

1. 一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:

向有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病选自嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)、嗜酸性粒细胞性胃炎(EG)、嗜酸性粒细胞性肠胃炎(EGE)和嗜酸性粒细胞性结肠炎(EC)。

3. 一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:

向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

4. 一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:

选择展现出EoE的至少一种症状或适应症的个体,其中所述个体具有升高水平的选自以下的生物标记物:食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和过敏原特异性的)、IL-13、IL-5、TARC、TSLP、血清ECP和EDN;以及

向所述有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述个体是基于在所述治疗前或所述治疗时(“基线”)食管中展现出15个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)来选择的。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第10天,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少50%减少。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中所述个体是基于在治疗开始前或治疗开始时(“基线”)展现出大于约50pg/mL的嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平来选择的。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中在所述施用后第10天,所述个体展现出嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平相对于基线的至少50%减少。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述个体对包含在选自以下的食物种类中的食物过敏原展现出过敏反应:乳制品、鸡蛋、小麦、大豆、玉米、鱼、贝类、花生、坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆、苹果和菠萝。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述个体对源自以下中的任一种的非食物过敏原展现出过敏反应:粉尘、花粉、霉菌、植物、猫、狗或昆虫。

11. 一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:

选择对过敏原具有过敏反应的个体,所述过敏反应使得所述个体对EoE易感;以及

向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述过敏原是包含在选自以下食物种类的食物

过敏原:乳制品、鸡蛋、小麦、大豆、玉米、鱼、贝类、花生、坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆、苹果和菠萝。

13. 根据权利要求11或12所述的方法,其中所述过敏原是源自以下中的一种的非食物过敏原:粉尘、花粉、霉菌、植物、猫、狗或昆虫。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中EoE的所述症状或适应症选自食管的嗜酸性粒细胞性浸润、食管壁增厚、拒食、呕吐、腹痛、胃灼热、反胃、吞咽困难和食物嵌塞。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐的所述施用导致所述个体中EoE相关生物标记物的水平降低。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述EoE相关生物标记物选自食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和过敏原特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和激活调节趋化因子(TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸性粒细胞性阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞源性神经毒素(EDN)。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中将化合物1或其药学上可接受的盐与第二治疗剂或疗法组合施用,其中所述第二治疗剂或疗法选自:IL-1 β 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF α 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、过敏原去除和饮食管理。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐之前或施用化合物1或其药学上可接受的盐时,所述个体已经患有或被诊断为患有选自以下的疾病或障碍:特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体对至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述剂型在禁食条件下施用。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述剂型在进食条件下施用。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于2mg的化合物1的量。

24. 根据权利要求22所述的方法,其中所述个体在第一时间段内被施用相当于2mg的化合物1的量,并且随后在第二时间段内被施用相当于3mg的化合物1的量。

25. 根据权利要求22所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于3mg的化合物1的量。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述剂型在无需逐步调整的情况下施用。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中口服施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐被配制为适于口服施用的胶囊剂或片剂。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐选自:

化合物1;

化合物1的钙盐;和

化合物1的L-精氨酸盐。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐的无水、非溶剂化结晶形式。

32. 根据权利要求29所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向所述个体每天一次施用所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法是无性别特异性的。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体先前被施用至少一种治疗剂或疗法。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法具有不充分反应、丧失反应或不耐受。

37. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗包括诱导和/或维持临床反应和/或诱导和/或维持临床缓解。

38. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗包括经由嗜酸性粒细胞/高倍视野 ≤ 6 诱导和/或维持组织学应答。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用不会导致严重的不良事件。

40. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

41. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法进一步包括在施用化合物1或其药学上可接受的盐期间监测不良事件,并且任选地中断或终止化合物1或其药学上可接受的盐的施用。

42. 一种治疗嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的方法,所述方法包括:

向有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述有需要的个体在所述治疗前或所述治疗时(“基 \geq 线”) 在所述个体的食管中展现出15个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)。

44. 根据权利要求42或43所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述有需要的个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少30%减少。

45. 根据权利要求42-44中任一项所述的方法,其中所述剂型在禁食条件下施用。

46. 根据权利要求42-44中任一项所述的方法,其中所述剂型在进食条件下施用。

47. 根据权利要求42-46中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于2mg的化合物1的量。

49. 根据权利要求47所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于1mg的化合物1的量。

50. 根据权利要求42-49中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量以每天一次的频率

施用。

51. 根据权利要求42-50中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量在早晨施用。

52. 根据权利要求42-51中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后,所述个体展现出相对于基线小于15eos/hpf的食管PEC。

53. 根据权利要求42-52中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后,所述个体展现出相对于基线小于6eos/hpf的食管PEC。

54. 根据权利要求42-53中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少30%减少。

55. 根据权利要求42-54中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少40%减少。

56. 根据权利要求42-55中任一项所述的方法,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少50%减少。

57. 根据权利要求42-56中任一项所述的方法,其中所述施用不会导致严重的不良事件。

58. 根据权利要求42-57中任一项所述的方法,其中在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

59. 一种化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体的嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的方法中,其中所述方法包括:

向有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。

60. 根据权利要求59所述的化合物,所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。

61. 根据权利要求60所述的化合物,所述治疗有效量相当于1mg的化合物1。

62. 根据权利要求60所述的化合物,所述治疗有效量相当于2mg的化合物1。

63. 根据权利要求60所述的化合物,所述治疗有效量相当于3mg的化合物1。

64. 根据权利要求59-63中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述治疗有效量以每天一次的频率施用。

65. 根据权利要求59-64中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述有需要的个体在所述治疗前或所述治疗时(“基≥线”)在所述个体的食管中展现出15个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)。

66. 根据权利要求59-65中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中在施用化合物1或其药学上可接受的盐后,所述个体展现出相对于基线小于15eos/hpf的食管PEC。

67. 根据权利要求59-66中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述施用不会导致严重的不良事件。

68. 根据权利要求59-67中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

治疗与S1P₁受体相关的病症的方法

[0001] 提供了可用于治疗包括嗜酸性粒细胞性食管炎的嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病的方法。参见例如, Gonsalves Clin Rev Allergy Immunol <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08732-1>。

[0002] 食管炎症障碍如嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoE) (一种特征在于食管中高水平的嗜酸性粒细胞的疾病) 以及基底带状增生越来越多地在儿童和成人中被诊断出来。所述疾病的许多方面 (包括其病因、自然史和最佳疗法) 仍不清楚。EoE影响所有年龄组, 但是最常见的是在20与50岁之间的个体。EoE的症状通常与胃食管反流病 (GERD) 的症状相似, 并且包括呕吐、吞咽困难、疼痛和食物嵌塞。这种疾病是痛苦的, 导致吞咽困难, 并使其患者容易出现其他并发症。EoE经常被误诊为GERD, 导致EoE患者的充分治疗延迟。

[0003] 目前诊断EoE所需的诊断标准包括1) 食管功能异常的症状; 2) 仅影响食管的嗜酸性粒细胞性食管炎, 其具有至少15个嗜酸性粒细胞/高倍视野; 3) 排除食管嗜酸性粒细胞增多症的其他原因。其他原因可能包括嗜酸性粒细胞性肠胃炎、乳糜泻、克罗恩病 (CD)、感染、失弛缓症、血管炎和高嗜酸性粒细胞综合征。

[0004] 虽然EoE的病因尚不完全清楚, 但是EoE被认为是一种2型辅助T (Th2) 细胞介导的特应性疾病。EoE发作被认为是遗传易感性与对食物抗原、气源性过敏原和环境因素的不适当的免疫驱动的炎性应答 (主要是非IgE介导的) 之间的多因子相互作用引起的。在来自EoE患者的食管组织中观察到的对屏障功能紊乱的遗传易感性允许过敏原分子轻松进入上皮细胞并且允许随后的Th2驱动的过敏性超敏反应。这种Th2细胞介导的活性导致细胞因子产生 (包括白细胞介素 [IL]-4、IL-5和IL-13) 以及随后的嗜酸性粒细胞激活和向食管募集 (嗜酸性粒细胞性炎症)。一旦进入食管, 嗜酸性粒细胞释放有害的分泌性产物, 所述分泌型产物引起先前所述的食管症状、组织损害和重塑, 并且引起另外的屏障破坏、进一步加强炎症循环。

[0005] 对于EoE的新的有效且安全的治疗仍存在很大的未达到的临床需要, 因为当前的治疗通常只能提供短暂或微小的症状缓解。本公开文本满足了这种需要并且还提供了相关的优点。

[0006] 在本申请全文中的对任何参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献是本申请的现有技术。

发明内容

[0007] 提供了一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病的至少一种症状或适应症的方法, 所述方法包括: 向有需要的个体施用包含治疗有效量的 (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基) 苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基) 乙酸 (化合物1) 或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0008] 提供了一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoE) 的至少一种症状或适应症的方法, 所述方法包括: 向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的 (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基) 苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基) 乙酸 (化合物

1) 或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0009] 提供了一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoE) 的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:选择展现出EoE的至少一种症状或适应症的个体,其中所述个体具有升高水平的选自以下的生物标记物:食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和过敏原特异性的)、IL-13、IL-5、TARC、TSLP、血清ECP和EDN;以及向所述有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。

[0010] 还提供了一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoE) 的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:选择对过敏原具有过敏反应的个体,所述过敏反应使得所述个体对EoE易感;以及向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0011] 还提供了一种治疗嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoE) 的方法,所述方法包括:向有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述有需要的个体在治疗前或治疗时(“基线”)在所述个体的食管中展现出15个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述有需要的个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少30%减少。根据一些实施方案,将所述化合物1或其药学上可接受的盐在禁食条件下施用。根据一些实施方案,将所述化合物1或其药学上可接受的盐在进食条件下使用。在一些实施方案中,所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。在一些实施方案中,所述治疗有效量是相当于2mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量是相当于1mg的化合物1的量。根据一些实施方案,所述治疗有效量以每天一次的频率施用。在一些实施方案中,所述治疗有效量在早晨施用。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后,所述个体展现出相对于基线小于15eos/hpf的食管PEC。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后,所述个体展现出相对于基线小于6eos/hpf的食管PEC。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少50%减少。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少40%减少。在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第16周,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少50%减少。根据一些实施方案,所述施用不会导致严重不良事件。在一些实施方案中,在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

