

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392250** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.08

(54) **АМИСЕЛИМОД ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

(31) **63/147,060**

(32) **2021.02.08**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2022/053030**

(87) **WO 2022/167690 2022.08.11**

(71) Заявитель:

**БАУШ ХЕЛС АЙЭЛЭНД ЛИМИТЕД
(IE)**

(72) Изобретатель:

**Ли Джимин, Слэткин Нил, Лоув
Эзра Р., Хеймансон Зеев (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны способы лечения язвенного колита (ЯК), а также других воспалительных желудочно-кишечных заболеваний с использованием амиселимода. Метод лечения включает дозирование амиселимода в большей начальной дозе по сравнению с последующей поддерживающей дозой.

A1

202392250

202392250

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579007EA/032

АМИСЕЛИМОД ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

ДРУГИЕ ЗАЯВКИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ДАННОЙ ЗАЯВКЕ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет в соответствии с предварительной патентной заявкой США № 63/147060, озаглавленной «СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА», поданной 8 февраля 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Язвенный колит (ЯК) - хроническое идиопатическое воспалительное заболевание, поражающее толстую кишку. Заболевание имеет бимодальный характер заболеваемости, с основным пиком начала заболевания у пациентов в возрасте от 15 до 30 лет и вторым меньшим пиком в возрасте от 50 до 70 лет. Заболевание характеризуется рецидивирующим и стихающим воспалением, обычно ограниченным поверхностью слизистой оболочки. Распространение заболевания классифицируется по степени поражения толстой кишки, от проктита до левостороннего колита или обширного колита (панколит). Заболеваемость и распространенность язвенного колита со временем увеличиваются во всем мире.

Потребность в безопасных и эффективных методах лечения ЯК и других заболеваний желудочно-кишечного тракта остается неудовлетворенной. Настоящее раскрытие закрывает эту потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены способы профилактики, лечения и/или облегчения течения язвенного колита и/или воспаления в желудочно-кишечном тракте субъекта, в этом нуждающегося.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: введение субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: введение субъекту терапевтически эффективной первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и введение субъекту терапевтически эффективной второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления это раскрытие включает способ лечения или облегчения течения язвенного колита у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту первой дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая

доза.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения или облегчения течения язвенного колита у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения или облегчения течения язвенного колита у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту терапевтически эффективной первой дозы амиселимода в течение первого периода введения; и введение субъекту терапевтически эффективной второй дозы амиселимода в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения язвенного колита от легкой до умеренной степени тяжести у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту первой дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения язвенного колита от легкой до умеренной степени тяжести у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения язвенного колита от легкой до умеренной степени тяжести у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту терапевтически эффективной первой дозы амиселимода в течение первого периода введения; и введение субъекту терапевтически эффективной второй дозы амиселимода в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления это раскрытие включает способ лечения или ослабления воспаления в желудочно-кишечном тракте у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту первой дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы композиции, содержащей амиселимод, в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает способ лечения или ослабления воспаления в желудочно-кишечном тракте у нуждающегося в этом субъекта, включающий этапы введения субъекту первой дозы амиселимода или его

фармацевтически приемлемой соли в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления это раскрытие включает способ лечения или ослабления воспаления в желудочно-кишечном тракте у субъекта, в этом нуждающегося, включающий этапы введения субъекту терапевтически эффективной первой дозы амиселимода в течение первого периода введения; и введение субъекту терапевтически эффективной второй дозы амиселимода в течение второго периода введения, при этом первая доза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы субъекту не вызывает отрицательного хронотропного эффекта у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов первая доза примерно в 1,5-2,5 раза выше, чем вторая доза.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение по меньшей мере примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение по менее чем примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,8 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,4 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение примерно 0,4 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение примерно 0,2 мг амиселимода.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой и второй доз независимо включает введение одной или нескольких единичных доз.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг амиселимода на

примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг амиселимода на суточную дозу. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг амиселимода на суточную дозу.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,8 мг амиселимода на суточную дозу. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение первой дозы включает введение примерно 0,4 мг амиселимода на суточную дозу.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение примерно 0,4 мг амиселимода на суточную дозу. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов введение второй дозы включает введение примерно 0,2 мг амиселимода на суточную дозу.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Чертежи иллюстрируют в целом, в качестве примера, но не в качестве ограничения, различные варианты осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 1 показано среднее арифметическое (и стандартное отклонение) изменение абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем (тыс./мкл) в зависимости от времени лечения в клиническом исследовании фазы 1.

На ФИГ. 2 показана временная шкала двойного слепого периода предлагаемого исследования амиселимода.

На ФИГ. 3 показана временная шкала периода открытого продления (OLE) для предлагаемого исследования амиселимода.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящим предоставляется подробная ссылка на некоторые варианты осуществления раскрытого предмета изобретения. Хотя раскрытый объект изобретения будет описан вместе с перечисленными пунктами формулы изобретения, следует понимать, что приведенный в качестве примера объект изобретения не предназначен для ограничения формулы изобретения раскрытым объектом изобретения.

В этом документе значения, выраженные в формате диапазона, должны быть интерпретированы с допущениями таким образом, чтобы включать не только числовые значения, явно указанные в качестве пределов диапазона, но и все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые этим диапазоном, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были явно обозначены. Например, диапазон от «примерно 0,1% до примерно 5%» или «от примерно 0,1% до 5%» следует интерпретировать как включающий значения не только от примерно 0,1% до примерно 5%, но также отдельные значения (например, 1%, 2%, 3% и 4%) и поддиапазоны (например, от 0,1% до 0,5%, от 1,1% до 2,2%, от 3,3% до 4,4%) в пределах указанного диапазона. Утверждение «от примерно X до Y» имеет то же значение, что и «от примерно X до примерно Y», если не указано иное. Аналогично, утверждение «примерно X, Y или примерно Z» имеет то же значение, что и «примерно X, примерно Y или примерно Z», если не указано иное.

В этом документе термины «а», «an» или «the» используются для включения одного или более чем одного объекта, если из контекста явно не следует иное. Термин «или» используется для обозначения неисключительного «или», если не указано иное. Утверждение «по крайней мере один из А и В» или «по крайней мере один из А или В» имеет то же значение, что и «А, В или А и В». Кроме того, следует понимать, что фразеология или терминология, используемые здесь и не определенные иначе, предназначены исключительно для целей описания, а не ограничения. Любое использование заголовков разделов предназначено для помощи в чтении документа и не должно интерпретироваться как ограничивающее; информация, относящаяся к заголовку раздела, может находиться как в пределах, так и за пределами этого конкретного раздела. Все публикации, патенты и патентные документы, упомянутые в этом документе, полностью включены в него посредством ссылки, как если бы они были включены в качестве ссылки по отдельности.

В методах, описанных здесь, действия могут выполняться в любом порядке, за исключением случаев, когда явно проговаривается временная или операционная последовательность. Кроме того, указанные действия могут выполняться одновременно, если в явной формулировке формулы изобретения не указано, что они должны выполняться по отдельности. Например, заявленное действие по выполнению X и заявленное действие по выполнению Y могут выполняться одновременно в рамках одной операции, и результирующий процесс попадет в буквальный объем заявленного процесса.

Определения

Используемый здесь термин «примерно» может допускать степень изменчивости значения или диапазона, например, в пределах 10%, в пределах 5% или в пределах 1% от установленного значения или от указанного предела диапазона, и включает точное указанное значение или диапазон.

Используемый здесь термин «по существу» относится к большинству или большей части, как минимум примерно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% %, 99,5%, 99,9%, 99,99% или по меньшей мере примерно 99,999% или более или 100%. Используемый здесь термин «практически не содержит» может означать отсутствие или же наличие тривиального количества, причем количество присутствующего материала не влияет на свойства композиции, включающей данный материал, и таким образом композиция может содержать от примерно 0% масс. до примерно 5% масс. материала, или от примерно 0% масс. до примерно 1% масс., или примерно 5% масс. или меньше, или количество меньшее, равное или большее чем примерно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01 или примерно 0,001 мас.% или меньше. Термин «практически не содержит» может означать наличие тривиального количества, например, композиция может содержать от примерно 0 до примерно 5% масс. материала, или от примерно 0% масс. до примерно 1% масс., или примерно 5% масс., или меньше или количество меньшее, равное или большее чем примерно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01 или примерно 0,001% масс. или менее, или

примерно 0% масс.

«Заболевание» представляет собой состояние здоровья животного, при котором животное не может поддерживать гомеостаз, и при котором, если состояние не улучшается, то общее здоровье животного продолжает ухудшаться.

Напротив, «расстройство» у животного - это состояние здоровья, при котором животное способно поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья животного менее благоприятно, чем оно было бы при отсутствии расстройства. При отсутствии лечения расстройство не обязательно приводит к дальнейшему ухудшению состояния здоровья животного.

Используемые здесь термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники с помощью стандартных экспериментов.

Используемый здесь термин «эффективность» относится к максимальному эффекту (E_{max}), достигаемому в рамках анализа.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без взаимодействуя вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли вводимых соединений, полученной с помощью фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты или основания, органические кислоты или основания, сольваты, гидраты или клатраты таковых. Например, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой гидрохлоридную соль.

Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную (включая сульфат и гидросульфат) и фосфорные кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Соответствующие органические кислоты могут быть выбраны из классов органических кислот, например алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфокислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, малоновую, сахариную, фумаровую,

пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую, 4-гидроксibenзойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, трифторметансульфоновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, p-толуолсульфоновую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β -гидроксимасляную, салициловую, галактаровую и галактуроновою кислоты.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли аммония, соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены из соответствующего соединения взаимодействием, например, соответствующей кислоты или основания с соединением.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, описанного в настоящем документе, внутри пациента или к пациенту, таким образом, что он может выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносят или транспортируют соединение из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата, включая соединение(я), описанное в настоящем документе, и не должен наносить вред пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые покрытия,

антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание, и т.п., которые совместимы с активностью соединений, описанных в настоящем документе, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения (соединений), описанного в настоящем документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые с описанными здесь способами или соединениями, известны в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), включенный в настоящий документ посредством ссылки.

Термины «пациент», «субъект» или «индивидуум» используются здесь взаимозаменяемо и относятся к любому животному или его клеткам, как *in vitro*, так и *in situ*, поддающимся описанным здесь методам. В неограничивающем варианте осуществления пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Используемый здесь термин «эффективность» относится к дозе, необходимой для получения половины максимального ответа (ED₅₀).

«Терапевтическое» лечение представляет собой лечение, проводимое субъекту, у которого проявляются признаки патологии, с целью уменьшения или устранения этих признаков.

Используемый здесь термин «лечение» или «обработка» определяется как применение или введение пациенту терапевтического агента, т. е. соединения или соединений, описанных в настоящем документе (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом), или нанесение или введение терапевтического агента в выделенную ткань или клеточную линию пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*), у которого имеется состояние, рассматриваемое в настоящем документе, или симптом состояния, рассматриваемого в настоящем документе, с целью излечения, заживления, облегчения, изменения, исправления, улучшения, или модуляции состояния, рассматриваемого в настоящем документе, или симптомов состояния, рассматриваемого в настоящем документе. Такие методы лечения могут быть специально адаптированы или модифицированы на основе знаний, полученных в области фармакогеномики.

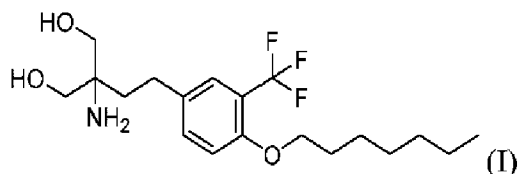
Используемые здесь термины «модулировать» и «модуляция» относятся к изменению биологической активности биологической молекулы (например, белка, гена, пептида, антитела и т.п.), где такое изменение может относиться к увеличению биологической активности (например, наблюдается повышенная активность, агонизм, активация, экспрессия, активация и/или повышенная экспрессия) или снижению биологической активности биологической молекулы (например, наблюдается снижение активности, антагонизм, супрессия, деактивация, подавление и/или снижение экспрессии).

Термины «QD», «qd» или «q.d.» означает *quaque die*, один раз в день или один раз в сутки. Термины «BID», «bid» или «b.i.d.» означают *bis in die*, два раза в день или дважды в

сутки. Термины «TID», «tid» или «t.i.d.» означает три раза в день или трижды в сутки. Термины «QID», «qid» или «q.i.d.» означает четыре раза в день или четыре раза в сутки.

