УКРАЇНА

(19) UA (11) 126268 (13) C2

(51) МПК (2022.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 37/00
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2017 08108**

(22) Дата подання заявки: **06.01.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **15.09.2022**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/100,362, 62/159,550**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **06.01.2015, 11.05.2015**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **26.03.2018, Бюл.№ 6**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **14.09.2022, Бюл.№ 37**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/US2016/012289, 06.01.2016**

(72) Винахідник(и):
Ґліклік Алан (US),
Кам Марія Матильде Санчес (US),
Шейнехен Уільям Р. (US)

(73) Володілець (володільці):
АРЕНА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК.,
6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, United States of America (US)

(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2011/094008 A1, 04.08.2011
WO 2010/011316 A1, 28.01.2010
DANIEL J. BUZARD ET AL, "Discovery of APD334: Design of a Clinical Stage Functional Antagonist of the Sphingosine-1-phosphate-1 Receptor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 12, 11.12.2014, pages 1313-1317

UA 126268 C2

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З РЕЦЕПТОРОМ $S1P_1$

(57) Реферат:

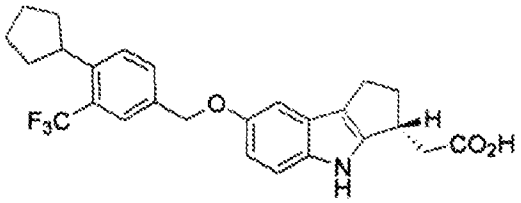
Винахід стосується лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) в кількості, еквівалентній від приблизно 1,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Надані способи, придатні для лікування: порушень, пов'язаних з рецептором сфінгозин-і-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$ або S1P1).

Рецептори сфінгозин-1-фосфату (S1P) 1-5 складають сімейство сполучених з G-білками рецепторів з сьома трансмембранними доменами. Ці рецептори, що позначаються як S1P1-SIPs {які раніше називалися рецептором гена диференціювання ендотелію (EDG) 1, -5, -3, -6 і -8, відповідно; Chun et ai., Pharmacological Reviews, 54:265-269, 2002)), активуються у результаті зв'язування сфінгозин-1-фосфатом, який утворюється у результаті фосфорилування сфінгозину, що каталізується сфінгозинкіназою. Рецептори $S1P_1$, $S1P_4$, і $S1P_5$ активують Gi, але не Gq, тоді як рецептори $S1P_2$ і S1Pз активують як Gi, так і Gq. Рецептор S1Pз, але не рецептор $S1P_1$ реагує на агоніст підвищенням внутрішньоклітинного кальцію.

З огляду на зростаючий попит на агоністи $S1P_1$, придатні для лікування пов'язаних з рецептором $S1P_1$ порушень, сполука ((R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтова кислота (сполука 1, APD334) або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат виступила



як важлива нова сполука, див. патентну заявку PCT, серійний номер PCT/US2009/004265, повністю включену, таким чином, за допомогою посилання. Сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат являє собою експериментальний лікарський засіб-кандидат, призначений для лікування пов'язаних з рецептором сфінгозин-1 -.фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушень.

Існує необхідність у ефективному лікуванні індивідуумів, які потребують лікування сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом. Наданий винахід задовольняє цю потребу, а також забезпечує пов'язані з ним переваги.

Цитування будь-якого посилання Н& всьому протязі наданої заявки не слід тлумачити як припущення, що таке посилання є відомим рівнем техніки для наданого винаходу.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, що включає: призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно 2,0 мг сполуки 1.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно 2,0 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі

лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно 2,0 мг сполуки 1.

Також надана упаковка для підбору дози для забезпечення дотримання пацієнтом схеми лікування зі зміною дози лікарського препарату протягом визначеного періоду часу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікарський препарат являє собою (R-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, де упаковка містить:

- першу кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містять одну або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, де кожна доза наведена у кількості, еквівалентній приблизно 1 мг або менше сполуки 1, і

- другу кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містять стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка наведена у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також наданий набір, що містить упаковку для підбору дози, як описано у наданому описі, і інструкції, що інформують про те, що лікарський препарат слід вводити індивідууму, що потребує лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором фингозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає надання набору, як описано у наданому описі індивідууму, що потребує цього.

Також наданий спосіб лікування запального захворювання кишечнику, що включає: призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R) -2- (7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, що включає:

- призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1,

- де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування

пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральнвх 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Ці і інші аспекти винаходу, що описуються у наданому описі, будуть викладені більш докладно в міру описування патенту.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фігурі 1 відображено спостережуване число лімфоцитів (10^3/мл) в популяції для оцінювання безпеки.

На фігурі 2 відображено спостережуване число нейтрофілів (10^3/мл) в популяції для оцінювання безпеки.

На фігурі 3 відображена частота серцевих скороченнь ЕКГ (уд/хв) у вигляді зміни відносно вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Як використовують у наданому описі слова, що слідують нижче, і фрази, як правило, призначені мати значення, як зазначено нижче, крім випадків, в яких з контексту, в якому їх використовують, випливає інше.

СПОЛУКА 1. Як використовують у наданому описі, "сполука 1" означає (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту, включаючи її кристалічні форми. Як необмежувальний приклад, сполука 1 може бути надана у безводній, несольватованій кристалічній формі, як описано в WO 2010/011316 (повністю включеної у наданий опис за допомогою посилання). Як інший необмежувальний приклад, L-аргінінова сіль сполуки 1 може бути надана у безводній, несольватованій кристалічній формі, як описано в WO 2010/011316 і WO 2011/094008 (кожна з яких повністю включена у наданий опис за допомогою посилання). Як інший необмежувальний приклад, кальцієва сіль сполуки 1 може бути надана у кристалічній формі, як описано в WO 2010/011316 (повністю включеної у наданий опис за допомогою посилання).

ВВЕДЕННЯ. Як використовують у наданому описі, "введення" означає надання сполуки або іншої терапії, лікарського засобу або лікування. Наприклад, практик в галузі охорони здоров'я може безпосередньо надавати сполуку індивідууму у формі зразка або може безпосередньо надавати сполуку індивідууму за допомогою надання рецепта в усній або письмовій формі на сполуку. Крім того, наприклад, індивідуум може одержувати сполуку сам без участі практика в галузі охорони здоров'я. Введення сполуки може включати або може не включати те, що індивідуум фактично приймає всередину сполуку. У випадку, коли індивідуум приймає всередину сполуку, організм трансформується сполукою деяким чином.

ПРИЗНАЧЕННЯ. Як використовують у наданому описі, "призначення" означає приписування, надання дозволу або рекомендацію використовувати лікарський засіб або іншу терапію, лікарський препарат або лікування. У деяких варіантах здійснення практик в галузі охорони здоров'я може в усній формі радити, рекомендувати або давати дозвіл використовувати сполуку, режим дозування або інше лікування індивідууму. У цьому випадку практик в галузі охорони здоров'я може надавати або може не надавати рецепт на сполуку, режим дозування або лікування. Крім того, практик в галузі охорони здоров'я може надавати або може не надавати рекомендовувану сполуку або лікування. Наприклад, практик в галузі охорони здоров'я може радити індивідууму, де одержувати сполуку, не надаючи сполуку. У деяких варіантах здійснення практик в галузі охорони здоров'я може надавати рецепт на сполуку, режим дозування або лікування індивідууму. Наприклад, практик в галузі охорони здоров'я може давати рецепт індивідууму у письмовій або усній формі. Рецепт може бути написаний на папері або на електронних носіях, таких як комп'ютерний файл, наприклад, на ручному комп'ютерному пристрої. Наприклад, практик в галузі охорони здоров'я може передавати аркуш паперу або електронне середовище з рецептом сполуки, режимом дозування або лікування. Крім того, рецепт можна озвучувати (в усній формі), відправляти по факсу (у письмовій формі) або надавати у електронному вигляді через інтернет в аптеку або пункт видачі лікарських засобів. У деяких варіантах здійснення зразок сполуки або лікування можна надавати індивідууму. Як використовують у наданому описі, надання зразка сполуки являє собою неявний рецепт на сполуку. У різних системах охорони здоров'я в усьому світі використовують різні способи призначення і/або введення сполуки або видів лікування, і ці способи мають на увазі у винаході.

Рецепт може містити, наприклад, ім'я індивідуума і/або ідентифікуючу інформацію, таку як дата народження. Крім того, наприклад, рецепт може містити: назву лікарського препарату, дозування лікарського засобу, дозу, частоту введення, шлях введення, число або кількість, яку слід видавати, кількість заправлень, ім'я лікаря, підпис лікаря і т.п. Крім того, наприклад, рецепт може містити номер DEA і/або державний номер.

Медичний працівник може включати, наприклад, лікаря, медичну сестру, медичну сестру вищої кваліфікації або іншого родинного фахівця охорони здоров'я, який може приписувати або вводити сполуку (лікарські засоби) для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення. Крім того, медичний працівник може включати кожного, хто може рекомендувати, приписувати, вводити або перешкоджати індивідууму одержувати сполуку або лікарський засіб, включаючи, наприклад, постачальника страхових послуг.

ПРОВОДИТИ ПРОФІЛАКТИКУ, ПРОФІЛАКТИЧНИЙ АБО ПРОФІЛАКТИКА. Як використовують у наданому описі, термін "проводити профілактику", "профілактичний" або "профілактика", такий як профілактика пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення або частоти виникнення або початку проявлення одного або більше симптомів, пов'язаних з конкретним порушенням, і не обов'язково означає повне відвернення порушення. Наприклад, термін "проводити профілактику", "профілактичний" або "профілактика" означає проведення терапії на профілактичній або превентивній основі індивідууму, у якого у остаточному підсумку може проявлятися щонайменше один симптом захворювання або стану, але у якого він ще не проявляється. Таких індивідуумів можна ідентифікувати на підставі факторів ризику, які, як відомо, корелюють з подальшою частотою захворювання. Альтернативно, профілактичну терапію можна вводити без попередньої ідентифікації факторів ризику, як профілактичний захід. Уповільнення початку проявлення щонайменше одного симптому також можна розцінювати як попередження або профілактику.

ЛІКУВАТИ, ЛІКУЮЧИЙ АБО ЛІКУВАННЯ. Як використовують у наданому описі термін "лікувати", "лікуючий" або "лікування" означає проведення терапії для індивідуума, у якого вже проявляється щонайменше один симптом захворювання або стану, або у якого раніше проявлявся щонайменше один симптом захворювання або стану. Наприклад, "лікування" може включати полегшення, ослаблення або покращення симптомів захворювання або стану, профілактику додаткових симптомів, покращення стану первинних метаболічних причин

симптомів, інгібування захворювання або стану, наприклад, приглушення розвитку захворювання або стану, ослаблення захворювання або стану, викликання регресії захворювання або стану, ослаблення стану, що викликається захворюванням або станом, або зупинка симптомів захворювання або стану. Наприклад, термін "лікування" відносно порушення означає зменшення тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних з конкретним порушенням. Таким чином, лікування порушення необов'язково означає зменшення тяжкості всіх симптомів, пов'язаних з порушенням і необов'язково означає повне зменшення тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних з порушенням.

ПЕРЕНОСИТИ. Як використовують у наданому описі, вважають, що індивідуум "переносить" дозу сполуки, якщо введення такої дози такому індивідууму не призводить до неприйнятного несприятливого явища або до неприйнятної комбінації несприятливих явищ. Фахівцю в даній галузі зрозуміло, що переносимість є суб'єктивною мірою, і що те, що може бути переносимим для одного індивідуума, може бути непереносимим для іншого індивідуума. Наприклад, один індивідуум може бути нездатним переносити головний біль, тоді як другий індивідуум може знаходити головний біль переносимим, але він нездатний переносити блювання, тоді як третій індивідуум переносить головний біль окремо або блювання окремо, але індивідуум нездатний переносити комбінацію головного болю і блювання, навіть якщо тяжкість кожного з них є менше, ніж тяжкість окремо.

НЕСПРИЯТЛИВЕ ЯВИЩЕ. Як використовують у наданому описі, "несприятливе явище" являє собою небажане медичне явище, яке є пов'язаним з лікуванням сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом. В одному з варіантів здійснення несприятливе явище вибрано з: лейкопенії, запору, діареї, нудоти, болю у животі, нейтропенії, блювання, хребетного болю і порушення менструального циклу. В одному з варіантів здійснення несприятливе явище являє собою блокаду серця, наприклад, атріовентрикулярну блокаду серця першого ступеня. В одному з варіантів здійснення несприятливе явище являє собою аномальний результат тесту легеневих функцій, такий як FEV1 менше 80 %, FVC. В одному з варіантів здійснення несприятливе явище являє собою аномальний тест функції печінки, такий як підвищений ALT і AST<2x ULN. В одному з варіантів здійснення несприятливе явище являє собою різке зниження частоти серцевих скорочень.

ЩО ПОТРЕБУЄ ЛІКУВАННЯ, І ЩО ПОТРЕБУЄ ЦЬОГО. Як використовують у наданому описі, "що потребує лікування" і "що потребує цього" відносно лікування використовують взаємозамінно для позначення міркування, яке робить особа, що здійснює догляд (наприклад, лікар, медична сестра, медична сестра вищої кваліфікації і т.д., у випадку людей; ветеринарний лікар у випадку тварин, включаючи савців, що не належать до людини), яке є необхідним для індивідуума або тварини або яке принесе позитивний результат під час лікування. Це міркування роблять на підставі ряду факторів, які входять у сферу компетенції особи, що здійснює догляд, але яке включає знання, що індивідуум або тварина є хворою, або захворює, у результаті захворювання, стану або порушення, яке можна лікувати сполуками за винаходом. Таким чином, сполуки за винаходом можна використовувати захисним або профілактичним чином; або сполуки за винаходом можна використовувати для полегшення, інгібування або покращення стану захворювання, стану або порушення.

ІНДИВІДУУМ. Як використовують у наданому описі, "індивідуум" означає будь-яку тварину, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиню, велику рогату худобу, вівцю, коней або приматів і найбільше переважно людей.

ЗНИЖЕННЯ ПОДРАЗЛИВОСТІ СЕРЦЯ. Як використовують у наданому описі, "зниження подразливості серця" означає відсутність різкого зниження частоти серцевих скорочень після введення лікарського засобу.

РІЗКЕ ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ. Як використовують у наданому описі, "різке зниження частоти серцевих скорочень" означає зниження частоти серцевих скорочень від нормального синусового ритму, наприклад, 10 або більше ударів на хвилину (уд/хв), таке як менше ніж приблизно 5 уд/хв, наприклад, менше ніж приблизно 4 уд/хв або менше ніж приблизно 3 уд/хв, або менше ніж 2 уд/хв, яке є максимальним протягом декількох годин, наприклад, 1-3 годин, після введення лікарського засобу, і у подальшому частота серцевих скорочень повертається до значення до введення дози.

НОРМАЛЬНИЙ СИНУСОВИЙ РИТМ. Як використовують у наданому описі, "нормальний синусовий ритм" означає синусовий ритм індивідуума, коли він не одержує лікування. Оцінювання нормального синусового ритму входить у компетенцію лікаря. Нормальний синусовий ритм, як правило, викликає частоту серцевих скорочень у діапазоні 60-100 уд/хв.

ДОЗА. Як використовують у наданому описі, "доза" означає кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, яку вводять індивідууму для лікування або профілактики захворювання або порушення у один конкретний момент часу.

СТАНДАРТНА ДОЗА. Як використовують у наданому описі, "стандартна доза" означає дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, яку вводять індивідууму для лікування або профілактики захворювання або порушення. У деяких варіантах здійснення введення стандартної дози призводить до цільового зниження у периферичній крові кількості лімфоцитів, наприклад, зниження від вихідного рівня щонайменше на 35 %, таке як щонайменше на 40 %, таке як щонайменше на 45 %, таке як щонайменше на 50 %, таке як щонайменше на 55 %, таке як щонайменше на 60 %, таке як щонайменше на 65 %, таке як щонайменше на 70 %. У деяких варіантах здійснення введення стандартної дози призводить до зниження вихідного рівня приблизно від 35 % приблизно до 70 %, такого як приблизно від 40 % приблизно до 65 %, такого як приблизно від 50 % приблизно до 65 %. У деяких варіантах здійснення введення стандартної дози призводить до цільової кількості лімфоцитів у периферичній крові, наприклад, менше ніж 1000 лімфоцитів у мікролітрі, такої як 400-800 лімфоцитів у мікролітрі. Цільова доза може змінюватися залежно від природи і тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню.

ОДНА АБО БІЛЬШЕ ДОЗ: Як використовують у наданому описі, "одна або більше доз", як використовують у фразі "одна або більше доз, кожна з яких є менше ніж стандартна доза", означає одну або сукупність доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, яку вводять індивідууму під час першого періоду часу, і кожна з яких є менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення перший період включає сукупність підперіодів, де іншу дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату вводять індивідууму у кожний з підперіодів. У деяких варіантах здійснення введення однієї або більше доз під час першого періоду впливає на число лімфоцитів у периферичній крові. У деяких варіантах здійснення введення однієї або більше доз під час першого періоду не проявляє впливу на кількість лімфоцитів у периферичній крові.

ІНДИВІДУУМ У СТАНІ НАТЩЕ. Як використовують у наданому описі, "індивідуум у стані натще" означає індивідуума, який не приймав яку-небудь їжу, тобто голодував щонайменше 6-8 годин, таким чином, як приблизно 8 годин до введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, і який не приймав яку-небудь їжу і продовжує голодувати протягом щонайменше 1 години після введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату. У визначених варіантах здійснення індивідуум може також стримуватися від приймання всередину визначених нехарчових речовин під час періоду голодування. Наприклад, у визначених варіантах здійснення індивідуум не приймає всередину які-небудь домішки і/або лікарські засоби під час періоду голодування. У визначених варіантах здійснення індивідуум не приймає всередину які-небудь висококалорійні рідини під час періоду голодування. У визначених варіантах здійснення індивідуум не приймає всередину які-небудь рідини, відмінні від води під час періоду голодування. У визначених варіантах здійснення індивідуум може приймати всередину невеликі кількості низькокалорійних напоїв, таких як чай, кава або розведені соки.

КЛІНІЧНА ШКАЛА МЕЙО (MAYO) (MCS): Як використовують у наданому описі, "клінічна шкала Мейо" або "MCS" означає інструмент, розроблений для вимірювання активності захворювання виразкового коліту, і складається з 4 підшкал: частота випорожнення, ректальна кровотеча, результати гнучкої проктосигмоїдоскопії і загальне оцінювання лікаря, де кожний компонент знаходиться у діапазоні від 0 до 3 (0 = нормальний, 1 = легкий, 2 = помірний, 3 = важкий). Загальне оцінювання, таким чином, знаходиться у діапазоні від 0 до 12, де найвищий бал вказує на більш важке захворювання, б-бальна шкала Мейо основана на PRO частоти випорожнення і ректальної кровотечі, що збираються щодоби з використовуванням електронних щоденників пацієнтів, і виключає результати ендоскопії і загального оцінювання лікаря. Загальне оцінювання лікаря підтверджує результати трьох інших критеріїв MCS, добові записи в щоденнику індивідуума про шлунково-кишковий дискомфорт і загальне гарне самопочуття, і інших спостережень, таких як фізичні показники і індивідуальний стан.

АКТИВНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ВІД ЛЕГКОЇ ДО ПОМІРНОЇ ФОРМИ. Як використовують у наданому описі, "виразковий коліт з активністю від легкої до помірної" означає виразковий коліт, що характеризується за 4-компонентною MCS від 4 до 10.

АКТИВНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ВІД ПОМІРНОЇ ДО ВАЖКОЇ ФОРМИ. Як використовують у наданому описі, "виразковий коліт з активністю від помірної до важкої" означає виразковий коліт, що характеризується за 3-компонентною MCS від 4 до 9, включаючи ендоскопічний підбал ≥2 і бал ректальної кровотечі ≥1. В 3-компонентній MCS використовують 3 з 4 компонентів

повної MCS (результати ендоскопічного дослідження, ректальна кровотеча і частота випорожнення).

КЛІНІЧНА РЕМІСІЯ. Як використовують у наданому описі, "клінічна ремісія" відносно виразкового коліту означає бал за 3-компонентною клінічною шкалою Мейо такою, як зазначено нижче: ендоскопії бал (з використовуванням гнучкої проктосигмоїдоскопії) 0 або 1, бал ректальної кровотечі 0, і бал частоти випорожнення 0 або 1 зі зниженням ≥1 пункту від вихідного підбала.

КЛІНІЧНА ВІДПОВІДЬ. Як використовують у наданому описі, "клінічна відповідь" відносно виразкового коліту означає зниження за 3-компонентною клінічною шкалою Мейо ≥2 пункту і зниження ≥30 % від вихідного рівня з супутнім зниженням підбала ректальної кровотечі >1 або абсолютного бала ректальної кровотечі 0 або 1.

ЕНДОСКОПІЧНЕ ПОКРАЩЕННЯ. Як використовують у наданому описі, "ендоскопічне покращення" відносно виразкового коліту означає виразковий коліт, що характеризується за ендоскопічним підбалом за шкалою Мейо (з використовуванням результатів гнучкої проктосигмоїдоскопії) ≤1 пункту.

ЕНДОСКОПІЧНА РЕМІСІЯ. Як використовують у наданому описі, "ендоскопічна ремісія" відносно виразкового коліту означає виразковий коліт, що характеризується результатами підбала гнучкої проктосигмоїдоскопії клінічної шкали Мейо = 0.

ПОКРАЩЕННЯ РЕКТАЛЬНОЇ КРОВОТОЧІ. Як використовують у наданому описі, "покращення ректальної кровотечі" відносно виразкового коліту означає зміну відносно вихідного рівня <0.

ГІСТОЛОГІЧНЕ ЗАГОЄННЯ: Як використовують у наданому описі, "гістологічне загоєння" відносно виразкового коліту означає бал <3,1 за індексом Geboes.

ПОКРАЩЕННЯ ЧАСТОТИ ВИПОРОЖНЕННЯ. Як використовують у наданому описі, "покращення частоти випорожнення" відносно виразкового коліту означає зміну від вихідного рівня <0.

5-АМІНОСАЛІЦИЛАТИ. Як використовують у наданому описі, "5-аміносаліцилати" означають клас лікарських засобів, які включають, наприклад, CANASA® (месаламін), COLAZAL® (балсалазиду динатрій), ASACOL® (месаламін), DELZICOL® (месаламін) і DIPENTUM® (олсалазин).

ІМУНОСУПРЕСОРНІ ЗАСОБИ. Як використовують у наданому описі, "імуносупресорні засоби" означають клас лікарських засобів, які включають, наприклад, AZASAN® (азатіоприн), IMURAN® (азатіоприн), GENGRAF® (циклоспорин), NEORAL® (циклоспорин) і SANDIMMUNE® (циклоспорин).

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ. Як використовують у наданому описі, "глюкокортикостероїди" означають клас лікарських засобів, які включають, наприклад, UCERIS® (будезонід); DELTASONE® (преднізон), MEDROL® (метилпреднізолон) і гідрокортизон.

АНАТГОНІСТИ TNFα. Як використовують у наданому описі,

"антагоністи TNFα" або "антагоністи фактора некрозу пухлини а" означають клас лікарських засобів, які включають, наприклад, SIMPONI® (голімумаб), REMICADE® (інфліксимаб) і HUMIRA® (адалімумаб).

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА ІНТЕГРИНУ. Як використовують у наданому описі, "антагоністи рецептора інтегрину" означають клас лікарських засобів, які включають, наприклад, ENTYVIO® (ведолізумаб).

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ. Як використовують у наданому описі, "фармацевтична композиція" означає композицію, що містить щонайменше один активний інгредієнт, такий як сполуку 1; включаючи, але, не обмежуючись ними, солі, сольвати і гідрати сполуки 1, таким чином, композиція підлягає дослідженню відносно визначеного, ефективного результату у ссавця (наприклад, без обмеження, людини). Фахівцям у даній галузі будуть зрозумілі і прийняті до уваги способи, придатні для визначення, чи володіє активний інгредієнт бажаним ефективним результатом залежно від потреби фахівця в даній галузі.

АГОНІСТ. Як використовують у наданому описі, "агоніст" означає молекулу, яка взаємодіє і активує сполучений з G-білком рецептор, такий як рецептор $S1P_1$, який таким чином, може ініціювати фізіологічну або фармакологічну відповідь, характерну для цього рецептора. Наприклад, агоніст активує внутрішньоклітинну відповідь під час зв'язування з рецептором або підвищує зв'язування GTP з мембраною. У визначених варіантах здійснення агоніст за винаходом являє собою агоніст рецептора $S1P_1$, який здатний полегшувати тривалу інтерналізацію рецептора $S1P_1$ (див., наприклад, Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004).

АНТАГОНІСТ. Як використовують у наданому описі, "антагоніст" означає молекулу, яка конкурентно зв'язується з рецептором, в тому самому сайті, що і агоніст (наприклад, ендогенний

ліганд), але яка не активує внутрішньоклітинну відповідь, що ініціюється активною формою рецептора, і може, таким чином, інгібувати внутрішньоклітинні відповіді агоніста або часткового агоніста. Антагоніст не зменшує вихідну внутрішньоклітинну відповідь за відсутністю агоніста або часткового агоніста.

ЗВОРОТНИЙ АГОНІСТ. Як використовують у наданому описі, "зворотний агоніст" означає молекулу, яка зв'язується з ендогенною формою рецептора або з конститутивно активованою формою рецептора, і яка інгібує вихідну внутрішньоклітинну відповідь, що ініціюється активною формою рецептора, нижче нормального базового рівня активності, яку спостерігають під час відсутності агоніста або часткового агоніста, або знижує зв'язування GTP з мембраною. У деяких варіантах здійснення вихідна внутрішньоклітинна відповідь інгібується за присутністю зворотного агоніста щонайменше на 30 %. У деяких варіантах здійснення вихідна внутрішньоклітинна відповідь інгібується за присутністю зворотного агоніста щонайменше на 50 %. У деяких варіантах здійснення вихідну внутрішньоклітинну відповідь інгібують за присутністю зворотного агоніста щонайменше на 75 % у порівнянні з вихідною відповіддю під час відсутності зворотного агоніста.

ГІДРАТ. Як використовують у наданому описі, "гідрат" означає сполуку за винаходом або її сіль, яка додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість води, зв'язаної нековалентними силами міжмолекулярної взаємодії.

ПОПУЛЯЦІЯ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ БЕЗПЕКИ. Як використовують у наданому описі, "популяція для оцінювання безпеки" означає всіх випадковим чином відібраних індивідуумів, які одержували досліджуваний лікарський препарат. Див., наприклад, таблиці 3 і 4 нижче.

СОЛЬВАТ. Як використовують у наданому описі, "сольват" означає сполуку за винаходом або її сіль, яка додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними силами сили міжмолекулярної взаємодії. Переважні розчинники є леткими, нетоксичними і/або прийнятними для введення людям у слідових кількостях.

Сполуки за винаходом можуть необов'язково існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, включаючи фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, одержувані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Характерні кислоти включають, але не обмежуються ними, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етенсульфонову, дихлороцтову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, гіпурову, бромистоводневу, соляну, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфонову, муцинову, азотну, щавлеву, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, щавлеву, п-толуолсульфонову і т.п., такі як фармацевтично прийнятні солі, наведені в Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977), повністю включену у наданий опис за допомогою посилання.

Солі приєднання кислот можна одержувати у вигляді прямих продуктів синтезу сполук. Альтернативно, вільну основу можна розчиняти у придатному розчиннику, що містить придатну кислоту і сіль, що виділяється випарюванням розчинника або іншим способом розділяючи сіль і розчинник. Сполуки за наданим винаходом можуть утворювати сольвати зі стандартними низькомолекулярними розчинниками способами, відомими фахівцю в даній галузі.

Слід розуміти, що коли фразу "фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати" або фразу "фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат" використовують відносно сполуки 1, вона включає фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати сполуки 1, фармацевтично прийнятні солі сполуки 1, а також фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати фармацевтично прийнятних солей сполуки 1. Також слід розуміти, що коли фразу "фармацевтично прийнятні сольвати і гідрати" або фразу "фармацевтично прийнятний сольват або гідрат" використовують відносно до сполуки 1, які являють собою солі, вона включає фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати таких солей.

Фахівцям в даній галузі очевидно, що лікарські форми, що описуються у наданому описі, можуть містити як активний компонент сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль або у вигляді сольвату або гідрату. Крім того, різні гідрати і сольвати сполуки 1 і їх солі знаходять застосування як проміжні сполуки у виробництві фармацевтичних композицій. Характерні способи одержання і ідентифікації придатних гідратів і сольватів, крім тих, що вказані у наданому описі, добре відомі фахівцям в даній галузі; див., наприклад, сторінки 202-209 K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Таким чином, один з аспектів наданого винаходу належить до способів призначення і/або введення гідратів і сольватів сполуки 1 і/або її фармацевтично прийнятних солей, які можна виділяти і характеризувати відомими в даній галузі способами, такими як, термогравіметричний аналіз (TGA), TGA-мас-спектроскопія, TGA-інфрачервона спектроскопія, рентгенівська порошкова

дифракція (XRPD), титрування по Карлу Фішеру, рентгенодифракція високого розрізнення і т.п. Існує кілька комерційних організацій, які забезпечують швидкі і ефективні послуги з ідентифікації сольватів і гідратів у робочому порядку. Приклад компаній, що пропонують такі послуги, включає Wilmington Pharmatech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) і Aptuit (Greenwich, CT).

Наданий винахід включає всі ізотопи атомів, що зустрічаються у наданих сполуках, солях, сольватах і гідратах. Ізотопи включають такі атоми, що мають те саме атомне число, але інші масові числа. Один з аспектів наданого винаходу включає кожну комбінацію одного або більше атомів у наданих сполуках, солях, сольватах і гідратах, які заміняють атомом з тим самим атомним числом, але відмінним масовим числом. Один з таких прикладів являє собою заміну атома, який є найбільше широко поширеним в природі ізотопом, таким як ^{1}H або ^{12}C, що зустрічається в одній з наданих сполук, солей, сольватів і гідратів, іншим атомом, який не є найбільше широко поширеним в природі ізотопом, таким як ^{2}H або ^{3}H (що заміщає ^{1}H) або ^{1X}C, ^{13}C або ^{14}C (що заміщає ^{12}C). Коли відбулася така заміна, її загальноприйнято позначають як ізотопно-мічену. Ізотопне мічення наданих сполук, солей, сольватів і гідратів можна проводити будь-яким з ряду різних способів синтезу, відомих фахівцям в даній галузі, і фахівцям в даній галузі зрозумілі способи синтезу і доступні реагенти, необхідні для проведення такого ізотипічного мічення. Як загальний приклад і без обмеження, ізотопи водню включають ^{2}H (дейтерій) і ^{3}H (тритій). Ізотопи вуглецю включають ^{11}C, ^{13}C і ^{14}C. Ізотопи азоту включають ^{13}N і ^{15}N. Ізотопи кисню включають ^{15}0, ^{17}0 і ^{18}0. Ізотоп фтору включає ^{18}F. Ізотоп сірки включає ^{35}S. Ізотоп хлору включає ^{36}C1. Ізотопи брому включають ^{75}Вг, ^{76}Вг, ^{77}Вг і ^{82}Вг. Ізотопи йоду включають ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I і ^{131}I. Інший аспект наданого винаходу належить до композицій, таких як, композиції, що одержуються під час синтезу, попереднього формулювання і т.п., і фармацевтичні композиції, такі як, композиції, що одержуються з метою використовування у ссавця для лікування одного або більше порушень, що описуються у наданому описі, що містять одну або більше сполук, солей, сольватів і гідратів, що викликають інтерес, де природне розподілення ізотопів в композиції порушується. Інший аспект наданого винаходу належить до композицій і фармацевтичних композицій, що містять сполуки, солі, сольвати і гідрати, як описано у наданому описі, де сіль є збагаченою за одним або більше положень ізотопом відмінним від ізотопу, що найбільше широко зустрічається в природі. Для вимірювання таких відхилень від нормального розподілення і збагачень легкодоступними є способи, такі як, мас-спектрометрія, і для ізотопів, які є радіоізотопами, легкодоступні додаткові способи, такі як, радіодетектори, що використовуються стосовно до ВЕРХ або ГХ.

Сполуки за наданим винаходом можна перетворювати у "проліки". Термін "проліки" означає сполуки, які модифікували конкретними хімічними групами, відомими в даній галузі, і які під час введення індивідууму зазнають біотрансформацію з утворюванням вихідної сполуки. Таким чином, проліки можна розглядати як сполуки за винаходом, що містять одну або більше спеціальних нетоксичних захисних груп, використовуваних на тимчасовій основі для зміни або для усунення властивості сполуки. В одному з загальних аспектів підхід "проліки" використовують для полегшення перорального всмоктування. Всебічне обговорення надано у T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 °F the A.C.S. Symposium Series; і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які, таким чином, повністю включені за допомогою посилання.

Коли використовують ціле число в способі, що описується у наданому описі, перед цілим числом можна вводити термін "приблизно".

На всьому протязі наданого опису, якщо з контексту не випливає інше, слово "містити" або варіанти, такі як "містить" або "що містить" розуміють як такі, що мають на увазі включення вказаного етапу або елемента, або цілого числа, або групи етапів або елементів, або цілих чисел, але не виключення будь-якого іншого етапу або елемента, або цілого числа, або групи елементів або цілих чисел.

На всьому протязі наданого опису, якщо конкретно не зазначено інше, або з контексту не випливає інше, посилання на один етап, композицію хімічних сполук, групу етапів або групу композицій хімічних сполук слід розуміти як таке, що включає один і сукупність (тобто один або більше) таких етапів, композицій хімічних сполук, груп етапів або груп композицій хімічних сполук.

Кожний варіант здійснення, описаний у наданому описі, слід застосовувати з необхідними змінами кожного і будь-якого іншого варіанта здійснення, якщо конкретно не зазначено інше.

Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що винахід(оди), описаний у наданому описі, допускає зміни і модифікації, відмінні від змін і модифікацій, від конкретно описаних. Слід розуміти, що

винахід(оди) включає всі такі зміни і модифікації. Винахід(оди) також включає всі етапи, ознаки, композиції і сполуки, на які посилаються або які зазначені у цьому описі окремо або сукупно, і будь-яку і усі комбінації або будь-які два або більше зазначених етапів або ознак, якщо конкретно не зазначено інше.

Наданий винахід(оди) не обмежені у обсязі конкретними варіантами здійснення, що описуються у наданому описі, які призначені тільки для ілюстративних цілей. Функціонально еквівалентні продукти, композиції і способи явно входять у обсяг винаходу(одів), як описано у наданому описі.

Слід розуміти, що визначені ознаки винаходу(одів), які для ясності описані відносно окремих варіантів здійснення, також можуть бути надані у поєднанні з одним варіантом здійснення. На противагу до цього, різні ознаки винаходу(одів), які з метою стислості викладення описані відносно до одного варіанта здійснення, також можна надавати роздільно або у будь-якій придатній підкомбінації. Наприклад, спосіб, в якому описують призначення і/або введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, можна розділити на два способи; де один спосіб описує призначення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, а інший спосіб описує введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату. Крім того, наприклад, спосіб, в якому описують призначення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату і окремий спосіб за винаходом, в якому описують введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату можна комбінувати у один спосіб, в якому описують призначення і/або введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

Наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7- (4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає:

- призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1,

- де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або не переносив щонайменше один засіб, вибраний з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також наданий спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму у стані натще, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також наданий спосіб лікування запального захворювання кишечнику, що включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу до призначення і/або введення індивідууму сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у стандартній дозі.

У деяких варіантах здійснення лікування призводить до зниження кількості лімфоцитів у індивідуума щонайменше на 40 %. У деяких варіантах здійснення лікування призводить до зниження кількості лімфоцитів у індивідуума щонайменше на 45 %, 50 %, 55 %, 60 % або 65 %.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає моніторинг несприятливих явищ під час введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату і необов'язково переривання або припинення введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає моніторинг частоти серцевих скорочень під час введення, моніторинг функції легень під час введення або моніторинг функції печінки під час введення.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає моніторинг частоти серцевих скорочень під час введення.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає моніторинг функції легень під час введення.

У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає моніторинг функції печінки під час введення.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до індукції клінічної ремісії. У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до підтримки клінічної ремісії. У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до індукції і підтримки клінічної ремісії.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до індукції клінічної відповіді. У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до підтримки клінічної відповіді. У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до індукції і підтримки клінічної відповіді.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування

призводить до ендоскопічного покращення, наприклад, покращеного зовнішнього вигляду під час ендоскопічного огляду слизової оболонки.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до ремісії без кортикостероїдів.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до ендоскопічної ремісії.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до покращення стану ректальної кровотечі.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до гістологічного загоєння.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування призводить до покращення частоти випорожнення.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування додатково включає моніторинг рівня калпротектину в калі.

У деяких варіантах здійснення способу лікування запального захворювання кишечнику, наприклад, виразкового коліту, такого як виразковий коліт з активністю від помірної до важкої, лікування додатково включає моніторинг рівня с-реактивного білка (CRP).

У деяких варіантах здійснення стандартна доза міститься у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення стандартна доза міститься у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення стандартну дозу вводять індивідууму на всьому протязі лікування.

У деяких варіантах здійснення стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату вводять індивідууму один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз являє собою кількість, достатню для індукції зниження подразливості серця і вводять з частотою, яка підтримує зниження подразливості серця до тих пір, поки не відбувається додаткове різке зниження частоти серцевих скорочень.

У деяких варіантах здійснення одна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є менше ніж стандартна доза, її приписують і/або вводять протягом першого періоду часу, тобто еквівалентну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату приписують і/або вводять щодоби першого періоду часу.

У деяких варіантах здійснення дві або більше дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше ніж стандартна доза, приписують і/або вводять протягом першого періоду часу.

У деяких варіантах здійснення дві дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше ніж стандартна доза, і де друга доза є більше ніж перша доза, приписують і/або вводять протягом першого періоду часу. У деяких варіантах здійснення кожну з двох доз приписують і/або вводять протягом однієї або більше діб. У деяких варіантах здійснення дві дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше ніж стандартна доза, і де друга доза є менше ніж перша доза, приписують і/або вводять протягом першого періоду часу.

У деяких варіантах здійснення три або більше дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше ніж стандартна доза, приписують і/або вводять протягом першого періоду часу.

У деяких варіантах здійснення збільшують кількість трьох або більше доз, таким чином, що перша доза є менше ніж друга доза, яка у свою чергу є менше ніж третя доза і т.д.