[0012] 随着专利公开的进行,本文公开的本发明的这些和其他方面将被更详细地阐述。

附图说明

[0013] 图1:示出了EoE的发病机制。在步骤1中,食管上皮细胞将树突细胞极化为Th2表型。在步骤2中,树突细胞迁移至淋巴结(LN)并且促进Th2 T细胞分化。在步骤3中,新激活的Th2细胞离开LN。在步骤4中,Th2细胞迁移至食管并且分泌细胞因子。在步骤5中,嗜酸性粒

细胞经由Th2细胞因子被募集到食管。

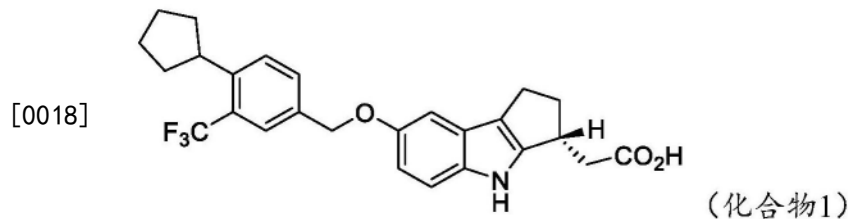
[0014] 图2:示出了参加欧洲多中心试验的成人EoE患者的内窥镜表现:白色渗出物(a)、纵沟(b)、弥漫性水肿(c)、固定环(d)、严重狭窄(e)、以及环、沟和水肿(f)。

[0015] 图3示出了化合物1对免疫细胞子类型中到第7天平均百分比相对于基线的变化的影响,如实施例3中进一步描述的。

具体实施方式

[0016] 如在本说明书中所用,以下词语和短语通常旨在具有如下文所阐述的含义,但是使用它们的上下文另有指示除外。

[0017] 化合物1:如本文所用,“化合物1”意指(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸,包括其结晶形式。



[0019] 参见PCT专利申请,序列号PCT/US2009/004265,通过引用以其整体特此并入。作为一个非限制性例子,化合物1可以以无水、非溶剂化结晶形式存在,如WO 2010/011316(通过引用以其整体并入本文)中所述。作为另一个非限制性例子,化合物1的L-精氨酸盐可以以无水、非溶剂化的结晶形式存在,如WO 2010/011316和WO 2011/094008(将其各自通过引用以其整体并入本文)中所述。作为另一个非限制性例子,化合物1的钙盐可以以结晶形式存在,如WO 2010/011316(通过引用以其整体并入本文)中所述。化合物1在文献中被称为依曲莫德或APD334。

[0020] 化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是口服施用的、选择性的、合成的1-磷酸鞘氨醇(S1P)受体1、4、5调节剂。迄今为止,已经发现化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在以各种剂量治疗的大约281名成年受试者中是安全的且良好耐受的。它的安全性和耐受性已经在1期研究中以高达5mg的单次剂量,和高达4mg的重复剂量,每天一次(QD)用健康成年受试者进行了评价。在一项在UC患者中的2期剂量范围研究中,与安慰剂相比,用2mg QD治疗12周导致具有临床意义和统计学意义的内窥镜和症状改善。在随后的开放标签扩展研究中,观察到持续的有益效果持续长达46周。

[0021] 施用:如本文所用,“施用”意指提供化合物或其他疗法、疗法或治疗使得个体将化合物内化。

[0022] 开出:如本文所用,“开出”意指命令、授权或推荐使用药物或其他疗法、疗法或治疗。在一些实施方案中,医疗保健从业者可以口头建议、推荐或授权向个体使用化合物、剂量方案或其他治疗。在这种情况下,医疗保健从业者可能会或可能不会提供化合物、剂量方案或治疗的处方。此外,医疗保健从业者可能会或可能不会提供推荐的化合物或治疗。例如,医疗保健从业者可以在不提供化合物的情况下建议个体从何处获得化合物。在一些实施方案中,医疗保健从业者可以向个体提供化合物、剂量方案或治疗的处方。例如,医疗保健从业者可以向个体开具书面或口头处方。处方可以写在纸上或在例如,手持计算机设备

上的电子介质(如计算机文件)上。例如,医疗保健从业者可以转换化合物、剂量方案或治疗的处方的一张纸或电子介质。此外,处方可以是以电话(口头)、传真(书面)或经由互联网以电子方式提交至药房或配药房。在一些实施方案中,可以将所述化合物或治疗的样品给予至个体。如本文所用,给出化合物样品构成所述化合物的隐含处方。世界各地的不同的医疗保健系统使用不同的方法来开出和/或施用化合物或治疗,并且这些方法涵盖在本公开文本中。

[0023] 例如,处方可以包括个体的姓名和/或身份信息,如出生日期。另外,例如,处方可以包括:药物名称、药物强度、剂量、施用频率、施用途径、要分配的数量或量、续取(refill)的次数、医生姓名、医生签名等。此外,例如,处方可以包括DEA编号和/或州编号(state number)。

[0024] 医疗保健从业者可以包括例如医生、护士、护士从业者或其他相关的医疗保健专业人员,这些人可以开出或施用化合物(药物)用于治疗本文所述的病症。此外,医疗保健从业者可以包括可以推荐、开出、施用或防止个体接受化合物或药物的任何人,包括例如保险提供者。

[0025] 预防(“PREVENT”、“PREVENTING”或“PREVENTION”):如本文所用,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”如预防特定障碍或与特定障碍相关的一种或多种症状的发生或发作,并且不必意味着完全预防所述障碍。例如,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”意指向可能最终表现出疾病或病症的至少一种症状但尚未表现出的个体施用基于防治或预防的疗法。此类个体可以根据已知与随后发生的疾病相关的风险因素来鉴定。可替代地,作为防治措施,可以在没有事先确定风险因素的情况下进行预防治疗。延迟至少一种症状的发作也可以被认为是预防或防治。

[0026] 治疗(“TREAT”、“TREATING”或“TREATMENT”):如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指向已经表现出疾病或病症的至少一种症状,或者先前已经表现出疾病或病症的至少一种症状的个体施用疗法。例如,“治疗”可以包括缓解、减轻或改善疾病或病症的症状、预防另外的症状、改善症状的潜在代谢原因、抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解由所述疾病或病症引起的症状或停止疾病或病症的症状。例如,关于障碍的术语“治疗”意指降低与特定障碍相关的一种或多种症状的严重程度。因此,治疗一种障碍不一定意指与障碍相关的所有症状的严重程度的降低,也不一定意指与障碍相关的一种或多种症状的严重程度的完全降低。

[0027] 耐受:如本文所用,如果向个体施用一定的剂量不会导致不可接受的不良事件或不可接受的不良事件的组合,则称所述个体“耐受”所述剂量的化合物。本领域技术人员将理解,耐受性是一种主观量度,并且一个个体可以耐受的对于不同的个体可能不能耐受。例如,一个个体可能无法耐受头痛,而第二个个体可能觉得头痛可以耐受但不能耐受呕吐,而对于第三个个体来说,单独的头痛或单独的呕吐是可以耐受的,但是所述个体不能耐受头痛和呕吐的组合,即使每一种的严重程度都低于单独经历时。

[0028] 不耐受:如本文所用,“不耐受”意指导致药物治疗的剂量减少或停药的显著毒性和/或耐受性问题。“不耐受”在本文中可以用术语“不能耐受”替代。

[0029] 不良事件:如本文所用,“不良事件”是与用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物治疗相关的不幸医疗事件。在一个实施方案中,不良事件选自:白细胞减少症、便秘、腹泻、恶心、腹痛、嗜中性粒细胞减少症、呕吐、背痛和月经紊乱。在一个实施方案中,不良事件是心脏传导阻滞,例如,一级房室传导阻滞。在一个实施方案中,不良事件是急性心率降低。在一个实施方案中,不良事件是肺功能测试结果异常,如FEV1低于80%,FVC。在一个实施方案中,不良事件是肝功能测试异常,如升高的ALT和AST>2X ULN。在一个实施方案中,不良事件是黄斑水肿。

[0030] 需要治疗的和有需要的:如本文所用,“需要治疗的”和“有需要”当提及治疗时可互换使用以意指由护理者(例如医生、护士、护士从业者等)做出的个体需要治疗或将从治疗中受益的判断。此判断是基于护理者的专业知识领域中的各种因素做出的,但是其包括所述个体由于可通过本发明的化合物治疗的疾病、病症或障碍而生病或将生病这一情况。因此,本发明的化合物可以以保护或预防方式使用;本发明的化合物可用于缓解、抑制或改善疾病、病症或障碍。

[0031] 个体:如本文所用,“个体”意指任何人。在一些实施方案中,人类个体被称为“受试者”或“患者”。

[0032] 急性心率降低:如本文所用,“急性心率降低”意指心率从正常窦性心律降低例如10次或更多次跳动/分钟(bpm)(如小于约5bpm,例如小于约4bpm或小于约3bpm或小于2bpm),即在药物施用后的几个小时(例如1-3小时)内达到最大值,并且随后心率恢复到给药前的值。

[0033] 正常窦性心律:如本文所用,“正常窦性心律”意指个体未接受治疗时的窦性心律。对正常窦性心律的评价在医生的能力范围内。正常的窦性心律通常会引起60-100bpm范围内的心率。

[0034] 剂量:如本文所用,“剂量”意指在特定时间给予至个体用于治疗或预防疾病或障碍的化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的量。

[0035] 标准剂量:如本文所用,“标准剂量”意指给予至个体用于治疗或预防疾病或障碍的化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的剂量。目标剂量可以根据待治疗的疾病的性质和严重程度而变化。

[0036] 治疗有效量:如本文所用,药剂、化合物、药物、组合物或组合的“治疗有效量”是在施用至受试者或患者(例如人类受试者或患者)时无毒并且有效产生一些所需治疗作用的量。用于受试者的精确的治疗有效量可以取决于例如受试者的体型和健康状况、病症的性质和程度、选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合以及本领域技术人员已知的其他变量。给定情况的有效量是由常规实验确定的,并且在临床医生的判断范围内。在一些实施方案中,治疗有效量是标准剂量。

