



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.09.18

(21) Номер заявки  
202292419

(22) Дата подачи заявки  
2017.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 19/04* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*C07D 213/30* (2006.01)  
*C07D 231/12* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ОССИФИКАЦИИ

(31) 62/347,381

(32) 2016.06.08

(33) US

(43) 2022.11.15

(62) 201892497; 2017.06.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
КЛЕМЕНТИА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (СА)

(72) Изобретатель:  
Десжардинс Кларисса (СА), Гроган  
Донна Рой, Пэкмен Джеффри Нил,  
Харнетт Марк (US)

(74) Представитель:  
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,  
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова  
М.Ю. (RU)

(56) "A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of a RAR gamma, Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)" 05 April 2016 (05-04-2016) [Retrieved on 11 July 2017] Retrieved from the Internet: URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02190747/2016\\_04\\_05](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02190747/2016_04_05)

"Palovarotene drug may prevent multiple musculoskeletal problems linked with FOP" News Medical Life Sciences April 15, 2016 (15-04-2016) [Retrieved on 11 July 2017] Retrieved from the

Internet: URL: <https://www.news-medical.net/news/20160415/Palovarotene-drug-may-prevent-multiple-musculoskeletal-problems-linked-with-FOP.aspx>

SINHA, S. et al. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent. Bone, 15 February 2016, Vol. 90, pages 59-68, ISSN: 8756-3282

WO-A1-2014138088

WO-A1-2016054406

US-B2-9045484

WANG, R. et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases. Genes and Diseases. 27 July 2014, Vol. 1, pages 87-105 ISSN: 2352-3042 \*entire document\*

YU, P. et al. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. Nature Medicine. 30 November 2008/Vol. 14, no. 12 pages 1363-1369, ISSN: 1546-170X \*entire document\*

SANVITALE, C. et al. A new class of small molecule inhibitor of BMP signaling. PLOS ONE, 30 April, 2013, vol. 8, iss. 4, pages e62721-e62721, ISSN: 1932-6203 \*entire document\*

CHAKKALAKAL, S. et al. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1<sup>R206H</sup> fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. Journal of Bone and Mineral Research, 09 September 2016 (09-09-2016) vol. 31, no. 9 pages 1666-1675. \*entire document\*

HOPKINS, C. R. Inhibitors of the bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway: A patent review (2008-2015). Expert Opinion on Therapeutic Patents. Vol. 26, no. 10 pages 1115-1128, ISSN: 1744-7674 \*entire document\*

(57) В данном изобретении предлагаются схемы введения и фармацевтические составы для перорального введения паловаротена. Посредством предложенных схем введения можно уменьшить гетеротопическую оссификацию, уменьшить количество приступов и/или снизить тяжесть приступов у субъектов, страдающих прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией.

### Родственные заявки

Данная заявка согласно Договору о патентной кооперации заявляется приоритет по заявке на патент США № 62/347381, поданной 8 июня 2016 года, которая включена в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

### Уровень техники

У некоторых пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией (ПОФ) наблюдается поражение мышц, сухожилий и/или связок, например, отек мягких тканей и некроз мышц, сопровождающееся главным образом внезапным возникновением симптомов. Эти спонтанные поражения мышц, сухожилий и/или связок, а также повреждения, которые возникают в результате травмы, могут привести к гетеротопической оссификации и могут сопровождаться нестерпимой болью и ограничивать функциональные возможности человека, имеющего такое поражение. В настоящее время не существует одобренных способов лечения поражения мышц, сухожилий и/или связок у субъектов с ПОФ, которые предотвращают гетеротопическую оссификацию.

### Сущность изобретения

В данном изобретении предлагаются схемы введения доз и фармацевтические составы для перорального введения паловаротена.

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией (также известной как прогрессирующий оссифицирующий миозит, заболевание, характеризующееся поражением мышечной ткани), характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве  $3 \pm 2$  мг и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту количества, в 2-6 раз превышающего количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения в течение периода обострения паловаротен или его фармацевтически приемлемую соль изначально вводят в ежедневной нагрузочной дозе, превышающей в 3,5-6 раз количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя, с последующим введением ежедневной поддерживающей дозы, превышающей в 2-3 раза количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. Например, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $3 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $12,5 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $6,0 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 20 до 40 кг. В другом примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $4 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $15 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $7,5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 40 до 60 кг. В еще одном примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $5 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $20 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет больше чем 60 кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, количество, вводимое в течение периода покоя, составляет  $2 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения содержит ежедневную нагрузочную дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет меньше чем 20 кг. В любом из вышеуказанных способов ежедневную нагрузочную дозу вводят в течение периода от 20 до 40 дней (например,  $24 \pm 4$  дня,  $28 \pm 4$  дня,  $32 \pm 4$  дня,  $36 \pm 4$  дня или 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 дней). В конкретных вариантах осуществления данного изобретения ежедневную поддерживающую дозу вводят по меньшей мере в течение периода времени от 14 до 84 дней (например,  $21 \pm 7$  дней,  $28 \pm 14$  дней,  $42 \pm 14$  дней,  $63 \pm 14$  дней,  $72 \pm 12$  дней или 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 58, 60 или 84 дня). Необязательно, по истечении 84 дней введение ежедневной поддерживающей дозы продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 112 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения по истечении 112 дней введение ежедневной поддерживающей дозы продолжают в течение дополнительных 28 дней (т.е. в общей сложности 140 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступов или приступа, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ежедневную нагрузочную дозу 20 мг вводят в течение 28 дней, ежедневную поддерживающую дозу 10 мг вводят в течение 56 дней, а количество, вводимое в течение периода покоя, составляет 5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ежедневную нагрузочную дозу 15 мг вводят в течение 28 дней, ежедневную поддерживающую дозу 10 мг вводят в течение 56 дней, а количество, вводимое в течение периода покоя, составляет 5 мг/день. Как только период обострения купируется, субъект может вернуться к схеме введения, применяемой в периоде покоя, с более низким уровнем доз.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу снижения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодами покоя и обострения, при этом указанный способ включает: (i) введение  $3,0 \pm 2,0$  мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли, в течение периодов покоя, и (ii) введение количества между 10 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли и 20 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 84-140 дней после начала периода обострения.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу снижения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодами покоя и обострения, при этом указанный способ включает: (i) введение 5 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение периодов покоя, и (ii) введение 20 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 28 дней, с последующим введением 10 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 56 дней после начала периода обострения. В дополнительном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу снижения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодами покоя и периодами обострения, при этом указанный способ включает: (i) введение 5 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение периодов покоя, и (ii) введение 20 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 28 дней, с последующим введением 10 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 84 дней после начала периода обострения. В еще одном дополнительном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу снижения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодами покоя и периодами обострения, при этом указанный способ включает: (i) введение 5 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение периодов покоя, и (ii) введение 20 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 28 дней, с последующим введением 10 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 112 дней после начала периода обострения.