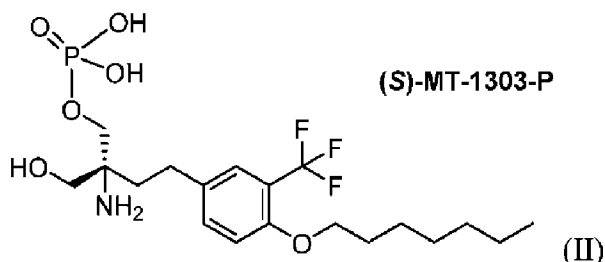
Композиции

В некоторых вариантах осуществления это раскрытие, описанное в настоящем документе, относится к способам введения соединения амиселимода (MT-1303) и/или композиций, содержащих его. Амиселимод представляет собой пероральный селективный модулятор рецепторов S1P. Амиселимод в форме свободного основания показан в Формуле I.



В некоторых вариантах осуществления и там, где это применимо, термин «амиселимод» охватывает как свободное основание, так и его фармацевтически приемлемые соли (например, гидрохлорид амиселимода). Амиселимод описан, например, в патенте США № 8809304, полностью включенным в настоящее описание посредством ссылки.

Амиселимод эффективно превращается *in vivo* в его активный метаболит, (S)-энантиомер MT-1303-P ((S)-MT-1303-P), показанный в Формуле II.



(S)-MT-1303-P является высокоселективным агонистом рецептора S1P₁. (S)-MT-1303-P проявляет более сильную агонистическую активность в отношении рецептора S1P₁ человека, чем в отношении рецептора S1P₄ и рецептора S1P₅ человека, и не проявляет агонистической активности в отношении рецептора S1P₂ или рецептора S1P₃ человека. Длительный период полувыведения (приблизительно 400 часов у человека) амиселимода и MT-1303-P указывает на то, что оба препарата будут медленно накапливаться до стабильного состояния в течение примерно 10 недель.

Амиселимод при пероральном приеме в дозе 0,1 мг/кг и выше значительно снижает количество лимфоцитов периферической крови (PBLs) у мышей, крыс и яванских макаков. Предполагается, что снижение количества периферических лимфоцитов после введения MT-1303 связано с ингибированием миграции лимфоцитов, зависимых от рецептора S1P₁, из вторичных лимфоидных органов путем индукции интернализации лимфоцитарного рецептора S1P₁. Пероральное введение амиселимода уменьшало колит при адаптивном переносе CD4⁺CD45RB^{high} Т-клеток у мышей SCID, и эффект амиселимода был сравним

с эффектом мышиноного антитела против фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в этой модели.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, относятся к композициям, включающим амиселимод и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают амиселимод и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают фармацевтически приемлемую соль амиселимода и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество амиселимода и/или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли амиселимода и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, включают фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для конкретного пути введения, такого как пероральный или парентеральный, например, чрескожный, чресслизистый (например, подъязычный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный, внутривезикулярный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, подоболочечный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой перорально доступные композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут быть представлены в форме дозированных таблеток или капсул. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, представлены в форме таблеток. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, представлены в форме капсул.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают амиселимод и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, состоящей из маннита, безводного гидрофосфата кальция и талька.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают амиселимод и/или его фармацевтически приемлемую соль, а также один или несколько из маннита, безводного гидрофосфата кальция и талька.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают амиселимод и/или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий маннит, безводный гидрофосфат кальция и тальк.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, представлены в форме капсул и включают амиселимод и/или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, выбранными из группы, состоящей из маннита, безводного гидрофосфата кальция, талька и их комбинаций.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут предоставлять амиселимод в дозах, указанных в настоящем документе, в соответствии с описанными способами.

В конкретных вариантах осуществления особенно удобно составлять соединение в виде единичной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма, используемая здесь, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Единичные дозированные формы соединения (соединений), описанные в настоящем документе, определяются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих правилам составления рецептур терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, поддерживая требуемый размер частиц в случае диспергирования и при использовании поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например моностеарата

алюминия или желатина.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, вводят пациенту в диапазоне дозировок, которые включают, без ограничения таковыми, введение один раз в день, один раз в два дня, один раз в три дня до одного раза в неделю и один раз в две недели. Специалисту в данной области техники очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций, описанных в настоящем документе, варьируется от человека к человеку в зависимости от многих факторов, включая, без ограничения таковыми, возраст, заболевание или расстройство, подлежащее лечению, пол, общее состояние. здоровье и другие факторы. Таким образом, введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, не следует рассматривать как ограниченное каким-либо конкретным режимом дозирования, и точная дозировка и композиция для введения любому пациенту определяются лечащим врачом с учетом всех других факторов, касающихся пациента.

В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой упакованную фармацевтическую композицию, содержащую контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим агентом; и инструкции по применению соединения для лечения, предотвращения или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства у пациента.

Препараты можно использовать в смесях с обычными эксципиентами, т.е. фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими веществами-носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, внутривенного, подкожного, энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области техники. Фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и при желании смешаны со вспомогательными агентами, например, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителями, вкусовыми и/или ароматическими веществами и т.п. При желании их также можно комбинировать с другими активными агентами, например, другими анальгетиками.

Пути введения любой из описанных здесь композиций включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, трансбуккальный, подъязычный или местный. Соединения для применения в композициях, описанных в настоящем документе, могут быть составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, подъязычный, язычный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (внутри)назальный и (транс)ректальный), внутривезикулярный, внутрилегочный,

интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местное введение.

Подходящие композиции и дозированные формы включают, например, таблетки, капсулы, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, чрескожные пластыри, гели, порошки, пеллеты, магмы, леденцы, драже, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, составы и композиции для внутривезикулярного введения и т.п. Следует понимать, что составы и композиции, описанные здесь, не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными здесь.

Оральное введение

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, таблетки в виде капсул и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты известными методами для элегантности или для задержки высвобождения активных ингредиентов. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для перорального введения соединение(я), описанное в настоящем документе, может находиться в форме таблеток или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, кукурузный крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, крахмалгликолят натрия); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). При желании таблетки могут быть покрыты с использованием подходящих способов и материалов для покрытия, таких как системы пленочного покрытия OPADRY™, доступные от Colorcon, West Point, Pa. (например, OPADRY™ OY Type, OYС Type, Organic Enteric OY-P Type, Aqueous Enteric Тип OY-A, тип OY-PM и белый OPADRY™, 32K18400). Жидкий препарат для приема внутрь может находиться в виде растворов, сиропов или суспензий. Жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита,

метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь); неводные носители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота).

Композиции, как описано в настоящем документе, могут быть приготовлены, упакованы или проданы в составе, подходящем для перорального или трансбуккального введения. Таблетки, содержащие описанное здесь соединение, могут быть изготовлены, например, прессованием или формованием активного ингредиента, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанного с одним или несколькими связующими веществами, смазывающими веществами, вспомогательным веществом, поверхностно-активным веществом, и диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем устройстве смеси активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и по меньшей мере достаточного количества жидкости для увлажнения смеси. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, без ограничения таковыми, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, диспергирующие агенты, поверхностно-активные агенты, разрыхляющие агенты, связующие агенты и смазывающие агенты.

Подходящие диспергирующие агенты включают, без ограничения таковыми, картофельный крахмал, гликолят крахмала натрия, полксамер 407 или полксамер 188. Один или несколько диспергирующих агентов могут присутствовать в композиции по отдельности в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Каждый из одного или нескольких диспергирующих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве по крайней мере, более или менее чем примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Поверхностно-активные вещества (сурфактанты) включают катионные, анионные или неионогенные поверхностно-активные вещества или комбинации таковых. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, без ограничения таковыми, хлорид бегентримония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид бензододециния, бромид карбетопендациния, хлорид цеталкония, бромид цетримония, хлорид цетримония, хлорид цетилпиридина, хлорид дидецилдиметиламмония, бромид диметилдиоктадециламмония, хлорид диметилдиоктадециламмония, домифена бромид, лаурил метилглюсет-10 гидроксипропилдимония хлорид, тетраметиламмония гидроксид, тонзония бромид, стеаралкония хлорид, октенидина дигидрохлорид, олафлур, N-олеил-1,3-пропандиамин, 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновую кислоту, алкилбензолсульфонаты, лаурилсульфат аммония, аммоний перфторнонаноат, докюзат,

кокоамфодиацетат динатрия, лауретсульфат магния, перфторбутансульфоокислоту, перфторнонановую кислоту, перфтороктансульфоокислоту, перфтороктановую кислоту, лаурилсульфат калия, алкилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, лаурат натрия, лауретсульфат натрия, лауроилсаркозинат натрия, миретсульфат натрия, нонаноилоксибензолсульфонат натрия, паретсульфат натрия, стеарат натрия, сложные эфиры сульфосукцината натрия, цетомакрогол 1000, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, кокамид диэтаноламин, кокамид моноэтаноламин, децилглюкозид, децилполиглюкозу, глицеринмоностеарат, октилфеноксиполиэтоксизтанол СА-630, изосетет-20, лаурил глюкозид, октилфеноксиполиэтоксизтанол Р-40, ноноксинол-9, ноноксинолы, нонилфеноксиполиэтоксизтанол (NP-40), монододециловый эфир октаэтиленгликоля, N-октилбета-D-тиоглюкопиранозид, октилглюкозид, олеиловый спирт, ПЭГ-10 глицериды подсолнечника, монододециловый эфир пентаэтиленгликоля, полидоканол, полуксамер, полуксамер 407, полиэтокселированный амин животного жира, полиглицерин полирицинолеат, полисорбат, полисорбат 20, полисорбат 80, сорбитан, монолаурат сорбитана, моностеарат сорбитана, тристеарат сорбитана, стеариловый спирт, сурфактин, тритон X-100 и твин 80. Каждое из одного или более поверхностно-активных веществ может отдельно присутствовать в композиции в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Каждое из одного или нескольких поверхностно-активных веществ может отдельно присутствовать в композиции в количестве по крайней мере, более или менее чем примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Подходящие разбавители включают, без ограничения таковыми, карбонат кальция, карбонат магния, оксид магния, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, гидрофосфат кальция и фосфат натрия, Cellactose® 80 (75% моногидрат α -лактозы и 25% порошка целлюлозы), маннит, предварительно желатинизированный крахмал, крахмал, сахарозу, хлорид натрия, тальк, безводную лактозу и гранулированную лактозу. Один или несколько разбавителей могут присутствовать в композиции по отдельности в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Один или несколько разбавителей могут присутствовать в композиции по отдельности в количестве равном, больше или меньше примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Подходящие гранулирующие и разрыхляющие агенты включают, без ограничения таковыми, сахарозу, коповидон, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, крахмалгликолят натрия, прежелатинизированный крахмал, повидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, альгинат натрия, лимонную кислоту, кроскармеллозу натрия, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, коллоидный диоксид кремния,

кросповидон и альгиновую кислоту. Каждый из одного или нескольких гранулирующих или разрыхляющих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Каждый из одного или нескольких гранулирующих или разрыхляющих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве равном, больше или меньше чем примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Подходящие связующие агенты включают, без ограничения таковыми, желатин, гуммиарабик, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, безводную лактозу, моногидрат лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, повидон, полиакриламиды, сахарозу, декстрозу, мальтозу, желатин, полиэтиленгликоль. Каждый из одного или нескольких связывающих агентов может присутствовать в композиции по отдельности в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Каждый из одного или нескольких связующих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве равном, больше или меньше примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Подходящие смазывающие агенты включают, без ограничения таковыми, стеарат магния, стеарат кальция, гидрогенизированное касторовое масло, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат, минеральное масло, полиэтиленгликоль, поллоксамер 407, поллоксамер 188, лауретсульфат натрия, бензоат натрия, стеариновую кислоту, натрий стеарилфумарат, диоксид кремния и тальк. Каждый из одного или нескольких смазывающих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве от примерно 0,01% масс./масс. до примерно 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы. Каждый из одного или нескольких смазывающих агентов может отдельно присутствовать в композиции в количестве равном, больше или меньше чем примерно 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% масс./масс. по отношению к массе дозированной формы.