[0037] 嗜酸性粒细胞性食管炎:如本文所用,“嗜酸性粒细胞性食管炎”或“EoE”意指特征在于食管内嗜酸性粒细胞性炎症异常和食管功能异常的炎性疾病。在图1中示出了EoE的发病机制。EoE的主要症状包括但不限于胸部和腹部疼痛、吞咽困难、胃灼热、拒食、呕吐和食物嵌塞。EoE的临床病理学的特征在于食管壁存在脊或气管样环以及食管黏膜中存在嗜酸性粒细胞性浸润。EoE目前通过食管内窥镜检查以及食管黏膜内层的显微镜和生化分析来诊断。EoE可以根据受试者的状态分为过敏性或非过敏性。本发明包括治疗EoE的过敏性和

非过敏性形式二者的方法。

[0038] 食管狭窄:如本文所用,基于食管的直径和相关的解剖异常,食管狭窄可以分为简单的或复杂的。简单的狭窄被定义为具有对称或同心管腔且直径为 $\geq 12\text{mm}$ 的短狭窄,其可以用内窥镜轻松穿过。复杂的狭窄通常长于 2cm ,可能是有角度的或不规则的,并且直径 $< 12\text{mm}$ 。它可能与大食管裂孔疝、食管憩室或气管食管瘘相关。与简单的狭窄相比,复杂的狭窄的复发率更高,并且扩张相关不良事件的风险增加。狭窄的严重程度可以通过诊断内窥镜通过时遇到的阻力来估计,内窥镜的典型外径为 9mm 。轻度狭窄允许内窥镜无阻力通过,中度狭窄提供增加的阻力,而严重狭窄可能无法通过。参见图2。

[0039] 过敏原:如本文所用,“过敏原”意指能够在易感个体中刺激过敏反应的任何物质、化学品、颗粒或组合物。过敏原可以包含在食物种类中或源自食物种类,例如像乳制品(例如牛奶)、鸡蛋、小麦、大豆、玉米、黑麦、鱼、贝类、花生和坚果。可替代地,过敏原可包含在非食物种类中或源自非食物种类,例如像粉尘(例如,含有尘螨)、花粉、昆虫毒液(例如,蜜蜂、黄蜂、蚊子等的毒液)、霉菌、动物皮屑、乳胶、药品、药物、豚草、草和桦树。

[0040] 过敏应答(ALLERGIC RESPONSE)或过敏反应(ALLERGIC REACTION)或过敏症状:如本文所用,短语“过敏应答(allergic response)”、“过敏反应(allergic reaction)”、“过敏症状”等包括选自以下的一种或多种体征或症状:荨麻疹(例如风团)、血管性水肿、鼻炎、哮喘、呕吐、打喷嚏、流鼻涕、鼻窦炎、含泪眼、喘息、支气管痉挛、呼气流量峰值(PEF)降低、胃肠道不适、潮红、嘴唇肿胀、舌头肿胀、血压降低、过敏反应和器官功能异常/器官衰竭。“过敏应答(allergic response)”、“过敏反应(allergic reaction)”、“过敏症状”等还包括免疫应答,例如像IgE产生增加、过敏原特异性免疫球蛋白产生增加和/或嗜酸性粒细胞增多症。

[0041] 嗜酸性粒细胞性浸润:如本文所用,“嗜酸性粒细胞性浸润”是指在受试者的器官或组织(包括血液、食管、胃、十二指肠和回肠)中存在嗜酸性粒细胞,并且更具体地是指在胃肠道区域(包括但不限于食管和胃)的黏膜内层中存在嗜酸性粒细胞。例如,在患有EoE的受试者的食管组织活检中分析嗜酸性粒细胞性浸润。根据一些实施方案,“嗜酸性粒细胞性浸润”是指在食管中存在 ≥ 15 个嗜酸性粒细胞/高倍视野。术语“高倍视野”是指用于观察组织(例如来自受试者的食管)中的嗜酸性粒细胞的显微镜的 $400\times$ 标准总放大倍率。在某些实施方案中,“嗜酸性粒细胞性浸润”包括被白细胞(例如淋巴细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞)浸润到组织中。白细胞浸润到例如食管组织中可以通过诸如以下的细胞表面标记物检测:嗜酸性粒细胞特异性标记物(例如 $\text{CD11c}^{\text{Low/Neg}}$ 、 SiglecF^+ 、 F4/80^+ 、 EMR1^+ 、 Siglec 8^+ 和 MBP2^+)、巨噬细胞特异性标记物(例如, CD11b^+ 、 F4/80^+ 、 CD14^+ 、 EMR1^+ 和 CD68^+)、嗜中性粒细胞特异性标记物(例如, CD11b^+ 、 Ly6G^+ 、 Ly6C^+ 、 CD11b^+ 和 CD66b^+)和T细胞特异性标记物(例如, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$)。

[0042] 食管嗜酸性粒细胞的减少:如本文所用,“食管管嗜酸性粒细胞的减少”意指在患有EoE且已经用化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物治疗的受试者的食管中测量的嗜酸性粒细胞和其他白细胞的数量比在未用化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物治疗的相同或等效受试者中测量的食管嗜酸性粒细胞低至少5%、10%、20%、50%、70%、80%或90%。在某些实施方案中,减少嗜酸性粒细胞性浸润意指在食管黏膜活检中检测少于15个嗜酸性粒细胞/高倍视野,如少于10个嗜酸性粒细胞、少于9个嗜酸

性粒细胞、少于8个嗜酸性粒细胞、少于7个嗜酸性粒细胞、少于6个嗜酸性粒细胞或少于5个嗜酸性粒细胞/高倍视野。在某些实施方案中，食管嗜酸性粒细胞的减少意指在受试者的食管黏膜中未检测到嗜酸性粒细胞。

[0043] EOE相关生物标记物：如本文所用，术语“EOE相关生物标记物”意指在EOE患者中以一定的水平或量存在或可检测的任何生物反应、细胞类型、参数、蛋白质、多肽、酶、酶活性、代谢物、核酸、碳水化合物或其他生物分子，所述一定的水平或量不同于（例如，大于或小于）在非EOE患者中存在或可检测的标记物的水平或量。示例性EOE相关生物标记物包括但不限于例如食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3 (CCL26)、骨膜蛋白、血清IgE（总的和过敏原特异性的）、IL-13、IL-5、血清胸腺和激活调节趋化因子 (TARC; CCL17)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、血清嗜酸性粒细胞性阳离子蛋白 (ECP) 和嗜酸性粒细胞源性神经毒素 (EDN)。术语“EOE相关生物标记物”还包括本领域已知的基因或基因探针，与不患有EOE的受试者相比，所述基因或基因探针在患有EOE的受试者中差异性表达。例如，在患有EOE的受试者中显著上调的基因包括但不限于T-辅助2 (Th2) 相关趋化因子（如CCL8、CCL23和CCL26）、骨膜蛋白、钙粘蛋白样26和TNF α 诱导的蛋白6。可替代地，“EOE相关生物标记物”还包括由于EOE而下调的基因，如终末分化蛋白（例如丝聚蛋白）。某些实施方案涉及这些生物标记物用于监测通过施用化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物实现的疾病逆转的用途。用于检测和/或量化此类EOE相关生物标记物的方法是本领域已知的；用于测量此类EOE相关生物标记物的试剂盒可从各种商业来源获得；并且各种商业诊断实验室也提供了提供此类生物标记物测量的服务。

[0044] 吞咽困难症状问卷：如本文所用，“吞咽困难症状问卷”或“DSQ”是指记录了患有EOE的患者对固体食物吞咽困难的存在和严重程度的经过验证的患者报告结局问卷。受试者记录他们从醒来后是否吃过固体食物、当天对固体食物的任何吞咽困难、吞咽困难的严重程度（基于在吞咽困难发作期间使用的缓解策略）以及与吞咽相关的最严重的日常疼痛的严重程度（如果存在的话）。DSQ可用于表征基线吞咽困难的严重程度和治疗干预的变化。根据一些实施方案，DSQ总得分范围为0至84。

[0045] 药物组合物：如本文所用，“药物组合物”意指包含至少一种活性成分（如化合物1；包括但不限于化合物1的盐、溶剂化物和水合物）的组合物，借此所述组合物可用于研究特定的有效结局。本领域普通技术人员将理解和领会适用于根据技术人员的需要确定活性成分是否具有所需的有效结局的技术。

[0046] 水合物：如本文所用，“水合物”意指进一步包括化学计量或非化学计量的由非共价分子间力结合的水的本发明的化合物或其盐。

[0047] 溶剂化物：如本文所用，“溶剂化物”意指进一步包括化学计量或非化学计量的由非共价分子间力结合的溶剂的本发明的化合物或其盐。优选的溶剂是挥发性的、无毒的和/或以痕量施用至人类是可接受的。

[0048] 根据本发明的化合物可以任选地以药学上可接受的盐（包括由药学上可接受的无毒酸（包括无机酸和有机酸）制备的药学上可接受的酸加成盐）存在。代表性酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘液酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等，如由Berge等人，

Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) 列出的那些药学上可接受的盐, 将其通过引用以其整体并入本文。

[0049] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。可替代地, 可以将游离碱溶解于含有适当的酸的合适溶剂中, 并且通过蒸发溶剂或以其他方式分离盐和溶剂来分离盐。本发明的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0050] 应当理解, 当提及化合物1且使用短语“一种或多种药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物”时, 它涵盖化合物1的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物、化合物1的药学上可接受的盐以及化合物1的药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。还应当理解, 当提及作为盐的化合物1且使用短语“一种或多种药学上可接受的溶剂化物和/或水合物”时, 它涵盖此类盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。

[0051] 对于本领域技术人员清楚的是, 本文所述的剂型可以包含化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物作为活性成分。此外, 化合物1的各种水合物和溶剂化物及其盐将用作制造药物组合物的中间体。用于制造和鉴定合适的水合物和溶剂化物的典型程序(除了本文提及的那些之外)是本领域技术人员熟知的; 参见例如, K. J. Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,” in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 编辑Harry G. Britain, 第95卷, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999的第202-209页。因此, 本公开文本的一个方面涉及开出和/或施用化合物1和/或其药学上可接受的盐的水合物和溶剂化物的方法, 所述水合物和溶剂化物可以通过本领域已知的方法(如热重分析法(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X射线衍射(XRPD)、Karl Fisher滴定、高分辨率X射线衍射等)来分离和表征。存在提供用于日常鉴定溶剂化物和/或水合物的快速且有效的服务的几个商业实体。提供这些服务的示例性公司包括Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam) 和 Aptuit (Greenwich, CT)。

