balb/c сенсibilизируют внутрибрюшинно (IP) на 0 и 14-й день с помощью 50 мкг OVA+1 мг гидроксида алюминия (в качестве адъюванта) в фосфатно-буферном физиологическом растворе (PBS). После этого мышам три раза в неделю в течение трех недель вводят 10 мг OVA, суспендированного в 100 мкл PBS.

Собирают образцы тканей пищевода, желудка и кишечника, а также кровь/сыворотку. Образцы тканей пищевода, желудка и кишечника оценивают на наличие эозинофилов методом иммуногистохимии (ИHC) с использованием антител к главному основному белку мыши. Лизаты пищевода или сыворотку анализируют на экспрессию следующих цитокинов/хемокинов: эотаксин, G-CSF, GM-CSF, INF $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, KC, LIF, LIX, MCP-1, M-CSF, MIG, MIP-1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , MIP-2, RANTES, TNF $\alpha$  и VEGF-A.

Кровь/сыворотку собирают и аликвируют для анализа методом проточной цитометрии, для ФК исследования, анализа анти-OVA IgE и цитокинов. Определение общего количества клеток и дифференцировки клеток проводят с помощью FACS-анализа для CD45, CD3, TCR $\beta$ , TCR $\gamma\delta$ , CD25, CD11c, MHC-II, CD103, CD4, CD8, B220/CD19, Siglec F, а также определяют их жизнеспособность. Уровни антител против OVA IgE измеряют с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а сыворотку исследуют для определения ФК.

У мышей, получающих соединение 1, наблюдается дозозависимое снижение уровня содержания лимфоцитов.

#### **ПРИМЕР 5**

Исследуют применение соединения 1 в L2-IL5-OXA мышинной модели ЭоЭ. Мышиную модель воспаления пищевода используют в соответствии с протоколом контактной гиперчувствительности 4-этоксиметилен-2-фенил-2-оксазолин-5-она (OXA; Sigma, St Louis, Missouri, USA), как описано в публикации Masterson J.C., McNamee E.N., Hosford L., Capocelli K.E., Ruybal J., Fillon S.A., Doyle A.D., Eltzschig H.K., Rustgi A.K., Protheroe C.A., Lee N.A., Lee J.J., Furuta G.T. Local hypersensitivity reaction in transgenic mice with squamous epithelial IL-5 overexpression provides a novel model of eosinophilic oesophagitis. Gut. 2014 Jan;63(1):43-53, которая полностью включена в настоящее описание

в качестве ссылки.

В каждом эксперименте используют разные группы мышей L2-IL5. Группы лечения: 1) носитель; 2) только ОХА-сенсibilизирование; 3) сенсibilизирование носителем+1 мг/кг соединения 1 РО; 4) ОХА-сенсibilизирование+2 мг/кг соединения 1 РО; 5) ОХА-сенсibilизирование+3 мг/кг соединения 1 РО; 6) ОХА-сенсibilизирование+10 мг/кг дексаметазона IP.

На 0-й день протокола ОХА гиперчувствительности кожу брюшной полости экспериментальных животных под анестезией выбривают и на поверхность кожи наносят ОХА (3% (масс/об) раствор ОХА в носителе) для инициирования фазы сенсibilизации протокола. Сенсibilизированные мыши получают местную ОХА сенсibilизацию пищевода введением (р.с.) в протокольные дни 5, 8 и 12 1% (масс/об) раствором ОХА в 30% носителе в проксимальный отдел пищевода. Животных группы контроля носителем сенсibilизируют как указано выше с введением им только носителя в соотношении 4:1. Всех мышей оценивают через 24 часа после последнего введения ОХА (протокольный день 13). Дополнительные группы мышей одновременно лечат кортикостероидом дексаметазоном (DEX) интраперитонеальной (внутривенной) инъекцией (10 мг/кг массы тела) или пероральным раствором соединения 1 во время фазы местной сенсibilизации ОХА (дни 5, 8, 10 и 12 в соответствии с протоколом для DEX, ежедневно или два раза в день для соединения 1); контрольные животные получают интраперитонеальные инъекции физиологического раствора.