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ в течение периода обострения включает: (i) введение субъекту нагрузочной дозы в количестве от 9 до 21 мг паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно в течение первого периода времени и (ii) после первого периода времени, ежедневное введение субъекту поддерживающей дозы, составляющей от 40% до 60% количества, вводимого в нагрузочной дозе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения нагрузочная доза составляет  $12,5 \pm 1,0$  мг в день, а поддерживающая доза составляет  $6,0 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, вес субъекта составляет от 20 до 40 кг. В других вариантах осуществления данного изобретения нагрузочная доза составляет  $15 \pm 1,0$  мг в день, а поддерживающая доза составляет  $7,5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, вес субъекта составляет от 40 до 60 кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, способ по п.39, отличающийся тем, что нагрузочная доза составляет  $20 \pm 1,0$  мг в день, а поддерживающая доза составляет  $10 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, вес субъекта составляет больше чем 60 кг. В любом из вышеуказанных способов нагрузочную дозу вводят в течение периода от 20 до 40 дней (например,  $24 \pm 4$  дня,  $28 \pm 4$  дня,  $32 \pm 4$  дня,  $36 \pm 4$  дня или 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 дней). В конкретных вариантах осуществления данного изобретения поддерживающую дозу вводят по меньшей мере в течение периода времени от 14 до 84 дней (например,  $21 \pm 7$  дней,  $28 \pm 14$  дней,  $42 \pm 14$  дней,  $63 \pm 14$  дней,  $72 \pm 12$  дней или 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 58, 60 или 84 дня). Необязательно, по истечении 84 дней введение поддерживающей дозы продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 112 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения по истечении 112 дней введение ежедневной поддерживающей дозы продолжают в течение дополнительных 28 дней (т.е. в общей сложности 140 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся.

В данном изобретении предлагается способ снижения тяжести приступов или приступа симптомов у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве  $3 \pm 2$  мг и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту количества, в 2-6 раз превышающего количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения в течение периода обострения паловаротен или его фармацевтически приемлемую соль изначально вводят в ежедневной нагрузочной дозе, превышающей в 3,5 - 6 раз количество, вводимое еже-

дневно в течение периода покоя, с последующим введением ежедневной поддерживающей дозы, превышающей в 2-3 раза количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. Например, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $3 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $12,5 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $6,0 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 20 до 40 кг. В другом примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $4 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $15 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $7,5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 40 до 60 кг. В еще одном примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $5 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $20 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет больше чем 60 кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, количество, вводимое в течение периода покоя, составляет  $2 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения содержит ежедневную нагрузочную дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет меньше чем 20 кг. В любом из вышеуказанных способов ежедневную нагрузочную дозу вводят в течение периода от 20 до 40 дней (например,  $24 \pm 4$  дня,  $28 \pm 4$  дня,  $32 \pm 4$  дня или  $36 \pm 4$  дня). В конкретных вариантах осуществления данного изобретения ежедневную поддерживающую дозу вводят по меньшей мере в течение периода времени от 14 до 84 дней (например,  $21 \pm 7$  дней,  $28 \pm 14$  дней,  $42 \pm 14$  дней,  $63 \pm 14$  дней, или  $72 \pm 12$  дней). Необязательно, по истечении 84 дней введение ежедневной поддерживающей дозы продолжают еще 28 дней, если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления способа количество приступов у субъекта уменьшается, или частота приступов у субъекта уменьшается. Как только период обострения купируется, субъект может вернуться к схеме введения, применяемой в периоде покоя, с более низким уровнем доз.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу снижения приступов или приступа симптомов у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодами покоя и обострения, при этом указанный способ включает: (i) введение  $3,0 \pm 2,0$  мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение периодов покоя, и (ii) введение количества между 10 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли и 20 мг/день паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 84-140 дней после начала периода обострения.

В данном изобретении предлагается способ снижения частоты приступов у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве  $3 \pm 2$  мг и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту количества, в 2-6 раз превышающего количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения, в течение периода обострения паловаротен или его фармацевтически приемлемую соль изначально вводят в ежедневной нагрузочной дозе, превышающей в 3,5-6 раз количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя, с последующим введением ежедневной поддерживающей дозы, превышающей в 2-3 раза количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. Например, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $3 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $12,5 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $6,0 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 20 до 40 кг. В другом примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $4 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $15 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $7,5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет от 40 до 60 кг. В еще одном примере, количество, вводимое в течение периода покоя, может составлять  $5 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения, может включать ежедневную нагрузочную дозу  $20 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет больше чем 60 кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, количество, вводимое в течение периода покоя, составляет  $2 \pm 0,5$  мг в день, а количество, вводимое в течение периода обострения содержит ежедневную нагрузочную дозу  $10 \pm 1,0$  мг в день и ежедневную поддерживающую дозу  $5 \pm 1,0$  мг в день. Необязательно, для этой схемы введения вес субъекта составляет меньше чем 20 кг. В любом из вышеуказанных способов ежедневную нагрузочную дозу вводят в течение периода от 20 до 40 дней (например,  $24 \pm 4$  дня,  $28 \pm 4$  дня,  $32 \pm 4$  дня или  $36 \pm 4$  дня). В конкретных вариантах осуществления данного изобретения ежедневную поддерживающую дозу вводят по меньшей мере в течение периода времени от 14 до 84 дней (например,

21±7 дней, 28±14 дней, 42±14 дней, 63±14 дней, или 72±12 дней). Необязательно, по истечении 84 дней введение ежедневной поддерживающей дозы продолжают еще 28 дней, если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение поддерживающей дозы до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления способа, количество приступов у субъекта уменьшается, или частота приступов у субъекта уменьшается. Как только период обострения купируется, субъект может вернуться к схеме введения, применяемой в периоде покоя, с более низким уровнем доз.