[0052] 当在本文公开的方法中使用整数时, 可以在整数之前插入术语“约”。

[0053] 贯穿本说明书, 除非上下文另有要求, 否则词语“包含(comprise)”或变体(如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”)将被理解为意味着包括所陈述的步骤或要素或整数或者步骤或要素或整数的组, 但不排除任何其他步骤或要素或整数或者要素或整数的组。

[0054] 在整个本说明书中, 除非另外确切说明或上下文另有要求, 否则提及单一步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组应视为包括单数和复数的(即一个或多个)那些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组。

[0055] 除非另外确切说明, 否则本文所述的每个实施方案在细节上作必要的修改后应用于其他的每个实施方案。

[0056] 本领域技术人员将认识到, 除了确切描述的那些, 本文描述的一项或多项发明可能会存在变化和修改。应当理解, 一项或多项本发明包括所有此类变化和修改。除非另外确切说明, 否则一项或多项本发明还包括在本说明书中单独或共同提及或指示的所有步骤、特征、组合物和化合物以及所述步骤或特征中的任何和所有组合或任两个或更多个。

[0057] 一项或多项本发明的范围不受本文所述的具体实施方案的范围的限制, 这些实施方案仅旨在用于举例说明的目的。如本文所述, 功能等同的产品、组合物和方法显然在一项

或多项发明本发明的范围内。

[0058] 应当理解,为清楚起见在分开的实施方案的背景下描述的一项或多项本发明的某些特征也可以组合以单个实施方案提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的一项或多项本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。例如,列举开出和/或施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的方法可以分为两种方法;一种方法列举开出化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且另一种方法列举施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。此外,例如,列举开出化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的方法和列举施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的本发明的单独的方法可以组合成这样一种单一的方法,所述单一的方法列举了开出和/或施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0059] 提供了一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0060] 提供了一种治疗或改善有需要的个体的嗜酸性粒细胞性食管炎的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0061] 提供了一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:选择展现出EoE的至少一种症状或适应症的个体,其中所述个体具有升高水平的选自以下的生物标记物:食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和过敏原特异性的)、IL-13、IL-5、TARC、TSLP、血清ECP和EDN;以及向所述有需要的个体施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐。

[0062] 在一些实施方案中,所述嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病选自嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)、嗜酸性粒细胞性胃炎(EG)、嗜酸性粒细胞性肠胃炎(EGE)和嗜酸性粒细胞性结肠炎(EC)。

[0063] 在一些实施方案中,所述个体是基于在治疗前或治疗时(“基线”)食管中展现出15个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)来选择的。

[0064] 在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐后第10天,所述个体展现出嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少50%减少。

[0065] 在一些实施方案中,所述个体是基于在治疗开始前或治疗开始时(“基线”)展现出大于约50pg/mL的嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平来选择的。

[0066] 在一些实施方案中,在所述施用后第10天,所述个体展现出嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平相对于基线的至少50%减少。

[0067] 在一些实施方案中,EoE是通过食管内窥镜检查以及食管黏膜内层的显微镜和生化分析来诊断的。在一些实施方案中,EoE是通过食管的内窥镜检查 and 食管内窥镜特征(例如,水肿、环、渗出物、沟和狭窄)的存在和严重程度来诊断的。在一些实施方案中,EoE是通

过一个或多个食管水平(近端、中端和/或远端)的内窥镜检查 and 活检来诊断的。在一些实施方案中,诊断是个体的嗜酸性粒细胞计数和/或组织学特征的分析的结果。

[0068] 还提供了一种治疗、预防或改善嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应症的方法,所述方法包括:选择对过敏原具有过敏反应的个体,所述过敏反应使得所述个体对EoE易感;以及向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]咪唑-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0069] 在一些实施方案中,个体对过敏原易感。例如,受试者可能展现出以下特征之一:(a)当暴露于一种或多种过敏原时容易发生过敏反应或应答;(b)先前曾展现出对一种或多种过敏原的过敏应答或反应;(c)具有已知的过敏史;和/或(d)展现出过敏应答或过敏反应的体征或症状。在某些实施方案中,受试者对与EoE相关或使受试者对EoE易感和/或易于发展EoE的过敏原过敏。

[0070] 在一些实施方案中,个体展现出对食物过敏原的过敏反应。例如,受试者可能对包含在包括但不限于以下的食物种类的过敏原过敏:乳制品、鸡蛋、小麦、大豆、玉米、黑麦、鱼、贝类、花生、坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆和水果(如苹果和菠萝)。

[0071] 在一些实施方案中,个体对非食物过敏原(如源自粉尘、霉菌、昆虫、植物(包括花粉)和宠物(如猫和狗)的过敏原)过敏。非食物过敏原(也称为环境过敏原或空气过敏原)的例子包括但不限于屋尘螨过敏原、花粉过敏原、动物皮屑过敏原、昆虫毒液、草过敏原和乳胶。

[0072] 在一些实施方案中,EoE的症状或适应症选自食管的嗜酸性粒细胞性浸润、食管壁增厚、拒食、呕吐、腹痛、胃灼热、反胃、吞咽困难和食物嵌塞。

[0073] 在一些实施方案中,在治疗之前个体展现出(或已经展现出)EoE的一种或多种适应症,例如像促炎性介质(如肥大细胞)的食管过表达、食管的嗜酸性粒细胞性浸润、食管壁增厚、吞咽困难、食物嵌塞和胸腹痛和/或升高水平的EoE相关生物标记物。

[0074] 在一些实施方案中,个体对EoE更易感或可能显示出升高水平的EoE相关生物标记物。例如,个体患有特应性疾病或障碍,如食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎。在一些实施方案中,受试者患有遗传性结缔组织障碍。此类受试者群体可以显示出升高水平的EoE相关生物标记物,例如像IgE、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、IL-5或IL-13。

[0075] 在一些实施方案中,个体显示出升高水平的一种或多种EoE相关生物标记物。在一些实施方案中,所述化合物1或其药学上可接受的盐的施用导致所述个体中EoE相关生物标记物的水平降低。在一些实施方案中,所述EoE相关生物标记物选自食管嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和过敏原特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和激活调节趋化因子(TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸性粒细胞性阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞源性神经毒素(EDN)。

[0076] 在一些实施方案中,在治疗之前,个体显示出在食管中 ≥ 15 个嗜酸性粒细胞/高倍视野的存在。在一些实施方案中,在治疗之前,个体显示出升高的外周嗜酸性粒细胞计数(> 300 个细胞/向上或升高的血清IgE(> 150 kU/L))。在一些实施方案中,在治疗之前,个体显示出食管中 ≥ 15 个嗜酸性粒细胞/高倍视野和升高的外周嗜酸性粒细胞计数(> 300 个细胞/向

上或升高的血清IgE (>150kU/L) 的存在。

[0077] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少组织树突细胞向淋巴结的迁移。

[0078] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少浸润TH2和CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少循环T细胞。

[0079] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少组织细胞因子。

[0080] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少嗜酸性粒细胞性浸润。

[0081] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐减少嗜酸性粒细胞组织积聚。

[0082] 在一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐之前或施用化合物1或其药学上可接受的盐时,所述个体已经患有或被诊断为患有选自以下的疾病或障碍:特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎。

[0083] 在一些实施方案中,将所述药物剂型每天一次施用至所述个体。

[0084] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于约0.5至约5.0mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.25mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.5mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.75mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于3mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于1mg的化合物1的量。

[0085] 在一些实施方案中,所述个体被施用化合物1或其药学上可接受的盐至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述个体被施用化合物1或其药学上可接受的盐至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0086] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2mg的化合物1的量持续第一时间段并且随后被施用相当于3mg的化合物1的量持续第二时间段。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0087] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于3mg的化合物1的量持续第一时间段并且随后被施用相当于2mg的化合物1的量持续第二时间段。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0088] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于1mg的化合物1的量持续第一时间段并且随后被施用相当于2mg的化合物1的量持续第二时间段。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0089] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2mg的化合物1的量持续第一时间段并且随后被施用相当于1mg的化合物1的量持续第二时间段。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周、十六周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0090] 在一些实施方案中,所述标准剂量在无需逐步调整的情况下施用。在一些实施方案中,所述标准剂量在无需逐步调整的情况下施用;并且所述个体不经历重度相关不良事件。在一些实施方案中,在无需逐步调整以避免用其他S1P受体调节剂观察到的首剂作用的情况下施用所述标准剂量。

[0091] 在一些实施方案中,所述剂型在禁食条件下施用。在一些实施方案中,所述剂型在进食条件下施用。

[0092] 在一些实施方案中,所述方法是无性别特异性的。

[0093] 在一些实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐与第二治疗剂或疗法组合施用,其中所述第二治疗剂或疗法选自:IL-1 β 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF α 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、过敏原去除和饮食管理。

[0094] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐先前与至少一种治疗剂或疗法一起施用,其中所述至少一种治疗剂或疗法选自IL-1 β 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF α 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、过敏原去除和饮食管理。

[0095] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IL-1 β 抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述IL-1 β 抑制剂是阿那白滞素、利那西普或卡那单抗。

[0096] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IL-5抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述IL-5抑制剂是本雷利珠单抗、美珀利珠单抗或瑞司利珠单抗。

[0097] 在一些实施方案中,所述个体用IL-9抑制剂治疗。

[0098] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IL-13抑制剂治疗。在一些实施方案中,所

述IL-13抑制剂是乐瑞吉珠单抗、RPC4046或曲洛吉努单抗。

[0099] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IL-17抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述IL-17抑制剂是艾塞吉珠单抗或布洛鲁单抗。