Собирают и анализируют ткани пищевода, желудка и кишечника, а также кровь/сыворотку. Пищевод и сыворотку крови оценивают на выработку цитокинов. Образцы тканей оценивают на наличие эозинофилов. Лизаты пищевода или сыворотку анализируют на экспрессию одного или нескольких из следующих цитокинов/хемокинов: эотаксин, G-CSF, GM-CSF, INF $\gamma$ , IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IFN- $\gamma$ , IP-10, KC, LIF, LIX, MCP-1, M-CSF, MIG, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2, RANTES, TNF $\alpha$  и VEGF-A.

Кровь/сыворотку собирают и аликвотируют для анализа методом проточной цитометрии, ФК исследования и анализа цитокинов. Определение общего количества клеток и дифференцировки клеток проводят с помощью FACS-анализа CD45, CD3, TCR $\beta$ , TCR $\gamma\delta$ , CD25, CD11b, CD11c, MHC-II, CD103, CD4, CD8, CD19, Siglec F, а также определяют их жизнеспособность.

#### **ПРИМЕР 6**

Клиническое испытание проводят в соответствии с Руководством FDA по разработке лекарственных средств для ЭоЭ (Draft, Feb. 2019). Исследуемая популяция получает гистологическое подтверждение с помощью ЭГД: количество эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (Эоз/hpf) составляет  $\geq 15$ . Проводится биопсия проксимального и дистального отдела пищевода, и для получения дополнительной информации может проводиться биопсия среднего отдела пищевода. Пациенты имеют опыт неудачной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или

могут получать стабильную дозу в течение не менее 2 месяцев при гистологическом подтверждении. Из исследования исключают лиц с тяжелыми стриктурами, и рандомизацию стратифицируют по наличию или отсутствию исходных стриктур.

Планируют проведение испытания с продолжительностью исследования хронического лечения не менее 24 недель для оценки эффективности по клиническим и гистологическим конечным точкам с последующим продлением для обеспечения общего периода лечения продолжительностью не менее 52 недель. Исследование включает рандомизированную схему отмены после первоначальной оценки эффективности для характеристики стойкости лечения, частоты рецидивов и необходимости повторного лечения.

Конечные точки включают (1) улучшение признаков и симптомов по сравнению с исходным уровнем с использованием четко определенных оценок клинических результатов и, необязательно, включают привязку (например, глобальную шкалу впечатлений пациента), дополненную эмпирическими кумулятивными 165 функциями распределения с использованием данных, объединенных по группам; и (2) гистологический ответ eos/hpf  $\leq 6$ .

#### **ПРИМЕР 7**

Для оценки безопасности, эффективности и ФК соединения 1 проводят 2 фазу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у пациентов с эозинофильным эзофагитом. Исследование включает: 1) период скрининга для выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГД) и биопсии, 2) 16-недельный период двойного слепого индукционного лечения с помощью 1 мг соединения 1, 2 мг соединения 1 или плацебо, 3) период продления.

Критерии приемлемости включают гистологическое подтверждение ЭоЭ (например, Эоз/hpf  $\geq 15$  в 2 из 3 сегментов); продемонстрированную дисфагию (например, 2 эпизода в неделю  $\times$  2 недели); и 4-недельное вымывание местных стероидов. Первичные и вторичные результаты включают: конечные точки гистологии, полученные биопсией проксимального, среднего и дистального отделов пищевода; изменение, выраженное в %, пикового количества эозинофилов (Эоз/hpf) (например, на 16-й неделе), доля, достигающая Эоз/hpf  $\leq 6$  (и  $<15$ ) на 16-й неделе; изменение гистологической системы оценки ЭоЭ (histologic scoring system - HSS) и оценка; изменение результатов, выраженных в %, которые сообщаются пациентами (например, % изменений в ответах Опросника симптомов дисфагии (DSQ)), изменение индекса активности эозинофильного эзофагита (eosinophilic esophagitis activity index - EEsAI) и изменение контрольной эндоскопической оценки (endoscopic reference score - EREFS).

#### **ПРИМЕР 8**

Проводят 2/3 фазу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у лиц с гистологическим подтверждением ЭоЭ (эоз/hpf  $\geq 15$ ), продемонстрированной дисфагией и недостаточным ответом на ингибитор протонной помпы (ИПП). Испытание включает: 1) период определения дозы в

течение до 24 недель с использованием дозы 1 соединения 1, дозы 2 соединения 1 или плацебо; 2) основной период продолжительностью до 24 недель с использованием выбранной дозы соединения 1 или плацебо; и 3) период продления с использованием выбранной дозы соединения 1 или плацебо. После этого проводят визит контрольного наблюдения.