Таблетки могут быть непокрытыми, или могут быть покрыты с использованием известных способов для достижения замедленного распада в желудочно-кишечном тракте субъекта, тем самым обеспечивая замедленное высвобождение и абсорбцию активного ингредиента. Например, для покрытия таблеток можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Кроме того, например, таблетки могут быть покрыты с использованием способов, описанных в патентах США № 4256108; 4160452; и 4265874 для получения таблеток с контролируемым осмотическим высвобождением. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, ароматизатор, краситель, консервант или их комбинацию для обеспечения фармацевтически элегантного и приятного

на вкус препарата.

Таблетки также могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, так что покрытие начинает растворяться при определенном pH, таком как примерно от pH 5,0 до примерно pH 7,5, тем самым высвобождая описанное здесь соединение. Покрытие может содержать, например, полимеры EUDRAGIT® L, S, FS и/или E с кислотными или щелочными группами для обеспечения высвобождения соединения в конкретном месте, как описано в настоящем документе, в том числе в любом желаемом(ых) участке(ах) кишечника. Покрытие также может содержать, например, полимеры EUDRAGIT® RL и/или RS с катионными или нейтральными группами, чтобы обеспечить регулируемое во времени высвобождение соединения за счет независимого от pH набухания, как описано в настоящем документе.

Методы лечения, улучшения состояния и/или профилактики

В некоторых вариантах осуществления изобретение включает способы профилактики, лечения и/или облегчения течения язвенного колита (ЯК), а также способы уменьшения воспаления в желудочно-кишечном тракте (GI) у субъекта, в этом нуждающегося. Такие способы включают введение по меньшей мере первой и второй доз композиций, описанных в настоящем документе, причем первая доза включает большее количество амиселимода по сравнению со второй дозой. В частности, из-за отсутствия у амиселимода отрицательной хронотропной активности (известный побочный эффект других модуляторов S1P) неожиданно было обнаружено, что амиселимод можно использовать в описанных здесь способах лечения без необходимости титрования дозы в сторону увеличения. Действительно, как продемонстрировано описанными здесь способами, амиселимод можно использовать для лечения заболевания (например, ЯК) путем введения нагрузочных доз амиселимода для достижения выбранной концентрации *in vivo* с последующими соответственно меньшими поддерживающими дозами амиселимода для поддержания выбранной концентрации *in vivo*.

Этиология ЯК

Точная причина ЯК остается неизвестной. Дефекты барьера в эпителиальных клетках толстой кишки (колоноцитах), слизистом барьере и эпителиальном барьере играют важную роль в патогенезе ЯК. Повреждение слизистой оболочки толстой кишки у больных ЯК связано с интенсивным воспалительным каскадом, включающим отток лимфоцитов. Было описано несколько факторов, способствующих этой патофизиологии, в том числе: снижение экспрессии гамма-рецептора, активируемого пролифератором (PPAR- γ , негативный регулятор NF- κ B-зависимого воспаления); изменения факторов трилистника (белков, которые способствуют целостности барьера), дисбактериоз, повышенная экспрессия Toll-подобных рецепторов 2 (TLR2) и TLR4 и активация сфингозин-1-фосфата (S1P).

Неясно, являются ли некоторые из этих результатов причиной или же вторичными по отношению к первичному воспалению в тканях толстой кишки. Врожденные лимфоидные клетки (ILC) могут играть центральную роль в патогенезе ЯК через ILC3

(основной медиатор хронического воспаления кишечника). Возможность того, что ИС могут быть драйверами патогенеза заболевания, привела к поиску потенциальным новых терапевтических мишеней. Другой возможной причиной этиологии ЯК является дисфункция иммунной системы. И врожденный, и адаптивный клеточный иммунитет являются ключом к патогенезу заболевания. ЯК представляет собой модифицированное заболевание Т-хелперов-2 (Th2). Было обнаружено, что клетки собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки пациентов с УС содержат Th2-поляризованные Т-клетки, которые продуцируют интерлейкин-5 (IL-5), а уровни мРНК IL-4 и IL-13 были значительно повышены в ректальных биоптатах пациентов с ЯК.

Кроме того, IL-13, продуцируемый неклассическими естественными (натуральными) Т-киллерами (возможно, членами семейства ИС), является ключевым медиатором эпителиальной цитотоксичности и барьерной дисфункции при язвенном колите. Привлечение циркулирующих лейкоцитов из большого круга кровообращения в воспаленную слизистую оболочку путем высвобождения хемоаттрактантов, таких как CXCL8 (уровень экспрессии которого повышается у пациентов с язвенным колитом), важен для усиления воспалительной реакции. Провоспалительные цитокины усиливают экспрессию молекул адгезии, например, клеточной молекулы адгезии-1 (MAdCAM-1) адресина слизистых оболочек, на эндотелии сосудов слизистой оболочки, что способствует адгезии лейкоцитов и экстравазации в ткани, и тем самым поддерживая цикл воспаления. MAdCAM-1 посредством взаимодействия с интегрином $\alpha 4\beta 7$ опосредует возвращение лимфоцитов в лимфоидную ткань кишечника во время воспаления.

Лечение ЯК

Основной целью медикаментозного лечения ЯК является индукция и поддержание ремиссии с долгосрочными целями предотвращения инвалидности, колэктомии и колоректального рака. Цели ремиссии включают разрешение клинических симптомов, определяемых как прекращение ректального кровотечения и улучшение работы кишечника, и эндоскопическое заживление, которое часто определяется как эндоскопическая оценка по шкале Мейо с величиной равной нулю или единице. Терапией первой очереди при ЯК легкой и средней степени тяжести служат препараты 5-ASA (5-аминосалициловая кислота), которые можно вводить в виде суппозиториев, клизм или пероральных препаратов. Пациентов, не реагирующих или не достигающих ремиссии на препараты 5-ASA, можно лечить кортикостероидами. Однако кортикостероиды не следует использовать для поддержания ремиссии из-за отсутствия долгосрочной эффективности и риска побочных эффектов. Пациентов с умеренным ЯК также можно лечить биологическими препаратами с иммуномодуляторами (тиопурины или метотрексат) или без них для индукции ремиссии. Тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин) могут использоваться у пациентов со стероидозависимым заболеванием средней и тяжелой степени для поддержания ремиссии. Было показано, что препараты против TNF- α , такие как инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, эффективны в индукции и поддержании ремиссии при умеренной и тяжелой степени заболевания. Лечение язвенного колита может

представлять собой лечение язвенного колита от легкой до средней степени тяжести, при этом легкий язвенный колит определяется по величине модифицированной шкалы Мейо, равной 3 или 4, а умеренный язвенный колит (средняя степень тяжести) определяется по величине модифицированной шкалы Мейо, равной 5-8.

Терапевтические средства, нацеленные на множественные пути патогенеза ЯК, находятся в разработке или были недавно одобрены, в основном для лечения умеренной и тяжелой формы заболевания. К ним относятся антагонисты интегрин $\alpha 4$ (например, ведолизумаб, этролизумаб, AJM300), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (PDE4) (например, апремиласт), ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) (например, RDP-58 (дельмитид ацетат)), янускиназы (ингибиторы JAK) (например, тофацитиниб, филготиниб, упадацитиниб, TD-1473 и ASP015K) и модуляторы сфингозиновых рецепторов (например, озамимод, этрасимод и амиселимод).

Сфингозин-1-фосфат (S1P) при ЯК

S1P представляет собой структурный, метаболический и биологически активный липид, участвующий в регуляции различных физиологических реакций, включая рост, трансформацию, миграцию и гибель клеток. Это многофункциональный фосфолипидный медиатор, образующийся из сфингозина сфингозинкиназами и связывающий 5 типов рецепторов S1P, связанных с G-белком (S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 и S1P5). Рецепторы S1P и S1P1 играют существенную роль в миграции лимфоцитов из вторичных лимфоидных органов. У мышей, лишенных лимфоцитарного рецептора S1P1, лимфоциты не способны мигрировать из вторичных лимфоидных органов на периферию. Повышенные концентрации S1P, выявляемые в очагах воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника, усиливают воспалительную сигнализацию, вовлечение иммунных клеток и дальнейшее высвобождение других провоспалительных агентов. Фокус на рецепторах S1P при ЯК связан с повсеместной экспрессией этих рецепторов почти во всех тканях ЖКТ(GI) и возможностью коррекции патологий, связанных с воспалением, посредством модификации сигнальных механизмов S1P.

Способ профилактики, лечения и/или облегчения течения язвенного колита у субъекта, в этом нуждающегося, включает стадии: введения субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения, при этом первая доза выше второй дозы.

В различных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, исключают введение амиселимода любому субъекту, который в настоящее время использует или использовал в течение последних 1-30 дней любые другие модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), непероральные (в/в или ректальные) кортикостероиды, иммунодепрессанты, циклоsporин, микофенолата мофетил или талидомид, такролимус, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез или цитаферез, любые биологические препараты или недавно одобренные средства для лечения ЯК

(например, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб, этанерцепт, ведолизумаб, устекинумаб, тофацитиниб или натал изумаб), Класс I или Класс III антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, препараты, удлиняющие интервал QT, или их комбинации.

В различных вариантах осуществления описанные здесь способы исключают введение амиселимода любому субъекту, который использует нестабильные дозы агента, выбранного из группы, состоящей из пероральных или ректальных 5-ASA и пероральных кортикостероидов. Используемый здесь термин «нестабильная доза» представляет собой дозу лекарственного средства, которая была изменена в течение 28 дней после первой дозы амиселимода, введенной в соответствии с описанными здесь способами.

В различных вариантах осуществления лечение воспаления в желудочно-кишечном тракте субъекта может быть осуществлено с использованием любого из способов лечения ЯК, описанных в настоящем документе. В различных вариантах осуществления воспаление в желудочно-кишечном тракте субъекта является результатом или вызвано воспалительным заболеванием кишечника (IBD), отличным от ЯК, ЯК, болезни Крона (CD), целиакии, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и т.п. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут быть предоставлены для лечения язвенного колита от легкой до умеренной (средней) степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут быть предусмотрены для лечения легкого язвенного колита. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут быть предусмотрены для лечения умеренного язвенного колита.

В различных вариантах осуществления введение первой дозы субъекту не вызывает отрицательного хронотропного эффекта на частоту сердечных сокращений у субъекта. Хронотропные эффекты в сердце могут включать изменения частоты сердечных сокращений или ритма. К отрицательным хронотропным эффектам относятся те, которые приводят к снижению частоты сердечных сокращений и включают брадиаритмию (брадикардию).

По крайней мере, в частности, благодаря знанию того, что модуляторы рецептора S1P могут вызывать отрицательные хронотропные эффекты, специалисты в данной области техники признали, что определенные режимы дозирования могут быть необходимы для снижения или устранения случаев возникновения хронотропных эффектов. Например, в патенте США № 8492441 специалистам в данной области техники специально предписывается вводить модуляторы или агонисты рецептора S1P таким образом, чтобы гарантировать, что начальная доза (часто называемая нагрузочной дозой) ниже стандартной суточной дозы, и может быть увеличена в один или несколько шагов от начальной дозы до стандартной суточной дозы. В отличие от терапии на основе модуляторов рецептора S1P, описанной в предшествующем уровне техники, уникальная безопасность и фармакокинетический профиль амиселимода привели к разработке способов, описанных в настоящем документе, позволяющих доставлять начальную дозу (т.е. нагрузочную дозу)

амиселимода, превышающую последующую, или продолжающуюся поддерживающую дозу амиселимода для быстрого достижения целевой равновесной концентрации.

Описанные здесь способы включают по меньшей мере две дозы, где начальная доза (например, первая доза) больше, чем последующая доза или дозы (например, вторая доза). Например, начальную дозу можно вводить во время фазы нагрузочной дозы лекарственного лечения, за которой затем могут следовать последующие меньшие дозы во время фазы лечения поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение первой дозы описанной здесь композиции и второй дозы описанной здесь композиции.

Первая доза в некоторых вариантах осуществления примерно в 1,1-5 раз больше второй дозы или примерно в 1,5-2,5 раза больше второй дозы. В некоторых вариантах осуществления первая доза примерно в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,8, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0 раз больше, чем вторая доза. В некоторых вариантах осуществления первая доза по меньшей мере примерно в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,8, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0 раз больше, чем вторая доза. В некоторых вариантах осуществления первая доза не более чем примерно в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,8, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0 раз больше, чем вторая доза. В различных вариантах осуществления первая доза примерно в 2 раза больше второй дозы.