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту первого количества ингибитора сигналинга BMP и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту количества, в 2-6 раз превышающего количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения, в течение периода обострения ингибитор сигналинга BMP изначально вводят в ежедневной нагрузочной дозе, превышающей в 3,5-6 раз количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя, с последующим введением ежедневной поддерживающей дозы, превышающей в 2-3 раза количество, вводимое ежедневно в течение периода покоя. В некоторых вариантах осуществления ингибитор сигналинга BMP представляет собой ингибитор активин-рецептороподобной киназы 2 (ALK2). В частности, ингибитор ALK2-киназы представляет собой LDN-193189 (4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)хинолон), LDN-212854 (5-[6-[4-(1-пиперазинил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]хинолин), дорсоморфин (6-[4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]-3-(4-пиридинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин), K02288 (3-[(6-амино-5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-пиридинил]фенол), DMH-1(4-[6-[4-(1-Метилэтокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]хинолин), или ML-347 (5-[6-(4-метоксифенил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил]хинолон).

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 5 мг и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту 20 мг паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 28 дней с последующим ежедневным введением субъекту 10 мг паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 56 дней. Необязательно, по истечении 56 дней ежедневное введение дозы 10 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 84 дня), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 10 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по истечении 84 дней ежедневное введение дозы 10 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 112 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 10 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения, по истечении 112 дней ежедневное введение дозы 10 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 140 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 10 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся.

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, причем вес субъекта составляет от 10 до 20 кг, при этом указанный способ включает: (i) в течение периода покоя - ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 2,5 мг и (ii) в течение периода обострения - ежедневное введение субъекту 10 мг паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение 28 дней с последующим ежедневным введением субъекту 5 мг паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 56 дней. Необязательно, по истечении 56 дней ежедневное введение дозы 5 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 84 дня), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 5 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по истечении 84 дней ежедневное введение дозы 5 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 112 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 5 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения, по истечении 112 дней ежедневное введение дозы 5 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 140 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 5 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся.

В данном изобретении предлагается способ уменьшения гетеротопической оссификации у субъекта с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, характеризующейся периодом покоя и периодом обострения, причем вес субъекта составляет от 20 до 40 кг, при этом указанный способ включает: (i)









дозы 10 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 112 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 10 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся. В конкретных вариантах осуществления данного изобретения, по истечении 112 дней ежедневное введение дозы 10 мг продолжают еще 28 дней (т.е. в общей сложности 140 дней), если субъект продолжает испытывать симптомы приступа или приступов, или продолжают введение дозы 10 мг до тех пор, пока симптомы приступов или приступа не ослабеют или не прекратятся.

В любом из вышеуказанных способов субъект может быть взрослым. В альтернативном варианте субъект может быть ребенком или подростком, который не достиг 90% зрелости скелетной системы.

В любом из вышеуказанных способов, способ может дополнительно включать введение субъекту антигистаминного агента (например, местно или системно).

В любом из вышеуказанных способов, способ может дополнительно включать нанесение на кожу субъекта смягчающего агента.

В любом из вышеуказанных способов, способ может дополнительно включать введение субъекту кортикостероидного агента (например, местно или системно).

В данном контексте термин "гетеротопическая оссификация" или "ГО" относится к наличию кости в мягких тканях, в которых кость обычно отсутствует. ГО может быть обусловлена прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, редким генетическим патологическим состоянием.

В данном контексте термин "уменьшение частоты приступов" относится к уменьшению количества или частоты приступов у субъектов, подвергающихся лечению паловаротеном, с применением способов, описанных в данном документе, по сравнению с субъектами, не получающими лечение.

В данном контексте термин "период покоя" относится к периодам времени, в течение которых у субъекта с ПОФ не наблюдается период обострения.

В данном контексте термин "период обострения" относится к периодам времени, в течение которых субъект с ПОФ испытывает приступ или подвергается риску гетеротопической оссификации, инициированному приступом или хирургическим вмешательством.

В данном контексте термин "снижение тяжести приступов" относится к среднему уменьшению интенсивности одного или большего количества симптомов приступа у субъектов, подвергающихся лечению паловаротеном, с применением способов, описанных в данном документе, по сравнению с субъектами, не получающими лечение.

В данном контексте термин "уменьшение гетеротопической оссификации" относится к среднему уменьшению количества сформированной кости или количества участков, на которых формируется кость, в мягких тканях субъектов, подвергающихся лечению паловаротеном, с применением способов, описанных в данном документе, по сравнению с субъектами, не получающими лечение.

В данном контексте термин "приступ" относится к симптомам, связанным с местным воспалением на анатомическом участке, где начинает формироваться ГО. В субъектов с ПОФ местный приступ характеризуется отеком, болью, эритемой, жаром, скованностью и ограничением диапазона движения, что предшествует явному формированию кости. Такое местное воспаление и начальные стадии поражения могут быть ассоциированы с наличием и накоплением врожденных иммунных клеток, включая тучные клетки, которые, как считается, играют важную роль в индуцировании и инициировании процесса формирования ГО. Как следствие, существующий стандарт лечения пациентов с ПОФ включает назначение системных кортикостероидов по истечению не более чем 24 ч после начала приступа, при этом лечение продолжают в течение нескольких дней, чтобы уменьшить интенсивность воспаления и боли. Однако кортикостероиды, как было продемонстрировано, не в полной мере предотвращают ГО. Приступы часто вызваны травмой и могут включать, например, приступы после оперативного вмешательства, проводимого с целью иссечения кости из мягких тканей у субъекта с ПОФ. Способы, описанные в данном документе, могут быть пригодны для лечения пациентов с ПОФ после оперативного вмешательства.

#### **Описание графических материалов**

На фиг. 1 представлена диаграмма, отражающая последствия приступов в двойном заслепленном исследовании с участием 40 субъектов.