У деяких варіантах здійснення не збільшують кількість трьох або більше доз. Наприклад, у деяких варіантах здійснення три або більше доз зменшують або знижують кількість, таким чином, що перша доза є більше другої дози, яка у свою чергу є більше ніж третя доза і т.д. Альтернативно, у деяких варіантах здійснення перша доза є більше ніж друга доза, а друга доза є також більше ніж третя доза.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз є менше приблизно від 2 разів приблизно до 8 разів ніж стандартна доза, менше приблизно від 3 разів приблизно до 7 разів ніж стандартна доза, приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза, або приблизно у разів б менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз є менше приблизно від 2 разів приблизно до 8 разів ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз є приблизно від 2 разів приблизно до 8 разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно від 2 разів приблизно до 8 разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення більш ніж одна з однієї або більше доз є приблизно від 2 разів приблизно до 8 разів менше ніж стандартна доза.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз є приблизно від 3 разів приблизно до 7 разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз є приблизно від 3 разів приблизно до 7 разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно від 3 разів приблизно до 7 разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз є приблизно від 3 разів приблизно до 7 разів менше ніж стандартна доза.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз є приблизно у б разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз є приблизно у б разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно у б разів менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз є приблизно у б разів менше ніж стандартна доза.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно у б разів менше ніж стандартна доза, і щонайменше одна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз є

приблизно у 6 разів менше ніж стандартна доза, і одна з однієї або більше доз є приблизно у 4 рази менше ніж стандартна доза.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,1 приблизно до 1 мг сполуки 1, приблизно від 0,3 приблизно до 0,8 мг сполуки 1, приблизно 0,35 мг сполуки 1, або приблизно 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,1 приблизно до 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,1 приблизно до 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,1 приблизно до 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,1 приблизно до 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,2 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,2 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,2 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,2 приблизно до 0,8 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, є еквівалентною приблизно до 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,25 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,3 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,3 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,3 приблизно до 0,8 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно від 0,3 приблизно до 0,8 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,35 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більш ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною приблизно до 0,5 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення більше ніж одна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; і стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться у кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення кожну з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату вводять один раз на добу індивідууму.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не більше приблизно двох тижнів.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не більше приблизно 10 діб, становить не більше приблизно одного тижня, становить приблизно один тиждень або становить 5 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не більше приблизно 10 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не більше приблизно одного тижня.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить приблизно один тиждень.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить 5 Діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не менше щонайменше 10 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не менше щонайменше 7 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не менше щонайменше 5 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу становить не менше щонайменше 3 діб.

У деяких варіантах здійснення перший період часу включає сукупність підперіодів.

У деяких варіантах здійснення перший період часу включає два підперіоди. У деяких варіантах здійснення перший період часу включає три підперіоди. У деяких варіантах здійснення кожний з підперіоду являє собою таку саму тривалість часу. У деяких варіантах здійснення один з підперіодів є довшим, ніж інші підперіоди. У деяких варіантах здійснення тривалість кожного з підперіодів різниться.

У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 1 добу. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 2 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить щонайменше 3 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 3 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить щонайменше 4 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 4 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 5 діб. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 6 діб. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить щонайменше 7 діб. У деяких варіантах здійснення перший підперіод

часу становить 7 діб. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить щонайменше 10 діб. У деяких варіантах здійснення перший підперіод часу становить 10 діб.

У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 1 добу. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 2 доби. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить щонайменше 3 доби. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 3 доби. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить щонайменше 4 доби. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 4 доби. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 5 діб. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить б діб. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить щонайменше 7 діб. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 7 діб. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить щонайменше 10 діб. У деяких варіантах здійснення другий підперіод часу становить 10 діб.

У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 1 добу. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 2 доби. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить щонайменше 3 доби. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 3 доби. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить щонайменше 4 доби. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 4 доби. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 5 діб. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 6 діб. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить щонайменше 7 діб. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 7 діб. У деяких варіантах здійснення третій підперіод

часу становить щонайменше 10 діб. У деяких варіантах здійснення третій підперіод часу становить 10 діб.

У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 3 доби, і другий підперіод становить 4 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 4 доби, і другий підперіод становить 3 доби. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 7 діб, і другий підперіод становить 7 діб.

У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоди у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 3 доби і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 3 доби і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення перший підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод

становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення другий підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 3 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 4 доби, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1. У деяких варіантах здійснення третій підперіод становить 7 діб, і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод

становить 4 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 4 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; другий підперіод становить 4 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично

прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично

прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає два підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват

вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій

підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 4 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 3 доби; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час

першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,25 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення перший часовий період включає три підперіоди; перший підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час першого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; другий підперіод становить 7 діб; сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час другого підперіоду у кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1; третій підперіод становить 7 діб; і сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять під час третього підперіоду у кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять перорально.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват формулюють у вигляді капсули або таблетки, придатній для перорального введення.

У деяких варіантах здійснення сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, вибраний зі:

- сполуки 1;
- кальцієвої солі сполуки 1; і
- L-аргінінової солі сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват являє собою L-аргінінову сіль сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват знаходиться у безводній, несольватованій кристалічній формі L-аргінінової солі сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват знаходиться у безводній, несольватованій кристалічній формі сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або не переносив щонайменше один з засобів, вибраний з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 3 місяці неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю б місяців неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 9 місяців неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 1 рік неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 2 роки неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 3 роки неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 4 роки неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину. У деяких варіантах здійснення у індивідуума виявляли протягом попереднього періоду тривалістю 5 років неадекватну реакцію, втрату реакції або непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу пероральної сполуки 5-ASA.

У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу пероральної кортикостероїдної терапії. У деяких варіантах здійснення кортикостероїд являє собою преднізон, наприклад, преднізон у дозі ≤20 мг/доба або еквівалентний стероїд. У деяких варіантах здійснення кортикостероїд являє собою будезонід, наприклад, у дозі ≤9 мг/доба або еквівалентний стероїд.

У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу імуносупресуючого засобу. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу азатіоприну. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу б-меркаптопурину.

У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу пробіотика. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу Culturelle. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу Saccharomyces boulardii.

У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу протидіарейного засобу. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу лопераміду. У деяких варіантах здійснення індивідууму також вводять терапевтичну дозу дифеноксилату з атропіном.

Було показано, що агоністи рецептора S1P, що володіють активністю агоніста відносно рецептора $S1P_1$, швидко і оборотно індукують лімфопенію (що також позначається як зниження

числа лімфоцитів у периферичній крові (PLL); Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3351-3355, 2004). Це проявляється як клінічно придатна імуносупресія внаслідок секвестрації Т- і В-клітин у вторинній лімфоїдній тканині (лімфовузлах і пейєрових бляшках) і, таким чином, за винятком ділянок запалення і трансплантатів органів (Rosen et al., Immunol. Rev., 195:160-177, 2003; Schwab et al., Nature Immunol., 8:1295-1301, 2007). Вважають, що така секвестрація лімфоцитів, наприклад, у лімфовузлах є наслідком супутнього викликуваного агоністом функціонального антагонізму рецептора S1P1 на Т-клітини (під час якого здатність S1P мобілізувати вихід Т-клітин з лімфовузлів є зниженою) і стійкого агонізму рецептора S1P1 на ендотелій лімфовузлів (такий як бар'єрна функція, що протистоїть трансміграції лімфоцитів, збільшується) (Matloubian et al., Nature, 427:355-360, 2004; Baumruker et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007). Опубліковано, що одного агонізму рецептора SIPl достатньо для одержання секвестрації лімфоцитів (Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839-13848, 2004), і що це відбувається без порушення імунних відповідей на системну інфекцію (Brinkmann et al., Transplantation, 72:764-769, 2001; Brinkmann et al., Transplant. Proc., 33:530-531, 2001).

Такий агонізм ендотеліальних рецепторів $S1P_1$ відіграє більше виражену роль у сприянні підтримки цілісності судин, що підтверджується роботою за участю рецептора $S1P_1$ у цілісності капілярів в шкірі і легені мишей (Sanna et al., Nat. Chem. Biol., 2:434-441, 2006). Цілісність судин може порушуватися у результаті запальних процесів, наприклад, як може відбуватися у результаті сепсису, великої травми і хірургічної операції, таким чином, що призводить до гострого ушкодження легень або респіраторного дистрес-синдрому (Johan Groeneveld, Vascul. Pharmacol., 39:247-256, 2003).

Ілюстративний агоніст рецептора S1P, що володіє агоністичною активністю відносно рецептора $S1P_1$, являє собою FTY720 (фінголімод), імуносупресуючий засіб, який пройшов клінічні випробування (Martini et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:505-518, 2007) і недавно одержав схвалення FDA для лікування індивідуумів з рецидивними формами розсіяного склерозу (MS) для зниження частоти клінічних загострень і для уповільнення накопичення фізичної недієздатності. FTY720 діє як пролики, які фосфорилюються in vivo; фосфорилована похідна являє собою агоніст рецепторів $S1P_1$, $S1P_3$, $S1P_4$ і $S1P_5$ (але не рецептора $S1P_2$) (Chiba, Pharmacology & Therapeutics, 108:308-319, 2005). Було показано, що FTY720 швидко і оборотно індукує лімфопенію (Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3351-3355, 2004). Це проявляється як клінічно придатна імуносупресія внаслідок секвестрації Т- і В-клітин у вторинній лімфоїдній тканині (лімфовузлах і пейєрових бляшках) і, таким чином, за винятком ділянок запалення і трансплантатів органів (Rosen et al., Immunol. Rev., 195:160-177, 2003; Schwab et al., Nature Immunol., 8:1295-1301, 2007).

В клінічних випробуваннях FTY720 викликав несприятливе явище (наприклад, тимчасову безсимптомну брадикардію), яка може бути обумовлена його агонізмом рецептора SIP3 (Budde et al., J. Am. Soc. Nephrol., 13:1073-1083, 2002; Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839-13848, 2004; Ogawa et al., BBRC, 361:621-628, 2007).

Опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю щонайменше: на моделі автоімунного міокардиту на щурах і моделі гострого вірусного міокардиту на мишах (Kiyabayashi et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 35:410-416, 2000; Miyamoto et al., J. Am. Coll. Cardiol., 37:1713-1718, 2001); моделях запального захворювання кишечнику на мишах, включаючи коліти (Mizushima et al., Inflamm. Bowel Dis., 10:182-192, 2004; Deguchi et al., Oncology Reports, 16:699-703, 2006; Fujii et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 291:G267-G274, 2006; Daniel et al, , J. Immunol., 178:2458-2468, 2007); моделі прогресуючого мезангіального проліферативного гломерулонефриту на щурах (Martini et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol., 292:F1761-F1770, 2007); моделі астми на мишах, припускають, що вона обумовлена переважно рецептором S1P1 на підставі роботи з використовуванням агоніста рецептора $S1P_1$ SEW2871 (Idzko et al., J. Clin. Invest., 116:2935-2944, 2006); моделі запалення дихальних шляхів і індукції гіперреактивності бронхів на мишах (Sawicka et al., J. Immunol., 171;6206-6214, 2003); моделі атопічного дерматиту на мишах (Kohno et al., Biol. Pharm. Bull., 27:1392-1396, 2004); моделі ушкодження, що викликається ішемією-реперфузією, на мишах (Kaudel et al., Transplant. Proc, 39:499-502, 2007); моделі системного червоного вовчака на мишах (SLE) (Okazaki et al., J. Rheumatol., 29:707-716, 2002; Herzinger et al., Am. J. Clin. Dermatol., 8:329-336, 2007); моделях ревматоїдного артриту на щурах (Matsuura et al., Int. J. Immunopharmacol., 22:323-331, 2000; Matsuura et al., Inflamm. Res., 49:404-410, 2000); моделі автоімунного увеїту на щурах (Kurose et al., Exp. Eye Res., 70:7-15, 2000); моделях діабету I типу на мишах (Fu et al., Transplantation, 73:1425-1430, 2002; Maki et al., Transplantation, 74:1684-1686, 2002; Yang et al., Clinical Immunology, 107:30-35, 2003; Maki et al., Transplantation, 79:1051-1055, 2005); моделях атеросклерозу на мишах (Nofer et al., Circulation, 115:501-508, 2007; Keul et al., Arterioscler.

Thromb. Vase. Biol., 27:607-613, 2007); моделі запальної реакції головного мозку після травматичного ушкодження головного мозку (TBI) на щурах (Zhang et al., J. Cell. Мої. Med., 11:307-314, 2007); і моделях трансплантаційної ішемічної хвороби серця і реакції "трансплантат проти хазяїна" (GVHD) на мишах (Hwang et al., Circulation, 100:1322-1329, 1999; Taylor et al., Blood, 110:3480-3488, 2007). Результати in vitro дозволяють припустити, що FTY720 може мати терапевтичну ефективність відносно пов'язаних з β-амілоїдом запальних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера (Kaneider et al., FASEB J., 18:309-311, 2004). Опубліковано, що KRP-203, S1P агоніст рецептора, що володіє агоністичною активністю відносно рецептора $S1P_1$, володіє терапевтичною ефективністю на моделі автоімунного міокардиту на щурах (Ogawa et al., BBRC, 361:621-628, 2007). З використовуванням агоніста рецептора S1P1 SEW2871, показано, що агонізм ендотеліальних рецепторів S1P1 відвертає прозапальні взаємодії моноцитів/ендотелію у судинному ендотелії під час діабету I типу (Whetzel et al., Circ. Res., 99:731-739, 2006) і захищають судинну систему від опосередкованої TNFα взаємодії моноцити/ендотелій (Bolick et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:976-981, 2005).

Крім того, опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю під час експериментального автоімунного енцефаломієліту (EAE) у щурів і мишей, на моделі розсіяного склерозу людини (Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277:21453-21457, 2002; Fujino et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305:70-77, 2003; Webb et al., J. Neuroimmunol., 153:108-121, 2004; Rausch et al., J. Magn. Reson. Imaging, 20:16-24, 2004; Kataoka et al., Cellular & Molecular Immunology, 2:439-448, 2005; Brinkmann et al., Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007; Balatoni et al., Brain Research Bulletin, 74:307-316, 2007). Крім того, було виявлено, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю відносно розсіяного склерозу у клінічних випробуваннях. У клінічних випробуваннях II фази рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу було виявлено, що FTY720 знижує число осередків, що детектуються магніторезонансною візуалізацією (MRI), і активність клінічного проявлення захворювання у індивідуумів з розсіяним склерозом (Kappos et al., N. Engl. J. Med., 355:1124-1140, 2006; Martini et al., Expert Opin. Investig. Drugs, , 16:505-518, 2007; Zhang et al., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 7:845-850, 2007; Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007). Клінічні дослідження III фази FTY720 на індивідуумах з рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом опубліковані (Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., Expert. Opin. Investig. Drugs, , 16:283-289, 2007; Dev et al., Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008).

Також опубліковано, що FTY720 володіє противірусною активністю. Конкретні дані були надані відносно моделі вірусу лімфатичного хоріоменінгіту (LCMV) на мишах, де мишей інфікували штамом Armstrong або клоном 13 штаму LCMV (Premenko-Lanier et al., Nature, 454, 894, 2008).

Було опубліковано, що FTY720 порушує міграцію дендритних клітин, інфікованих Francisella tularensis, у медіастинальний лімфовузол, таким чином, зменшуючи його бактеріальну колонізацію. Francisella tularensis асоційована з туляремією, виразково-залозистою інфекцією, респіраторною інфекцією і захворюванням черевного тифу (E. Bar-Haim et al., Plos Pathogens, 4(11): e1000211, published 21 November 2008; info:doi/10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Також недавно було опубліковано, що короткочасна висока доза FTY720 швидко зменшує інфільтрати в очах під час експериментального автоімунного увеоретиніту. У випадку введення на ранніх стадіях запалення очей FTY720 швидко відвертає ушкодження сітківки. Було опубліковано, що FTY720 не тільки відвертає інфільтрацію органів-мішеней, а також зменшує існуючу інфільтрацію (Raveney et al., Arch. Ophthalmol., 126(10), 1390, 2008).

Опубліковано, що лікування FTY720 ослабляє індукований оваріоектомією остеопороз у мишей шляхом зниження числа зрілих остеокластів, прикріплених до поверхні кісток. Дані підтверджують, що S1P регулював міграційну поведінку попередників остеокластів, динамічно регулюючи мінеральний гомеостаз (Ishii et al., Nature, advance online publication, 8 February 2009, doi:10,1038/nature07713).

Агонізм рецептора $S1P_1$ був пов'язаний з підвищеною виживаністю клітин-попередників олігодендроцитів. Виживаність клітин-попередників олігодендроцитів є необхідним компонентом процесу ремієлінізації. Вважають, що ремієлінізація ділянок ураження під час розсіяного склерозу сприяє відновленню після клінічних рецидивів (Miron et al., Ann. Neurol., 63:61-71, 2008; Coelho et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 323:626-635, 2007; Dev et al., Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008). Також було показано, що рецептор $S1P_1$ відіграє роль у індукованому фактором росту тромбоцитів (PDGF) мітогенезі клітин-попередників олігодендроцитів (Jung et al., Glia, 55:1656-1667, 2007).

Також опубліковано, що агонізм рецептора $S1P_1$ опосередковує міграцію нейрональних стовбурових клітин в уражені ділянки центральної нервової системи (ЦНС), включаючи модель ушкодження спинного мозку на щурах (Kimura et al., Stem Cells, 25:115-124, 2007).

Агонізм рецептора S1P1 був залучений у інгібування проліферації кератиноцитів (Sauer et al., J. Biol. Chem., 27 9:38471-38479, 2004), що узгоджується з повідомленнями про те, що S1P інгібує проліферацію кератиноцитів (Kim et al., Cell Signal, 16:89-95, 2004). Гіперпроліферація кератиноцитів на вході у волосяну фолікулу, яка може потім ставати заблокованою, і асоційоване запалення є істотними патогенетичними факторами акне (Koreck et al., Dermatology, 206:96-105, 2003; Webster, Cutis, 76(2 Suppl):4-7, 2005).

Було опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю під час час інгібування патологічного ангіогенезу, такого як ангіогенез, який може відбуватися під час розвитку пухлини. Вважають, що інгібування ангіогенезу FTY720 включає агонізм рецептора $S1P_1$ (Oo et al., J. Biol. Chem., 282;9082-9089, 2007; Schmid et al., J. Cell Biochem., 101:259-270, 2007). Опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю відносно інгібування первинного і метастатичного росту пухлини на моделі меланоми на мишах (Lamontagne et al., Cancer Res., 66:221-231, 2006). Було опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю на моделі метастатичної печінковоклітинної карциноми на мишах (Lee et al., Clin. Cancer Res., 11:84588466, 2005).

Було опубліковано, що пероральне введення FTY720 мишам ефективно блокувало опосередковану VEGF проникність судин, важливий процес, пов'язаний з ангіогенезом, запаленням і патологічними станами, такий як сепсис, гіпоксія і ріст солідної пухлини (T Sanchez et al., J. Biol. Chem., 278(47), 47281-47290, 2003).

Циклоспорин А і FK506 (інгібітори кальциневрину) являють собою лікарські засоби, використовувані для профілактики відторгнення органів, шо трансплантуються. Хоча вони є ефективними в уповільненні або приглушенні відторгнення трансплантата, відомо, що класичні імуносупресори, такі як циклоспорин А і FK506, викликають важкі небажані побічні ефекти, включаючи нефротоксичність, нейротоксичність, β-клітинну токсичність і шлунково-кишковий дискомфорт. Існує незадоволена потреба в галузі трансплантації органів імуносупресора без таких побічних ефектів, який є ефективним як монотерапія або у комбінації з класичним імуносупресором для приглушення міграції, наприклад, Т-клітин, що реагують з алоантигеном в трансплантовану тканину, таким чином, подовжуючи строк виживаності трансплантата.