Каждая из первой дозы и второй дозы в различных вариантах осуществления представляет собой суточную дозу. Первую дозу при введении в некоторых вариантах осуществления вводят субъекту один раз (QD), два раза (BID), три (TID) или четыре (QID) раза в сутки. В различных вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту один раз в день. Вторая доза при введении в некоторых вариантах осуществления вводится субъекту один раз (QD), два раза (BID), три (TID) или четыре (QID) раза в день. В различных вариантах осуществления вторую дозу вводят субъекту один раз в день.

Период полувыведения амиселимода составляет около 400 часов. Например, конечный период полувыведения амиселимода примерно в 20 раз больше, чем у этрасимода, период полувыведения которого составляет примерно 17-20 часов. В ходе исследования суточная доза амиселимода достигла терапевтического равновесного состояния после 14 дней приема 0,4 мг QD. На 13-й день AUC и C_{max} в равновесном состоянии для амиселимода, вводимого 0,4 мг один раз в сутки увеличивались в 10 раз для амиселимода и в 4 раза для амиселимода-Р по сравнению с первым днем. Это увеличение AUC и C_{max} коррелировало с постепенным снижением абсолютного количества лимфоцитов. Снижение числа лимфоцитов сохранялось после прекращения приема амиселимода, что указывает на постоянную терапевтическую AUC амиселимода, частично обусловленную соответствующим периодом полувыведения. Соответственно, амиселимод можно вводить в соответствии с описанными здесь способами реже, чем один раз в день, для проведения желаемого лечения, например, при поддерживающей терапии язвенного

мг до примерно 10 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй доз независимо включает примерно 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй доз независимо включает по меньшей мере примерно 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг амиселимода. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй доз независимо включает не более примерно 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг амиселимода.

В различных вариантах осуществления первая доза и вторая доза, каждая независимо, включают от около 0,1 мг до около 1 мг амиселимода при условии, что первая доза выше, чем вторая доза. В различных вариантах осуществления первая доза включает примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 мг амиселимода. В различных вариантах осуществления первая доза включает по меньшей мере примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 мг амиселимода. В различных вариантах осуществления первая доза включает не более примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 мг амиселимода. В различных вариантах осуществления первая доза включает примерно 0,8 мг или около 0,4 мг.

Дозы амиселимода могут быть составлены так, чтобы они содержали любой из эксципиентов, описанных в настоящем документе, в количествах, описанных в настоящем документе. В различных вариантах осуществления амиселимод составлен для перорального введения. Пероральная доза амиселимода может включать, в некоторых вариантах осуществления, маннит, безводный гидрофосфат кальция и тальк.

В некоторых вариантах осуществления доза амиселимода, доставляемая в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, может представлять собой композицию в форме капсул, описанную в Таблице 1.

Таблица 1: Примеры композиций амиселимода

Компонент	Функция	Количество (мг/капсула)	
		0.2 мг	0.4 мг
лекарственное вещество амиселимода (соль HCl) (форма свободного основания амиселимода)	Активный ингредиент	0.22 1 (0.2)	0.44 1 (0.4)
Маннит	Разбавитель	28.39	28.28
Гидрофосфат кальция безводный	Разбавитель	28.39 1	28.28 1
Тальк	Смазывающее вещество	3.00	3.00
Общий вес наполнения (мг)	-	60.0	60.0

Желатиновая капсула Размер #3 ²	Оболочка капсулы	1 шт	1 шт
--	------------------	------	------

1) Фактическая масса лекарственного вещества амиселимода корректируется с учетом эффективности. Количество безводного гидрофосфата кальция также регулируется в соответствии с количеством присутствующего лекарственного вещества амиселимода.

2) Желатиновая капсула состоит из желатина, диоксида титана, лаурилсульфата натрия и талька.

В некоторых вариантах осуществления первый период введения (например, фаза нагрузочной дозы) составляет от 1 до 21 дня. В некоторых вариантах осуществления первый период введения составляет примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, или 21 день. В некоторых вариантах осуществления первый период введения составляет по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 день. В некоторых вариантах осуществления первый период введения составляет не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 день. В различных вариантах осуществления первый период введения составляет от 1 до 14 дней. Первый период введения в некоторых вариантах осуществления составляет по меньшей мере 11, 12, 13 или 14 дней. Первый период введения в некоторых вариантах осуществления составляет по меньшей мере 11 дней.

Второй период введения (например, фаза поддерживающей дозы) составляет по меньшей мере примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет не более примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет примерно от 20 до 90 дней. В некоторых вариантах осуществления второй период введения продолжается столько времени, сколько необходимо для лечения субъекта. В различных вариантах осуществления второй период введения составляет примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет не более чем примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления второй период введения составляет не более примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления второй период введения продолжается в течение всей жизни субъекта.

Первая или вторая доза амиселимода может представлять собой любую из описанных здесь композиций, включая различные дозированные формы. Несмотря на количество дозы амиселимода, первая или вторая доза амиселимода может быть композиционно идентичными или различными (например, различаться по типам или количеству фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей), и каждая из них может включать по меньшей мере один фармацевтический приемлемый эксципиент или носитель, как описано в настоящем документе. Амиселимод в некоторых вариантах осуществления является единственным активным агентом в первой или второй дозе. В некоторых вариантах осуществления способ введения амиселимода дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента. Дополнительный терапевтический агент можно вводить либо последовательно, либо одновременно с амиселимодом. Единичные дозированные формы амиселимода могут включать амиселимод и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В различных вариантах осуществления дополнительным терапевтическим агентом является противовоспалительный агент.

Подходящие дополнительные терапевтические агенты включают, без ограничения таковыми, 5-ASA варианты, такие как месаламин, сульфасалазин, олсалазин или балсалазид и т.п.; NSAID, такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, диклофенак, целекоксиб, мефенамовая кислота, эторикоксиб или индометацин и т.п.; стероиды, такие как преднизолон, беклометазон или будесонид.

В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, субъекту допускает введение более низкой дозы дополнительного терапевтического агента по сравнению с дозой такого дополнительного терапевтического средства при монотерапии, требуемой для достижения аналогичных результатов при лечении язвенного колита или воспаления в желудочно-кишечном тракте у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, усиливают(ют) активность дополнительного терапевтического агента, тем самым позволяя более низкой дозе дополнительного терапевтического агента оказывать такой же эффект на субъекта.

В некоторых вариантах осуществления композиция(и), описанная в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент вводятся субъекту совместно. В некоторых вариантах осуществления описанную(ые) в настоящем документе композицию(и) и дополнительный терапевтический агент вводят субъекту последовательно. В некоторых вариантах осуществления описанную(ые) в настоящем документе композицию(и) и дополнительный терапевтический агент вводят субъекту одновременно. В некоторых вариантах осуществления первая доза композиции, описанной

в настоящем документе, вводится совместно с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу композиции, описанной в настоящем документе, вводят совместно с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления первая доза композиции, описанной в настоящем документе, и вторые дозы композиции, описанной в настоящем документе, вводят совместно с дополнительным терапевтическим агентом.

Примеры

Различные варианты осуществления, описанные здесь, могут быть лучше поняты со ссылкой на следующие примеры, которые предлагаются только в качестве иллюстрации. Объем описанных здесь способов не ограничивается приведенными здесь примерами.

Пример 1

Безопасность амиселимода у здоровых добровольцев оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 1, в котором доза амиселимода титровалась в сторону увеличения.

Цель этого исследования заключалась в оценке профиля безопасности амиселимода, селективного модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов, которые, как было показано, регулируют миграцию лимфоцитов и поэтому находятся в фокусе исследований для лечения воспалительных заболеваний кишечника.

В рандомизированном, двойном слепом, многодозовом, плацебо-контролируемом, параллельном исследовании с вложенным перекрестным дизайном оценивали профиль безопасности и переносимости амиселимода. Здоровые взрослые пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1:1 в течение 28-дневного периода лечения соответственно группам, которым вводились: однократная доза плацебо с последующим пероральным приемом амиселимода (с повышением дозы в диапазоне от 0,4 до 1,6 мг для достижения равновесных концентраций); однократная доза перорального моксифлоксацина 400 мг с последующим приемом плацебо; или плацебо с последующей однократной дозой моксифлоксацина 400 мг (для анализа безопасности группы моксифлоксацина были объединены). В группу анализа безопасности вошли все субъекты, получившие хотя бы одну дозу препарата. Были собраны данные о нежелательных явлениях - АЕ (adverse events) и серьезных нежелательных явлениях (побочных эффектах) - SAE (serious adverse events). АЕ, возникшие во время лечения, определялись как АЕ, которые начинались или ухудшались во время или после введения исследуемого препарата. Регистрировались изменения клинико-лабораторных параметров (включая количество лимфоцитов), данных физических осмотров, основных показателей жизнедеятельности и параметров электрокардиограммы (включая частоту сердечных сокращений, интервалы PR, QRS и QT). Субъектам разрешалось выйти из исследования, если количество лимфоцитов становилось $\leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$.

Группа анализа безопасности включала 190 пациентов, из которых 95 получали амиселимод и 95 были в группе комбинированного лечения моксифлоксацином. Популяция субъектов включала 40% женщин, 83% белой расы, а средний возраст (стандартное

отклонение) составлял 39,0 (8,8) лет. Частота прекращения лечения составила 8% (n=8) в группе амиселимода и 4% (n=4) в группе моксифлоксацина. Трое субъектов прекратили участие, поскольку они соответствовали критериям остановки лечения в связи с низким количеством лимфоцитов. У одного субъекта на 26-й день (после приема амиселимода 1,6 мг в течение 3 из предшествующих 4 дней) развилось серьезное АЕ, связанное с амиселимодом, в виде фибрилляции предсердий, которое потребовало госпитализации, кардиоверсии и привело к прекращению лечения. О смертельных случаях не сообщалось. Все остальные АЕ были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто сообщалось о снижении количества лейкоцитов в ТЕАЕ (нежелательных явлениях, возникающих при лечении), за которыми следовали головная боль и запор (Таблица 2).

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие при лечении (>5%), по группам лечения - количество субъектов, сообщивших о явлении (% субъектов, получавших дозу)

Нежелательное явление, n (%)	Амиселимод (Days 1-13) n=95	Амиселимод (Days 14+) n=92	Моксифлоксац ин (Дни 1-26) n=95	Моксифлоксац ин (Дни 27+) n=46
Количество субъектов с нежелательным явлением	55 (58)	57 (62)	49 (52)	7 (15)
Уменьшение количества лейкоцитов	18 (19)	13 (14)	0	0
Запор	8 (8)	6 (7)	11 (12)	0
Головокружение	5 (5)	6 (7)	1 (1)	1 (2)
Головная боль	4 (4)	11 (12)	12 (13)	0
Инфекции верхних дыхательных путей	1 (1)	6 (7)	1 (1)	0

Сниженное количество лейкоцитов вернулось к нормальному диапазону после прекращения исследования без каких-либо последствий. Сообщалось о снижении нейтрофилов, лимфоцитов и гемоглобина, а также о повышении уровня креатинкиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, все случаи разрешились без последствий. Среднее абсолютное число лимфоцитов для амиселимода постепенно снижалось от уровня до приема (1,681 тыс./мкл) до минимума (надир) 0,424 тыс./мкл на 27-й день (ФИГ. 1). Изменения основных показателей жизнедеятельности, физикальное обследование и параметры ЭКГ были в пределах нормы.

Это исследование показывает, что многократные дозы амиселимода с титрованием в сторону увеличения, как правило, хорошо переносятся здоровыми субъектами.

Пример 2

Будет проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3х-групповое многоцентровое исследование в параллельных группах с открытым периодом продления (OLE) для амиселимода. Основной целью этого исследования будет оценка эффективности и безопасности перорального амиселимода (MT-1303) по сравнению с плацебо в течение 12 недель у субъектов с активным язвенным колитом легкой и средней степени тяжести.

Вторичной целью будет оценка эффективности и безопасности поддерживающей терапии открытым (open-label) препаратом амиселимода в течение 36 недель после завершения двойного слепого периода.

Дизайн исследования

Исследование включает период скрининга (до 28 дней) и 12-недельный период двойного слепого исследования/лечения (с 1 по 85 день) для всех субъектов. Субъектам, завершившим исследование до 85-го дня, при соответствии критериям лечения будет предоставлена возможность в период OLE исследования продолжить получать лечение до 48-й недели (337-й день) с последующим наблюдением за безопасностью лечения до 60-й недели (421-й день). Субъекты, решившие не участвовать в периоде OLE или не соответствующие критериям отбора, будут находиться под наблюдением в течение 84 дней в периоде наблюдения за безопасностью лечения до 24-й недели (день 169/EOS) после двойного слепого периода.