Проводят биопсию проксимального и дистального отдела пищевода. Конечные точки включают изменения количества Эоз/hpf (например, % пациентов, достигших Эоз/hpf  $\leq 6$ ) и ответы на вопросы опросника по симптомам дисфагии.

#### **ПРИМЕР 9**

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании фазы 2 проводят оценку эффективности, безопасности и фармакокинетики (ПК) соединения 1 по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с активным ЭоЭ.

Исследование состоит из периода скрининга продолжительностью до 28 дней, 24 недель двойного слепого лечения (период двойного слепого лечения), 28 недель активного продленного лечения (период продленного лечения) и 4 недели последующего наблюдения (период последующей оценки безопасности) с общей продолжительностью исследования до 60 недель.

Подходящих субъектов рандомизируют двойным слепым методом (соотношение 3:3:2) для перорального приема таблеток по 1 мг соединения 1, 2 мг соединения 1 или соответствующего плацебо один раз в сутки в течение периода двойного слепого лечения и периода продления лечения. Препараты, содержащие 1 мг или 2 мг соединения 1, получают как описано в примере 1. Одну таблетку вводят один раз в день с водой (с пищей или без нее) примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно утром.

Все субъекты, которые проходят двойное слепое лечение и соответствуют критериям приемлемости для продления периода лечения, могут участвовать в продленном лечении в течение дополнительного периода. Субъекты групп, получающих соединения 1 в дозе 1 мг или 2 мг в период двойного слепого лечения, продолжают принимать ту же дозу соединения 1 в период продленного лечения. Субъекты группы, получающей плацебо в течение периода двойного слепого лечения, повторно рандомизируют (соотношение 1:1) на группы, получающие 1 мг или 2 мг соединения 1 при вступлении в период продленного лечения. Исследуемое лечение (1 мг или 2 мг соединения 1) остается слепым.

После анализа выбора дозы в период двойного слепого лечения на 24-й неделе введение дозы соединения 1 (1 мг или 2 мг) может быть прекращено в период продления лечения. В этом сценарии субъектов, получающих отмененную дозу в период продления лечения, переводят на выбранную дозу соединения 1 при следующем посещении для исследования.

#### Критерии включения

Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 65 лет на момент получения информированного согласия (informed consent - IC)

Наличие гистологически активного ЭоЭ с пиковым количеством эозинофилов в пищеводе (РЕС)  $\geq 15$  эозинофилов (Эоз)/в поле зрения микроскопа высокого разрешения (hpf) ( $\sim 60$  Эоз/мм<sup>2</sup>) с любого отдела (проксимального, среднего или дистального) пищевода при скрининговой эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Эозинофилия должна быть выделена из пищевода.

Наличие дисфагии, определяемой как медленное прохождение твердой пищи или ее затрудненное прохождение в горле со средней частотой  $\geq 2$  эпизодов в неделю в течение 2 недель (что указывается в ответах на вопросы опросника симптомов дисфагии (DSQ) в период скрининга).

#### Критерии исключения

Наличие в анамнезе любого из приведенных далее состояний или процедур, не связанных с ЭоЭ, которые могут помешать оценке или повлиять на гистологические, эндоскопические или симптоматические конечные точки исследования: а. состояния, которые вызывают или потенциально способствуют развитию эозинофилии пищевода (например, эозинофильный гастрит [ЭГ], гастроэнтерит или колит с поражением пищевода, тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [ГЭРБ], ахалазия и другие нарушения моторики пищевода, гиперэозинофильный синдром, болезнь Крона [БК] с поражением пищевода, инфекция пищевода [грибковая, вирусная], заболевания соединительной ткани, синдромы гипермобильности, аутоиммунные расстройства и васкулиты, дерматологические заболевания с поражением пищевода [например, пемфигус], реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, эзофагит, вызванный приемом лекарственных средств, болезнь «трансплантат против хозяина», расстройства Менделя [например, синдром Марфана II типа, синдром гипериммуноглобулина Е (IgE), синдром опухоли гамартотомы, гомологичной фосфатазы и тензина, синдром Нетертона, синдром метаболического истощения с тяжелой атопией])

б. Состояния, которые влияют на результаты анализа пищевода (например, варикозное расширение вен пищевода с риском спонтанного кровотечения, стеноз пищевода высокой степени, при котором эндоскоп диаметром от 8 до 10 мм не проходит через стриктуру без расширения во время скрининга ЭГДС)

с. Состояния или методики, которые вызывают дисфагию или потенциально способствуют дисфагии (например, пищевод Барретта, эрозивный эзофагит Лос-Анджелеса степени В или выше, значительная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [ $\geq 4$  см], резекция пищевода, фундопликация, хирургия желудочного рукава)

Проведение дилатации стриктуры пищевода в течение 12 недель до скрининга ЭГДС.