На фиг. 2 представлена диаграмма, отражающая последствия приступов в открытом исследовании с участием 27 субъектов.

На фиг. 3А и 3В представлены графики, демонстрирующие сравнение объема новой гетеротопической оссификации при (i) эпизодическом лечении пациентов с ПОФ (т.е., лечении только в периоды обострения и (ii) при применении схем лечения по данному изобретению, которые включают лечение в течение как периода покоя, так и периода обострения. Пациенты в группе "Плацебо/Без лечения" получали таблетку с сахарным наполнителем или нечего не получали (28 пациентов). Пациенты в группе "PVO только период обострения" получали либо 20 мг паловаротена (PVO) ежедневно в течение 28 дней с последующими 10 мг PVO ежедневно в течение 56 дней (47 пациентов) или 10 мг PVO ежедневно в течение 14 дней с последующими 5 мг PVO ежедневно в течение 28 дней (9 пациентов). Пациенты в группе "PVO период покоя/период обострения" ежедневно получали 5 мг PVO в течение периода покоя и 20 мг PVO ежедневно в течение 28 дней (нагрузочная доза ПО), с последующими 10 мг PVO ежедневно в те-

чение 56 дней (поддерживающая доза ПО) после возникновения симптомов приступа, т.е. начала периода обострения (10 пациентов). На фиг. 3А приведены результаты трех групп с двумя дозами "PVO только период обострения", а на фиг. 3В приведены результаты введения двух доз "PVO только период обострения", в виде отдельных столбцов. На фиг. 3В продемонстрировано, что удвоение количества паловаротена, вводимого только в течение периодов обострения, оказало небольшое влияние на объем новой гетеротопической оссификации (т.е. 2,672 мм<sup>3</sup> против 2,216 мм<sup>3</sup>). Напротив, количество новой гетеротопической оссификации резко уменьшалось, когда лечение включало введение паловаротена в течение как периода покоя, так и периода обострения (т.е. 212 мм<sup>3</sup>).

#### Подробное описание сущности изобретения

В данном изобретении предлагаются схемы введения доз и фармацевтические составы для перорального введения паловаротена. Посредством указанных схем введения можно уменьшить гетеротопическую оссификацию, уменьшить количество приступов и/или снизить тяжесть приступов у субъектов, страдающих прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией. Более ранние клинические исследования относительно лечения фибродисплазии с применением паловаротена были разработаны с целью обеспечения неотложной терапии в течение периодов обострения с предположением: (i) что формирование новой костной ткани в значительной степени будет происходить сразу же после приступа; (ii) что лечение, начинающееся в пределах 7 дней после начала приступа будет достаточным для уменьшения или предотвращения гетеротопической оссификации; и (iii) что лечение, ограниченное периодами не более 6 недель, будет достаточным для предотвращения гетеротопической оссификации. Доводы в пользу назначения лечения при приступах основаны на том наблюдении, что ПОФ является хроническим заболеванием, характеризующимся эпизодами острых приступов, которые приводят к формированию новых очагов гетеротопической оссификации и прогрессирующему снижению трудоспособности. Чередуясь с периодами активных приступов (т.е. периодами обострения), существуют интервалы разной длины кажущегося отсутствия обострения заболевания, в течение которых клинические симптомы не проявляются, и не известно, происходит ли формирование костной ткани или нет.

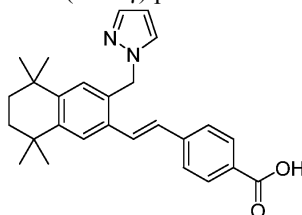
Эти исследования демонстрируют, что начало лечения в пределах 7 дней после возникновения приступа может быть слишком поздним, чтобы существенно уменьшить гетеротопическую оссификацию, поскольку процесс формирования кости может начинаться до распознавания симптомов приступа. Кроме того, результаты этого исследования предполагают, что может потребоваться длительное лечение для обеспечения получения субъектом пользы от лечения паловаротеном в момент начала процесса формирования кости, во время и после возникновения приступа. Наконец, результаты этого исследования демонстрируют, что краткосрочное лечение (т.е. лечение, ограниченное 6-недельным периодом) может быть недостаточным, поскольку у некоторых пациентов участки новой гетеротопической оссификации появлялись через 6 недель (но не наблюдались в течение периода лечения).

Наконец, мы не наблюдали неблагоприятного воздействия на пластинку роста, что подтверждалось рентгенограммами колена и кисти/запястья у детей, получающих краткосрочное 6-недельное лечение; из чего можно сделать вывод, что более продолжительное лечение у детей может быть осуществимым.

Данное изобретение может оптимизировать более ранние протоколы лечения посредством (i) обеспечения введения паловаротена в течение продолжительного термина (т.е. ежедневно) во время периодов покоя; (ii) повышение уровня дозы во время периодов обострения после приступов; и (iii) увеличение термина введения доз во время периодов обострения с целью уменьшения поздно возникающей новой гетеротопической оссификации. Применение лечения ежедневно в периоды покоя (например, 5 мг в день), с более интенсивным лечением во время приступов (например, введение более высокой дозы 20 или 10 мг ежедневно, в течение 84, 112 или 140 дней после возникновения приступа), может обеспечить воздействие паловаротена на протяжении всего заболевания и может улучшить эффективность лечения пациентов с ПОФ.