Приблизительно 336 субъектов будут случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 (примерно 112 на группу лечения) для получения 1 из 3 процедур в течение 12 недель в течение двойного слепого периода. Будут оцениваться следующие группы, получающие дозы.

Группа А (низкая доза): нагрузочная доза амиселимода 0,4 мг QD (день 1-14), затем поддерживающая доза 0,2 мг QD (день 15-85);

Группа В (высокая доза): нагрузочная доза амиселимода 0,8 мг QD (день 1-14), затем поддерживающая доза 0,4 мг QD (день 15-85);

Группа С (плацебо): Соответствующее плацебо, QD.

Приблизительно 20 субъектов в группе лечения будут участвовать в серийном отборе проб фармакокинетики в выбранных локациях. У остальных субъектов будут собраны единичные/редкие образцы для изучения фармакокинетики (ФК). Рандомизация будет стратифицирована по степени тяжести (легкий UC [модифицированная оценка Мейо от 3 до 4] или умеренный UC [модифицированная оценка Мейо от 5 до 8]) с одновременным использованием кортикостероидов (да/нет). Максимум 80% рандомизированных субъектов будут иметь умеренный ЯК, и максимум 30% рандомизированных субъектов будут иметь ЯК легкой степени тяжести. Оценки, определенные во время визита на 85-й день, будут служить базовыми оценками для субъектов, зачисленных в период OLE (продление лечения открытым препаратом (OLE, open-label extension)).

Для субъектов, не переходящих в период OLE, окончательная доза на 85-й день

будет соответствовать назначению в соответствии с рандомизацией для двойного слепого периода (т. е. плацебо или активный IMP). Для субъектов, включенных в период OLE, доза на 85-й день будет первой дозой амиселимода открытого типа (open-label) для периода OLE (т. е. 0,4 мг QD). Схема плана исследования для двойного слепого периода представлена на ФИГ. 2. Диаграмма периода OLE представлена на ФИГ. 3.

Отбор исследуемой популяции

В исследовании примут участие около 336 человек (по 112 в группе лечения) примерно в 175 клинических центрах в Северной Америке, Европе, Африке и Азиатско-Тихоокеанском регионе.

Критерии включения

По поводу вопросов исследователя, касающиеся приемлемости субъекта или клинической значимости аномалий, настоятельно рекомендуется обсуждение с лицом, осуществляющим медицинский мониторинг исследования. Для получения права на участие в данном исследовании, кандидаты должны соответствовать следующим критериям включения во время скрининговых и базовых посещений или в момент времени, указанный в перечисленных индивидуальных критериях включения:

1. Субъекты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) на момент подписания субъектом информированного согласия.

2. Нормальные показатели жизнедеятельности. • афебрильное состояние, • частота сердечных сокращений 55-100 уд/мин, • систолическое артериальное давление >90 и <150 мм рт.ст., • диастолическое артериальное давление >50 и <90 мм рт.ст., • частота дыхания >10 и <20 /мин.

3. Диагноз активного ЯК легкой и средней степени тяжести (от 3 до 8 по модифицированной шкале Мейо), подтвержденный не менее чем за 12 недель до рандомизации клиническими и эндоскопическими данными (подтвержденный отчетом гистопатологии).

Легкий ЯК определен величиной в 3 или 4 балла по модифицированной шкале Мейо.

Умеренный ЯК определен величиной от 5 до 8 баллов по модифицированной шкале Мейо.

4. Эндоскопический балл по эндоскопической подшкале Мейо при скрининговой колоноскопии ≥ 2 , определенный центральным рецензентом.

5. Признаки активного ЯК, распространяющегося на ≥ 15 см от анального края, подтвержденные скрининговой колоноскопией.

6. В случае, если субъекты получают перорально или ректально 5-аминосалицилаты (5-ASA) или пероральные кортикостероиды (≤ 20 мг эквивалента преднизолона) для лечения язвенного колита, они должны находиться на стабильной дозе в течение как минимум 28 дней до рандомизации.

7. Все женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке во время скринингового визита и в тесте мочи на беременность во время каждого последующего визита в рамках исследования и

согласиться использовать приемлемый метод контрацепции на протяжении всего своего участия в исследовании и в течение 12 недель после последней дозы IMP.

8. Готовность и способность пройти обучение по заполнению дневника испытуемого и своевременно заполнять дневник испытуемого на протяжении всего исследования.

Критерий исключения

Кандидаты будут исключены из участия в исследовании, если какой-либо из следующих критериев исключения существует во время скрининга или базовых посещений или в момент времени, указанный в индивидуальном списке критериев.

Критерии исключения, связанные с язвенным колитом

1. Диагноз болезни Крона, неопределенного колита, колита (псевдомембранозного, микроскопического или ишемического) или целиакии.

2. Текущие или недавние (в течение 12 недель до рандомизации) признаки молниеносного колита, абсцесса брюшной полости, токсического мегаколона, кишечной непроходимости или перфорации кишечника.

3. Диагноз проктита, определяемый как воспаление прямой кишки в пределах 15 см от анального края.

4. История или доказательства любой резекции толстой кишки или субтотальной колэктомии в течение 1 года до рандомизации.

5. История или признаки илеостомии, колостомы или известного фиксированного симптоматического стеноза кишечника.

6. История или признаки нерезецированных аденоматозных полипов толстой кишки или дисплазии слизистой оболочки толстой кишки.

7. Текущая необходимость или предполагаемая потребность в хирургическом вмешательстве по поводу ЯК во время исследования.

Критерии исключения, связанные с общим состоянием здоровья и сопутствующими заболеваниями

8. Клинически значимые инфекции (например, пневмония, пиелонефрит, септицемия) в течение 4 недель до рандомизации или предшествующие клинически значимые инфекции, требующие госпитализации в течение 6 месяцев до рандомизации.

9. Активная инфекция SARS-CoV-2 или осложнения, связанные с COVID-19.

10. История лимфомы или другого лимфопролиферативного заболевания.

11. Активный или латентный туберкулез, о чем свидетельствует любое из следующего:

a. История туберкулеза.

b. Положительный или неопределенный результат для QuantiFERON-TB Gold® (или T-SPOT®) в период скрининга. Если неопределенный результат для QuantiFERON-TB Gold (или T-SPOT) подтверждается, повторное тестирование может быть разрешено только один раз.

c. Положительный или неопределенный результат рентгенографии грудной клетки, недостаточный для исключения активного или латентного туберкулеза в период скрининга.

12. Инфекции гепатита В, гепатита С, вируса иммунодефицита человека (HIV) или вируса ветряной оспы (VZV), о чем свидетельствует любое из следующего,

a. В анамнезе гепатит В, гепатит С.

b. Положительные результаты тестов на HBV, HCV или HIV в период скрининга.

c. История вспышки опоясывающего лишая.

13. Текущий активный первичный или вторичный иммунодефицит или его история.

14. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML) в анамнезе или наличие PML, определяемого с помощью объективного контрольного списка PML до рандомизации.

15. История или наличие демиелинизирующих заболеваний.

16. Колит/диарея, вызванный *C. difficile* в пределах 60 дней скринингового визита. Повторный скрининг может быть проведен через 7 дней после успешного лечения *C. difficile*.

17. Получение живой или живой аттенуированной вакцины (включая вакцину VZV (вирус ветряной оспы)) в течение 4 недель до рандомизации. (Примечание: разрешены инактивированные вакцины).

18. Недавно перенесенные (в течение последних 6 месяцев) инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, декомпенсированная сердечная недостаточность с госпитализацией или сердечная недостаточность III/IV степени.

19. История атриовентрикулярной (AV) блокады типа Мобитц II (Mobitz Type II) 2-й или 3-й степени или синдрома слабости синусового узла.

20. Продолжающееся лечение антиаритмическими препаратами Класса I или Класса III или блокаторами кальциевых каналов, снижающими частоту сердечных сокращений (например, верапамилем или дилтиаземом), β -блокаторами или любыми другими препаратами, которые могут снижать частоту сердечных сокращений (например, ивабрадином, сульфатом магния).

21. Известный высокий риск удлинения интервала QT/QTc (например, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или внезапной смерти).

22. История или наличие (в течение 5 лет до скрининга) злокачественных новообразований, за исключением успешно вылеченных базальноклеточных и плоскоклеточных карцином кожи *in situ*.

23. История или наличие макулярного отека (по оценке ОКТ (оптической когерентной томографии) во время скрининга), увеита или эволютивной ретинопатии или любого другого состояния, которое, по мнению исследователя, может увеличить риск макулярного отека.

24. Сахарный диабет 1-го типа ИЛИ сахарный диабет 2-го типа с применением инсулина или с длительностью заболевания >8 лет после установления диагноза или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, ретинопатия, нефропатия или нейропатия). Субъекты с гемоглобином A1c ($HbA1c$) $>7,5\%$ в течение периода проверки

также будут исключены.

25. История или свидетельство злоупотребления психоактивными веществами (например, наркотиками или алкоголем) или любой другой фактор (например, серьезное психическое заболевание), ограничивающее способность субъекта быть подвергнутым процедурам исследования.

Критерии исключения, связанные с принимаемыми лекарствами

26. История или доказательства двух или более неудач биологической терапии язвенного колита (первичная неэффективность).

27. Нестабильная доза пероральных или ректальных 5-ASA или пероральных кортикостероидов в течение 28 дней до скринингового визита.

28. Использование любого из следующих препаратов в течение 28 дней до скринингового визита или по назначению:

- a. Непероральные (в/в или ректальные) кортикостероиды.
- b. Циклоспорин, микофенолата мофетил или талидомид.
- c. Такролимус.
- d. Внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез или цитаферезная терапия.
- e. Любые биологические препараты или недавно одобренные препараты для лечения ЯК (например, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб, этанерцепт, ведолизумаб, устекинумаб, тофацитиниб или натализумаб) в течение 8 недель после скринингового визита.

29. Использование иммунодепрессантов (например, AZA, 6-меркаптопурина или метотрексата) за 28 дней до рандомизации.

30. Нестабильная доза пробиотиков в течение 14 дней до скринингового визита.

31. Нестабильная доза антидиарейных препаратов (лоперамид, дифеноксилат) в течение 14 дней до скринингового визита.

32. Использование клизм или суппозиториев (кроме стабильной дозы 5-ASA) для лечения ЯК в течение 14 дней до визита для скрининга.

33. Использование трансплантации фекальной микробиоты (FMT) в течение 12 месяцев до скринингового визита.

34. История или доказательства использования лимфоцитарно-истощающей терапии (например, анти-CD4, кладрибин, ритуксимаб, окрелизумаб, циклофосфамид, митоксантрон, облучение всего тела, трансплантация костного мозга, алемтузумаб, даклизумаб).

35. Для WOCBP начало приема оральных контрацептивов или прием нестабильных доз оральных контрацептивов в течение 12 недель до скринингового визита.

36. История отсутствия ответа или неэффективности лечения модуляторами сфингозин-1-фосфатных (S1P) рецепторов, включая амиселимод, финголимод, озанимод и этрасимод.

37. Известная история аллергии, гиперчувствительности или любой серьезной реакции на любой компонент IMP (например, маннит или желатин).

38. Предшествующее лечение любым исследуемым препаратом в течение 12 недель до рандомизации ИЛИ 5 периодов полувыведения исследуемого продукта, в зависимости от того, что дольше.

39. Субъект планирует участие или в настоящее время участвует в любом другом интервенционном клиническом исследовании (в котором применяется исследуемое лечение или одобренная терапия для исследовательского использования) во время данного исследования.

Критерии исключения, связанные с результатами ЭКГ (ECG) и PFT

40. Низкая частота сердечных сокращений (<55 ударов в минуту [уд/мин]) на ЭКГ в 12 отведениях при скрининге или рандомизации (до введения дозы).

41. Скорректированный интервал QT с использованием формулы Фридеричии (QTcF) ≥ 470 миллисекунд (мс) для женщин и ≥ 450 мс для мужчин на ЭКГ в 12 отведениях при скрининге или рандомизации (до введения дозы).

42. Любые нарушения проводимости, например, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

43. Клинически значимые отклонения от нормы на ЭКГ в 12 отведениях (при скрининге или рандомизации [до введения дозы]) и/или на 24-часовой ЭКГ (при скрининге), которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу здоровье субъекта (например, острая ишемия, нарушение проводимости, аномалии или аритмии).

44. Объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или жизненная емкость форсированного выдоха (FVC) <70% от прогнозируемых значений при скрининге.

45. Для участков, где будет оцениваться DLCO, значение (мл/мин/мм рт.ст.) составляет <80% от прогнозируемого нормального значения для возраста, роста и пола.

Критерии исключения, связанные с лабораторными данными

46. Любая из следующих лабораторных аномалий в период скрининга:

а. Гемоглобин (Hb) <9,0 г/дл.

б. Количество лейкоцитов (WBC) $< 3,50 \times 10^9/\text{л}$ (<3500/мкл).

в. Количество нейтрофилов $< 1,50 \times 10^9/\text{л}$ (<1500/мкл).

д. Количество лимфоцитов $< 0,80 \times 10^9/\text{л}$ (<800/мкл).

е. Аспартатаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT) более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы (ULN).

ф. Билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$. Субъекты с синдромом Жильбера могут быть зачислены с общим билирубином до 5,0 мг/дл.

47. Положительные анализы кала на кишечные патогены, патогенные яйца или паразиты или Clostridium difficile (C. difficile) в течение 60 дней до скринингового визита.

48. (Только для субъектов женского пола). Положительный тест на беременность (уровень бета-хорионического гонадотропина человека [hCG] в сыворотке или тест-полоска в моче) во время скринингового визита или исходного визита (тест-полоска в моче), за исключением предоставленных доказательств менопаузы (гормональной или хирургической). Субъекты, кормящие грудью, также исключены из исследования.

Общее исключение

49. Любые физические или психические состояния, которые могут помешать участию в исследовании, сбору данных или завершению исследования.

50. Другие неуказанные причины, которые, по мнению Исследователя или Спонсора, делают субъекта непригодным для включения в исследование.

Завершение исследования субъектом

Субъект завершает исследование во время последней запланированной процедуры исследования. Это происходит в День 169 (неделя 24) для субъектов, которые не переходят в период OLE, или в День 421 (неделя 60) для субъектов, завершивших период OLE.

Прекращение исследования субъектом

Все субъекты могут отказаться от участия в этом исследовании в любое время по любой причине, указанной или неуказанной, без ущерба для себя. Никаких ограничений не будет наложено на обычное ведение субъектов, и субъекты, при необходимости, будут переведены на другую обычную терапию по запросу или каждый раз, когда это будет клинически необходимо, по показаниям врача. Отказ субъекта от лечения IMP или от исследования будет рассматриваться на консультации с исследователем и спонсором или назначенным лицом по любой из следующих причин:

Субъект отзывает согласие.

Необходимо, чтобы субъект принял запрещенное лекарство или субъект принимает запрещенное лекарство.

Подтвержденное абсолютное количество лимфоцитов (ALC) $\leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$.

– При получении единичного значения $ALC \leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$, второе значение будет получено в течение 48 часов. Субъект остается на IMP в течение этого времени, если не указано иное.

– Если повторное значение составляет $> 0,2 \times 10^9/\text{л}$, субъект будет продолжать лечение без перерыва.

– Если повторное значение составляет $\leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$, лечение IMP будет прекращено, а количество лимфоцитов будет тщательно контролироваться. Кроме того, субъекты должны планировать визит в конце лечения (EOT). Субъекты с $ALC \leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$ должны контролироваться еженедельно, пока их значение ALC не достигнет нижнего предела нормы (LLN).

Развитие любых клинически значимых отклонений, обнаруженных на ЭКГ безопасности в 12 отведениях, включая, но не ограничиваясь такими, как:

- Новая AV-блокада второй степени, тип Мобитц II (Mobitz Type II).
- Новая AV-блокада третьей степени.
- Подтвержденный $QTc > 500\text{мс}$ и/или увеличение QTc по сравнению с исходным уровнем $> 60\text{мс}$, измеренное два раза с интервалом не менее 1 часа.

Исходные ЭКГ безопасности будут представлены как «День 1 до введения дозы». Субъекты с любым клинически значимым отклонением от нормы ЭКГ должны быть исключены и направлены к кардиологу для необходимого лечения и последующего

наблюдения.

ЧСС субъекта в период бодрствования падает ниже 45 ударов в минуту при мониторинге ЭКГ безопасности, и исследователь считает это клинически значимым.

У субъекта наблюдается повышение уровня ALT и/или AST более чем в 3 раза по сравнению с ULN с одновременным увеличением общего билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ULN или с появлением соответствующих клинических симптомов и отсутствием признаков альтернативной этиологии (например, синдрома Жильбера).

У субъекта происходит повышение уровня ALT и/или AST и более чем в 5 раз превышает ULN. - Если сообщается о единичном значении ALT и/или AST $>5 \times \text{ULN}$, то второе значение будет получено в течение 48 часов. Субъект останется на IMP в течение этого времени, если не указано иное. – Если повторное значение составляет $\leq 5 \times \text{ULN}$, субъект будет продолжать лечение без перерыва. – Если повторное значение составляет $> 5 \times \text{ULN}$, лечение IMP будет прекращено.

Если у субъекта повышается уровень ALT и/или AST $>8 \times \text{ULN}$: то второе значение будет получено как можно скорее (в течение 24 часов); от приема IMP следует воздержаться до тех пор, пока не будет получено подтверждение аномального значения. В случае подтверждения прием IMP следует окончательно прекратить.

Любой субъект с повышенным уровнем ALT/AST, отвечающем вышеуказанным критериям, должен находиться под наблюдением до тех пор, пока уровень ALT/AST не достигнет исходного уровня.

Во время исследования у субъекта развивается макулярный отек.

Субъект испытывает невыносимое АЕ или SAE.

Субъект включается в другое интервенционное клиническое исследование, в котором применяется исследуемое лечение или одобренная терапия для исследовательского использования.

Субъект беременеет. Исследуемое лечение должно быть немедленно прекращено. Сообщите о беременности в соответствии с инструкциями в Разделе 7.5.2.

Субъект не желает или не может соблюдать протокол.

Решение Исследователя или Спонсора.

Решение исследователя о том, что дальнейшее участие в исследовании не отвечает медицинским интересам субъекта.

Прежде чем прекратить участие субъекта, следует приложить все усилия, чтобы связаться с ним, запланировать последний визит для исследования с целью получения как можно больше данных для последующего наблюдения и всех материалов исследования. Субъекты, исключенные или прекратившие лечение до 85-го дня, пройдут процедуры окончания лечения в соответствии с запланированными обследованиями для 85-го дня/посещения EOT. Субъекты, исключенные или прекратившие лечение в течение периода OLE, пройдут процедуры окончания лечения для получения запланированных оценочных данных во время визита на 48-й неделе (день 337/EOT). Всем субъектам, завершившим как двойной слепой период, так и периода OLE будет предложено вернуться

через 84 дня (± 10 дней) после прекращения приема исследуемого препарата для последующего визита для контроля безопасности препарата. Отказ субъекта будет четко задокументирован в исходных документах и применимых формах отчетов о подобных случаях (eCRF). Спонсору или его уполномоченному лицу будет направлено уведомление об отзыве субъекта. Субъект, выбывший из исследования или последующего наблюдения, не будет заменен.

Субъекты, «потерянные» для продолжения исследования

Субъекты, которые не возвращаются для запланированных посещений, как определено графиком посещений, могут считаться «потерянными» для последующего наблюдения. Сайт проведения исследования попытается связаться с субъектом как минимум с помощью двух телефонных звонков. Если с субъектом по-прежнему невозможно связаться, сайт отправит заказное письмо или аналогичное извещение с подтверждением доставки на последний известный адрес субъекта. Если субъект не вышел на контакт, сайт будет считать субъекта «потерянным» для дальнейшего наблюдения. Все последующие попытки связаться с субъектом будут документироваться и храниться вместе с исходной документацией субъекта, а соответствующие электронные документы (eCRFs) будут заполнены.

Продолжительность исследования

Планируемый период регистрации составляет примерно 24 месяца. Каждый субъект будет подвергаться скринингу в течение 4 недель, после чего следует 12-недельный двойной слепой индуктивный период. Субъектам, включенным в период исследования OLE, будет предоставлено до 36 дополнительных недель исследуемого лечения (до 48-й недели) с последующим наблюдением за безопасностью в течение 12 недель после завершения лечения (60-я неделя). За субъектами, не участвующими в периоде исследования OLE, будут наблюдать в течение 12 недель после завершения лечения (24-я неделя). Общая ожидаемая продолжительность исследования как для двойного слепого периода и периода OLE составляет примерно 40 месяцев.

Лечение

Амиселимод для данного исследования будет предоставляться в виде капсул по 0,2 мг или 0,4 мг. В течение двойного слепого периода субъекты будут рандомизированы в одну из 3 групп: группа А, группа В или группа С. Капсулы 0,2 мг, 0,4 мг и плацебо будут выглядеть одинаково для соблюдения слепого режима. Исследователь, персонал объекта, субъект и персонал исследования Спонсора (или назначенные Спонсором лица) не будут знать исследовательскую группу, в которую рандомизирован субъект. Субъекты должны принимать IMP примерно в одно и то же время каждый день. Субъектам будут вводиться дозы следующим образом.

Нагрузочная дозировка (Дни 1-14):

Группа А (низкая доза): две капсулы амиселимода по 0,2 мг перорально, QD (один раз в день),

Группа В (высокая доза): две капсулы амиселимода по 0,4 мг перорально, QD (один

раз в день),

Группа С (плацебо): две капсулы плацебо, перорально QD (один раз в день).

После первых 14 дней приема всех субъектов будут переводить с двух капсул в день на одну капсулу в день и дозировать препарат следующим образом:

Поддерживающая дозировка (15-85 день):

Группа А (низкая доза): одна капсула амиселимода 0,2 мг перорально, QD (один раз в день),

Группа В (высокая доза): одна капсула амиселимода 0,4 мг перорально, QD (один раз в день),

Группа С (плацебо): одна капсула плацебо, перорально QD (один раз в день).

Субъекты, продолжающие период исследования OLE, будут получать открытый (open-label) амиселимод по 0,4 мг один раз в день до 48-й недели (337-й день).

Параметры эффективности и безопасности

Первичные переменные эффективности

Модифицированная шкала Мейо будет использоваться для первичной оценки эффективности. Шкала Мейо активности язвенного колита позволяет оценить тяжесть заболевания и может использоваться для наблюдения за субъектами во время терапии. Оценка осуществляется путем суммирования подбаллов по эндоскопическим данным, частоте стула, ректальному кровотечению и/или общей оценке врача (PGA), при этом более высокие баллы указывают на увеличенную степень тяжести. Каждая подшкала варьируется от 0 до 3. При первичном анализе эффективности в этом исследовании будет использоваться модифицированная шкала Мейо, определяемая как сумма подоценки результатов эндоскопии+подпоказатель частоты стула+подпоказатель ректального кровотечения в диапазоне от 0 до 9. Эндоскопия будет проводиться для определения эндоскопической подоценки Мейо. Будет осуществлено как местное, так и центральное считывание результатов. Эндоскопическая подоценка для анализа конечных точек будет основана на централизованно считываемых эндоскопических результатах. Подшкала ректального кровотечения и подшкала частоты стула оцениваются на основании симптомов, сообщаемых пациентом. Субъекты будут вести ежедневный дневник, чтобы записывать наихудшие ежедневные ректальные кровотечения и частоту стула.

Вторичные и исследовательские переменные эффективности

В дополнение к модифицированной шкале Мейо для первичного анализа эффективности, различные варианты шкалы Мейо будут применяться для вторичного и предварительного анализа с использованием данных эндоскопии, частоты стула, ректального кровотечения и/или общей оценки врача (PGA). К таковым относятся полная шкала Мейо (эндоскопическая+частота стула+ректальное кровотечение+подшкалы PGA), 2-компонентная шкала Мейо (ректальное кровотечение+эндоскопические подшкалы), и клинические исходы и исходы ремиссии на основе шкалы Мейо. Исходный образец индекса Гебоэса (OGS), полученный при эндоскопии, будет предоставлен Спонсору центральным рецензентом. Будут изучены биомаркеры, связанные с ЯК. Образцы крови, полученные для

лабораторных исследований безопасности, также будут использоваться для определения уровней CRP в сыворотке. Образцы стула будут собраны для определения наличия/отсутствия фекального кальпротектина и фекального лактоферрина. Оценка улучшения состояния и качества жизни субъекта будет оцениваться с помощью PGI-C и EQ-5D-3L соответственно.