[0100] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IL-25抑制剂治疗。

[0101] 在一些实施方案中,所述个体用或用过TNF α 抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述TNF α 抑制剂是SIMPONI $\text{\textcircled{R}}$ (戈利木单抗)、REMICADE $\text{\textcircled{R}}$ (英夫利昔单抗)、HUMIRA $\text{\textcircled{R}}$ (阿达木单抗)或CIMZIA $\text{\textcircled{R}}$ (培赛利珠单抗)。

[0102] 在一些实施方案中,所述个体用或用过嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂治疗。

[0103] 在一些实施方案中,所述个体用或用过IgE抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述IgE抑制剂是奥马珠单抗。

[0104] 在一些实施方案中,所述个体用或用过前列腺素D2抑制剂治疗。

[0105] 在一些实施方案中,所述个体用或用过免疫抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述免疫抑制剂是AZASAN $\text{\textcircled{R}}$ (硫唑嘌呤)、IMURAN $\text{\textcircled{R}}$ (硫唑嘌呤)、GENGRAF $\text{\textcircled{R}}$ (环孢菌素)、NEORAL $\text{\textcircled{R}}$ (环孢菌素)或SANDIMMUNE $\text{\textcircled{R}}$ (环孢菌素)。免疫抑制剂也可以称为免疫抑制剂或免疫抑制性药剂。

[0106] 在一些实施方案中,所述个体用或用过质子泵抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述质子泵抑制剂是奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑或右兰索拉唑。

[0107] 在一些实施方案中,所述个体用或用过糖皮质激素治疗。在一些实施方案中,所述糖皮质激素是UCERIS $\text{\textcircled{R}}$ (布地奈德); DELTASONE $\text{\textcircled{R}}$ (泼尼松)、MEDROL $\text{\textcircled{R}}$ (甲基泼尼松龙)或氢化可的松。糖皮质类固醇也可以被称为糖皮质激素或皮质类固醇。

[0108] 在一些实施方案中,所述个体用或用过NSAID治疗。在一些实施方案中,所述NSAID是阿司匹林、塞来昔布、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、布洛芬、吡罗昔康、酮洛芬、酮咯酸、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、吡罗昔康、双水杨酯、苏灵大或托美丁。

[0109] 在一些实施方案中,所述个体用或用过过敏原去除治疗。

[0110] 在一些实施方案中,所述个体用或用过饮食管理治疗。在一些实施方案中,饮食管理包括有针对性的消除饮食,其中从饮食中去除对过敏测试或过敏史呈测试阳性的食物。

[0111] 在一些实施方案中,饮食管理包括经验性六食物消除饮食,其中代替基于过敏测试结果的饮食消除,患者消除常见的引起过敏的食物(牛奶、鸡蛋、小麦、大豆、花生/坚果、鱼/贝类)。

[0112] 在一些实施方案中,饮食管理包括基本饮食,其中从饮食中去除所有蛋白质来源并且患者仅饮用氨基酸配方奶。

[0113] 在一些实施方案中,饮食管理包括食物试验,其中从饮食中去除特定食物,并且然后一次添加回来以确定哪一种或多种食物引起反应。饮食管理可能涉及重复内窥镜检查和活检,因为重新引入食物以确定哪些食物是可以耐受的。

[0114] 在一些实施方案中,个体对用于治疗嗜酸性粒细胞性食管炎的另一种药剂具有不充分反应、丧失反应、不耐受或显示出对另一种药剂的依赖。在一些实施方案中,个体对用于治疗嗜酸性粒细胞性食管炎的其他药剂具有不充分反应。在一些实施方案中,个体对用于治疗嗜酸性粒细胞性食管炎的另一种药剂丧失反应。在一些实施方案中,个体对用于治疗嗜酸性粒细胞性食管炎的另一种药剂不耐受。

[0115] 在一些实施方案中,个体对常规疗法具有不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,个体对常规疗法具有不充分反应。在一些实施方案中,个体对常规疗法丧失反应。在一些实施方案中,个体对常规疗法不耐受。在一些实施方案中,所述常规疗法选自IL-1 β 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF α 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、过敏原去除和饮食管理。在一些实施例,先前的常规疗法被称为先前的治疗。

[0116] 在一些实施方案中,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法具有不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的3个月时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的6个月时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的9个月时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的1年时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的2年时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的3年时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的4年时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的5年时间段内,所述个体对所述至少一种治疗剂或疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。

[0117] 在一些实施方案中,在治疗之前,所述个体将被施用质子泵抑制剂疗法。在一些实施方案中,在治疗之前,所述个体对质子泵抑制剂疗法具有不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,所述个体将接受稳定剂量的质子泵抑制剂疗法持续至少两个月。

[0118] 在一些实施方案中,在治疗之前,所述个体不患有严重狭窄。

[0119] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括在施用化合物1或其药学上可接受的盐期间监测不良事件,并且任选地中断或终止化合物1或其药学上可接受的盐的施用。

[0120] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测心率、在施用期间监测肺功能或在施用期间监测肝功能。

[0121] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测心率。

[0122] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测肺功能。

[0123] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测肝功能。

[0124] 在一些实施方案中,所述方法降低了由治疗本文所述的病症引起的不良事件的发生率和严重程度。

[0125] 在一些实施方案中,所述不良事件是严重不良事件。

[0126] 在一些实施方案中,所述严重不良事件选自:白细胞减少症、便秘、腹泻、恶心、腹痛、嗜中性粒细胞减少症、呕吐、背痛和月经紊乱。

[0127] 在一些实施方案中,所述方法不会导致严重不良事件。

[0128] 在一些实施方案中,在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞

的情况下施用所述标准剂量。

[0129] 在一些实施方案中,在不导致心率降低大于6bpm的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一些实施方案中,在对心率没有如用其他S1P受体调节剂所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在对AV传导没有如用其他S1P受体调节剂中所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0131] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善内窥镜反应。在一些实施方案中,治疗方法用于内窥镜改善,例如,改善黏膜的内窥镜表现。

[0132] 在一些实施方案中,治疗包括诱导和/或维持临床反应;改善黏膜的内窥镜表现;和/或诱导和/或维持临床缓解。

[0133] 在一些实施方案中,治疗包括在诊断患有EOE的患者中嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少30%减少。在一些实施方案中,治疗包括在诊断患有EOE的患者中嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的至少10%、20%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%减少。根据一些实施方案,在诊断患有EOE的患者中嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的减少是在16周内实现的。根据一些实施方案,在诊断患有EOE的患者中嗜酸性粒细胞数量/hpf相对于基线的减少是在10、12、14、16、20、24、26、30、36、40或52周内实现的。

[0134] 在一些实施方案中,治疗包括在诊断患有EOE的患者中食管嗜酸性粒细胞计数峰值(PEC)相对于基线的至少30%减少。在一些实施方案中,治疗包括在诊断患有EOE的患者中食管PEC相对于基线的至少10%、20%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%减少。根据一些实施方案,在诊断患有EOE的患者中食管PEC相对于基线的减少是在16周内实现的。根据一些实施方案,在诊断患有EOE的患者中食管PEC相对于基线的减少是在10、12、14、16、20、24、26、30、36、40或52周内实现的。

[0135] 在一些实施方案中,治疗包括在诊断患有EOE的患者中言语障碍症状问卷(DSQ)得分相对于基线的改善。在一些实施方案中,治疗包括DSQ得分改善至少10分、至少20分、至少30分等。

[0136] 在一些实施方案中,治疗用于诱导临床缓解。在一些实施方案中,治疗用于维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗用于诱导和维持临床缓解。

[0137] 在一些实施方案中,治疗用于诱导临床反应。在一些实施方案中,治疗用于维持临床反应。在一些实施方案中,治疗用于诱导和维持临床反应。

[0138] 在一些实施方案中,治疗用于内窥镜缓解。

[0139] 在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和/或症状。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的症状。在一些实施方案中,治疗包括经由嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf) ≤ 6 诱导和/或维持组织学应答。

[0140] 在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解和临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解和临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解

和临床反应。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和/或症状。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和/或症状。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的症状。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和症状,并且诱导和维持所述疾病的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是减轻嗜酸性粒细胞性食管炎的症状。在一些实施方案中,治疗是减轻对常规疗法具有不充分反应的个体的嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和症状,并且诱导和维持所述疾病的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是减轻对常规疗法丧失反应或不耐受的个体的嗜酸性粒细胞性食管炎的体征和症状并且诱导和维持所述疾病的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是减轻患有嗜酸性粒细胞性食管炎的个体的体征和症状并且诱导和维持所述个体的临床反应,所述个体对常规疗法具有不充分反应。在一些实施方案中,治疗是减轻患有嗜酸性粒细胞性食管炎的个体的体征和症状并且诱导和维持所述个体的临床反应,所述个体对常规疗法丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床缓解和/或黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解和黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是实现和/或维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是实现和维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是实现诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是实现内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是改善内窥镜缓解。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导组织学愈合。在一些实施方案中,治疗是维持组织学愈合。在一些实施方案中,治疗是改善排便频率。在一些实施方案中,治疗是维持排便频率的改善。在一些实施方案中,治疗是改善黏膜的内窥镜表现。在一些实施方案中,治疗是维持黏膜的内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是改善诱导期间的黏膜的内窥镜表现。在一些实施方案中,治疗是改善内窥镜子得分。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜子得分的改善。

[0141] 在一些实施方案中,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有活动性重度感染的个体。在一些实施方案中,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有活动性感染的个体。在一些实施方案中,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有重度感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有活动性重度感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有活动性感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1或其药学上可接受的盐用于患有重度感染的个体。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐的施用不是在活动性感染期间开始的。在一些实施方案中,监测个体的感染。在一些实施方案中,如果个体发生感染,则停止施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如果感染变得严重,则停止施用化合物1或其

药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,如果个体发生感染,则中止施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物1或其药理学上可接受的盐不施用至患有感染的个体。在一些实施方案中,在活动性感染期间不施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物1或其药理学上可接受的盐的施用不是在活动性感染期间开始的;如果在施用期间发生感染,则对个体进行监测;并且如果感染变得严重则停止施用。在一些实施方案中,感染是轻度的。在一些实施方案中,感染是中度的。在一些实施方案中,感染是重度的。在一些实施方案中,感染是严重的。在一些实施方案中,感染是严重的不良事件。在一些实施方案中,感染是呼吸道感染。