Було показано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю під час відторгнення трансплантата як під час монотерапії, так і під час синергічної комбінації з класичним імуносупресором, включаючи циклоспорин А, FK506 і RAD (інгібітор mTOR). Було показано, що, на відміну від класичних імуносупресорів циклоспорину А, FK506 і RAD, FTY720 володіє ефективністю відносно подовження строку виживаності трансплантата без індукції загальної імуносупресії, і вважають, що ця відмінність у дії лікарського засобу відповідає синергізму, спостережуваному для комбінації (Brinkmann et al., Transplant Proc., 33:530-531, 2001; Brinkmann et al., Transplantation, 72:764-769, 2001).

Було опубліковано, що агонізм рецептора володіє терапевтичною ефективністю відносно подовження строку виживаності алотрансплантата на моделях алотрансплантата шкіри на мишах і щурах (Lima et al., Transplant Proc, 36:1015-1017, 2004; Yan et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 16:3679-3683, 2006). Було опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю відносно подовження строку виживаності алотрансплантата на моделі алотрансплантата серця на щурах (Suzuki et al., Transpl. Immunol., 4:252-255, 1996). Було опубліковано, що FTY720 діє синергічно з циклоспорином А, подовжуючи строк виживаності алотрансплантата шкіри у щурів (Yanagawa et al., J. Immunol., 160:54 93-54 99, 1998), діє синергічно з циклоспорином А і з FK506, подовжуючи строк виживаності алотрансплантата серця у щурів, і діє синергічно з циклоспорином А, подовжуючи строк виживаності алотрансплантата нирки у собак і строк виживаності алотрансплантата нирки у мавп (Chiba et al., Cell Мої. Biol., 3:11-19, 2006). Було опубліковано, що KRP-203, агоніст рецептора S1P володіє терапевтичною ефективністю відносно подовження строку виживаності алотрансплантата на моделі алотрансплантата шкіри на щурах і як монотерапії, так і синергічної комбінації з циклоспорином А на моделі алотрансплантата серця на щурах (Shimizu et al., Circulation, 111:222-229, 2005). Також було опубліковано, що KRP-203 володіє терапевтичною ефективністю у комбінації з мікофенолатом мофетилом (MMF; проліками, для яких активним метаболітом є мікофенолова кислота, інгібітор біосинтезу пуринів) відносно подовження строку виживаності алотрансплантата на моделі алотрансплантата нирки на щурах і моделі алотрансплантата серця на щурах (Suzuki et al., J. Heart Lung Transplant, 25:302-209, 2006; Fujishiro et al., J. Heart Lung Transplant, 25:825-833, 2006). Опубліковано, що агоніст рецептора S1P1, AUY954, у комбінації з субтерапевтичною

дозою RAD001 (сертикан/еверолімус, інгібітор mTOR) може подовжувати строк виживаності алотрансплантат серця щура (Pan et al., Chemistry & Biology, 13:1227-1234, 2006). Було опубліковано, що на моделі алотрансплантата тонкого кишечнику на щурах FTY720 діє синергічно з циклоспорином А, подовжуючи строк виживаності алотрансплантата тонкого кишечнику (Sakagawa et al., Transpl. Immunol., 13:161-168, 2004). Було опубліковано, що FTY720 володіє терапевтичною ефективністю на моделі острівкового трансплантата на мишах (Fu et al., Transplantation, 73:1425-1430, 2002; Liu et al., Microsurgery, 27:300-304; 2007) і у дослідженні з використовуванням острівкових клітин людини для підтвердження відсутності несприятливого впливу на функцію острівкових клітин людини (Truong et al., American Journal of Transplantation, 7:2031-2038, 2007).

Було опубліковано, що FTY720 зменшує ноцицептивну поведінку на моделі нейропатичного болю під час ушкодження окремого нерва, яка не залежить від синтезу простагландинів (O. Costu et al., Journal of Cellular and Molecular Medicine 12(3), 995-1004, 2008).

Було опубліковано, що FTY720 порушує ініціацію контактної гіперчутливості (CHS) мишей. Адаптивне перенесення імунізованих клітин лімфовузла від мишей, що обробляються FTY720 під час фази сенсибілізації, було практично нездатним індукувати відповідь CHS у реципієнтів (D. Nakashima et al., J. Investigative Dermatology (128 (12), 2833-2841, 2008).

Опубліковано, що профілактичне пероральне введення FTY720 (1 мг/кг, три рази на тиждень) повністю запобігало розвитку експериментальної автоімунної важкої міастенії (EAMG) у мишей C57BL/6 (T. Kohono et al., Biological & Pharmaceutical Bulletin, 28(4), 736-739, 2005).

В одному з варіантів здійснення наданий винахід належить до сполук, які є агоністами рецептора $S1P_1$, що володіють селективністю відносно рецептора $S1P_3$. З використовуванням комбінованого хімічного підходу з мишами за відсутністю рецептора S1P, Sanna et al. описали, що стійку брадикардію індукували неселективними агоністами рецептора S1P у мишей дикого типу, але вона була відсутня у мишей S1P3-/-, тоді як селективний агоніст $S1P_1$ не викликав брадикардію. Таким чином, підтверджують, що рецептор SIP3, а не рецептор $S1P_1$, обумовлював брадикардію (Sanna et al., J. Biol. Chem., 27 9:13839-13848, 2004). Таким чином, агоніст рецептора S1P1 селективний відносно щонайменше рецептора SIP3 володіє перевагою у порівнянні з існуючими у цей час видами терапії у наслідок збільшеного терапевтичного вікна нарівні з кращою переносимістю при високих дозах і, таким чином, покращеною ефективністю як терапії. Наданий винахід належить до сполуки 1 (і її фармацевтично прийнятних соле, гідратів і сольватів), яка є агоністом рецептора S1P1 і не викликає або по суті не викликає брадикардії у самців щурів Sprague-Dawley® (див. WO2010/011316, приклад 9).

Дослідження 1 фази сполуки 1 проводили з однократним дозуванням 0,1 мг, 0,35 мг, 1 мг, 3 мг і 5 мг. Сполуку 1 вводили у вигляді L-аргінінової солі. Більш низькі дози від 0,1 мг до 3 мг добре переносилися індивідуумами тільки з незначними несприятливими явищами, про яких повідомляли, найбільш поширеними серед яких були головний біль і контактний дерматит. Залежне від дози зниження частоти серцевих скорочень спостерігали для всіх доз >0,35 мг, однак не повідомлялося про несприятливі явища, пов'язані з брадикардією при дозах нижче, ніж доза 5 мг. Обмежуючі дозу несприятливі явища спостерігали при дозі 5 мг, де 3 (50 %) індивідуума випробовували 4 АЕ брадикардії з атріовентрикулярною (AV) блокадою першого або другого ступеня, що призводило до припинення підвищення дози. Максимальна переносима доза в дослідженні становила 3 мг. В дослідженні не відзначали загибелі або серйозних несприятливих явищ.

Не було інших клінічно значущих даних про небезпеку відносно основних показників життєдіяльності, ЕКГ, тестів функції легень, офтальмоскопії або клінічних лабораторних тестів за винятком очікуваних фармакологічних ефектів на кількість лімфоцитів у периферичній крові. Дозування при 3 і 5 мг індукувало зниження чутливості до дози у абсолютній кількості В-клітин, Т-клітин, NK клітин периферичної крові і всіх підпопуляцій Т-клітин, за винятком клітин TEM. Загальна кількість лімфоцитів периферичної крові (PBL) знижувалася через 2-4 години після дозування, досягаючи найнижчого рівня у годину 8, який зберігався протягом 2 4 годин з відновленням до вихідного рівня протягом наступних 4 діб. Кількості PBL знижувалися на ~40 % і ~55 % при рівнях дозування 3 мг і 5 мг. Клітини TEM не експресують CCR7 і можуть рециркулювати незалежно від експресії рецептора S1P. Таким чином, ці результати узгоджуються з очікуваними фармакодинамічними ефектами агоністів рецептора S1P у доклінічних дослідженнях і у людей (Gergely et al., Br J Pharmacol 167 (5):1035-1047, 2012; Brossard et al., Br J Clin Pharmacol 2013 Apr 18. doi:10,1111/bcp.12129. [Epub ahead of print] Pubmed PMID: 23594176, і Kovarik et al., J Clin Pharmacol 44 (5): 532-537, 2004.)

Агоністи рецептора S1P1 є придатними для лікування або профілактики станів, де доцільним є приглушення імунної системи або агонізм рецептора S1P1, таких як захворювання і

порушення, опосередковані лімфоцитами, відторгнення трансплантата, автоімунні захворювання і порушення, запальні захворювання і порушення, і стани, в основі яких лежить дефект цілісності судин, або які належать до такого ангіогенезу, який може бути патологічним.

В одному з варіантів здійснення наданий винахід належить до сполук, які є агоністами рецептора $S1P_1$, що володіють гарними загальними фізичними властивостями і видами біологічної активності і володіють ефективністю, яка по суті є щонайменше активністю сполук попереднього рівня техніки з активністю відносно рецептора $S1P_1$.

Агоністи рецептора $S1P_1$ є придатними для лікування або профілактики станів, де доцільним є приглушення імунної системи або агонізм рецептора $S1P_1$, таких як захворювання і порушення, опосередковані лімфоцитами, відторгнення трансплантата, автоімунні захворювання і порушення, запальні захворювання і порушення (наприклад, гострі і хронічні запальні стани), злоякісна пухлина, і станів, в основі яких лежить дефект цілісності судин, або які пов'язані з таким ангіогенезом, який може бути патологічним (наприклад, як може відбуватися під час запалення, розвитку пухлини і атеросклерозу). Такі стани, де доцільним є приглушення імунної системи або агонізм рецептора $S1P_1$, включають захворювання і порушення, опосередковані лімфоцитами; стани, в основі яких лежить дефект цілісності судин; автоімунні захворювання і порушення; запальні захворювання і порушення (наприклад, гострі і хронічні запальні стани); гостре або хронічне відторгнення трансплантатів клітин; тканин або солідного органа; артрит, включаючи псоріатичний артрит і ревматоїдний артрит; діабет, включаючи діабет I типу; демієлінізуюче захворювання, включаючи розсіяний склероз; ушкодження під час ішемії-реперфузії, включаючи ушкодження під час ішемії-реперфузії нирки і серця; запальне захворювання шкіри, включаючи псоріаз, атопічний дерматит і акне; гіперпроліферативне захворювання шкіри, включаючи акне; запальне захворювання кишечнику, включаючи хворобу Крона і виразковий коліт; системний червоний вовчак; астму; увеїт; міокардит; алергію; атеросклероз; запалення головного мозку, включаючи хворобу Альцгеймера, і запальну реакцію головного мозку після травматичного ушкодження головного мозку; анкілозивний спондиліт; захворювання центральної нервової системи, включаючи ушкодження спинного мозку або церебральний інфаркт; патологічний ангіогенез, включаючи такий, який може відбуватися під час росту первинної і метастатичної пухлини; ревматоїдний артрит; діабетичну ретинопатію, атеросклероз; злоякісну пухлину; хронічне захворювання легень; гостре ушкодження легень; гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис і т.п. Крім того, агоністи рецептора $S1P_1$ є придатними для лікування мікробних інфекцій і вірусних інфекцій або захворювань.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення вибрано з: захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, автоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, злоякісної пухлини, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертонічної нефропатії, гломерулосклерозу, ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда і акне.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою захворювання або порушення, опосередковане лімфоцитами.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення вибрано з мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою автоімунне захворювання або порушення.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою запальне захворювання або порушення.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою анкілозивний спондиліт.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою біліарний цироз печінки.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою злоякісну пухлину.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою псоріаз.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою псоріатичний артрит.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою ревматоїдний артрит.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою хворобу Крона.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою відторгнення трансплантата.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою розсіяний склероз.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою системний червоний вовчак.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою запальне захворювання кишечнику (IBD).

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт. У деяких варіантах

здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт з активністю від помірної до важкої. У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт з помірною активністю. У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт з важкою активністю. У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт з активністю від легкої до помірної. У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою виразковий коліт з легкою активністю.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою діабет I типу.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою гіпертонічну нефропатію.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою гломерулосклероз.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда.

У деяких варіантах здійснення пов'язане з рецептором $S1P_1$ порушення являє собою акне.

Також надано використовування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполуки 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг

сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або

сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, вибраного з: захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, автоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, злоякісної пухлини, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертонічної нефропатії, гломерулосклерозу, ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда і акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, вибраного з: захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, автоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки,

злоякісної пухлини, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертонічної нефропатії, гломерулосклерозу, ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда і акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування

мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування автоімунного захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування автоімунного захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполука 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування анкілозивного спондиліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування анкілозивного спондиліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування біліарного цирозу печінки, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування біліарного цирозу печінки, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріатичного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріатичного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з

яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Крона, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Крона, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування відторгнення трансплантата, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування відторгнення трансплантата, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування розсіяного склерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування розсіяного склерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування системного червоного вовчака, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування системного червоного вовчака, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполука 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування виразкового коліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування виразкового коліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у виробництві лікарського засобу для лікування виразкового коліту з активністю від помірної до важкої, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у виробництві лікарського засобу для лікування виразкового коліту з активністю від помірної до важкої, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування діабету I типу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування

діабету I типу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування гіпертонічної нефропатії, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування гіпертонічної нефропатії, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування гломерулосклерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування гломерулосклерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надано використовування сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, як описано у наданому описі, у виробництві лікарського засобу для лікування акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної

солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R) -2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFoc і антагоністів інтегрину.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимость щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу (S1P1) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму в стані натще, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат і сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, вибраного з: захворювання або порушення опосередкованого лімфоцитами, автоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення,

анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, злоякісної пухлини, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертонічної нефропатії, гломерулосклерозу, ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда і акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування в способі лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибраного з: захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, автоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, злоякісної пухлини, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертонічної нефропатії, гломерулосклерозу, ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда і акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування автоімунного захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування автоімунного захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або

сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування запального захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування запального захворювання або порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування анкілозивного спондиліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування анкілозивного спондиліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування біліарного цирозу печінки, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування біліарного цирозу печінки, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування злоякісної пухлини, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, і сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування злоякісної пухлини, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування псоріазу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування псоріазу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування псоріатичного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування псоріатичного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування ревматоїдного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування ревматоїдного артриту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування хвороби Крона, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування хвороби Крона, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування відторгнення трансплантата, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування відторгнення трансплантата, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування розсіяного склерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування розсіяного склерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування системного червоного вовчака, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування системного червоного вовчака, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування виразкового коліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування виразкового коліту, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких

є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі лікування виразкового коліту з активністю від помірної до важкої, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, для застосування у способі лікування виразкового коліту з активністю від помірної до важкої, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, однієї або більше доз, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 0,5 приблизно до 2,5 мг сполуки.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування діабету I типу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування діабету I типу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування гіпертонічної нефропатії, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування гіпертонічної нефропатії, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування гломерулосклерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або

сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування гломерулосклерозу, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування ушкодження під час ішемії-реперфузії міокарда, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1, як описано у наданому описі.

Також надана сполука, яка являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, як описано у наданому описі, для застосування у способі лікування акне, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких є менше стандартної дози, протягом першого періоду часу, а потім призначення і/або введення індивідууму, що потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надані фармацевтичні композиції, що містять стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват і необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Також надані фармацевтичні композиції, що містять первинну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Носій (ї) мають бути "прийнятними" у тому розумінні, що є сумісними з іншими інгредієнтами складу і не є особливо шкідливими для його ексципієнта.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять у вигляді неочищеної або чистої хімічної сполуки, наприклад, у вигляді порошку в лікарській формі у вигляді капсули.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват формулюють у вигляді фармацевтичної композиції, що додатково містить один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

Фармацевтичні композиції можна одержувати будь-яким придатним способом, як правило, однорідним перемішуванням активної сполуки(лук) з рідинами або дрібнодисперсними твердими носіями, або і тим і іншим у необхідних співвідношеннях, а потім за необхідністю формуючи одержувану суміш у бажаній формі.

В таблетках і капсулах для перорального введення можна використовувати загальноприйняті ексципієнти, такі як зв'язувальні засоби, наповнювачі, прийнятні засоби для змочування, мастильні засоби для таблетування і дезінтегранти. Рідкі препарати для перорального введення можуть знаходитися у формі розчинів, емульсій, водних або масляних суспензій і сиропів. Альтернативно, пероральні препарати можуть знаходитися у формі сухого порошку, який можна відновлювати водою або іншим придатним рідким носієм перед використовуванням. До рідких препаратів можна додавати додаткові домішки, такі як

суспендуючі засоби або емульгатори, неводні носії (включаючи харчові олії), консерванти і смакові ароматизуючі речовини, і барвники. Парентеральні лікарські форми можна одержувати розчиненням сполуки за винаходом у придатному рідкому носії і стерилізацією фільтруванням розчину перед заповненням і запечатуванням придатного флакона або ампули. Наведені тільки кілька прикладів багатьох придатних способів, добре відомих в даній галузі одержування лікарських форм.

Сполуки, що описуються у наданому описі, можна формулювати у фармацевтичні композиції з використовуванням технік, добре відомих фахівцям в даній галузі. Придатні фармацевтично прийнятні носії, нарівні з носіями, зазначеними у наданому описі, відомі в даній галузі; наприклад, див. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)

Фармацевтичні склади включають склади, придатні для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи букальне сублінгвальне), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне і внутрішньовенне) введення, або у формі, придатній для введення за допомогою інгаляції, інсуфляції або за допомогою трансдермального пластиру. Трансдермальні пластири розподіляють лікарський засіб під час контрольованої швидкості, надаючи лікарський засіб для всмоктування ефективним чином при мінімальному руйнуванні лікарського засобу. Як правило, трансдермальні пластири включають непроникний захисний шар, один чутливий до тиску адгезивний засіб і захисний шар з вивільняючою підкладкою, що вилучається. Фахівцю в даній галузі будуть зрозумілі і очевидні техніки, придатні для виробництва бажаного ефективного трансдермального пластиру залежно від потреб фахівця.

Сполуку за винаходом разом з загальноприйнятими ад'ювантом, носієм або розріджувачем, таким чином, можна поміщати у формі фармацевтичних складів і їх одиниць дозування, і у такій формі їх можна застосовувати у вигляді твердих речовин, таких як таблетки або заповнені капсули, або рідини, такі як розчини, суспензії, емульсії, еліксири, гелі, або капсули, заповнені ними, всі для перорального застосування; у формі супозиторіїв для ректального введення або у формі стерильних розчинів, що ін'єкуються, для парентерального (включаючи підшкірне) використовування. Такі фармацевтичні композиції і їх стандартні лікарські форми можуть містити загальноприйняті інгредієнти в загальноприйнятих співвідношеннях з додатковими активними сполуками або компонентами або без них, і такі стандартні лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта згідно з передбачуваним діапазонам добового дозування, який необхідно застосовувати.

Для перорального введення фармацевтичні композиція можуть знаходитися у формі, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтичну композицію переважно одержують у формі одиниці дозування, що містить конкретну кількість активного інгредієнта. Приклади таких одиниць дозування являють собою капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензії з загальноприйнятими домішками, такими як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; зі зв'язувальними засобами, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатини; з дезінтегруючими засобами, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або карбоксиметилцелюлоза натрію, і з мастильними засобами, такими як тальк або стеарат магнію. Активний інгредієнт також можна вводити за допомогою ін'єкції у вигляді композиції, де, наприклад, як придатний фармацевтично прийнятний носій можна використовувати фізіологічний розчин, декстрозу або воду.