Переменные безопасности

Нежелательные явления (AE) и серьезные нежелательные явления (SAE)

AE и SAE будут собираться на протяжении всего исследования и классифицироваться по степени тяжести и связи с IMP.

Физическое обследование

Полный медицинский осмотр будет проведен во время скринингового визита и повторен во время базового визита. Физические осмотры с учетом симптомов будут проводиться во время других посещений.

Жизненно важные показатели

Будут измеряться температура тела, частота дыхания, артериальное давление и пульс.

Измерения артериального давления и пульса (частоты сердечных сокращений, ЧСС) будут проводиться у субъектов, находящихся в положении лежа на спине в течение не менее 5 минут, за исключением случаев, когда пациенты сидят или полулежат вследствие процедур исследования и/или AE (например, тошноты, головокружения), а также когда исследователь сочтет это необходимым.

Жизненно важные показатели будут измеряться в День 1 перед введением первой дозы. Во время всех остальных посещений перед введением дозы будут измеряться показатели жизненно важных функций. Если исследование запланировано одновременно с забором крови, показатели жизненно важных функций будут проверены перед взятием крови.

ЭКГ-мониторинг

Субъект будет исключен из исследования исследователем или уполномоченным лицом, если по медицинскому заключению такового имеются данные ЭКГ, свидетельствующие о том, что продолжение участия в исследовании не в интересах субъекта, или если субъект соответствует критериям прекращения исследования, как описано здесь.

24-часовая ЭКГ

Двадцать четыре (24) часа в сутки будут использоваться мониторы для непрерывного сбора данных ЭКГ во время скринингового визита, чтобы исключить субъектов с заболеваниями сердца. Данные, собранные в течение 24 часов, будут после скринингового визита проверены центральным экспертом до или во время базового визита для определения соответствия критериям участия.

Сбор 24-часовых ЭКГ начнется за 1 час до введения дозы IMP.

Стандартные ЭКГ в 12 отведениях

Стандарт ЭКГ во время исследования планируются таким образом: одиночные ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемые на месте исследователем или уполномоченным лицом. При необходимости может быть проведена консультация с центральным экспертом по ЭКГ. Субъекты должны лежать не менее 10 минут перед каждой ЭКГ в 12 отведениях. Исследователь может выполнить дополнительные ЭКГ в целях безопасности в другое время, если сочтет это необходимым.

Легочные функциональные тесты (PFT)

PFT, подлежащие оценке, представляют собой объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), жизненную емкость форсированного выдоха (FVC) и диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO). DLCO будет выполняться на площадках, где имеется оборудование. Скрининговые PFT должны быть проведены как минимум за 8 дней до первого дня исследования. Если PFT субъекта соответствуют критериям исключения из-за проблем с качеством оценки, PFT можно повторить один раз в течение периода скрининга.

Офтальмологические обследования

Оптическая когерентная томография (ОКТ) будет выполнена для определения наличия макулярного отека.

Контрольный список прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML)

Субъекты будут контролироваться при каждом посещении на наличие признаков или симптомов PML с использованием Контрольного списка PML. Субъективный контрольный список PML будет заполнен при каждом посещении исследователя или соответствующего уполномоченного лица, а также всякий раз, когда субъект или член его/ее семьи сообщает о симптоме. При подтверждении положительного субъективного контрольного списка прием дозы IMP будет прерван, и следователь заполнит объективный контрольный список. Будет исполнена только та часть объективного контрольного списка, которая соответствует части положительного субъективного контрольного списка. Прием IMP может быть возобновлен на основании оценки исследователем тяжести симптомов.

Клинические лабораторные исследования

Забор крови будет осуществляться натощак (8 часов). Лабораторные испытания безопасности могут проводиться в различные внеплановые моменты времени, если исследователь или уполномоченное лицо сочтет это необходимым. Подробная информация о сборе, подготовке и отправке образцов крови и мочи представлена в Лабораторном руководстве.

В дополнение к лабораторному анализу, указанному в Таблице 3, будут взяты образцы стула для микробиологического исследования и для тестирования фекальных биомаркеров, связанных с ЖК (кальпротектин и лактоферрин). Подробная информация о сборе, подготовке и транспортировке образцов стула представлена в Лабораторном руководстве.

Таблица 3: Клинические лабораторные тесты

Гематология

Гемоглобин
 Гематокрит
 Общее и дифференциальное количество лейкоцитов¹
 Количество эритроцитов
 Количество тромбоцитов

Коагуляция

Протромбиновое время/международное нормализованное отношение
 Активированное частичное тромбопластиновое время

Сывороточный С-реактивный белок (CRP)**Анализ мочи**

pH
 Удельный вес
 Белок⁴
 Глюкоза
 Кетоны
 Билирубин
 Кровь⁴
 Нитриты⁴
 Уробилиноген
 Лейкоцитарная эстераза⁴

Биохимический анализ крови²

Азот мочевины в крови
 Билирубин (общий и прямой)
 Щелочная фосфатаза
 Аспаратаминотрансфераза
 Аланинаминотрансфераза
 Альбумин

Натрий

Калий

Магний

Кальций

Хлорид

Глюкоза

Креатинкиназа

Креатинин³

Липидная панель:

Общий холестерин

HDL

LDL

Триглицериды

Дополнительные Тесты

HIV-тест

HBsAg

HbcAb

HbsAb

HCV RNA

Скрининг на SARS-CoV-2

Анализ мочи на наркотики:

Опиаты

Опиоиды

Амфетамины

Кокаин

Каннабиоиды

Анализ мочи на алкоголь

Котинин мочи

Сывороточный тест на беременность (только для WOCBP)

HbA1c

¹ Исследователю будут предоставлены количество лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов (ANC). Все остальные дифференциальные значения WBC, абсолютные и процентные, включая результаты подсчета лимфоцитов (абсолютные, процентные и подгруппы), останутся скрытыми в течение двойного слепого периода. Количество лимфоцитов будет доступно только «неслепому» рецензенту.

² Биохимический анализ сыворотки будут проводиться после как минимум 8-часового голодания.

³ При скрининге клиренс креатинина будет рассчитываться по формуле Кокрофта-Голта.

⁴ Если анализ мочи положителен на белок, кровь, нитрит и/или лейкоцитарную

эстеразу, будет проведено микроскопическое исследование (на наличие эритроцитов, лейкоцитов, бактерий, цилиндров и эпителиальных клеток).

Фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) переменные

У всех субъектов в двойном слепом периоде перед введением дозы (в пределах 1 часа) будут собраны образцы фармакокинетики в Дни 1, 15, 29, 57, 85 и 169/EOS. В период OLE у всех испытуемых перед введением дозы (в пределах 1 часа) будут взяты образцы фармакокинетики в Дни 99, 113, 169, 225, 281, 337 и 421.

Подмножество из приблизительно 20 субъектов в каждой группе лечения будет подвергаться серийному отбору проб для фармакокинетики в День 1 и День 85. Образцы крови будут собираться в пределах 1 часа до введения дозы и через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после приема дозы.

Окна для сбора образцов крови составляют ± 5 минут для первой 2х часовой временной точки, ± 30 минут для от 4-часовой до 12-часовой временной точки и ± 2 часа от 24-часовой временной точки. Окно для сбора образцов перед введением дозы составляет 1 час. Инструкции по сбору, подготовке, маркировке и транспортировке проб ПК приведены в Лабораторном руководстве.

В дополнение к сборам образцов ФК, описанным выше, коллекция образцов ФК будет получена в случае возникновения кардиологического SAE. Если субъект прекращает дальнейшее лечение, в течение 3 дней после введения субъекту последней дозы берут дополнительный образец крови для фармакокинетического анализа.

Общее количество лимфоцитов и изменение количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем будут оцениваться для исследования ФД-свойств амиселимода и МТ-1303-Р. Образцы крови для подсчета лимфоцитов следует собирать до введения исследуемого препарата. Количество лимфоцитов, полученное в результате клинических лабораторных анализов, будет отправлено независимому квалифицированному медицинскому работнику, не участвующему в слепом исследовании для проверки.

Исследовательская переменная ФД

Будут оцениваться количество лимфоцитов в субпопуляции лимфоцитов и его изменение по сравнению с исходным уровнем для каждой субпопуляции лимфоцитов. Отдельный образец крови для оценки субпопуляции лимфоцитов будет собираться во время всех посещений, кроме скрининга. Образец крови для подсчета подмножества лимфоцитов должен быть собран до введения исследуемого препарата. Подмножества лимфоцитов включают следующие панели: (1) Т-, В- и естественные клетки-киллеры и (2) подмножество Т-клеток.

Сопутствующие лекарства и процедуры

Сопутствующие лекарства

Сопутствующее лечение - это любое лекарство или вещество, которое принимается в период между подписанием информированного согласия и посещением EOS (окончание исследования).

Участие в любом другом клиническом исследовании лекарственного средства,

биологического препарата или устройства, а также в лечении одобренной терапией, находящейся в стадии разработки, или неутвержденным исследуемым препаратом, находящимся в стадии разработки, не допускается.

Нежелательные явления, связанные с применением сопутствующего лечения, должны быть задокументированы в соответствующей электронной eCRF.

Если субъекты получают следующие виды лечения ЯК, они должны принимать стабильную дозу в течение как минимум 28 дней до рандомизации и оставаться на этой стабильной дозе на протяжении всего исследования:

Пероральные или ректальные 5-ASA,

Пероральные кортикостероиды (≤ 20 мг эквивалента преднизолона).

Запрещенные лекарства

Субъекты, принимающие запрещенные лекарства во время исследования, будут исключены. Отклонения от протокола для запрещенных препаратов не рассматриваются. Во время исследования не допускается лечение следующими продуктами:

Использование любых других модуляторов сфингозин-1-фосфатных (S1P) рецепторов (включая финголимод, озанимод и этрасимод).

Использование пероральных или ректальных 5-ASA (например, месаламина, сульфасалазина, олсалазина или балсалазида) в нестабильной дозе.

Начало лечения пероральными кортикостероидами или изменение стабильной дозы (≤ 20 мг эквивалента преднизолона) пероральных кортикостероидов, определенной во время скринингового визита.

Использование неоральных (в/в или ректальных) кортикостероидов.

Использование иммунодепрессантов (например, AZA, 6-MP или MTX).

Использование циклоспорина, микофенолата мофетила или талидомида.

Использование такролимуса.

Использование внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза или цитафереза.

Использование любых биологических препаратов или недавно одобренных препаратов для лечения ЯК (например, таких как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб, этанерцепт, ведолизумаб, устекинумаб, тофацитиниб или натализумаб).

Использование антиаритмических препаратов Класса I или Класса III, блокаторов кальциевых каналов, β -блокаторов или препаратов, удлиняющих интервал QT.

Сопутствующие процедуры

Сопутствующей процедурой является любое терапевтическое вмешательство (например, хирургическое вмешательство/биопсия, физиотерапия) или диагностическая оценка (например, измерение газов крови, анализ на бактериальные культуры), проводимая в период между включением субъекта в исследование и посещением EOS или EOT.

Использование сопутствующей терапии или процедур должно быть зарегистрировано в eCRF субъекта в соответствии с инструкциями по заполнению eCRF. Нежелательные явления, связанные с введением этих методов лечения или процедур, должны быть задокументированы в соответствующей электронной eCRF.

Продолжение лечения

Субъекту, завершившему визит на 85-й день, будет предоставлена возможность продолжить лечение в течение периода OLE на срок до одного года, если он имеет право на получение активного амиселимода. Субъекты с непереносимостью IMP, не имеющие права на участие или решившие не продолжать лечение в течение периода OLE, не будут получать IMP и вернуться в клинику для контрольного визита в целях анализа безопасности на 169-й день, через 84 дня [12 недель] после завершения лечения IMP.

Субъекты, которые продолжают лечение в течение периода OLE, продолжают лечение IMP сроком до одного года (48 недель), после чего лечение амиселимодом прекращается.

Используемые здесь термины и выражения используются в качестве терминов описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений у авторов нет намерения исключить любые эквиваленты показанных и описанных функций или их частей, но авторы признают, что возможны различные модификации в рамках описанных здесь вариантов осуществления. Таким образом, следует понимать, что, хотя раскрытие в данном документе включает конкретные варианты осуществления и необязательные признаки, специалисты в данной области могут прибегнуть к модификации и вариациям композиций, способов и концепций, раскрытых в данном документе, и такие модификации и вариации считаются входящими в объем вариантов осуществления изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или облегчения течения язвенного колита у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

введение субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и

введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения,

где первая доза выше, чем вторая доза.