#### I. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ).

Представленные в данном изобретении схемы введения паловаротена уменьшают поражение мышц и гетеротопическую оссификацию у субъекта с ПОФ. Паловаротен (также называемый 4-[(1E)-2-[5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-3-(1H-пиразол-1-илметил)-2-нафталинил]этил]бензойная кислота) является селективным агонистом рецептора гамма (RAR $\gamma$ ) ретиноевой кислоты, имеющим структуру:



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен вводят субъекту с ПОФ в соответствии со схемами введения, описанными в данном документе. ПОФ представляет собой редкое, сильно инвалидирующее заболевание, характеризующееся болезненными повторяющимися эпизодами

возникновения отеков мягких тканей (приступы) и аномальной гетеротопической оссификацией (ГО) в мышцах, сухожилиях и связках. Симптомы приступов, их прогрессирование и частота у пациентов с ПОФ подробно описаны (например, Pignolo, RJ et al. *J. Bone Miner. Res.* 31, 650-656 (2016)).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения поражения возникают в раннем детстве и приводят к прогрессирующим анкилозам больших суставов с последующей потерей движения. Прогноз заболевания неблагоприятный со средней продолжительностью жизни 40 лет. Причиной ПОФ является активирующая мутация в рецепторе типа I морфогенетического белка кости (BMP) или рецепторе 1A активина (ACVR1), также известном как рецептор типа 1 активин-подобной киназы 2 (ALK2). Большинство пациентов с ПОФ имеют одну и ту же точечную мутацию, R206H, называемую классической для ПОФ, хотя у около 3% пациентов отмечаются другие мутации в одном и том же гене. Распространенность оценивается примерно на уровне 1 из 2 миллионов индивидуумов без каких-либо географических, этнических, расовых или гендерных отличий. Гетеротопическая оссификация является эпизодическим и кумулятивным патологическим состоянием, длящимся на протяжении всей жизни, в результате которого сегменты, пластины и полоски дополнительной кости формируются по всему телу и проходят через суставы, постепенно ограничивая движения. Известно, что быстро растущие костные шпоры выступают через кожу, вызывая боль и риск инфицирования. Асимметричная ГО в грудной клетке и последующий контралатеральный рост может привести к быстрому прогрессированию деформации позвоночника и вызвать синдром торакальной недостаточности. Анкилозы височно-нижнечелюстных суставов приводят к тяжелому кариесу зубов и недостаточному питанию.

Как описано в примере 3, наличие некроза мышц, обнаруженного с помощью методов визуализации, может указывать на повышенный риск формирования ГО. Кроме того, наличие значительного некроза мышц у некоторых пациентов, наблюдаемого с помощью методов визуализации, выполненных в течение 7 дней после возникновения симптомов приступа, дает основания предположить, что процесс, который в конечном итоге приведет к формированию нового участка ГО, может начаться до того, когда станет известно о появлении клинических симптомов. Исходя из этих наблюдений, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения может оказаться полезным обеспечить введение доз в отсутствие приступа, чтобы обеспечить воздействие паловаротена в начале развития процесса и до появления клинических симптомов.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения периоды активности приступов чередуются с интервалами разной длины очевидного отсутствия обострения заболевания без явных клинических симптомов.

У пациента с ПОФ гетеротопическая оссификация (ГО) может быть измерена с помощью различных методов, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, визуализацию путем КТ-сканирования с применением низких доз, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгенологическую визуализацию. Одним из клинически значимых показателей ГО при ПОФ является доля приступов у пациента без новой ГО, количество приступов или периодов обострения, испытываемых пациентом в течение определенного периода времени, которые не приводят к формированию новых участков гетеротопической оссификации.

## II. Фармацевтическая композиция и состав.

Для введения субъекту паловаротен может быть представлен в фармацевтически приемлемых композициях. Эти фармацевтически приемлемые композиции включают паловаротен и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ. Фармацевтические композиции могут быть составлены для введения в твердой или жидкой форме.

Паловаротен можно вводить в нейтральной форме (т.е. в форме свободного основания или цвиттерионной нейтральной формы). Необязательно паловаротен можно вводить в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как нетоксичные кислотные аддитивные соли или комплексы металлов, которые обычно применяются в фармацевтической промышленности. Примеры кислотных аддитивных солей, которые могут применяться в способах по данному изобретению, включают органические кислоты, такие как уксусная, молочная, палмовая, малеиновая, лимонная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, бензойная, пальмитиновая, субериновая, салициловая, винная, метансульфоновая, толуолсульфоновая или трифторуксусная кислота или тому подобное; полимерные кислоты, такие как дубильная кислота, карбоксиметилцеллюлоза или тому подобное; и неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и серная кислота или тому подобное. Комплексы металлов, которые могут применяться в способах по данному изобретению, включают, среди прочего, кальций, цинк и железо.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтическая композиция, включающая паловаротен, составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтическая композиция составлена путем объединения паловаротена с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ. Такие носители и вспомогательные вещества позволяют составлять фармацевтическую композицию в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей и суспензий для перорального приема субъектом.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания паловаротена и одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ. Пригодные носители и вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон (ПВП). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения такую смесь необязательно измельчают и необязательно добавляют дополнительные вещества. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтические композиции формируют для получения таблеток или драже. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения добавляют дезинтегрирующие агенты (например, поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия).

Когда паловаротен вводят перорально, фармацевтическая композиция, содержащая паловаротен, может находиться в единичной лекарственной форме (например, жидкой или твердой единичной лекарственной форме). Концентрация и/или количество паловаротена в составе могут варьироваться в зависимости, например, от дозы паловаротена, вводимого в организм, и частоты введения.

### III. Терапия и дозы.

Паловаротен можно вводить субъекту с ПОФ независимо от того, испытывает ли субъект приступ. Например, введение доз в период вне приступа (т.е. введение паловаротена во время периодов покоя) может обеспечить субъекту воздействие паловаротена, когда начинается процесс развития приступа, и до появления клинических симптомов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен можно вводить субъекту с ПОФ в течение продолжительного термина (например, продолжительное ежедневное лечение во время периодов покоя и периодов обострения). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен можно вводить субъекту с ПОФ в течение продолжительного термина (например, продолжительное ежедневное лечение во время периодов покоя и периодов обострения), и дозу паловаротена можно повышать во время приступов (например, неотложное ежедневное лечение во время периодов обострения, или во время периода после начала периода обострения от 84 дней до 112 или 140 дней, в течение которого существует риск дальнейшей гетеротопической оссификации).