Для одержання фармацевтичних композицій зі сполук за наданим винаходом придатний фармацевтично прийнятний носій може бути твердим, рідким або сумішшю того і іншого. Препарати твердої форми включають порошки, таблетки, пілюлі, облатки, капсули, супозиторії і гранули, що диспергуються. Твердий носій може являти собою одну або більше речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, мастильні засоби, суспендуючі засоби, зв'язувальні засоби, консерванти, дезінтегруючі таблетку засоби або інкапсулюючі речовини.

У порошках носій являє собою дрібнодисперсну тверду речовину, яка знаходиться в суміші з дрібнодисперсним активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішують з носієм, що володіє необхідною зв'язувальною здатністю, в придатних співвідношеннях і ущільнюють до бажаної форми і розміру.

Порошки і таблетки можуть містити різний відсотковий вміст активної сполуки. Характерна кількість в порошку або таблетці може становити від 0,5 приблизно до 90 відсотків активної сполуки. Однак фахівцю відомо, коли необхідними є кількості поза цим діапазоном. Придатні носії для порошків і таблеток включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу

натрію, легкоплавкий віск, олію какао і т.п. Термін "препарат" включає склад активної сполуки з інкапсулюючою речовиною у вигляді носія, що забезпечує капсулу, в якій активний компонент з носієм або без нього, оточений носієм, який, таким чином, є зв'язаним з ним. Аналогічно, включають облатки і таблетки-льодяники. Як тверді форми, придатні для перорального введення можна використовувати таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки і таблетки-льодяники.

Для одержання супозиторіїв легкоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або олію какао, спочатку плавлять однорідно диспергують в ньому активний компонент (наприклад, перемішуванням). Потім розплавлену гомогенну суміш переливають у форми придатного розміру, залишають вистигати і, таким чином, затвердівають.

Склади, придатні для вагінального введення, можна надавати у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, піни або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які, як відомо в даній галузі, є придатними.

Препарати рідкої форми включають розчини, суспензії і емульсії, наприклад, воду або розчини вода-пропіленгліколь. Наприклад, парентеральні ін'єкційні рідкі препарати можна формулювати у вигляді розчинів у водному розчині поліетиленгліколю. Препарати, що ін'скуються, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії, що ін'єкуються, можна формулювати відповідно до відомого рівня техніки з використовуванням придатних диспергуючих засобів або засобу для змочування і суспендуючих засобів. Стерильний препарат, що ін'скується, також може являти собою стерильний розчин або суспензію, що ін'єкується, в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинники, які можна застосовувати, являють собою воду, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні масла загальноприйнято застосовують як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети можна застосовувати будь-яке м'яке жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в одержанні ін'єкційних препаратів знаходять застосування жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Таким чином, сполуки за наданим винаходом можна формулювати для парентерального введення (наприклад, за допомогою ін'єкції, наприклад, болюсної ін'єкції або неперервної інфузії) і можна надавати в стандартній лікарській формі в ампулах, попередньо наповнених шприцах, інфузії невеликого об'єму або в контейнерах багаторазової дози з консервантом, що додається. Фармацевтичні композиції можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях і можуть містити допоміжні засоби, такі як суспендуючі, стабілізувальні і/або диспергуючі засоби. Альтернативно, активний інгредієнт може знаходиться у формі порошку, що одержується виділенням в асептичних умовах стерильної твердої речовини або ліофілізацією з розчину для відновлення придатним носієм, наприклад, стерильною, апірогенною водою перед використовуванням.

Водні склади, придатні для перорального застосування, можна одержувати розчиненням або суспендуванням активного компонента в воді і додаванням придатних барвників, смакоароматичних домішок, стабілізувальних засобів і загусників за бажанням.

Водні суспензії, придатні для перорального застосування, можна одержувати диспергуванням дрібнодисперсного активного компонента в воді з в'язкою речовиною, такою як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію або інші добре відомі суспендуючі засоби.

Також включені препарати твердої форми, які призначені для перетворення безпосередньо перед застосуванням у препарати рідкої форми для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії. Ці препарати можуть містити на додаток до активного компонента, барвники, смакоароматичні домішки, стабілізатори, буфери, штучні і природні підсолоджувачі, дисперсанти, загусники, солюбілізатори і т.п.

Для місцевого введення у епідерміс сполуки за винаходом можна формулювати у вигляді мазей, кремів або лосьйонів або у вигляді трансдермального пластиру.

Мазі і креми можна, наприклад, формулювати з водною або масляною основою з додаванням придатного загусника і/або гелеутворювальних засобів. Лосьйони можна формулювати з водною або масляною основою, і в основному вони також містять один або більше емульгаторів, стабілізаторів, диспергуючих засобів, суспендуючих засобів, загусників або барвників.

Склади, придатні для місцевого введення у порожнині рота, включають таблетки-льодяники, що містять активний засіб в ароматизованій основі, як правило, сахарозі і гуміарабіку або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такій як желатин і

гліцерин або сахароза, і гуміарабік; і ополіскувачі для порожнини рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Розчини або суспензії наносять безпосередньо на порожнину носа загальноприйнятими способами, наприклад, з використовуванням крапельниці, піпетки або спрея. Склади можна надавати в лікарських формах одноразової дози або багаторазових доз. У останньому випадку крапельниці або піпетки можуть забезпечувати індивідууму введення придатного, попередньо визначеного об'єму розчину або суспензії. У випадку спрея, це можна одержувати, наприклад, за допомогою дозувального розпилювального насоса спрея.

Введення у дихальні шляхи також можна одержувати за допомогою аерозольного складу, в якому активний інгредієнт надають в упаковці під тиском з придатним пропелентом. Якщо сполуки за наданим винаходом або фармацевтичні композиції, що їх містять, вводять у вигляді аерозолів (наприклад, назальних аерозолів за допомогою інгаляції), це можна проводити, наприклад, з використовуванням спрея, розпилювача, розпилювача з насосом, пристрою для інгаляції, дозувального інгалятора або інгалятора для сухого порошку. Фармацевтичні форми для введення сполук за наданим винаходом у вигляді аерозолю можна одержувати способами, добре відомими фахівцям в даній галузі. Розчини або дисперсії сполук за наданим винаходом або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або похідну у воді, сумішах вода/спирт або придатних фізіологічних розчинах, наприклад, можна застосовувати з використовуванням загальноприйнятих домішок (наприклад, бензилового спирту або інших придатних консервантів), підсилювачів всмоктування для збільшення біодоступності, солюбілізаторів, дисперсантів і інших, і за необхідністю загальноприйнятих пропелентів (наприклад, діоксиду вуглецю, CFC, таких як, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан і т.п.). Аерозоль може придатним способом також містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Дозу лікарського засобу можна регулювати за допомогою дозувального клапана.

В складах, призначених для введення у дихальні шляхи, включаючи інтраназальні склади, сполуки, як правило, мають невеликий розмір частинок, наприклад, порядку 10 мікронів або менше. Такий розмір частинок можна одержувати засобами, відомими в даній галузі, наприклад, за допомогою мікронізації. За бажанням можна застосовувати склади, адаптовані для даного тривалого вивільнення активного інгредієнта.

Альтернативно активний інгредієнти можна надавати у формі сухого порошку (наприклад, суміші порошків сполуки в придатній порошковій основі, такій як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон (PVP)). Придатним способом порошок-носій утворює гель у порожнині носа. Порошкову композицію можна надавати у стандартній лікарській формі (наприклад, капсулах, картриджах) таких як желатин або блістерні упаковки, з яких порошок можна вводити за допомогою інгалятора.

Фармацевтичні препарати переважно знаходяться у стандартних лікарських формах. В такій формі, препарат розділений на стандартні дози, що містять придатні кількості активного компонента. Стандартна лікарська форма може являти собою упакований препарат, де упаковка містить дискретні кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули і порошки у флаконах або ампулах. Також, стандартна лікарська форма може являти собою капсулу, таблетку, облатку або таблетку-льодяник, або вона може являти собою придатну кількість кожної з цих упакованих форм.

У деяких варіантах здійснення композиції являють собою таблетки або капсули для перорального введення.

У деяких варіантах здійснення композиції являють собою рідини для внутрішньовенного введення.

Деякі варіанти здійснення наданого винаходу включають спосіб одержання фармацевтичної композиції для "комбінованої терапії", що включає змішування щонайменше однієї сполуки згідно з будь-яким варіантом здійснення сполуки, що описуються у наданому описі, спільно щонайменше з одним, відомим фармацевтичним засобом, як описано у наданому описі, і фармацевтично прийнятним носієм.

Слід зазначити, що коли агоністи рецептора S1P1 використовують як активні інгредієнти у фармацевтичних композиціях, вони не призначені для використовування тільки у людей, а також і у інших ссавців, що не належать до людини. Фактично, останні досягнення в галузі охорони здоров'я тварин, встановлюють який фактор слід розглядати для використовування активних засобів, таких як агоністи рецептора S1P1, для лікування пов'язаного з рецептором S1P1 захворювання або порушення у тварин-компаньйонів (наприклад, кішок, собак і т.д.) і у домашньої худоби (наприклад, корів, курей, риб і т.д.). Фахівці в даній галузі легко розуміють придатність таких сполук у таких умовах.

Також надана упаковка для підбору дози для забезпечення дотримання схеми лікування зі зміною дозування лікарського препарату протягом періоду часу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікарський препарат являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, де упаковка містить:

- перша кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містить початкову дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, знаходиться у кількості, еквівалентній приблизно до 1 мг або менше сполуки 1, і
- друга кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містить стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, знаходиться у кількості, еквівалентній приблизно від 1,5 приблизно до 2,5 мг сполуки 1.

Також надана упаковка для підбору дози для забезпечення дотримання схеми лікування зі зміною дозування лікарського препарату протягом періоду часу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікарський препарат являє собою (í?)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4- тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполуку 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, де упаковка містить:

- перша кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містить початкову дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, знаходиться у кількості, еквівалентній приблизно до 0,5 мг або менше сполуки 1, і
- друга кількість добових одиничних доз фармацевтичної композиції, що містить стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, знаходиться у кількості, еквівалентній приблизно від 1,0 приблизно до 2,0 мг сполуки 1.

Також наданий набір, що містить упаковку для підбору дози, як описано у наданому описі, і інструкції, що вказують, що лікарський препарат слід вводити індивідууму, що потребує лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення.

Також наданий спосіб лікування порушення, пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$), що включає надання набору, як описано у наданому описі індивідууму, що потребує цього.

Додаткові варіанти здійснення включають варіанти здійснення, описані у прикладах, що йдуть нижче, які не слід тлумачити як такі, що обмежують яким-небудь чином.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Склади, що складаються з твердих желатинових капсул з негайним вивільненням, що містять L-аргінінову сіль сполуки 1, одержували так, як наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

	Склад				
	0,1 мг	0,35 мг	0,5 мг	1 мг	2 мг
L-аргінінова сіль сполуки 1 (мг/капсула)	0,14	0,48	0,69	1,38	2,76
Маса порожньої капсули (мг)*	38,0	61,0	61,0	61,0	61,0
Загальна цільова маса капсули (мг)**	38,14	61,48	61,69	62,38	63,76

*Приблизна маса. На підставі опису капсули

**Теоретична загальна маса, що розраховується об'єднанням мас заповненої і порожньої капсул разом

Склади плацебо, що складаються з твердих желатинових капсул, що містять мікрокристалічну целюлозу, також одержували так, як наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

	Плацебо для 0,1 мг	Плацебо для 0,35 мг і 1 мг	Плацебо для 0,5 мг, 1 мг, і 2 мг
Мікрокристалічна целюлоза - Avicel PH102 (мг/капсула)*	0,0	0,0	1,0*
Маса порожньої капсули (мг) **	38,0	61,0	61,0
Загальна цільова маса капсули (мг) (мг)***	38,0	61,0	62,0

*Приблизна маса ±15 %
**Приблизна маса. На підставі опису капсули
***Теоретична загальна маса, що розраховується об'єднанням мас заповненої і порожньої капсул разом

ПРИКЛАД 2

Проводили рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження послідовно наростаючих багаторазових доз для оцінювання безпеки, переносимості і фармакокінетики L-аргінінової солі сполуки 1, що вводиться здоровим дорослим індивідуумам. Це дослідження планували для оцінювання безпеки, переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки L-аргінінової солі сполуки 1.

В таблицях 3 і 4 нижче наданий короткий опис демографічних даних по групі лікування і більш докладний аналіз популяції для оцінювання безпеки.

Таблиця 3

	Плацебо	0,7 мг	1,35 мг	2,0 мг	0,35 мг, 2,0 мг	0,5 мг, 3,0 мг
Кількість індивідуумів після рандомізації	10	10	10	10	10	10
Кількість (%) індивідуумів у популяції для оцінювання безпеки[a]	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
Кількість (%) індивідуумів, які завершили дослідження[a]	10 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
Кількість (%) індивідуумів, достроково виключених з дослідження[a]	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Відкликання інформованої згоди	0	0	1 (100,0%)	0	0	0

[a]Кількість індивідуумів в групі у кожному стовпчику використовується як знаменник для відсоткових обчислень.

Таблиця 4

Демографічні дані	Плацебо (N=10)	0,7 мг (N=10)	1,35 мг (N=10)	2,0 мг (N=10)	0,35 мг, 2,0 мг (N=10)	0,5 мг, 3,0 мг (N=10)
Вік (роки)						
N	10	10	10	10	10	10
Середнє значення (SD)	35,6 (7,4)	34,2 (8,8)	31,4 (9,0)	30,1 (7,0)	32,8 (6,0)	29,0 (7,2)
Медіана	36,0	35,0	29,5	26,5	33,5	27,0
Мінімальний – максимальний	21-45	18-44	19-45	21-44	22-41	20-41
CV	20,8%	25,6%	28,7%	23,2%	18,2%	24,7%
Вікова група						
18-24	1 (10,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)
25-34	3 (30,0%)	2 (20,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
35-45	6 (60,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)
Раса						
Біла	8 (80,0%)	7 (70,0%)	8 (80,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)
Чорна або Афроамериканська	2 (20,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)
Азіатська	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Американський індіанець або представник корінного населення Аляски	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
Етнічна приналежність						
Іспанець або латиноамериканець	6 (60,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)

Таблиця 4 (продовження)

Не іспанець або латиноамериканець	4 (40,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)
Стать						
Чоловіча	2 (20,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
Жіноча	8 (80,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)
Маса (кг)						
N	10	10	10	10	10	10
Середнє значення (SD)	75,7 (8,7)	79,6 (14,2)	73,9 (12,9)	74,4 (17,3)	78,2 (12,1)	79,1 (9,4)
Медіана	76,3	82,7	73,2	73,1	76,2	79,8
Мінімальна – максимальна	64,3–88,7	54,5–97,8	54,7–95,3	51,6–98,1	62,4–96,9	67,0–98,4
CV	11,5%	17,9%	17,5%	23,2%	15,5%	11,9%
Ріст (см)						
N	10	10	10	10	10	10
Середнє значення (SD)	160,6 (10,6)	166,0 (8,4)	165,4 (9,0)	166,0 (12,2)	169,2 (9,0)	169,0 (6,4)
Медіана	161,0	165,3	162,0	165,8	168,3	168,5
Мінімальний – максимальний	145,0–180,5	156,0–179,0	157,0–183,0	150,0–186,5	156,0–185,0	154,5–176,5
CV	6,6%	5,0%	5,5%	7,3%	5,3%	3,8%
BMI (кг/м^2)						
N	10	10	10	10	10	10
Середнє значення (SD)	29,5 (3,8)	28,9 (4,5)	26,9 (3,1)	27,0 (5,8)	27,2 (2,1)	27,7 (2,2)
Медіана	29,9	29,8	27,3	26,0	27,4	27,9
Мінімальний – максимальний	23,8–34,1	21,5–33,8	21,8–30,8	19,1–40,1	24,1–30,5	23,5–31,6
CV	12,7%	15,6%	11,4%	21,6%	7,7%	8,0%

У когорті 1 дозували 0,7 мг (шляхом введення двох складів 0,35 мг) протягом 21 доби. У когорті 2 дозували 1,35 мг (шляхом введення складу 0,35 мг і складу 1 мг) протягом 21 доби. У когорті 3 дозували 2,0 мг протягом 21 доби. У когорті 4 дозували 0,35 мг протягом 7 діб, а потім 2,0 мг протягом 14 діб. У когорті 5 дозували 0,5 протягом 7 діб, а потім 3,0 мг (шляхом введення складу 1 мг і складу 2 мг) протягом 14 діб.

Проводили оцінювання безпеки, що йдуть нижче: медичні огляди з офтальмоскопією, клінічні лабораторні тести (біохімічний аналіз сироватки, аналіз згортання крові і аналіз сечі), показники життєво важливих функцій, неперервне дистанційне вимірювання (ЕКГ в 12 відведеннях), ЕКГ для забезпечення безпеки, тестування функції легень (PFT), електрофорез сироваткових білків (SPEP) імуноелектрофорез сироватки (IEP), і доповідь про несприятливі явища.

L-аргінінова сіль сполуки 1 була переносимою на всіх рівнях дозування. Несприятливі явища, що найбільш часто зустрічаються, включали контактний дерматит і лейкопенію, з подальшим запором, діареєю, нудотою і болем у животі. Спостережуваний контактний дерматит

відповідає тому, що, як правило, спостерігають під час використовування липкої стрічки для провідників ЕКГ, що використовуються в дослідженні, і не зустрічався частіше в групі лікування. Більша частина несприятливих явищ була легкою. Не спостерігали інших клінічно значущих проблем безпеки відносно показників життєво важливих функцій, ЕКГ, PFT, офтальмоскопії або клінічних лабораторних тестів. Жоден з індивідуумів не припинив достроково дослідження внаслідок несприятливого явища. Під час дослідження не відбувалися SAE або загибель.

Не виявляли блокаду серця другого ступеня. У трьох індивідуумів розвивалася нова (не присутня до дозування) атріовентрикулярна блокада 1 ступеня: 1 індивідуум в групі плацебо, 1 індивідуум в групі 2 мг і 1 індивідуум в групі 0,5, 3 мг. Один індивідуум (доза 1,35 мг) мав помірковано аномальні відтворювані (NCS) результати тесту функції легень (FEV1 нижче 80 %, FVC) після дозування.

Два індивідууми мали помірковано аномальні незначущі клінічно тести функції печінки після лікування (підвищені аланінамінотрансферазу (ALT) і аспартатамінотрансферазу (AST)<2x вище границі норма (ULN)) : 1 індивідуум в групі 2 мг і 1 індивідуум в групі підвищення дози від 0,5 до 3 мг.

Під час огляду не виявляли клінічно значущої зміни відносно вихідного рівня у результатах офтальмоскопії. На фігурі 1 наведена спостережувана кількість лімфоцитів (10^3/мл) в популяції для оцінювання безпеки. На фігурі 2 наведена спостережувана кількість нейтрофілів (10^3/мл) в популяції для оцінювання безпеки. В таблиці 5 наведений короткий опис відсотка зміни від вихідного рівня на добу 21 лімфоцитів (10^3/мл): популяція для оцінювання безпеки.

Таблиця 5

Параметр		Вихідний рівень	На лікуванні	Відсоток зміни від вихідного рівня		
Лікування		Середнє значення (SD)	Середнє значення (SD)	Середнє значення (SE)	Медіана	Мін, макс
Плацебо	0	1,81 (0,44)	1,86 (0,31)	5,08 (4,24)	7,67	від -17,39 до 23,08
0,7 мг	0	1,82 (0,46)	1,06 (0,28)	-41,03 (3,19)	-40,37	від -55,56 до -23,08
1,35 мг		2,03 (0,83)	0,89 (0,32)	-53,43 (4,74)	-51,85	від -68,75 до-30,77
2,0 мг	0	2,05 (0,61)	0,62 (0,18)	-68,81 (2,60)	-69,44	від -80,00 до -55,56
0,35, 2,0 мг	0	1,93 (0,45)	0,62 (0,18)	-67,34 (2,13)	-67,54	від -77,27 до -57,14
0,5, 3,0 мг	0	1,90 (0,60)	0,62 (0,25)	-66,16 (3,40)	-65,02	від -85,19 до -53,85

Примітка: Вихідний рівень являв собою останнє вимірювання до першої дози.