[0142] 在一些实施方案中,在不引起严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与心率相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与心率变化相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与升高的心率相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与心动过缓相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与AV阻滞相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起与AV传导相关的严重不良事件的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起心动过缓的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起AV阻滞的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不会在治疗的第一天引起心率多于轻度的降低(例如, $>10\text{bpm}$)的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,没有如用其他S1P受体调节剂中所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在没有用其他S1P受体调节剂所观察到的首剂心血管作用的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在心率没有症状性变化的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在心律没有症状性变化的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不需要逐步调整以避免用其他S1P受体调节剂中所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施方案中,在不增加肝功能测试(LFT)的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起升高的LFT的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加ALT的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加AST的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{ALT}>3\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{ALT}>2.5\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{ALT}>2\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{ALT}>1.5\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{AST}>3\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{AST}>2.5\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{AST}>2\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 $\text{AST}>1.5\text{X ULN}$ 的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加胆红素的情况下施用化合物1或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,在

不增加胆红素 $>3X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加胆红素 $>2.5X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加胆红素 $>2X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加胆红素 $>1.5X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加GGT $>3X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加GGT $>2.5X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加GGT $>2X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不增加GGT $>1.5X$ ULN的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0144] 在一些实施方案中,在不引起肺功能测试异常的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不引起黄斑水肿的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0145] 在一些实施方案中,口服施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

[0146] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐被配制为适于口服施用的胶囊剂或片剂。

[0147] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐选自:化合物1;化合物1的钙盐;和化合物1的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式。

[0148] 还提供了这样的药物组合物,其包含标准剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物和任选地一种或多种药学上可接受的载体。还提供了这样的药物组合物,其包含化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物、任选地一种或多种药学上可接受的载体。一种或多种载体必须是在与配制品的其他成分相容并且对其接受者不过度有害的意义上“可接受的”。

[0149] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以未加工或纯化学品(例如以胶囊配制品中的粉末)施用。

[0150] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制为进一步包含一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0151] 药物组合物可以通过任何合适的方法制备,通常通过将一种或多种活性化合物与液体或细碎的固体载体或二者以所需比例均匀混合,并且然后(如果需要的话)使所得的混合物形成所需形状。

[0152] 常规赋形剂,如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可用于口服施用的片剂和胶囊剂中。可以使用本领域技术人员熟知的技术将本文所述的化合物配制成药物组合物。除了本文提及的那些之外,合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如,参见Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2000, Lippincott Williams&Wilkins, (编辑:Gennaro等人)。

[0153] 对于口服施用,药物组合物可以呈例如片剂或胶囊剂的形式。所述药物组合物优选地以含有特定量的活性成分的剂量单位的形式制造。此类剂量单位的例子是胶囊剂、片

剂、散剂、颗粒剂或混悬剂,其具有常规添加剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;具有粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;具有崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;以及具有润滑剂如滑石或硬脂酸镁。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂、和可分散颗粒剂。固体载体可以是还可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或包封材料的一种或多种物质。

[0154] 在散剂中,载体是与细碎的活性组分混合在一起的细碎的固体。

[0155] 在片剂中,活性组分与具有必要结合能力的载体以合适的比例混合并且被压制成为所需的形状和尺寸。

[0156] 散剂和片剂可以含有不同百分比量的活性化合物。散剂或片剂中的代表量可以是活性化合物的从0.5至约90百分比。然而,技术人员将知道何时需要超出此范围的量。用于散剂和片剂的合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”包括活性化合物与作为提供胶囊剂的载体的包封材料的配制品,在所述配制品中具有或不具有载体的活性组分被载体包围,从而与其缔合。类似地,扁囊剂和锭剂也包括在内。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适于口服施用的固体剂型。

[0157] 药物制剂优选呈单位剂型。在此类形式中,制剂被细分为含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,所述包装含有离散量的制剂,如包装的片剂或胶囊剂。此外,单位剂型可以是胶囊剂或片剂本身,或者它可以是适当数量的这些包装形式中的任一种。

[0158] 进一步的实施方案包括在以下实施例中公开的实施方案,不应将所述实施例视为以任何方式加以限制。

[0159] 实施例

[0160] 实施例1

[0161] 如表1所示制备由含有化合物1的L-精氨酸盐的即释硬明胶胶囊构成的配制品。

[0162] 表1

	配制品				
	0.1 mg	0.35 mg	0.5 mg	1 mg	2 mg
[0163] 化合物1的L-精氨酸盐(mg/胶囊)	0.14	0.48	0.69	1.38	2.76
空胶囊重量(mg)*	38.0	61.0	61.0	61.0	61.0
总胶囊目标重量(mg)**	38.14	61.48	61.69	62.38	63.76

[0164] *大约重量。基于胶囊规格

[0165] **通过将填充和空胶囊重量组合在一起计算得出的理论总重量

[0166] 实施例2

[0167] 如表2所示制备由含有化合物1的L-精氨酸盐的即释片剂构成的配制品。

[0168] 表2

	片剂强度	0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg
	化合物1的L-Arg盐	0.69	1.381	2.762	4.143
	甘露糖醇Pearlitol® 100SD	54.81	54.119	52.738	51.357
[0169]	微晶纤维素 - Avicel® PH102	40	40	40	40
	羧基乙酸淀粉钠 - Explotab®	4	4	4	4
	硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5
	Opadry® II Blue	4	4	4	4
	总片剂目标重量	104	104	104	104

[0170] 实施例3

[0171] 一项单盲(即,仅受试者)、安慰剂对照、随机分组、固定顺序、平行设计研究评价了健康日本人和白种人男性受试者的PK、PD、安全性和耐受性(本文报告的数据是基于初步临床研究报告的)。总共49名受试者被招募并且接受了1或2mg的化合物1或安慰剂,每天一次持续7天,然后在第15天(在无治疗期后1周)施用另外的单剂量。在第一剂量后在所有治疗组中观察到中值淋巴细胞计数逐渐减少(由第2天第一剂量后的第一次全血细胞计数测量确定),直到第8天重复给药期结束。第7天中值百分比相对于基线的变化在日本人1mg组中为-23.61%,在白种人1mg组中为-25.79%,在日本人2mg组中为-50.00%以及白种人2mg组中为-43.67%。第15天(给药前)中值百分比相对于基线的变化在日本人1mg组中为0.00%,在白种人1mg组中为-21.43%,在日本人2mg组中为-6.67%,以及白种人2mg组中为-16.23%。在健康受试者中进行了深入的免疫表型分析。一般而言,用化合物1治疗的受试者表现出循环B细胞、CD4+TCM、CD4+TN、Th17、Th2、CD8+TCM和CD8+TN细胞的中值数的剂量依赖性减少,在给药前第7天达到峰值。图3中示出了此数据。此研究有助于证明化合物1诱导了健康受试者的总淋巴细胞计数(包括与EoE发病机制相关的Th2 T细胞)的剂量依赖性降低。

[0172] 实施例4

[0173] 将评价卵清蛋白(OVA)诱导的EGD小鼠模型。治疗组将包括以下:1.)未接受治疗(n=5);2.)仅OVA挑战(n=10);3.)OVA挑战+地塞米松PO(n=10);4.)OVA挑战+媒介物对照PO(n=10);5.)OVA挑战+1mg/kg化合物1PO(n=10);以及6.)OVA挑战+3mg/kg化合物1PO(n=10)。化合物1和媒介物将每天两次施用,而地塞米松将在挑战当天每天一次施用。

[0174] 在第0天和第14天将雌性Balb/c小鼠用在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的50μg的OVA+1mg的氢氧化铝佐剂腹膜内(IP)致敏。随后将小鼠通过用悬浮于100μl PBS中的10mg OVA口服管饲三次/周,持续三周进行挑战。

[0175] 将收集食管组织、胃和肠组织、以及血液/血清。将使用抗小鼠主要碱性蛋白抗体通过免疫组织化学(IHC)评价食管、胃和肠组织样品的嗜酸性粒细胞。将分析食管裂解物或血清中以下细胞因子/趋化因子的表达:嗜酸性粒细胞趋化因子、G-CSF、GM-CSF、INFg、IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IP-10、KC、LIF、LIX、MCP-1、M-CSF、MIG、MIP-1a、MIP1b、MIP-2、RANTES、TNFa和VEGF-A。

[0176] 将血液/血清收集并且等分用于流式细胞术、PK、抗OVA IgE和细胞因子分析。将通过FACS分析CD45、CD3、TCRb、TCRgd、CD25、CD11c、MHC-II、CD103、CD4、CD8、B220/CD19、Siglec F以及活力,进行总细胞计数和细胞分化。将经由ELISA测量抗OVA IgE抗体的水平,并且将评价血清的PK。

[0177] 接受化合物1的小鼠展现出淋巴细胞水平的剂量依赖性降低。

[0178] 实施例5

[0179] 将评价化合物1在EoE的L2-IL5^{OXA}小鼠模型中的使用。将使用4-乙氧基亚甲基-2-苯基-2-噁唑啉-5-酮(OXA;Sigma,美国密苏里州圣路易斯)接触超敏反应方案(如描述于Masterson JC,McNamee EN,Hosford L,Capocelli KE,Ruybal J,Fillon SA,Doyle AD,Eltzschig HK,Rustgi AK,Protheroe CA,Lee NA, Lee JJ,Furuta GT.Local hypersensitivity reaction in transgenic mice with squamous epithelial IL-5overexpression provides a novel model of eosinophilic oesophagitis.Gut.2014年1月;63(1):43-53中,通过引用以其整体特此并入本文)利用食管炎症的小鼠模型。

[0180] 在每个实验中将使用不同组的L2-IL5小鼠。治疗组包括以下:1.)媒介物;2.)仅OXA挑战;3.)媒介物挑战+1mg/kg化合物1P0;4.)OXA挑战+2mg/kg化合物1P0;5.)OXA挑战+3mg/kg化合物1P0;以及6.)OXA挑战+10mg/kg地塞米松IP。