Конец периода обострения характеризуется снижением риска гетеротопической оссификации в некоторых случаях через 84 дня после начала лечения в период обострения, т.е. через 84 дня после появления симптомов приступа. Если пациент испытывает постоянные симптомы приступа, лечение в период обострения может быть продлено, например, еще на 28 дней или 56 дней. В течение периода обострения субъект может получать лечение более высокими суточными дозами паловаротена (т.е. нагрузочными дозами и/или поддерживающими дозами). В конце периода обострения субъект может вернуться к лечению с более низкими суточными дозами паловаротена, вводимыми во время периодов покоя. Определение того момента, когда следует осуществлять переход от доз, назначаемых при обострении, к дозам, назначаемых в период покоя, т.е. в конце периода обострения, зависит от и может определяться симптомами, которые испытывает субъект, при этом это определение может быть сделано при консультации со специалистом, обеспечивающим медицинское обслуживание субъекта, или самим пациентом. В соответствии со схемами введения по данному изобретению, субъект может вернуться на уровень дозы, назначаемый при обострении, после того, как субъект не испытывал симптомов приступа в течение по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 4 недель или 5 недель подряд.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 5 мг ежедневно вводят субъекту во время периодов покоя, 20 мг ежедневно вводят в течение 28 дней после начала периода обострения, с последующим введением 10 мг ежедневно в течение 56 дней и возвращением к дозе 5 мг в день, если пациент больше не испытывает никаких симптомов приступа. Необязательно, лечение с применением 10 мг в день может быть продлено на дополнительные 28 дней или 56 дней, если пациент по-прежнему испытывает симптомы приступа (т.е. сохраняется период обострения).

Схемы введения паловаротена по данному изобретению включают введение более высокой дозы в качестве нагрузочной, после начала фазы обострения, например, 20 мг/день в течение 28 дней, с последующим введением поддерживающей дозы, например, 10 мг/день в течение 56 дней и введение более низкой дозы во время периодов покоя, например, 5 мг/день. Нагрузочные дозы для взрослых для применения в схемах лечения по данному изобретению составляют от 15 до 20 мг/день и могут корректироваться в зависимости от веса пациента или переносимости паловаротена пациентом. Поддерживающие дозы для взрослых для применения в схемах лечения по данному изобретению составляют от 7,5 до 10 мг/день и могут корректироваться в зависимости от веса пациента или переносимости паловаротена пациентом.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен совместно вводят с одним или большим количеством других фармацевтических агентов, включая, но не ограничиваясь ими, глюкокортикоиды для контроля симптомов приступа, нестероидные противовоспалительные препараты, инги-

биторы циклооксигеназы-2, ингибиторы лейкотриена и стабилизаторы тучных клеток, аминокислоты и иматиниб мезилат (см. Briggs et al., Expert Opinion on Orphan Drugs 3:1137-1154 (2015) and Kaplan et al., Clin Proc Intl Clin Consort FOP 4:1 - 100 (2011)). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения такой один или большее количество других фармацевтических агентов предназначены для лечения того же заболевания или патологического состояния, что и паловаротен. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения такой один или большее количество других фармацевтических агентов предназначены для лечения не того заболевания или патологического состояния, что паловаротен. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения один или большее количество других фармацевтических агентов предназначены для лечения нежелательного эффекта паловаротена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен и один или большее количество других фармацевтических агентов вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен и один или большее количество других фармацевтических агентов вводят в разное время. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен и один или большее количество других фармацевтических агентов готовят вместе в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен и один или большее количество других фармацевтических агентов готовят отдельно.

Как правило, паловаротен вводят в единичной дозированной форме (например, таблетки, капсулы и т.д.). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения паловаротен вводят в дозе, выбранной из 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг или 20 мг.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения дозу можно вводить с интервалами в пределах от более одного раза в день (например, два раза в день или три раза в день) до одного раза в день до тех пор, пока это необходимо для поддержания желаемого эффекта.

### Примеры

#### Пример 1 - Исходы приступов.

Лечение назначалось по поводу шестидесяти семи приступов: 40 - с двойным заслепленным назначением препарата (10 субъектов получали плацебо, 9 субъектов получали паловаротен по 5 мг один раз в день в течение 2 недель, затем - 2,5 мг один раз в день в течение 4 недель, и 21 субъект получал паловаротен в дозе 10 мг один раз в день в течение 2 недель, затем - 5 мг один раз в день в течение 4 недель); и 27 субъектов незаслепленно получали паловаротен. Шестидесять один из этих 67 приступов имеет доступные результаты визуализации, осуществленной после исходного уровня (при КТ-сканировании с низкой дозой). Полученные результаты соответствующих исследований обобщены на фиг. 1 и 2.

Новые участки ГО наблюдались при 14 из 61 приступа, десять - в двойном заслепленном исследовании и четыре - в открытом исследовании продления терапии. Большинство этих приступов (10 из 14) приводили к формированию новых участков ГО в конце 6-недельного лечения (день 42), а четыре приступа приводили к новым участкам ГО в конце 6-недельного периода наблюдения (день 84).

#### Пример 2 - Схема введения паловаротена для когорты взрослых пациентов.

Когорта взрослых пациентов включает лиц, достигших по меньшей мере 90% зрелости скелетной системы независимо от возраста. Индивидуумы в когорте взрослых пациентов получали паловаротен (нейтральную форму) по 5 мг один раз в день в качестве лечения вне приступа (например, в периоды, когда симптомы приступа отсутствовали). Эта схема введения гарантировала, что субъекты подвергались воздействию паловаротена в начале развития процесса ГО, до появления клинических симптомов.

Индивидуумы в когорте взрослых пациентов, у которых наблюдался приступ, получали повышенную дозу паловаротена по 20 мг один раз в день в течение 28 дней, затем - 10 мг один раз в день в течение по меньшей мере 56 дней (в общей сложности 3 месяца лечения). Лечение продлевали с 4-недельным инкрементом, если приступ продолжался в конце первоначальных 3-х месяцев. Когда приступ купировался, субъекты возвращались к дозе препарата, назначаемой вне приступа - 5 мг. Такое лечение получили десять индивидуумов (лечение "PVO период покоя/период обострения": 5 мг PVO ежедневно в течение периода покоя и 20 мг PVO ежедневно в течение 28 дней (нагрузочная доза ПО), а затем - 10 мг PVO ежедневно в течение 56 дней (поддерживающая доза ПО) после возникновения симптомов приступа). Исходы сравнивали между теми индивидуумами, которые получали таблетки с сахарным наполнителем или не получали лечения ("плацебо/без лечения", 28 пациентов), а также индивидуумами, которые получали либо 20 мг паловаротена (PVO) ежедневно в течение 28 дней, затем - 10 мг PVO ежедневно в течение 56 дней (47 пациентов) или 10 мг PVO в течение 14 дней с последующими 5 мг PVO в течение 28 дней (9 пациентов) в течение периода обострения (т.е. группа "PVO только период обострения" на фиг. 3A).