В таблиці 6 наведений короткий опис зміни від вихідного рівня мінімального значення після дозування (від доби 1 до доби 28) частоти серцевих скорочень (BPM): популяція для оцінювання безпеки. Див., також фігуру 3.

Таблиця 6

Параметр		Вихідний рівень	На лікуванні	Зміна від вихідного рівеня		
Лікування		Середнє значення (SD)	Середнє значення (SD)	Середнє значення (SE)	Медіана	Мін, Max
Мінімальне значення після дозування (від доби 1 до доби 28) частоти серцевих скорочень (BPM)						
Плацебо	0	61,20 (9,73)	56,50 (5,99)	-4,70 (2,17)	-2,00	від -17,00 до 4,00
0,7 мг	0	59,70 (3,89)	54,20 (4,05)	-5,50 (0,95)	-5,00	від -12,00 до -1,00
1,35 мг	0	60,60 (6,62)	54,40 (4,09)	-6,20 (1,91)	-5,00	від -18,00 до 3,00
2,0 мг	0	59,30 (4,72)	51,00 (4,78)	-8,30 (1,40)	-7,50	від -16,00 до -3,00
0,35, 2,0 мг	0	62,60 (12,14)	52,00 (4,74)	-10,60 (3,51)	-7,00	від -35,00 до 3,00
0,5, 3,0 мг	0	61,10 (3,93)	53,80 (4,73)	-7,30 (1,33)	-6,50	від -14,00 до -2,00

Примітка: Вихідний рівень визначали як мінімум значень перед дозуванням.

В таблиці 7 наведений короткий опис змін від вихідного рівня мінімального значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 28) систолічного BP (мм рт.ст.): популяція для оцінювання безпеки.

Таблиця 7

Параметр		Вихідний рівень	На лікуванні	Зміна від вихідного рівня		
Лікування		Середнє значення (SD)	Середнє значення (SD)	Середнє значення (SE)	Медіана	Мін, макс
Мінімальне значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 28) систолічного ВР (мм рт.ст.)						
Плацебо	0	104,90 (4,84)	95,40 (6,19)	-9,50 (1,75)	-8,00	від -23,00 до -3,00
0,7 мг	0	105,80 (8,24)	96,10 (7,72)	-9,70 (1,57)	-9,50	від -16,00 до -1,00
1,35 мг	0	109,00 (10,62)	100,10 (8,99)	-8,90 (2,79)	-8,00	від -22,00 до 3,00
2,0 мг	0	100,60 (8,18)	90,80 (8,73)	-9,80 (1,50)	-9,00	від -18,00 до -4,00
0,35, 2,0 мг	0	107,30 (8,60)	94,30 (12,50)	-13,00 (3,03)	-13,00	від -28,00 до 0,00
0,5, 3,0 мг	0	101,00 (12,00)	93,20 (8,66)	-7,80 (2,36)	-5,00	від -18,00 до 5,00

Примітка: Вихідний рівень визначали як мінімальні значення до дозування.

В таблиці 8 наведений короткий опис змін від вихідного рівня мінімального значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 28) діастолічного ВР (мм рт.ст.): популяція для оцінювання безпеки.

Таблиця 8

Параметр		Вихідний рівень	На лікуванні	Зміна від вихідного рівня		
Лікування		Середнє значення (SD)	Середнє значення (SD)	Середнє значення (SE)	Медіана	Мін, макс
Мінімальне значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 28) діастолічного ВР (мм рт.ст.)						
Плацебо	0	58,50 (4,97)	52,20 (4,71)	-6,30 (1,44)	-5,50	від -13,00 до 1,00
0,7 мг	0	62,10 (8,84)	56,00 (8,31)	-6,10 (1,92)	-6,00	від -16,00 до 2,00
1,35 мг	0	58,90 (7,96)	53,70 (4,03)	-5,20 (1,93)	-7,50	-11,00 до 6,00
2,0 мг	0	56,50 (5,62)	45,30 (7,42)	-11,20 (1,88)	-9,00	від -21,00 до -4,00
0,35, 2,0 мг	0	58,70 (6,48)	50,80 (5,65)	-7,90 (2,00)	-6,00	від -19,00 до -1,00
0,5, 3,0 мг	0	56,50 (6,77)	50,20 (4,21)	-6,30 (1,89)	-7,00	від -13,00 до 3,00

Примітка: Вихідний рівень визначали як мінімальне значення до дозування.

В таблиці 9 наведений короткий опис змін від вихідного рівня максимального значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 23) QTc (MS): популяція для оцінювання безпеки.

Таблиця 9

Параметр		Вихідний рівень	На лікуванні	Зміна від вихідного рівня		
Лікування		Середнє значення (SD)	Середнє значення (SD)	Середнє значення (SE)	Медіана	Мін, макс
Максимальне значення для періоду після дозування (від доби 1 до доби 23) QTc (MS)						
Плацебо	0	416,70 (10,40)	416,10 (14,79)	-0,60 (3,39)	-2,50	від -11,00 до 24,00
0,7 мг	0	414,80 (15,90)	418,40 (16,56)	3,60 (2,20)	3,50	від -8,00 до 16,00
1,35 мг	0	415,40 (14,65)	423,60 (16,14)	8,20 (3,10)	6,00	від -5,00 до 25,00
2,0 мг	0	417,20 (6,51)	421,20 (10,61)	4,00 (2,53)	4,50	від -8,00 до 13,00
0,35, 2,0 мг	0	411,20 (19,10)	411,10 (19,88)	-0,10 (3,24)	0,50	від -19,00 до 17,00
0,5, 3,0 мг	0	419,50 (15,34)	425,10 (13,90)	5,60 (2,18)	5,00	від -5,00 до 15,00

Примітка: Вихідний рівень визначали як мінімальні значення до дозування.

На закінчення, клінічне випробування демонструвало дозозалежний ефект на зниження лімфоцитів з максимальним ефектом під час дози 2 мг. L-аргінінова сіль сполуки 1 була добре переносимою для всіх доз, що тестуються.

Інші використовування розкритих способів стануть зрозумілі фахівцям в даній галузі на підставі у числі іншого огляду цього патентного документа.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 1,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1,
де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

2. Застосування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її

фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 1,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1,

де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

3. Набір для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, який містить лікарський препарат, що являє собою (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтову кислоту (сполука 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, і інструкції, які вказують, що лікарський препарат потрібно вводити індивідууму, який потребує лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

4. Спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає надання набору за п. 3 індивідууму, який потребує цього, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

5. Спосіб лікування запального захворювання кишечнику, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1.

6. Застосування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання кишечнику, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1.

7. Спосіб за п. 5 або застосування за п. 6, де запальне захворювання кишечнику являє собою виразковий коліт.

8. Спосіб за п. 5 або застосування за п. 6, де запальне захворювання кишечнику являє собою виразковий коліт з активністю від помірної до тяжкої.

9. Спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину,

де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення,

запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

10. Застосування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1, де індивідуум неадекватно реагував, втрачав реакцію або страждав на непереносимість щонайменше одного засобу, вибраного з пероральних 5-аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорних засобів, антагоністів TNFα і антагоністів інтегрину,

де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

11. Спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, в стані натще стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3- (трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1,

де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

12. Застосування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, в стані натще стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 мг сполуки 1,

де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 5, 7-9 і 11, застосування за будь-яким з пп. 6, 8-10 і 12, де стандартна доза знаходиться в кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10 і 12 або набір за п. 3, де стандартна доза знаходиться в кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11, 13 і 14, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12, 13 і 14 або набір за п. 3 або 14, де лікування додатково включає призначення і/або введення індивідууму однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, кожна з яких менша стандартної дози, протягом першого періоду часу до призначення

і/або введення індивідууму сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в стандартній дозі.

16. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 12 або набір за пп. 3, 14 або 15, де кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кожній з однієї або більше доз є однаковою.

17. Спосіб за п. 4 або 11, застосування за п. 12 або набір за пп. 3, 14 або 16, де кожна з однієї або більше доз являє собою кількість, достатню для індукції зниження подразнюваності серця, і її вводять з частотою, яка підтримує зниження подразнюваності серця доти, доки не відбувається додаткового різкого зниження частоти серцевих скорочень.

18. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де кожна з однієї або більше доз є від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів меншою, ніж стандартна доза, від приблизно 3 разів до приблизно 7 разів меншою, ніж стандартна доза, приблизно в 4 рази меншою, ніж стандартна доза, або приблизно в 6 разів меншою, ніж стандартна доза.

19. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату є еквівалентною від приблизно 0,1 до приблизно 1 мг сполуки 1, від приблизно 0,3 до приблизно 0,8 мг сполуки 1, приблизно 0,35 мг сполуки 1 або приблизно 0,5 мг сполуки 1.

20. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де:

- кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1;

і

- стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

21. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де:

- кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і

- стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 1 мг сполуки 1.

22. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де:

- кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 0,5 мг сполуки 1;

і

- стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

23. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де:

- кожна з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 0,35 мг сполуки 1; і

- стандартна доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату знаходиться в кількості, еквівалентній 2 мг сполуки 1.

24. Спосіб за п. 4 або 15, застосування за п. 15 або набір за пп. 3, 14 або 15, де кожну з однієї або більше доз сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату вводять індивідууму один раз на добу.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 15-24, застосування за будь-яким з пп. 15-24 або набір за будь-яким з пп. 15-24, де перший період часу становить не більше приблизно 10 діб, становить не більше приблизно одного тижня, становить приблизно один тиждень або становить 5 діб.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-25, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 11 і 13-25 або набір за будь-яким з пп. 5 і 14-25, де стандартну дозу сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату вводять індивідууму один раз на добу.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-26, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-26 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-26, де лікування додатково включає моніторинг несприятливих явищ під час введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату і необов'язково переривання або припинення введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-27, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-27 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-27, де лікування додатково включає моніторинг частоти серцевих скорочення під час введення, моніторинг функції легень під час введення або моніторинг функції печінки під час введення.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-28, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 11 і 13-28 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-28, де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять перорально.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-29, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-29 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-29, де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват складають у вигляді капсули або таблетки, яка придатна для перорального введення.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-30, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-30 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-30, де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вибрані зі:
- сполуки 1;
- кальцієвої солі сполуки 1; і
- L-аргінінової солі сполуки 1.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-30, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-30 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-30, де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват являє собою L-аргінінову сіль сполуки 1.

33. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-30, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-30 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-30, де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват знаходиться в безводній несольватованій кристалічній формі L-аргінінової солі сполуки 1.

34. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 5, 7-9, 11 і 13-30, застосування за будь-яким з пп. 2, 6, 8-10, 12 і 13-30 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-30, де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват знаходиться в безводній несольватованій кристалічній формі сполуки 1.

35. Спосіб лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, що включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній приблизно до 2,0 мг сполуки 1,
де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

36. Застосування (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування пов'язаного з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення, де лікування включає призначення і/або введення індивідууму, який потребує цього, стандартної дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в кількості, еквівалентній приблизно до 2,0 мг сполуки 1,
де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату 1 підтипу ($S1P_1$) порушення вибране з: мікробної інфекції або захворювання, вірусної інфекції або захворювання, захворювання або порушення, опосередкованого лімфоцитами, аутоімунного захворювання або порушення, запального захворювання або порушення, анкілозивного спондиліту, біліарного цирозу печінки, раку, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, відторгнення трансплантата, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, діабету I типу, гіпертензивної нефропатії, рецидивуючої гломерулосклермії, пошкодження при ішемії-реперфузії міокарда і акне.

37. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11 і 13-35, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 12, 13-34 і 36 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-34, де стандартну доза вводять індивідууму протягом всього лікування.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11 і 13-35, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 12, 13-34 і 36 або набір за будь-яким з пп. 3 і 14-34, де лікування приводить до зниження кількості лімфоцитів у індивідуума щонайменше на 40 %.

39. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення вибране з мікробної інфекції або захворювання і вірусної інфекції або захворювання.

40. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою анкілозивний спондиліт.

41. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою біліарний цироз печінки.

42. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою псоріаз.

43. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь- яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою псоріатичний артрит.

44. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою ревматоїдний артрит.

45. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою хворобу Крона.

46. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою розсіяний склероз.

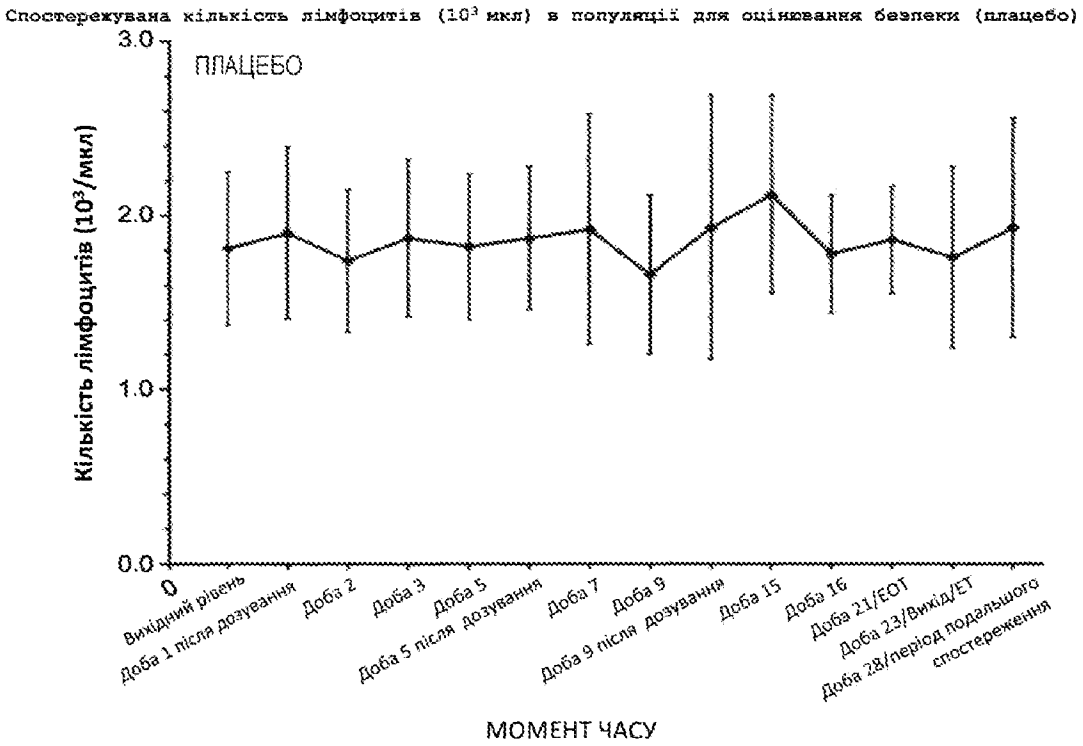
47. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою системний червоний вовчак.

48. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою запальне захворювання кишечнику.

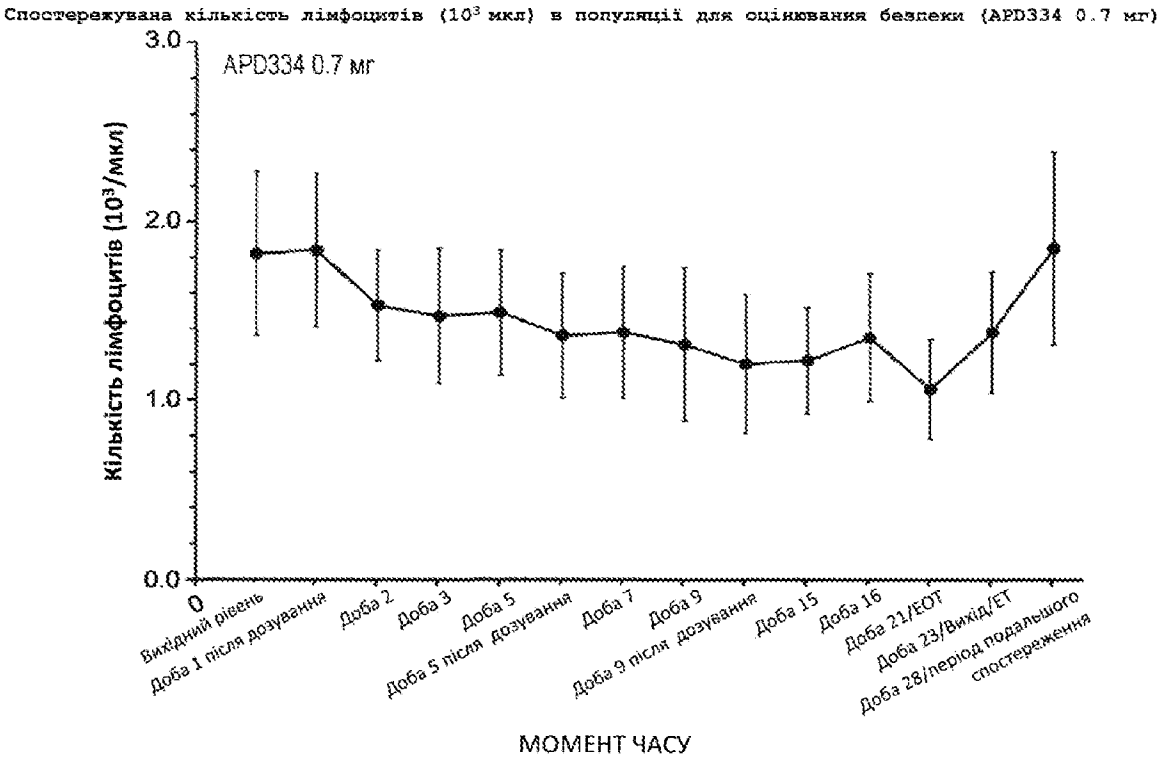
49. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою виразковий коліт.

50. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38, сполука за будь-яким з пп. 3, 14, 17-39 і 42-44, упаковка для підбору дози за будь-яким з пп. 4, 19-39, 43 і 44 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою виразковий коліт з активністю від помірної до тяжкої.

51. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 4, 9, 11, 13-35, 37 і 38, застосування за будь-яким з пп. 2, 10, 11, 13-34, 36, 37 і 38 або набір за будь-яким з пп. 3, 14-34, 37 і 38, де пов'язане з рецептором сфінгозин-1-фосфату підтипу 1 ($S1P_1$) порушення являє собою акне.