Использование кортикостероидов для лечения ЭоЭ в течение 8 недель до скрининга ЭГДС

Прерывание, инициирование или изменение схемы лечения (доза/частота) указанными ниже методами лечения ЭоЭ в течение 8 недель до скрининга ЭГДС. Субъектам, получающим любую из указанных ниже терапий, следует придерживаться



стабильного режима во время участия в исследовании:

- а. Элементарная диета
- б. Элиминационная диета с удалением пищевого триггерного агента ЭоЭ
- с. Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП-терапия)

Применение любой иммунотерапии/десенсибилизации, включая пероральную иммунотерапию (ПИТ) или сублингвальную иммунотерапию (СИТ) в течение 12 месяцев до скрининга ЭГДС.

Примечание: стабильная (т.е.  $\geq 6$  месяцев до скрининга ЭГДС) подкожная иммунотерапия (ПКИТ) разрешена. Субъекты, находящиеся на ПКИТ, должны оставаться на стабильном лечении во время участия в исследовании.

Применение любой из перечисленных ниже иммуномодулирующих терапий в сроки, предшествующие исходному уровню, как указано ниже. В течение двух недель - антиметаболиты (например, AZA, 6-MP, MTX, 6-TG), ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус), MMF; в течение 12 недель - антитела к IL-5 (например, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб), антитела к IL-4/13 (например, дупилумаб), антитела против IgE (например, омализумаб), ингибиторы TNF $\alpha$  (например, инфликсимаб), ингибиторы JAK (например, тофацитиниб, олацитиниб); в течение двадцати четырех недель - антитела против CD20 (например, ритуксимаб, окрелизумаб), антитела против CD52 (например, алемтузумаб), другие методы лечения, разрушающие клетки (например, трансплантация костного мозга, облучение всего тела); или модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата (например, финголимод, сипонимод, озанимод) или натализумаб, принимаемый в любое время до проведения исходных анализов для исследования.

Последующие визиты субъектов - через 2 и 4 недели после введения последней дозы исследуемого лечения после 52-й недели; или визит досрочного прекращения исследования (ЕТ).

#### Эффективность в конечных точках:

Показатели эффективности, которые оценивают в этом исследовании, включают пиковое количество эозинофилов в пищеводе (ПЕС), гистологическую систему оценки ЭоЭ (HSS), DSQ, вопрос об отказе от пищи (часто задаваемые вопросы); контрольная эндоскопическая оценка эозинофильного изофагита (EREFS), качество жизни при эозинофильном эзофагите у взрослых (Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life - EoE-QOL-A), общая оценка динамики состояния пациентом (Patient Global Impression of Change - PGIC) и общая оценка тяжести заболевания пациентом (Patient Global Impression of Severity - PGIS).

Основные конечные точки определения эффективности включают:

Изменение ПЕС на 16-й неделе, выраженное в процентах, по сравнению с исходным уровнем

Вторичные конечные точки определения эффективности включают:

Абсолютное изменение показателя DSQ на 16-й неделе по сравнению с исходным

уровнем

Абсолютное изменение РЕС пищевода на 16-й неделе по сравнению с исходным уровнем

Доля пациентов с РЕС пищевода  $< 15$  Эоз/hpf на 16-й неделе

Доля пациентов с РЕС пищевода  $\leq 6$  Эоз/hpf на 16-й неделе

Безопасность оценивают по частоте нежелательных явлений (НЯ), результатам клинических лабораторных исследований, электрокардиограммам (ЭКГ) в 12 отведениях (для мониторинга первой дозы, при повторном начале лечения после определенного периода перерыва в лечении и в начале периода продолженного лечения, который проводится до и через 4 часа после первой дозы), физикальное обследование, жизненно важные показатели (измеряются ежечасно в течение не менее 4 часов после первой дозы), исследования функции внешнего дыхания (ФВД), офтальмоскопия и оптическая когерентная томография (ОКТ).