Оценку новой ГО в области приступа осуществляли с помощью рентгенодиагностики, при этом КТ-визуализацию с небольшими дозами применяли для вторичной оценки изображений. Интерпретация рентгенограмм и компьютерной томографии включала оценку отсутствия или наличия новой ГО в области приступа по сравнению с исходным изображением и объемом новой ГО, если последняя присутствует. Выполнение как рентгеновских, так и КТ-сканирований области приступа позволило выбрать наиболее подходящий способ оценки ГО, оказывая содействие в разработке последующих исследований. Для обеспечения согласованности и стандартизации, изображения оценивали на наличие или отсутствие ГО с применением двух независимых процедур, обе из которых были ослеплены относительно информа-

ции о группе с назначенным лечением. В процессе первичного считывания, два врача-рентгенолога, специализирующихся на опорно-двигательном аппарате, независимо друг от друга, сравнивали исходные и пост-исходные изображения в рамках одного метода визуализации.

Объем новой гетеротопической оссификации (ГО), т.е. ГО, которая возникла в течение периода обострения, оценивали через 12 недель после начала лечения для группы лечения "Только период обострения" и через 12 недель после начала приема нагрузочной дозы ПО 20 мг/день в группе лечения "Период покоя/период обострения". Эти данные свидетельствуют о том, что схема лечения "Период покоя/период обострения" дополнительно препятствует формированию новой кости после приступов. По сравнению с группой "Плацебо/без лечения", у пациентов в группе "Только период обострения" отмечали снижение средних показателей образования объема кости (новая ГО) на 75%, а у пациентов в группе "Период покоя/период обострения" отмечали снижение средних показателей образования объема кости (новая ГО) на 97% (см. фиг. 3А и 3В). Эти данные также демонстрируют, что схемы лечения "Период покоя/период обострения" по данному изобретению значительно снижают средние показатели образования объема кости (новая ГО) по сравнению со схемой лечения "Только период обострения" (т.е. только для лечения приступов у субъектов).

Пример 3 - Схема введения паловаротена для когорты детей.

Когорта детей включает индивидуумов моложе 18 лет, которые не достигли 90% скелетной зрелости, что определяется с помощью рентгенограмм кисти/запястья. Индивидуумы из когорты детей, у которых наблюдается приступ, получают паловаротен (нейтральную форму) в дозе 20 мг один раз в день (или эквивалентную по весу эквивалентную дозу, как показано в табл. 1) в течение 28 дней, затем - 10 мг один раз в день (или эквивалентную дозу с поправкой на вес, как показано в табл. 1) в течение по меньшей мере 56 дней (в общей сложности 3 месяца лечения). Лечение может быть продлено с 4-недельным инкрементом, если приступ продолжается в конце первоначальных 3-х месяцев. В дополнение к лечению после возникновения симптомов приступа, т.е. в течение периода обострения, дети могут получать лечение длительное время с применением дозы 2,5-5 мг паловаротена один раз в день в течение периода покоя (т.е., когда пациент не испытывает симптомы приступа или не испытывает симптомы приступа в течение по меньшей мере последних, например, 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель или 84 дней).

Таблица 1

Уровни доз с поправкой на вес для пациентов-детей (до 18 лет и при зрелости скелетной системы  $\leq$  до 90%)

Группа по весу ( $\leq$ 90% зрелости скелетной системы)	Ежедневная нагрузочная доза в период обострения (ПО)	Ежедневная поддерживающая доза ПО	Ежедневная доза в период покоя (ПП)
От 10 до < 20 кг	10 мг	5 мг	2,5 мг
От 20 до < 40 кг	12,5 мг	6 мг	3 мг
От 40 до < 60 кг	15 мг	7,5 мг	4 мг
$\geq$ 60 кг	20 мг	10 мг	5 мг

Пример 4 - Результаты относительно безопасности.

Общая частота нежелательных явлений в двойном заслепленном исследовании, описанном в примере 1, составила 97,1% (33 из 34 субъектов с имеющимися данными о безопасности) с дозозависимым возрастанием в группах лечения. Наблюдались также дозозависимые повышения частоты и тяжести ретиноид-ассоциированных нежелательных явлений. Большинство ретиноид-ассоциированных нежелательных явлений были тяжелыми или умеренными. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в целом были: сухость кожи (58,8%) и сухость губ (32,4%). По этой причине дозу не снижали и лечение не прекращали.

Результаты были аналогичными в открытом исследовании (описанном в примере 1), в котором общая частота нежелательных явлений составила 92,3% (12 из 13 субъектов). Сообщалось о наличии ретиноид-ассоциированных нежелательных явлений у всех субъектов, при этом большинство из них были легкими (69,2%) по тяжести. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в целом были: сухость кожи (69,2%) и зуд (61,5%). По этой причине дозу не снижали и лечение не прекращали.

Пример 5 - Оценка пластинки роста.

Оценивали влияние паловаротена на пластинку роста. Ежедневное введение паловаротена обуславливало регресс аномалий пластинок гистологического роста и сокращало трубчатые кости, что наблюдали у мышей Prgx1-R206H. В этой модели гистологический анализ выявил значительное уменьшение высоты гипертрофической зоны пластинки роста, которая в основном отвечает за удлинение трубчатой кости. Введение паловаротена тормозило рост трубчатых костей и практически нормализовало организацию пластинки роста и отложение матрикса у мышей Prgx1-R206H. Эти результаты свидетельствуют о противоположных эффектах паловаротена на пластинку роста в нормальных и мутантных (ACVR1

R206H) клетках и тканях. Нежелательные эффекты паловаротена у мышей дикого типа контрастируют с положительными эффектами, наблюдаемыми у мышей FOP.

Пример 6 - Альтернативные схемы введения.