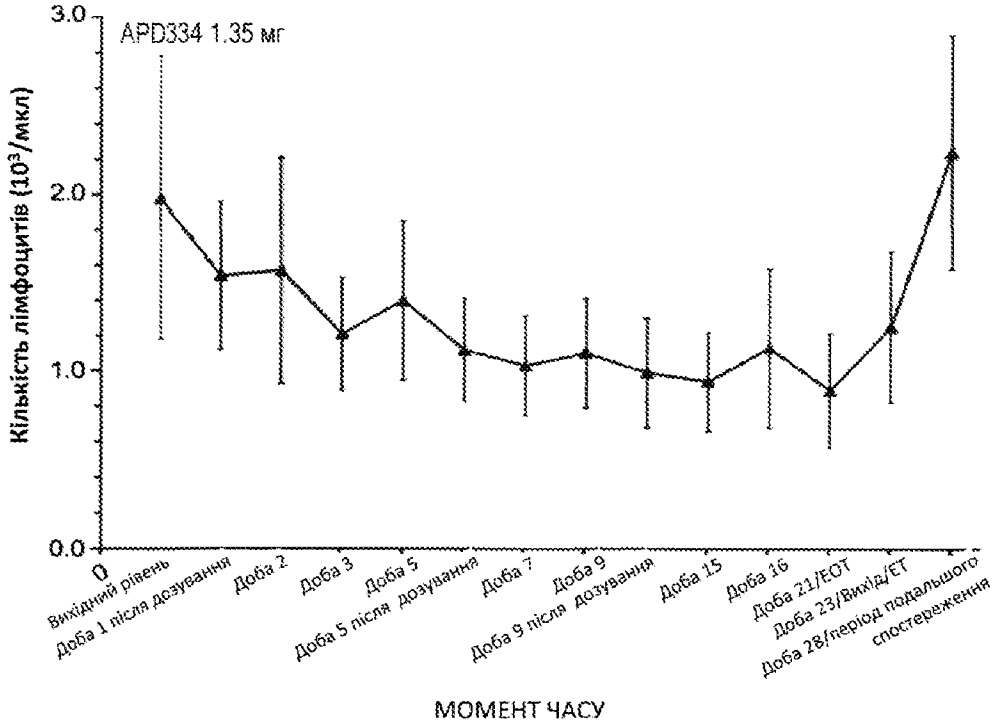

Спостережувана кількість лімфоцитів (10³ мкл) в популяції для оцінювання безпеки (плацебо)
ПЛАЦЕБО
Кількість лімфоцитів (10³/мкл)
3.0
2.0
1.0
0.0
0
Вихідний рівень
Доба 1 після дозування
Доба 2
Доба 3
Доба 5
Доба 5 після дозування
Доба 7
Доба 9
Доба 9 після дозування
Доба 15
Доба 16
Доба 21/ЕОТ
Доба 23/Вихід/ЕТ
Доба 28/період подальшого спостереження
МОМЕНТ ЧАСУ

Фіг. 1А


Спостережувана кількість лімфоцитів (10³ мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.7 мг)
APD334 0.7 мг
Кількість лімфоцитів (10³/мкл)
3.0
2.0
1.0
0.0
0
Вихідний рівень
Доба 1 після дозування
Доба 2
Доба 3
Доба 5
Доба 5 після дозування
Доба 7
Доба 9
Доба 9 після дозування
Доба 15
Доба 16
Доба 21/ЕОТ
Доба 23/Вихід/ЕТ
Доба 28/період подальшого спостереження
МОМЕНТ ЧАСУ

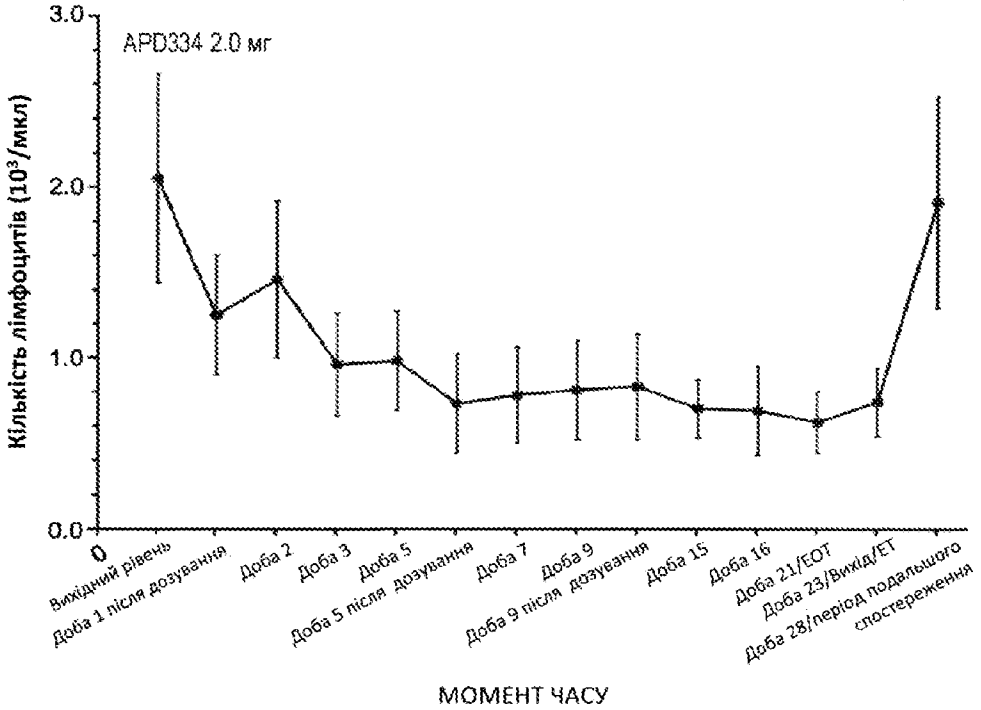
Фіг. 1В

Спостережувана кількість лімфоцитів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 1.35 мг)



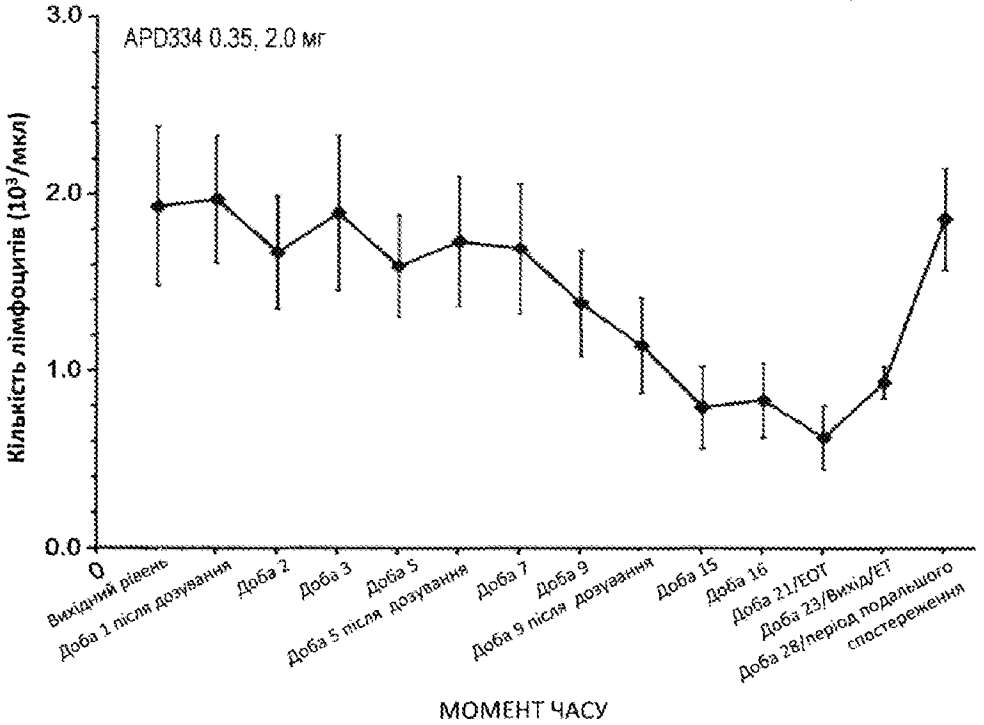
Фіг. 1C

Спостережувана кількість лімфоцитів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 2.0 мг)



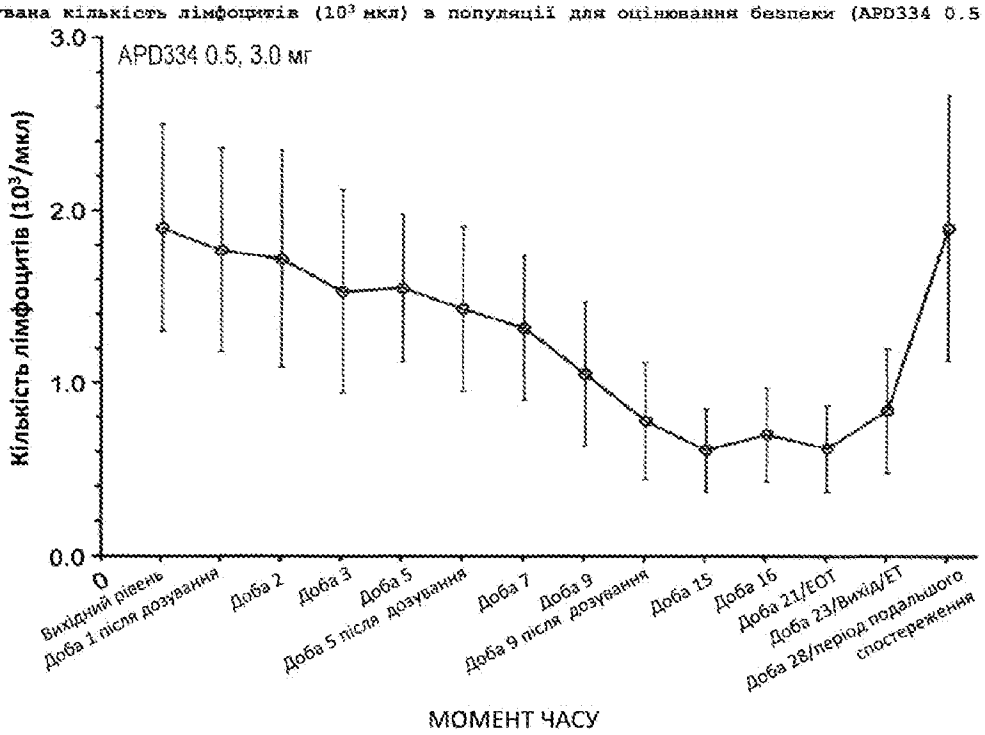
Фіг. 1D

Спостережувана кількість лімфоцитів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.35, 2.0 мг)



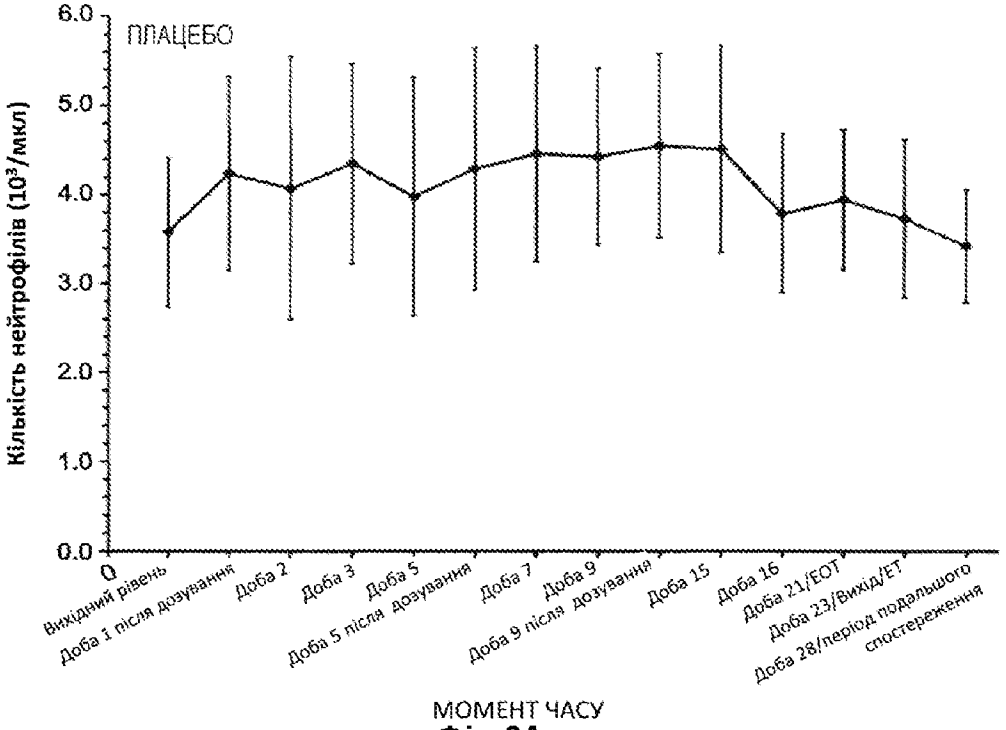
Фіг. 1E

Спостережувана кількість лімфоцитів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.5, 3.0 мг)



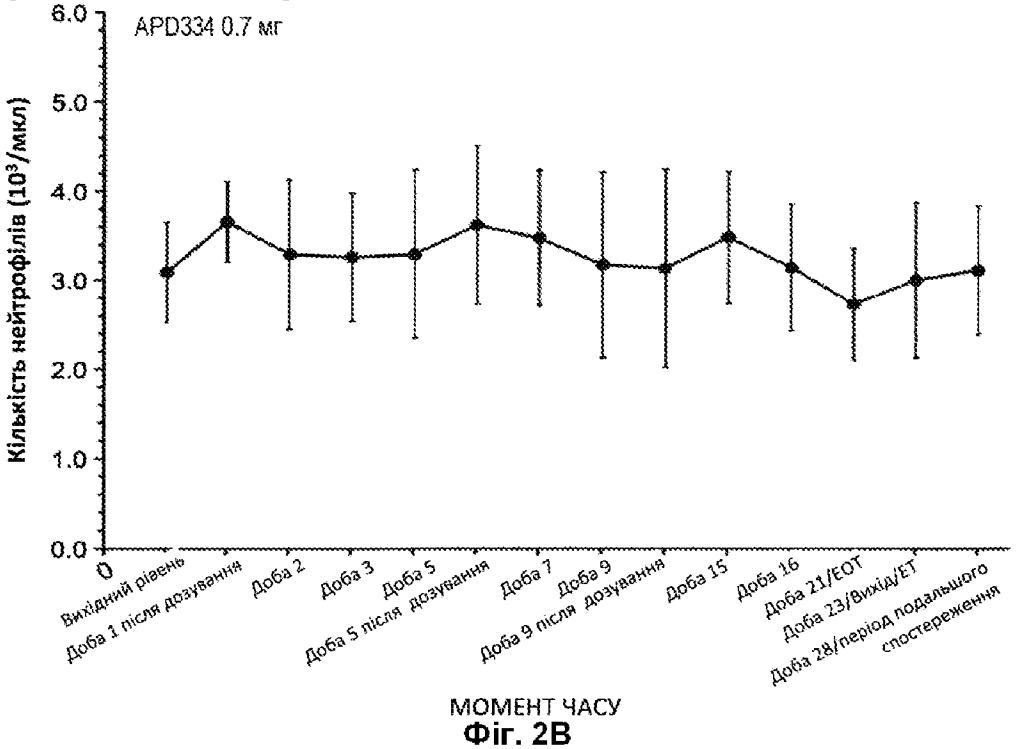
Фіг. 1F

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (плацебо)



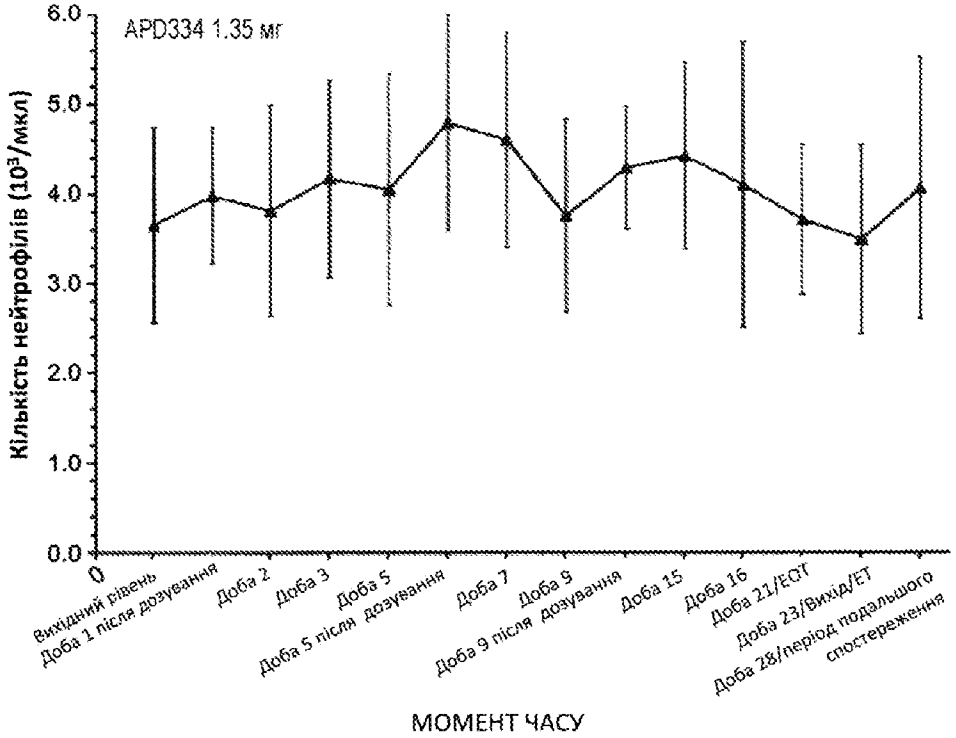
Фіг. 2A

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.7 мг)



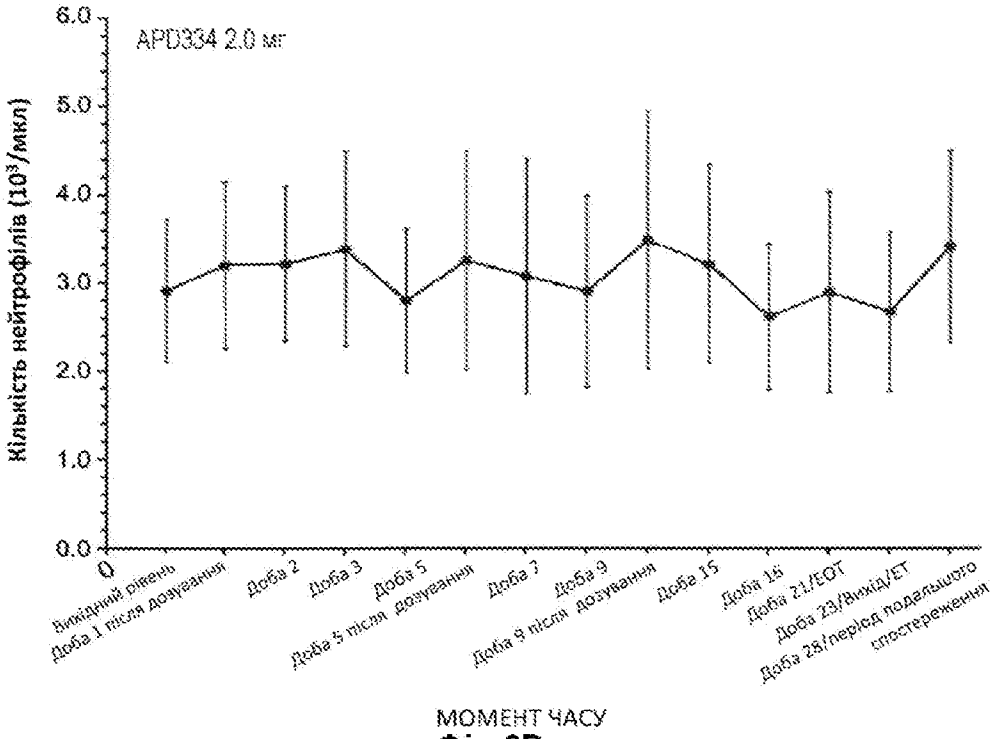
Фіг. 2B

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 1.35 мг)