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

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий:

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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, в котором эозинофильное заболевание ЖКТ выбрано из эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), эозинофильного гастрита (ЭГ), эозинофильного гастроэнтерита (ЭГЭ) и эозинофильного колита (ЭК).

3. Способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака (ЭоЭ) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий:

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

4. Способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий:

выбор индивидуума, у которого наблюдается по меньшей мере один симптом или признак ЭоЭ, где у индивидуума имеет место повышенный уровень биомаркера, выбранного из эозинофилов пищевода, зотаксина-3, периостина, сывороточного IgE (общего и аллерген-специфического), IL-13, IL-5, тимусом и активацией регулируемого хемокина (thymus and activation regulated chemokine - TARC), тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin - TSLP), сывороточного эозинофильного катионного белка (eosinophilic cationic protein - ECP) и эозинофильного нейротоксина (eosinophil-derived neurotoxin - EDN); и

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (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.

5. Способ по п.4, в котором индивидуум выбран, исходя из наличия  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (high powered field - hpf) в пищеводе до или на момент лечения («исходный уровень»).

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором на 10 день после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидуум показывает снижение количества эозинофилов в hpf по меньшей мере на 50% относительно исходного уровня.

7. Способ по п.4, в котором индивидуум выбран, исходя из показания уровня зотаксина-3, превышающего примерно 50 пг/мл, до начала или на момент лечения

(«исходный уровень»).

8. Способ по п.7, в котором на 10 день после введения индивидуум показывает снижение уровня эотаксина-3 по меньшей мере на 50% относительно исходного уровня.

9. Способ по любому из пунктов с 1 по 8, в котором индивидуум проявляет аллергическую реакцию на пищевой аллерген, содержащийся в пищевом продукте, выбранном из молочного продукта, яйца, пшеницы, сои, кукурузы, рыбы, морепродукта, арахиса, лесного ореха, говядины, курицы, овса, ячменя, свинины, зеленых бобов, яблока и ананаса.

10. Способ по любому из пунктов с 1 по 9, в котором индивидуум проявляет аллергическую реакцию на непищевой аллерген из пыли, пыльцы, плесени, растения, кошки, собаки или насекомого.

11. Способ лечения, предотвращения или облегчения по меньшей мере одного симптома или признака эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий:

выбор индивидуума, проявляющего аллергическую реакцию на аллерген, что делает индивидуума восприимчивым к ЭоЭ; и

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы, включающей 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.

12. Способ по п.11, в котором аллерген представляет собой пищевой аллерген, содержащийся в пищевом продукте, выбранном из молочного продукта, яйца, пшеницы, сои, кукурузы, рыбы, морепродукта, арахиса, лесного ореха, говядины, курицы, овса, ячменя, свинины, зеленых бобов, яблока и ананаса.

13. Способ по п.11 или 12, в котором аллерген представляет собой непищевой аллерген, источником которого является пыль, пыльца, плесень, растение, кошка, собака или насекомое.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором симптом или признак ЭоЭ выбран из эозинофильной инфильтрации пищевода, утолщения стенки пищевода, отказа от еды, рвоты, боли в животе, изжоги, регургитации, дисфагии и затрудненного прохождения пищи.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли приводит к снижению уровня ЭоЭ-ассоциированного биомаркера у индивидуума.

16. Способ по п.15, в котором ЭоЭ-ассоциированный биомаркер выбран из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, сывороточного IgE (общего и специфичного к аллергену), IL-13, IL-5, сывороточного хемокина, регулируемого тимусом и активацией (TARC), тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), сывороточного эозинофильного катионного белка (ECP) и эозинофильного нейротоксина (EDN).

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в комбинации со вторым терапевтическим

средством или со второй терапией, где второе терапевтическое средство или вторая терапия выбраны из ингибитора IL-1бета, ингибитора IL-5, ингибитора IL-9, ингибитора IL-13, ингибитора IL-17, ингибитора IL-25, ингибитора TNF $\alpha$ , ингибитора эотаксина-3, ингибитора IgE, ингибитора простагландина D2, иммунодепрессанта, глюкокортикоида, ингибитора протонной помпы, нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), удаления аллергенов и регулирования рациона питания.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором у индивидуума до введения или на момент введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли обнаружено или диагностировано заболевание или расстройство, выбранное из атопического дерматита, астмы, аллергического ринита и аллергического конъюнктивита.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидуум проявляет неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или одну терапию, или проявляет непереносимость по меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лекарственная форма вводится натошак.