2. Способ по п.1, где введение первой дозы субъекту не оказывает отрицательного хронотропного эффекта на частоту сердечных сокращений у субъекта.

3. Способ по п.1 или 2, где первая доза примерно в 1,5-2,5 раза больше второй дозы.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первая доза примерно в 2 раза больше второй дозы.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одна из первой дозы и второй дозы представляет собой суточную дозу.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первая доза и вторая доза, каждая независимо, составляют от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первая доза и вторая доза, каждая независимо, составляют от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первая доза составляет примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первая доза составляет примерно 0,8 мг или примерно 0,4 мг.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первый период введения составляет от 1 до 21 дня.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первый период введения составляет от 1 до 14 дней.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первый период введения составляет по меньшей мере 11 дней.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где второй период введения составляет по меньшей мере 1 год.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, который лечит язвенный колит или облегчает его течение.

15. Способ уменьшения воспаления в желудочно-кишечном тракте (GI) субъекта, включающий:

введение субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и

введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически

приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения,

при этом первая доза выше, чем вторая доза.

16. Способ по п.15, где введение первой дозы субъекту не вызывает отрицательного хронотропного эффекта на частоту сердечных сокращений у субъекта.

17. Способ по п.15 или 16, где первая доза примерно в 1,5-2,5 раза больше, чем вторая доза.

18. Способ по любому из пп.15-17, где первая доза примерно в 2 раза больше, чем вторая доза.

19. Способ по любому из пп.15-18, где по меньшей мере одна из первой дозы и второй дозы представляет собой суточную дозу.

20. Способ по любому из пп.15-19, где первая доза и вторая доза, каждая независимо, составляют от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг.

21. Способ по любому из пп.15-20, где первая доза составляет примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг.

22. Способ по любому из пп.15-21, где первая доза составляет около 0,8 мг или около 0,4 мг.

23. Способ по любому из пп.15-22, где первый период введения составляет от 1 до 14 дней.

24. Способ по любому из пп. 15-23, где второй период введения составляет по меньшей мере 1 год.

25. Способ по любому из пп. 15-24, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, который лечит язвенный колит или облегчает его течение.

26. Способ лечения язвенного колита от легкой до средней степени тяжести у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

введение субъекту первой дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение первого периода введения; и

введение субъекту второй дозы амиселимода или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера в течение второго периода введения,

где первая доза выше, чем вторая доза.

27. Способ по п.26, где введение первой дозы субъекту не вызывает отрицательного хронотропного эффекта на частоту сердечных сокращений у субъекта.

28. Способ по п.26 или 27, где первая доза примерно в 1,5-2,5 раза больше, чем вторая доза.

29. Способ по любому из пп.26-28, где первая доза примерно в 2 раза больше, чем вторая доза.

30. Способ по любому из пп.26-29, где по меньшей мере одна из первой дозы и второй дозы представляет собой суточную дозу.

31. Способ по любому из пп.26-30, где первая доза и вторая доза, каждая независимо, составляют от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг.

32. Способ по любому из пп.26-31, где первая доза и вторая доза, каждая независимо, составляют от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг.

33. Способ по любому из пп.26-32, где первая доза составляет примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или примерно 1,0 мг.

34. Способ по любому из пп.26-33, где первая доза составляет около 0,8 мг или около 0,4 мг.

35. Способ по любому из пп. 26-34, где первый период введения составляет от 1 до 21 дня.

36. Способ по любому из пп.26-35, где первый период введения составляет от 1 до 14 дней.

37. Способ по любому из пп. 26-36, где первый период введения составляет по меньшей мере 11 дней.

38. Способ по любому из пп. 26-37, где второй период введения составляет по меньшей мере 1 год.

39. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, который лечит язвенный колит или облегчает его течение.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первую дозу вводят один раз в день (QD), два раза в день (BID), три раза в день (TID) или четыре раза в день (QID).

41. Способ по п.40, где первую дозу вводят один раз в день (QD).

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вторую дозу вводят один раз в день (QD), два раза в день (BID), три раза в день (TID) или четыре раза в день (QID).

43. Способ по п.42, где вторую дозу вводят один раз в день (QD).

44. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через день в течение второго периода введения.

45. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые два дня в течение второго периода введения.

46. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые три дня в течение второго периода введения.

47. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые четыре дня в течение второго периода введения.

48. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые пять дней в течение второго периода введения.

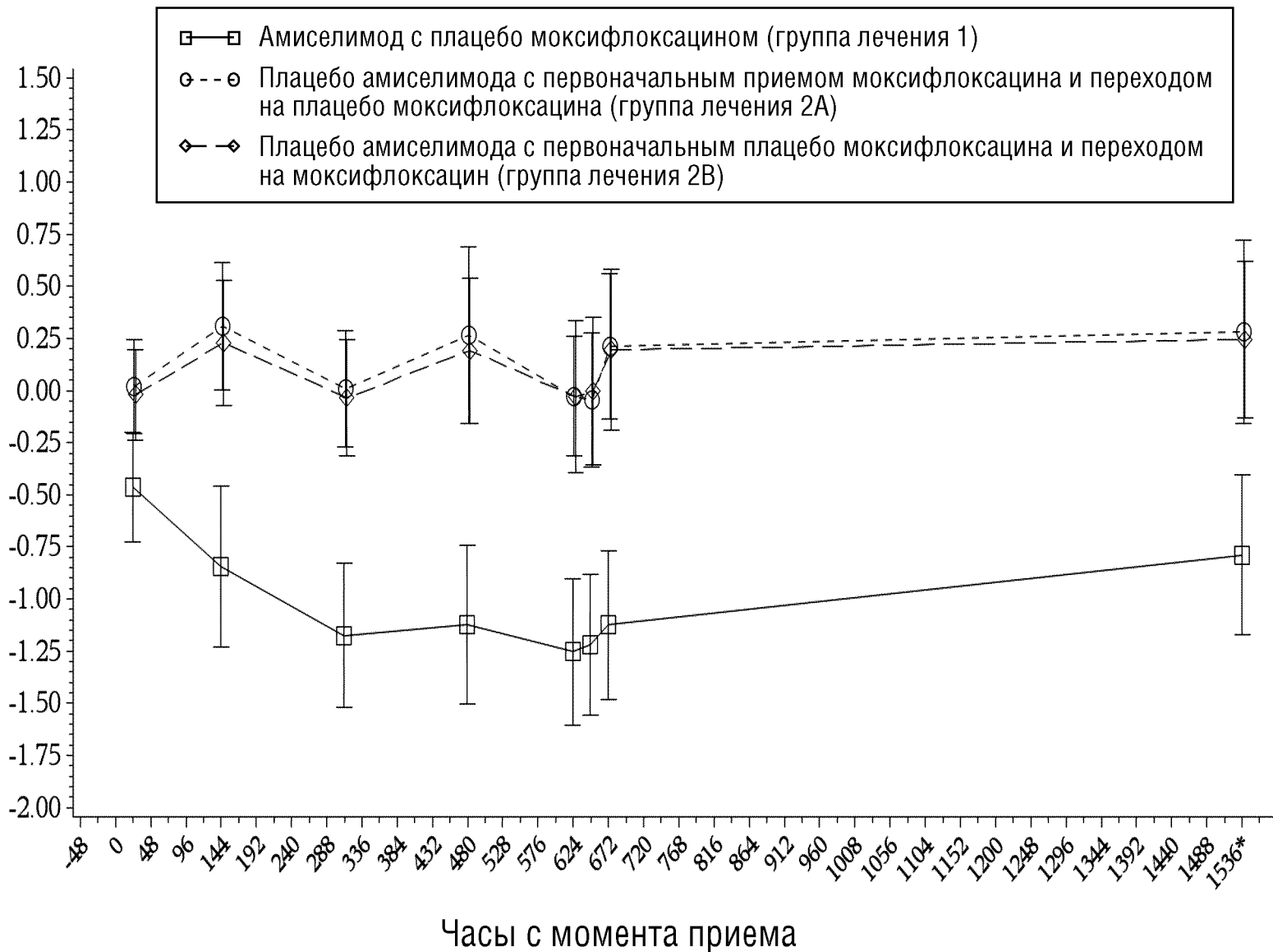
49. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые шесть дней в течение второго периода введения.

50. Способ по любому из пп. 40-43, где вторую дозу вводят QD, BID, TID или QID через каждые семь дней в течение второго периода введения.

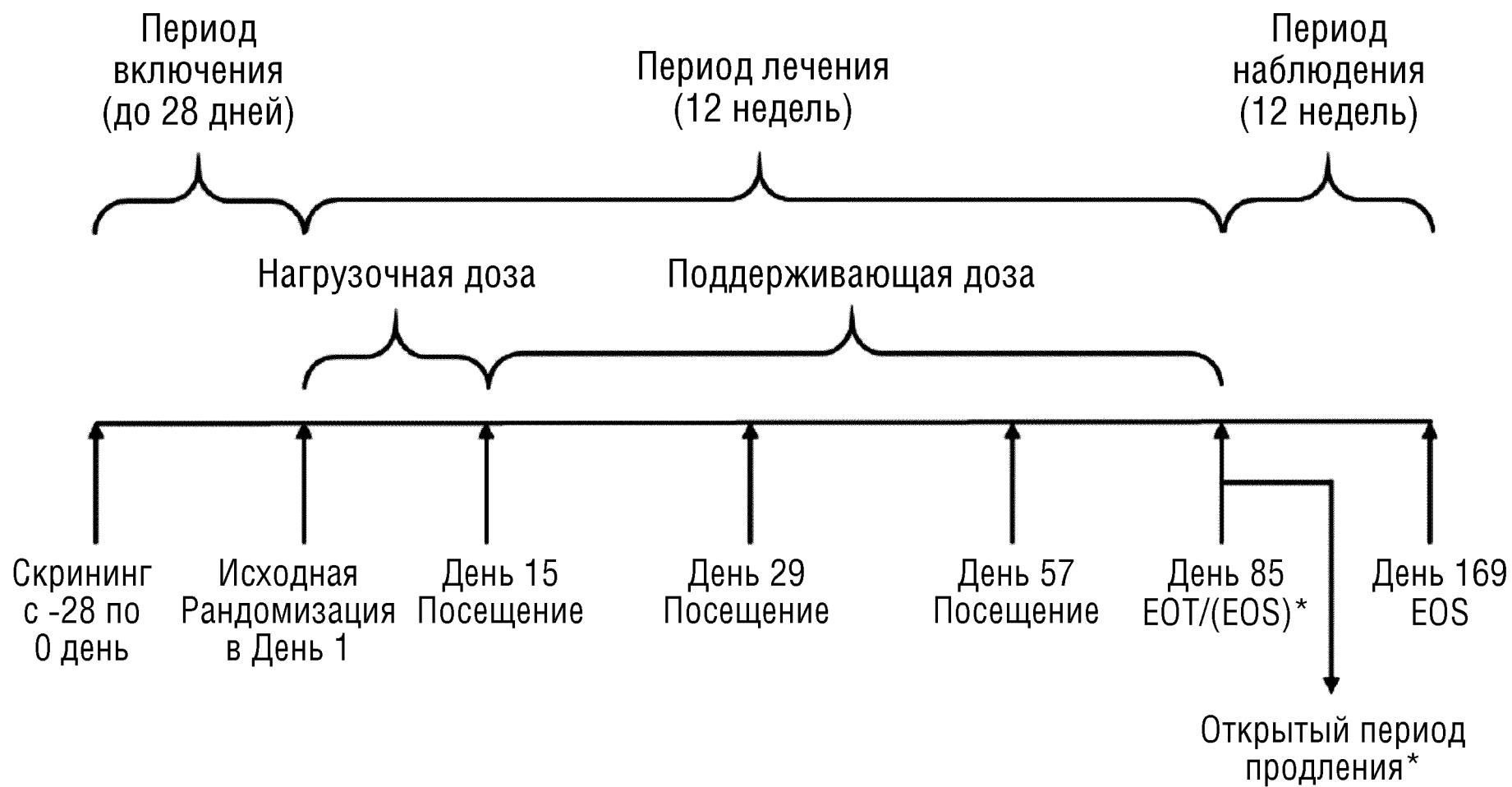
По доверенности

ФИГ.1

Среднее изменение абсолютного количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем (тыс/мкл)



ФИГ.2



ФИГ.3

Открытый период продления
(36 недель)

Период наблюдения
(12 недель)