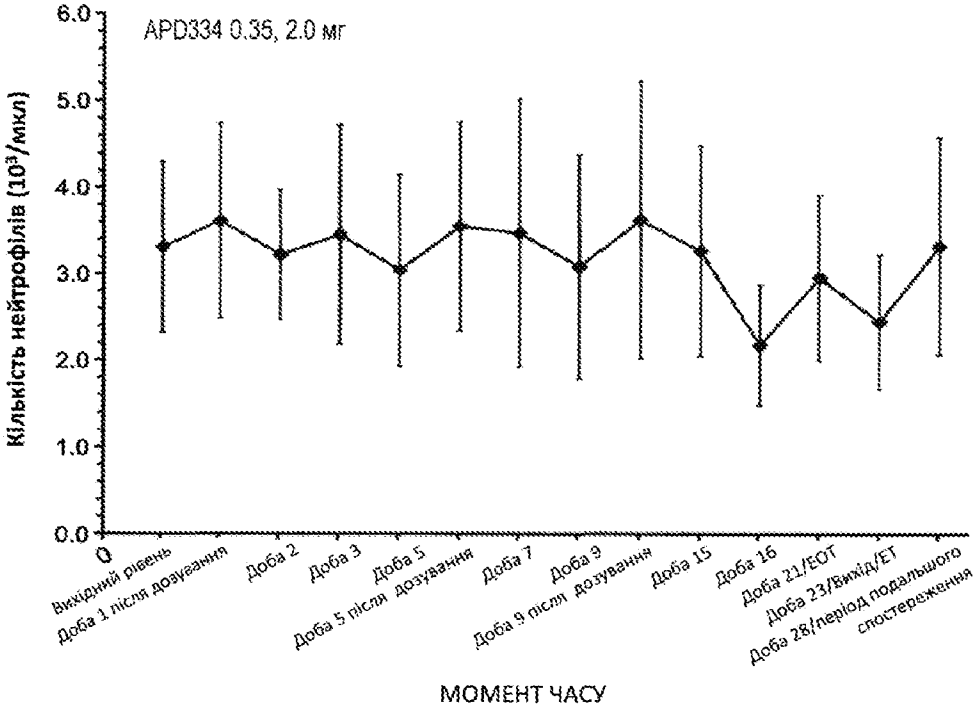
Фіг. 2C

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 2.0 мг)



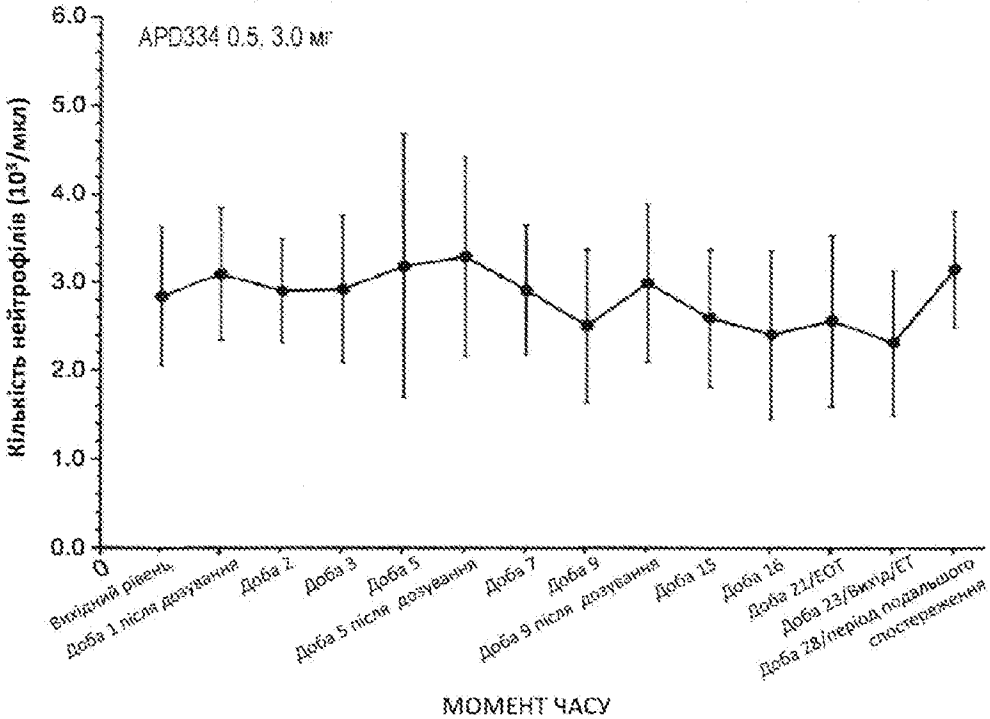
Фіг. 2D

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.35, 2.0 мг)



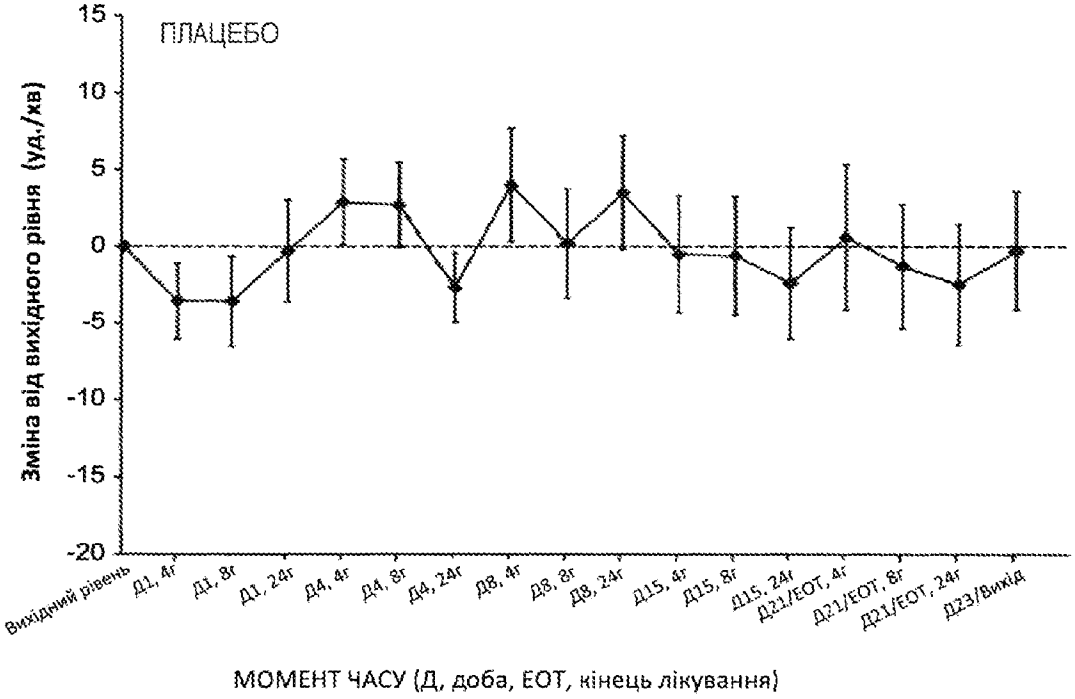
Фіг. 2E

Спостережувана кількість нейтрофілів (10^3 мкл) в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.5, 3.0 мг)



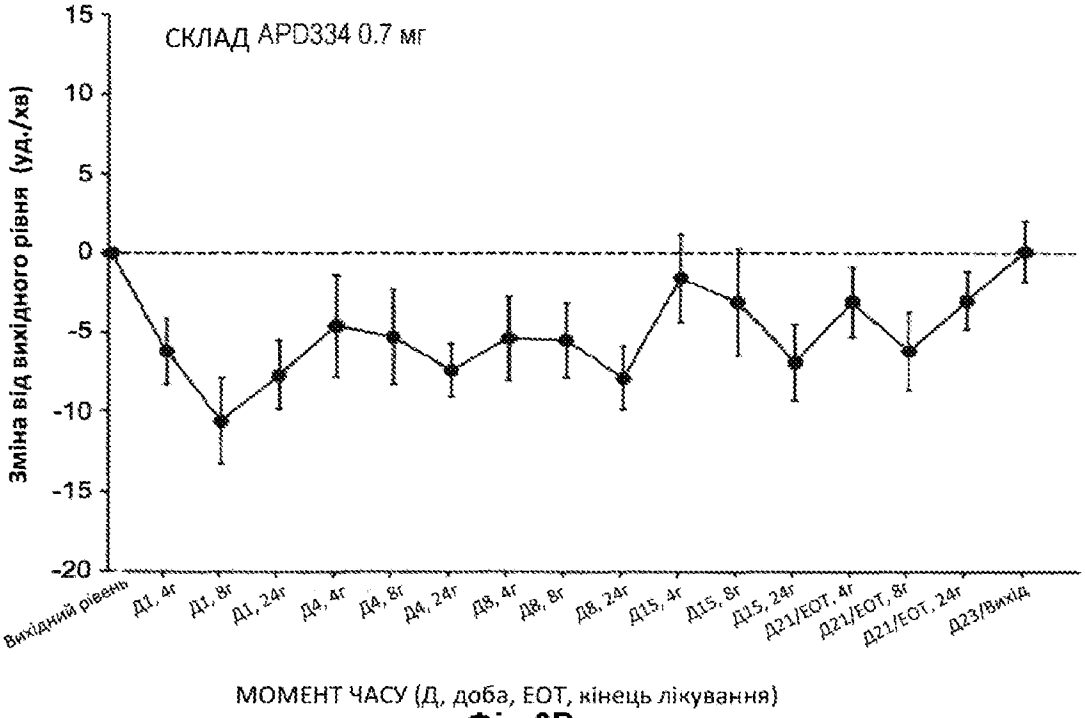
Фіг. 2F

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (Плацебо)



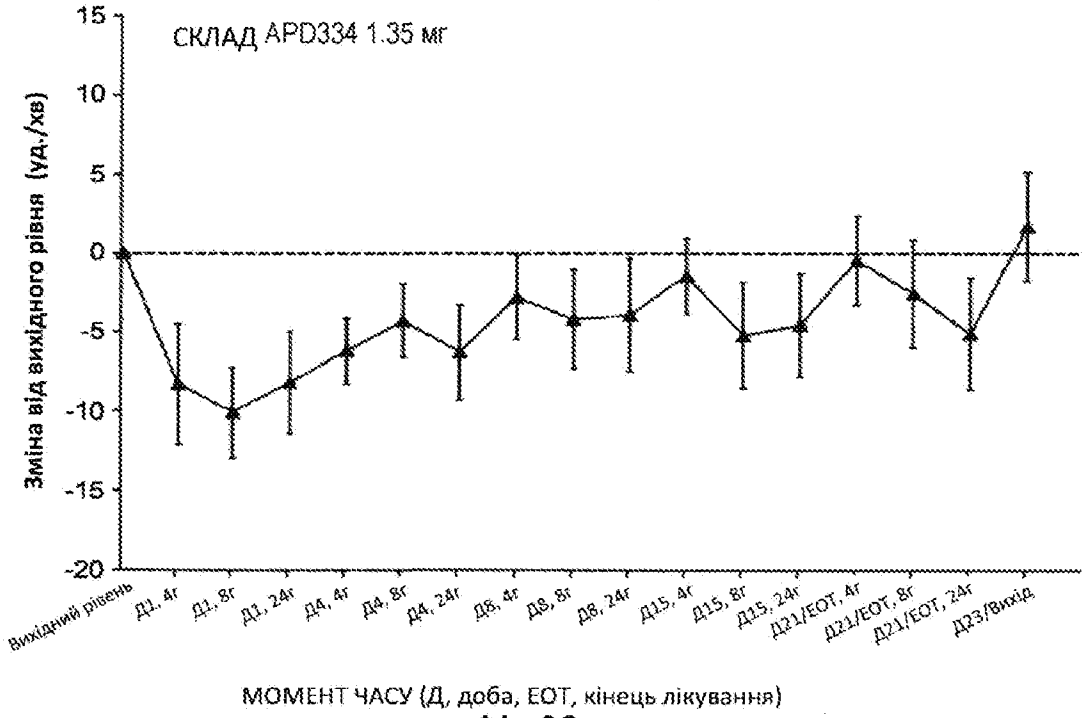
Фіг. 3А

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.7 мг)



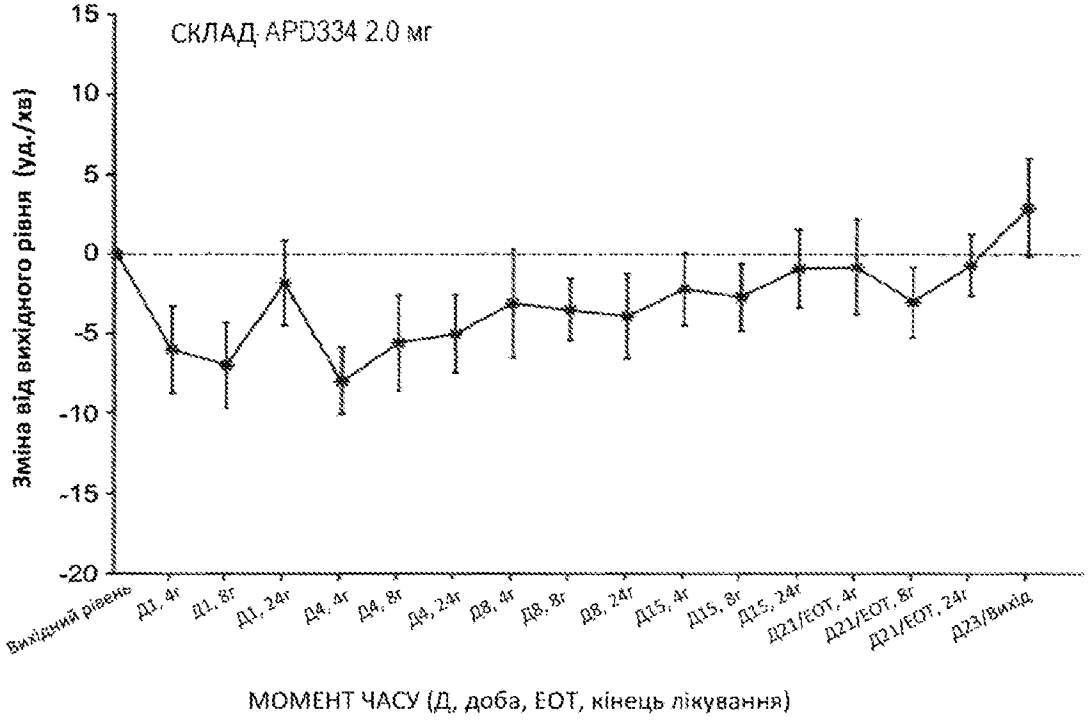
Фіг. 3В

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (APD334 1.35 мг)



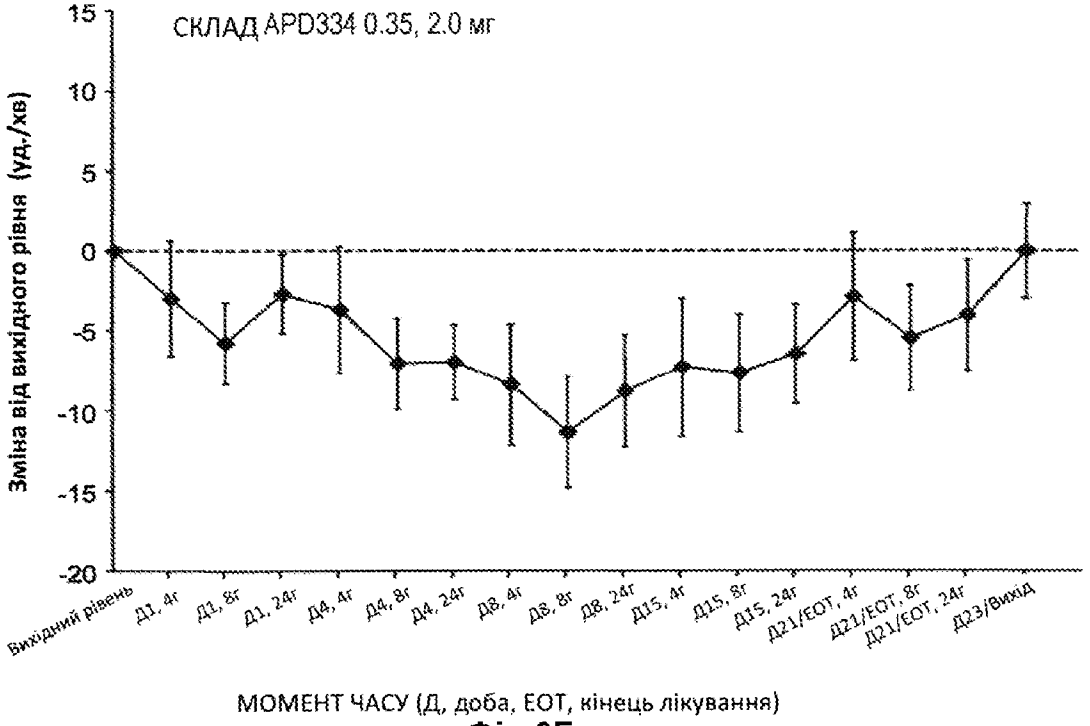
Фіг. 3C

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (APD334 2.0 мг)



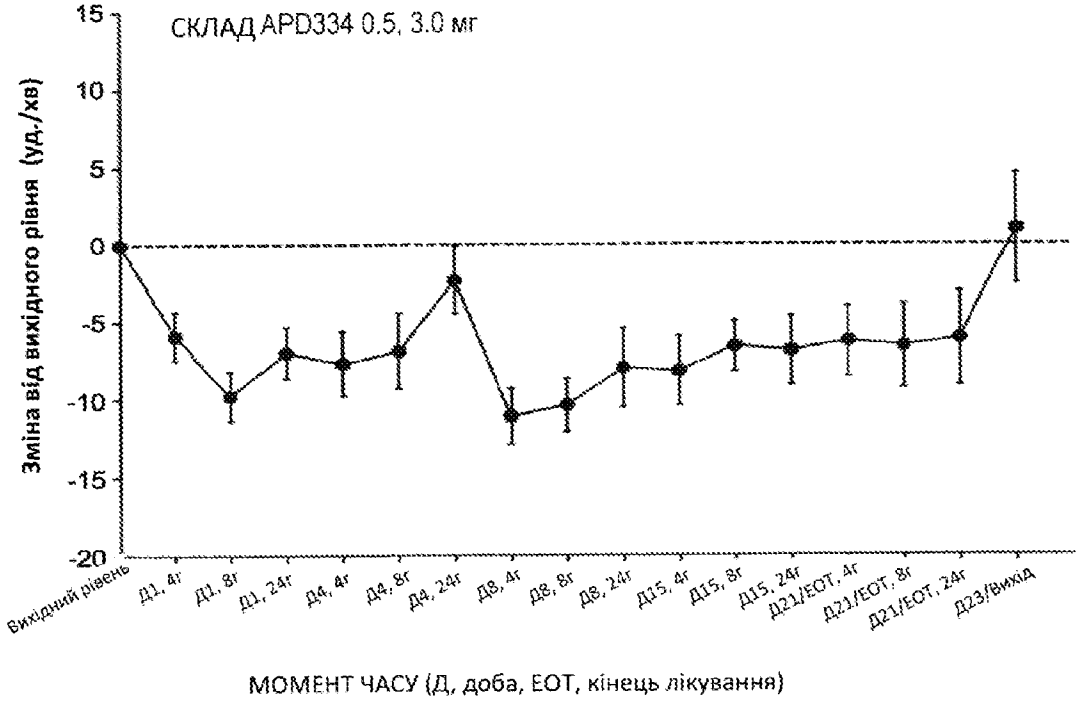
Фіг. 3D

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.35, 2.0 мг)



Фіг. 3E

Частота серцевих скорочень (уд/хв) ЕКГ у вигляді зміни від вихідного рівня у часі в популяції для оцінювання безпеки (APD334 0.5, 3.0 мг)



Фіг. 3F

Комп'ютерна верстка В. Юкін

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601