21. Способ по любому из пунктов с 1 по 19, в котором лекарственная форма вводится после приема пищи.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество эквивалентно от примерно 0,5 до примерно 5,0 мг соединения 1.

23. Способ по п.22, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эквивалентное 2 мг соединения 1.

24. Способ по п.22, в котором индивидууму водится количество, эквивалентное 2 мг соединения 1, в течение первого периода времени и затем количество, эквивалентное 3 мг соединения 1, в течение второго периода времени.

25. Способ по п.22, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эквивалентное 3 мг соединения 1.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лекарственная форма вводится без титрации.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится перорально.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль предоставляется в препарате в форме капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

соединения 1;

кальциевой соли соединения 1; и

L-аргининовой соли соединения 1.

30. Способ по п.29, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая

соль представляет собой L-аргининовую соль соединения 1.

31. Способ по п.30, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму L-аргининовой соли соединения 1.

32. Способ по п.29, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму соединения 1.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводится индивидууму один раз в сутки.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором способ не является гендерно-специфичным.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидууму предварительно вводится по меньшей мере одно терапевтическое средство или по меньшей мере одна терапия.

36. Способ по п.35, в котором индивидуум проявляет неадекватную реакцию или потерю реакции по меньшей мере на одно терапевтическое средство или по меньшей мере на одну терапию или проявляет непереносимость по меньшей мере одного терапевтического средства или по меньшей мере одной терапии.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение включает индуцирование и/или поддержание клинического улучшения и/или индуцирование и/или поддержание клинической ремиссии.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение включает индуцирование и/или поддержание гистологического ответа, представленного как количество эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (high power field - f), составляющее  $\leq 6$ .

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанное введение на приводит к серьезным неблагоприятным явлениям.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится по существу без индуцирования острого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

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

42. Способ лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), включающий:  
введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества  
(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.

43. Способ по п.42, в котором до или на момент лечения индивидуум, нуждающийся в этом, показывает  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (hrpf) («исходный уровень»).

44. Способ по п.42 или 43, в котором индивидуум, нуждающийся в нем, на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли показывает снижение по меньшей мере на 30% количества эозинофилов в hrpf относительно исходного уровня.

45. Способ по любому из пунктов 42-44, в котором лекарственная форма вводится натошак.

46. Способ по любому из пунктов 42- 44, в котором лекарственная форма вводится после приема пищи.

47. Способ по любому из пунктов 42-46, в котором терапевтически эффективное количество эквивалентно от примерно 0,5 до примерно 5,0 мг соединения 1.

48. Способ по п.47, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эквивалентное 2 мг соединения 1.

49. Способ по п.47, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эквивалентное 1 мг соединения 1.

50. Способ по любому из пунктов 42-49, в котором терапевтически эффективное количество вводится один раз в сутки.

51. Способ по любому из пунктов 42-50, в котором терапевтически эффективное количество вводится утром.

52. Способ по любому из пунктов 42-51, в котором индивидуум показывает снижение значения РЕС пищевода относительно исходного уровня до менее 15 Эос/hrpf после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ по любому из пунктов 42-52, в котором индивидуум показывает снижение значения РЕС пищевода относительно исходного уровня до менее 6 Эос/hrpf после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ по любому из пунктов 42-53, в котором на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидуум показывает снижение количества эозинофилов в hrpf по меньшей мере на 30% относительно исходного уровня.

55. Способ по любому из пунктов 42-54, в котором на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидуум показывает снижение количества эозинофилов в hrpf по меньшей мере на 40% относительно исходного уровня..

56. Способ по любому из пунктов 42-55, в котором на 16 неделе после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли индивидуум показывает снижение количества эозинофилов в hrpf по меньшей мере на 50% относительно исходного уровня.

57. Способ по любому из пунктов 42-56, в котором указанное введение не приводит

к серьезным неблагоприятным явлениям.

58. Способ по любому из пунктов 42-57, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится по существу без индуцирования острого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

59. 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 эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у индивидуума, где способ включает:

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (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.

60. Соединение для применения по п.59, терапевтически эффективное количество которого эквивалентно от примерно 0,5 до примерно 5,0 мг соединения 1.

61. Соединение для применения по п.60, терапевтически эффективное количество которого эквивалентно 1 мг соединения 1.