Для индивидуумов, испытывающих проблемы с переносимостью, может применяться альтернативная деэскалационная схема введения, как указано в табл. 2 и 3. Уровень дозы в период покоя (ПП) вводят длительно в течение периода покоя (например, когда пациент не испытывает приступов, или индивидуумам, которые не испытывали симптомов приступа в течение по меньшей мере 4 недель подряд). Уровень дозы в период обострения (ПО) вводят в течение периода обострения. Нагрузочную дозу в период обострения (ПО) вводят в течение 20-40 дней (например, от 21 до 30 дней или 28 дней) после возникновения приступа (например, в пределах 7 дней после того, как у пациента появился один или большее количество симптомов приступа). Уровень поддерживающей дозы ПО вводят сразу после нагрузочной дозы ПО в течение периода, составляющего по меньшей мере 56 дней, при этом указанный период может увеличиваться с инкрементом в 4 недели, например, на 4, 8 или 12 недель, и составлять больше чем 56 дней, если симптомы приступа у пациента сохраняются до момента купирования симптомов приступа.

Таблица 2

Уровни доз для взрослых пациентов

Группа взрослых по весу (> 18 или < 18 с > 90% зрелости скелетной системы)	Ежедневная нагрузочная доза в период обострения (ПО)	Ежедневная поддерживающая доза ПО	Доза в период покоя (ПП)
Стандартная доза для взрослых	20 мг	10 мг	5 мг
Деэскалационная Доза для взрослых 1	15 мг	10 мг	5 мг
Деэскалационная Доза для взрослых 2	10 мг	10 мг	5 мг
Деэскалационная Доза для взрослых 3	15 мг	7,5 мг	4 мг

Таблица 3

Схемы введения доз для детей с поправкой на вес (до 18 лет и при зрелости скелетной системы ≤ до 90%)

Группа по весу (≤ 90% зрелости скелетной системы)	Ежедневная нагрузочная доза в период обострения (ПО)	Ежедневная поддерживающая доза ПО	Ежедневная доза в период покоя (ПП)
От 10 до < 20 кг Схема	10 мг	5 мг	2,5 мг
От 10 до < 20 кг Деэскалационная схема	7,5 мг	3 мг	1 мг
От 20 до < 40 кг Схема	12,5 мг	6 мг	3 мг
От 20 до < 40 кг Деэскалационная схема	10 мг	5 мг	2,5 мг
От 40 до < 60 кг Схема	15 мг	7,5 мг	4 мг
От 40 до < 60 кг Деэскалационная схема	12,5 мг	6 мг	3 мг
≥ 60 кг Схема	20 мг	10 мг	5 мг
≥ 60 кг Деэскалационная схема	15 мг	7,5 мг	4 мг

### Другие варианты осуществления данного изобретения

Несмотря на то, что данное изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами его осуществления, следует понимать, что оно может подвергаться дальнейшим модификациям, и это применение предназначено для покрытия любых изменений, использований или адаптаций по данному изобретению, следуя, в большинстве случаев, принципам данного изобретения, и включение таких отступлений от данного описания относится к известной или обычной практике в данной области техники, к которой относится данное изобретение, и может быть применено к основным признакам, изложенным выше.

Все публикации, патенты и патентные заявки включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и конкретно указаны, как включенные посредством ссылки в полном объеме.

Другие варианты осуществления данного изобретения приведены в следующей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения гетеротопической оссификации у человека с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, при этом указанный способ включает в течение периода, когда субъект испытывает по крайней мере один симптома приступа, ежедневное пероральное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 20 мг в течение 28 дней, и после 28 дней пероральное ежедневное введение субъекту паловаротена или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 10 мг в течение периода по крайней мере 56 дней.

2. Способ по п.1, в котором вес субъекта составляет 60 кг или более.

3. Способ по п.1 или 2, в котором период по крайней мере 56 дней представляет собой период в 56 дней.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором количество, вводимое в течение периода по крайней мере 56 дней, вводится ежедневно в течение дополнительных 28 дней, если субъект продолжает испытывать по меньшей мере один симптом приступа.

5. Способ по любому из пп.1-4, дополнительно включающий введение субъекту антигистаминного агента, необязательно, где антигистамин вводят местно или системно; или дополнительно включающий введение на кожу субъекта смягчающего средства.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором по меньшей мере один симптом приступа выбран из отека, боли, эритемы, жара, скованности и ограничения диапазона движений.

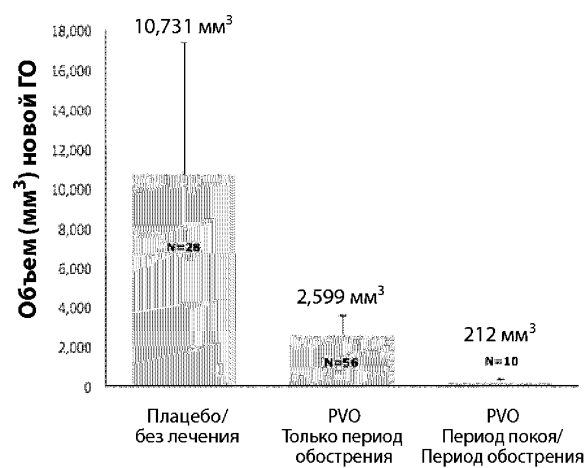


Фиг. 1

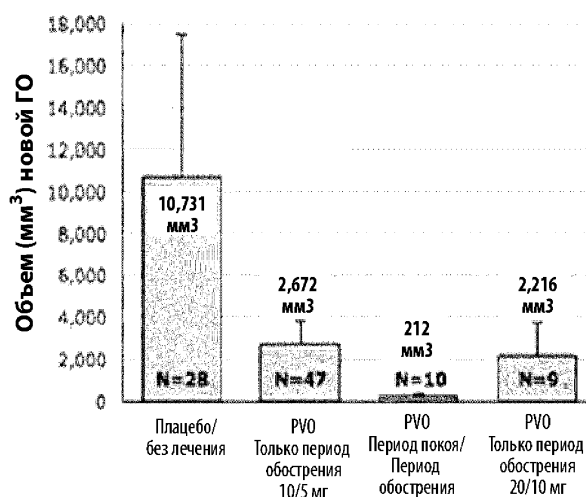




Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2