[0181] 在OXA超敏反应方案的第0天,将对麻醉实验动物的腹部皮肤剃毛,并且将OXA应用于皮肤表面(在媒介物中的OXA的3%(w/v)溶液)以启动方案的致敏阶段。将在方案第5、8和12天通过管饲(饭后)用在30%媒介物中的1%(w/v)OXA溶液进入近端食管使致敏的小鼠接受食管的局部OXA挑战。媒介物对照动物将如上所述被致敏并且用仅4:1媒介物挑战。所有小鼠将在最后一次OXA挑战后24h(方案第13天)评估。在局部OXA挑战阶段期间,另外组的小鼠将同时用通过小鼠的腹膜内(i.p.)注射的皮质类固醇地塞米松(DEX)(10mg/kg体重)或化合物1的口服溶液进行治疗(对于DEX,方案第5、8、10和12天;对于化合物1每天一次或每天两次);对照动物将仅接受盐水媒介物的腹膜内注射。

[0182] 将收集并且分析食管组织、胃和肠组织、以及血液/血清。将评估食管和血液血清的细胞因子产生。将评价组织样品的嗜酸性粒细胞。将分析食管裂解物或血清的一种或多种以下细胞因子/趋化因子的表达:嗜酸性粒细胞趋化因子、G-CSF、GM-CSF、INF γ 、IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN- γ 、IP-10、KC、LIF、LIX、MCP-1、M-CSF、MIG、MIP-1a、MIP1b、MIP-2、RANTES、TNF α 和VEGF-A。

[0183] 将血液/血清收集并且等分用于流式细胞术、PK和细胞因子分析。将通过FACS分析CD45、CD3、TCRb、TCRgd、CD25、CD11b、CD11c、MHC-II、CD103、CD4、CD8、CD19、Siglec F以及活力中的一种或多种进行总细胞计数和细胞分化。

[0184] 实施例6

[0185] 将按照FDA的EoE药物开发指南(草案,2019年2月)进行临床试验。试验群体将经由EGD进行组织学确认:嗜酸性粒细胞/高倍视野(eos/hpf) ≥ 15 。活检将从近端和远端食管进行,并且可能包括中段食管以获取更多信息。个体将具有失败的质子泵抑制剂(PPI)疗法,或者可以进行稳定给药持续至少2个月并且经组织学证实。所述试验将排除患有严重狭窄的个体,并且将根据存在或不存在基线狭窄对随机分组进行分层。

[0186] 所述试验将被设计为持续至少24周的慢性治疗的研究持续时间,以评估临床终点与组织学终点二者的功效,然后扩展以提供至少52周的总治疗时间段。所述试验将包括在初步评估功效以表征治疗的持久性和复发的发生率以及重新给药的需求后随机退出设计。

[0187] 终点将包括(1)使用明确定义的临床结局评估体征和症状相对于基线的改善,并

且任选地将包括锚点(例如,患者整体印象量表),补充有使用跨组汇总数据的经验累积165分布函数;以及(2)经由eos/hpf \leq 6的组织学应答。

[0188] 实施例7

[0189] 将进行一项2期随机分组、双盲、安慰剂对照的临床试验以评估化合物1在患有嗜酸性粒细胞性食管炎的患者中的安全性、功效和PK。所述试验将包括以下:1.)进行食管胃十二指肠镜检查(EGD)和活检的筛查期,2.)用1mg化合物1、2mg化合物1或安慰剂的16周双盲诱导治疗期,以及3.)扩展期。

[0190] 资格标准将包括EoE的组织学确认(例如,3个节段中有2个节段的eos/hpf \geq 15);显示出吞咽困难(例如,2次发作/周x 2周);以及4周的局部类固醇洗出。主要和次要结局将包括:食管的近端、中端和远端活检的组织学终点;eos/hpf峰值变化%(例如,在第16周),在第16周达到eos/hpf \leq 6(和 $<$ 15)的比例;EoE组织学评分系统(HSS)得分和等级的变化;患者报告的结局的变化%(例如,吞咽困难症状问卷(DSQ)的变化%)、嗜酸性粒细胞性食管炎活动指数(EESAI)的变化和内窥镜参考得分(EREFs)的变化。

[0191] 实施例8

[0192] 一项2/3期随机分组、双盲、安慰剂对照临床试验将在具有EoE的组织学证实(eos/hpf \geq 15)、显示出吞咽困难和对质子泵抑制剂(PPI)不充分的反应的个体中进行。所述试验将包括以下:1.)用化合物1的剂量1、化合物1的剂量2或安慰剂的长达24周的剂量探索期、2.)用选定剂量的化合物1或安慰剂的长达24周的关键期、以及3.)用选定剂量的化合物1或安慰剂的扩展期。随后将进行后续随访访视。

[0193] 将进行食管的近端和远端活检。终点将包括eos/hpf的变化(例如,达到eos/hpf \leq 6的%)和对吞咽困难症状问卷的反应。

[0194] 实施例9

[0195] 一项2期、随机分组、双盲、多中心研究将评价与安慰剂相比,化合物1在具有活动性EoE的成人中的功效、安全性和药代动力学(PK)。

[0196] 所述研究将由以下组成:长达28天的筛查期、24周的双盲治疗(双盲治疗)、28周的主动扩展治疗(扩展治疗期)和4周的随访(安全性随访期),总研究持续时间长达60周。

[0197] 在双盲治疗期期间和扩展治疗期期间,有资格的受试者将以双盲方式(3:3:2比率)被随机分组以每天一次接受1mg的化合物1、2mg的化合物1或匹配安慰剂的口服片剂。可以如实施例1中所述制备1mg或2mg的化合物1的配制品。在每天大约相同时间(优选在早上)每天一次用水(含或不含食物)服用一片片剂。

[0198] 完成双盲治疗期并且符合扩展治疗期资格标准的所有受试者均可以进入扩展治疗期。在双盲治疗期处于1mg或2mg的化合物1组的受试者将在扩展治疗期继续相同剂量的化合物1。在双盲治疗期处于安慰剂组的受试者将在进入扩展治疗期时被重新随机分组(1:1比率)至1mg或2mg的化合物1。研究治疗(1mg或2mg的化合物1)将保持盲法。

[0199] 在第24周进行双盲治疗期剂量选择分析后,可以在延长治疗期中止化合物1的剂量(1mg或2mg)。在这种情况下,在扩展治疗期接受中止剂量的受试者将在下一次研究访视时切换到选定的化合物1剂量。

[0200] 入选标准

[0201] • 知情同意(IC)时在18与65岁之间的男性或女性

[0202] • 在筛查食管胃十二指肠镜 (EGD) 时具有组织学活动性EoE, 其中任何水平 (近端、中端或远端) 的食管的食管嗜酸性粒细胞计数峰值 (PEC) ≥ 15 个嗜酸性粒细胞 (eos) / 高倍视野 (hpf) (约60个eos/mm²)。嗜酸性粒细胞增多症必需限于食管。

[0203] • 具有吞咽困难, 其定义为固体食物缓慢下咽或在2周内平均频率 ≥ 2 次发作/周的固体食物卡在喉咙中 (如在筛查期期间使用吞咽困难症状问卷 (DSQ) 记录的)

[0204] 排除标准

[0205] • 可能干扰研究的组织学、内窥镜或症状终点的评价或影响所述研究的组织学、内窥镜或症状终点的以下非EoE病症或程序的任一种病史: a. 引起或可能导致食管嗜酸性粒细胞增多症的病症 (例如, 嗜酸性粒细胞性胃炎 [EG]、肠胃炎或累及食管的结肠炎、重度胃食管反流病 [GERD]、失弛缓症和食管动力障碍的其他障碍、高嗜酸性粒细胞综合征、累及食管的克罗恩病 [CD]、食管感染 [真菌、病毒]、结缔组织疾病、过度活动综合征、自身免疫性障碍和血管炎、累及食管的皮肤病病症 [即天疱疮]、药物超敏反应、药物性食管炎、移植物抗宿主病、孟德尔障碍 [例如, 马凡氏综合征 II 型、高免疫球蛋白 E (IgE) 综合征、磷酸酶和张蛋白同源物错构瘤肿瘤综合征、内瑟顿综合征、重度特应性代谢消耗综合征])

[0206] • b. 干扰食管评价的病症 (例如, 具有自发性出血风险的食管静脉曲张、高度食管狭窄 (其中在筛查EGD时8至10-mm内窥镜在不扩张的情况下无法通过狭窄))

[0207] • c. 引起或可能导致吞咽困难的病症或程序 (例如, 巴雷特食管、洛杉矶B级或更高级别的糜烂性食管炎、显著裂孔疝 [≥ 4 cm]、食管切除术、胃底折叠术、胃袖手术)

[0208] • 在筛查EGD前12周内经历了食管狭窄的扩张。

[0209] • 在筛查EGD前8周内使用皮质类固醇治疗EoE。

[0210] • 在筛查EGD前8周内中止、开始或改变以下EoE疗法的给药 (剂量/频率)。在研究参与期间进行以下任一种疗法的受试者需要继续保持稳定的方案:

[0211] a. 要素饮食

[0212] b. EoE食物触发消除饮食

[0213] c. PPI疗法

[0214] • 在筛查EGD前12个月内使用任一种免疫疗法/脱敏 (包括口服免疫疗法 (OIT) 或舌下免疫疗法 (SLIT)), 注意: 允许稳定的 (即, 筛查EGD之前 ≥ 6 个月) 皮下免疫疗法 (SCIT)。在研究参与期间进行SCIT的受试者需要保持稳定的治疗。

[0215] • 在如下所示的基线之前的时间范围内使用以下任一种免疫调节疗法。针对所述研究: 在进行基线测量前的两周内, 抗体代谢物 (例如, AZA、6-MP、MTX、6-TG)、钙调磷酸酶抑制剂 (例如, 环孢菌素、他克莫司)、MMF; 在进行基线测量前的12周内 (抗IL-5抗体 (例如, 美珀利珠单抗、瑞司利珠单抗、本雷利珠单抗)、抗IL-4/13抗体 (例如, 度匹鲁单抗)、抗IgE抗体 (例如, 奥马珠单抗)、TNF α 抑制剂 (例如, 英夫利昔单抗)、JAK抑制剂 (例如, 托西替尼、奥西替尼); 在进行基线测量前的二十四周内 (抗CD20抗体 (例如, 利妥昔单抗、奥瑞珠单抗)、抗CD52抗体 (例如, 阿仑单抗)、其他细胞耗尽疗法 (例如, 骨髓移植、全身辐照); 或在进行基线测量前的任何时间, 鞘氨醇1-磷酸受体调节剂 (例如, 芬戈莫德、司珀莫德、奥扎莫德) 或那他珠单抗。