62. Соединение для применения по п.60, терапевтически эффективное количество которого эквивалентно 2 мг соединения 1.

63. Соединение для применения по п.60, терапевтически эффективное количество которого эквивалентно 3 мг соединения 1.

64. Соединение для применения по любому из пунктов с 59 по 63, в котором терапевтически эффективное количество вводится с один раз в сутки.

65. Соединение для применения по любому из пунктов с 59 по 64, где индивидуум показывает  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (hrpf) в пищевode перед или на момент лечения («исходный уровень»).

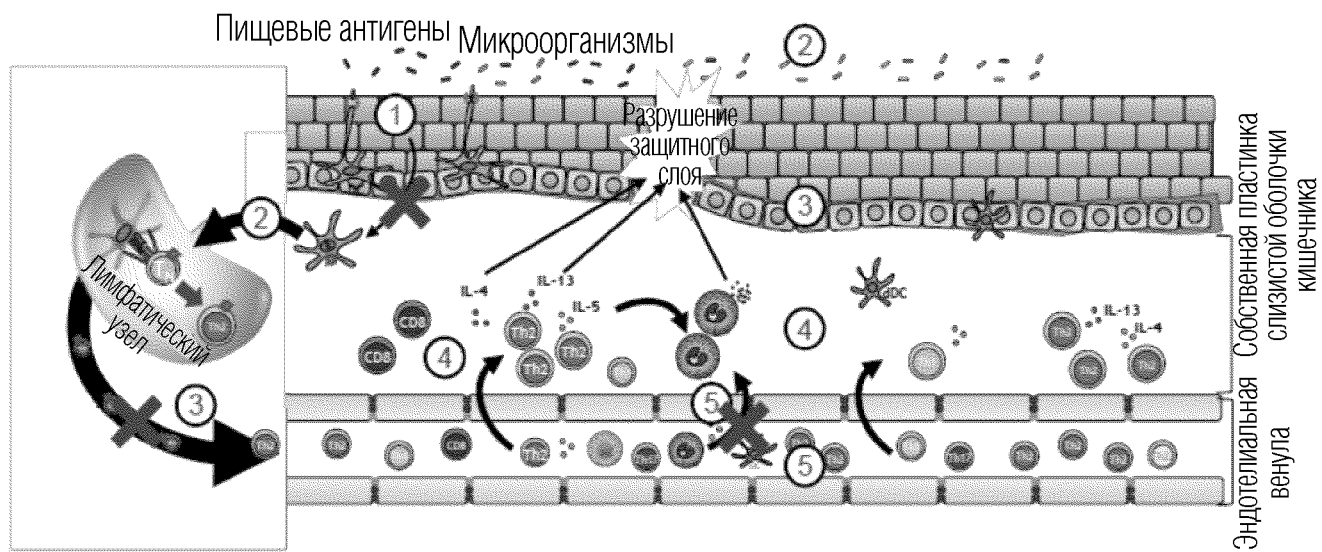
66. Соединение для применения по любому из пунктов с 59 по 65, где индивидуум проявляет снижение значения РЕС относительно исходного уровня до менее 15 Эос/hrpf после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

67. Соединение для применения по любому из пунктов с 59 по 66, где указанное введение не приводит к серьезным неблагоприятным явлениям.

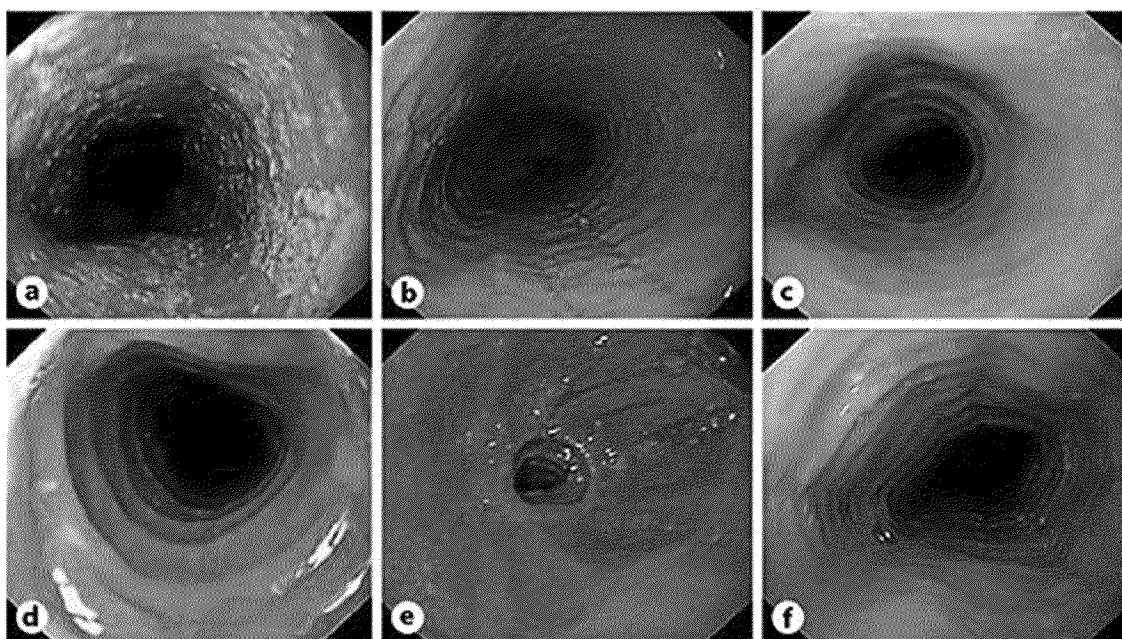
68. Соединение для применения по любому из пунктов с 59 по 67, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится по существу без индуцирования острого снижения частоты сердечных сокращений или блокады сердца у индивидуума.

По доверенности



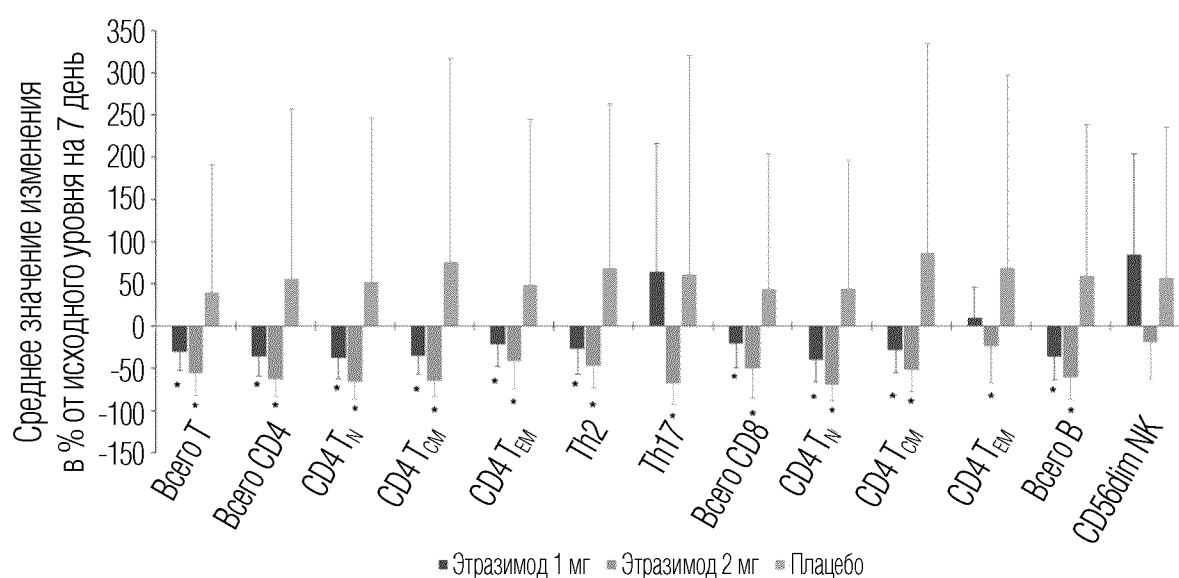


ФИГ. 1



ФИГ. 2

Фигура 3. Среднее значение изменения в процентах от исходного уровня в субпопуляциях иммунных клеток на 7 день



\*Звездочки указывают на значительное изменение в процентах от исходного уровня по сравнению с плацебо

NK, естественные клетки-киллеры, T<sub>CM</sub>, центральные Т-клетки памяти, T<sub>EM</sub>, эффекторные Т-клетки памяти, T<sub>N</sub>, нативные Т-клетки, Всего В, всего В-клеток (CD20+), Всего Т, всего Т-клеток (CD3+)

ФИГ. 3