[0216] 受试者将在第52周后的最后一个剂量的研究治疗或提前终止 (ET) 访视后2周和4周进行随访访视。

[0217] 功效终点:

[0218] 在此研究中待评价的功效量度包括食管嗜酸性粒细胞计数峰值 (PEC)、EoE组织学得分系统 (HSS)、DSQ、食物避免问题 (FAQ);嗜酸性粒细胞性食管炎内窥镜参考得分 (EREFS)、成人嗜酸性粒细胞性食管炎生活质量 (EoE-QOL-A)、患者对变化的总体印象 (PGIC) 和患者对严重程度的总体印象 (PGIS)。

[0219] 主要功效终点包括:

[0220] • 在第16周食管PEC相对于基线的百分比变化

[0221] 次要功效终点包括:

[0222] • 在第16周DSQ得分相对于基线的绝对变化

[0223] • 在第16周食管PEC相对于基线的绝对变化

[0224] • 在第16周具有食管PEC<15eos/hpf的受试者的比例

[0225] • 在第16周具有食管PEC≤6eos/hpf的受试者的比例

[0226] 安全性将通过以下项进行评估:不良事件 (AE) 的发生率、临床实验室发现、12-导联心电图 (ECG) (用于第一剂量监测,在定义的治疗中断期后重新启动治疗时,和在扩展治疗期开始时 (在给药前以及在第一剂量后4小时完成)、体格检查、生命体征 (在第一剂量后每小时测量一次,持续至少4小时)、肺功能测试 (PFT)、检眼镜检查和光学相干断层摄影 (OCT)。

[0227] 所公开的方法的其他用途对于本领域技术人员来说将尤其基于对此专利文件的审查而变得清楚。

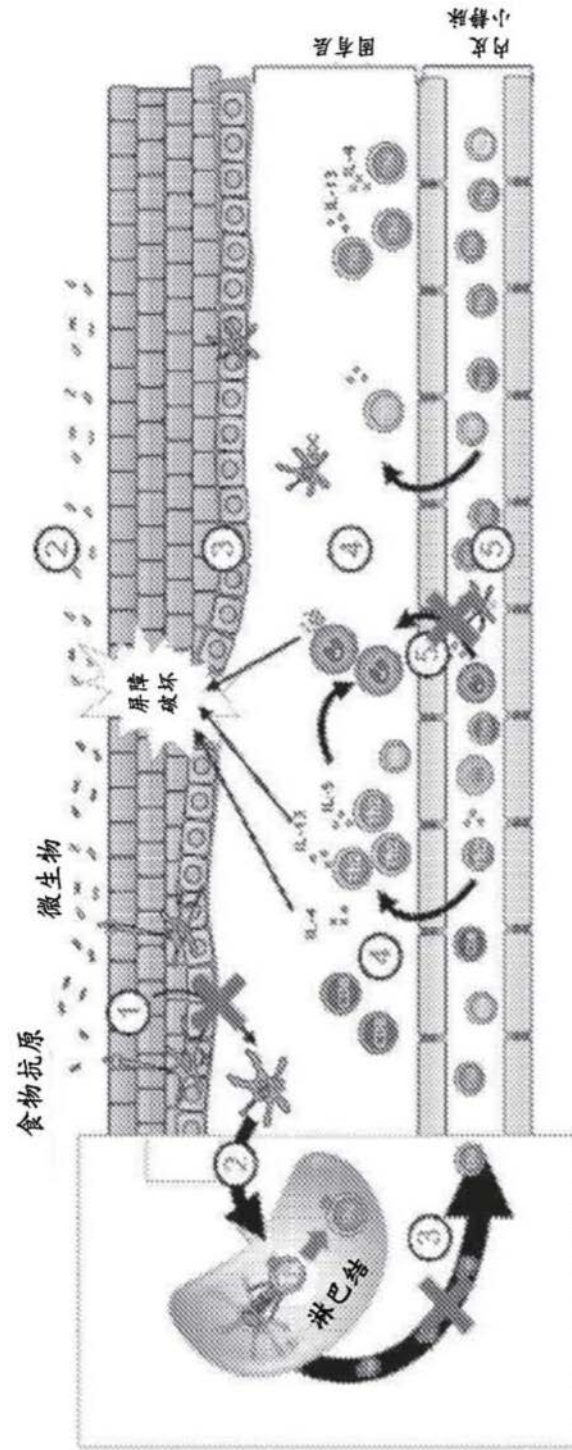


图1

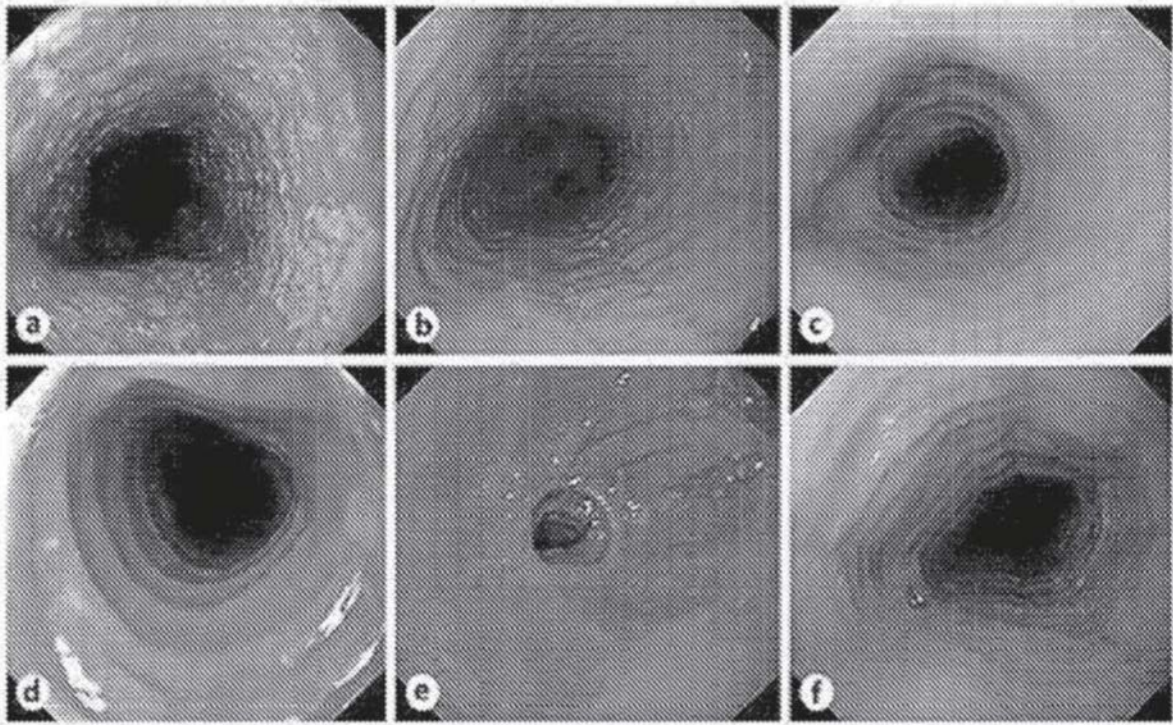


图2

图3. 在免疫细胞子集中从基线到第7天的平均百分比变化

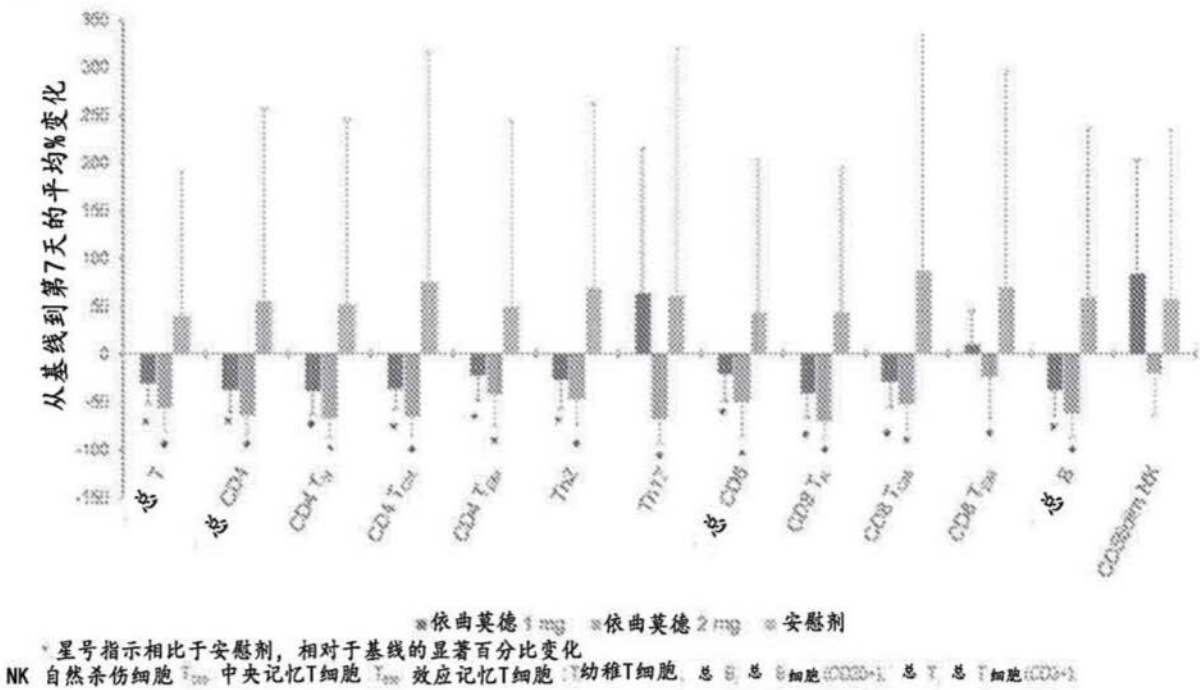


图3