



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128690** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)

A61K 38/30 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 27/00

A61P 25/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2020 02323</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.09.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.10.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/557,113</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.09.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2020, Бюл.№ 18</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.10.2024, Бюл.№ 40</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/050427, 11.09.2018</p> <p>(72) Винахідник(и): Бартон Норман (US), Манджилі Александра (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ОАК ПІЛЛ БАЙО ЛІМІТЕД, 3rd floor, 1 Ashley Road, Altrincham, Cheshire, WA14 2DT, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: HELLSTRÖM ANN ET AL. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity // GROWTH HORMONE AND IGF RESEARCH, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON, GB. - 28.09.2016. - Vol. 30. - P. 75 - 80 WO 2008/130315 A1, 30.10.2008 WO 02/43578 A2, 06.06.2002 JOU-KU CHUNG ET AL. Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants // PEDIATRIC RESEARCH, US. - 01.03.2017. - Vol. 81. - no. 3. - P. 504 - 510 LEY DAVID ET AL. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety // PEDIATRIC RESEARCH. - JAN 2013. - Vol. 73. - no. 1. - P. 68 - 74 LIEGL RAFFAEL ET AL. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease // EARLY HUMAN DEVELOPMENT, SHANNON, IR. - 17.09.2016. - Vol. 102. - P. 13 - 19 HELLSTROM ANN ET AL. IGF-1 as a Drug for Preterm Infants: A Step-Wise Clinical Development // CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 2017. - 2017. - Vol. 23. - no. 38. - P. 5964 - 5970</p>
--	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1 (IGF-1) І РЕКОМБІНАНТНОГО ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-3 (IGFBP-3) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНОГО НЕМОВЛЯТИ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування рекомбінантного інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) і рекомбінантного інсуліноподібного фактора росту-3 (IGFBP-3), об'єднаних у комплекс разом, для виготовлення лікарського засобу для лікування бронхопульмональної дисплазії у

UA 128690 C2

недоношеного немовляти, де доза безперервної внутрішньовенної інфузії становить в діапазоні від 350 до приблизно 500 мікрограмів/кг/24 години від моменту народження до постконцептуального віку (РМА), який становить приблизно 24-34 тижні.

Дана заявка заявляє пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США із порядковим № 62/557113, поданою 11 вересня 2017 року, розкриття якої включено в даний документ за допомогою посилання у всій її повноті.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

5 Із приблизно 4,2 мільйона новонароджених живих дітей у Сполучених Штатах щорічно близько 383000 (приблизно 9 %) народжуються передчасно. На сьогодні передчасні пологи та їх ускладнення є основними проблемами системи перинатальної суспільної охорони здоров'я в розвинених суспільствах. Немовлята з низькою масою тіла під час народження або немовлята, що з'явилися на світ передчасно, пропускають основну частину критичного періоду
10 внутрішньоутробного росту. На них припадає половина всіх летальних випадків у немовлят і три чверті випадків віддаленої смертності. Вони є важким тягарем для національної економіки через високу вартість спеціального догляду як у неонатальний період, так і протягом усього життя тих, хто вижив. У багатьох тих, хто вижив, також знижена якість життя через фізичне пошкодження, спричинене безпосередньо недоношеністю.

15 Вважається, що тривалість фізіологічної вагітності, або гестації, становить 40 тижнів (280 днів) від дати зачаття. Немовлята, народжені до 37 тижнів гестації, вважаються недоношеними та можуть піддаватися ризику виникнення ускладнень. Досягнення в медичній технології дозволяють виживати немовлятам, які народилися в 23-тижневому гестаційному віці (недоношеність 17 тижнів). Немовлята, народжені передчасно, піддаються високому ризику летального випадку або тяжких ускладнень через їхню низьку масу тіла під час народження та незрілість систем їхнього організму. Низька маса тіла під час народження, що визначається пороговим показником 2500 г, виступає в ролі маркера високого ризику для новонароджених, оскільки вона корелює з пренатальними факторами ризику, внутрішньоутробними ускладненнями та неонатальними захворюваннями і значною мірою сприяє передчасним
20 пологам. У дослідженнях немовлят із дуже низькою масою тіла під час народження, що визначається пороговим показником менше від 1500 г або менше від 1000 г, ідентифікували немовлят із найвищим ризиком, немовлят із високою частотою тяжких респіраторних та неврологічних ускладнень, пов'язаних з екстремальною недоношеністю. (Див. Hack, M., Klein, N. K., & Taylor, H. G., Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. The Future of Children, 5,176-196 (1995)).

Легені, травна система та нервова система (включаючи головний мозок) не повністю розвинені у недоношених дітей та особливо уразливі до ускладнень. Найбільш поширеними медичними проблемами, що зустрічаються у недоношених немовлят, є ретинопатія недоношених, затримка в розвитку, розумова відсталість, бронхопульмональна дисплазія
35 (BPD), некротичний ентероколіт і крововилив у шлуночки головного мозку.

Хронічне захворювання легень (CLD) являє собою особливо тяжкий та загрозовий для життя стан у недоношених немовлят. Недоношені немовлята, зокрема немовлята з екстремальною недоношеністю, схильні до дуже високого ризику розвитку хронічного захворювання легень із раннім проявом бронхопульмональної дисплазії (BPD). Легеневі наслідки в довгостроковій динаміці у немовлят, народжених з екстремальною недоношеністю, зазвичай починаються з антенатальних факторів ризику з наступним респіраторним дистрес-синдромом (RDS) у перші години або дні життя, який потребує допоміжної штучної вентиляції легень, зумовлює діагноз BPD у тих, хто виживає протягом еквівалентного терміну, і зрештою хронічні респіраторні захворювання у міру їх росту в грудному віці, ранньому дитинстві та часто навіть у шкільному віці або пубертатному періоді, що зумовлює в результаті частіші повторні госпіталізації та візити у ER через проблеми респіраторного тракту, необхідність у лікарських препаратах для респіраторного тракту або домашній допоміжній штучній вентиляції легень, і при цьому багато хто страждає формою реактивного захворювання дихальних шляхів, яке продовжує обмежувати якість їхнього життя. У значної частки немовлят із BPD у 36 тижнів розвивається стійке захворювання легень у коригованому віці 12-24 місяці, але також існують немовлята без діагнозу BPD, у яких хронічне захворювання легень розвивається пізніше в грудному віці.

СТИСЛИЙ ОПИС

У даному винаході представлено ефективне лікування хронічного захворювання легень (CLD) у недоношених немовлят. Даний винахід частково ґрунтується на розумінні того, що комбінація IGF-1 і білка-3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту (IGFBP-3), може поліпшити не тільки короткострокові наслідки, але також довгострокові стани, пов'язані з хронічним захворюванням легень, що зумовлює істотно поліпшений ріст та розвиток арки немовлят, народжених з екстремальною недоношеністю, починаючи з моменту одразу після народження, коли вони втрачають материнське джерело IGF-1, і за допомогою його заміни.

В одному аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування хронічного захворювання легень (CLD), що передбачає введення суб'єкту, який потребує лікування, композиції, яка містить інсулін-подібний фактор росту-1 (IGF-1) або його агоніст або аналог. У деяких варіантах здійснення представлений спосіб лікування CLD, що передбачає введення суб'єкту, який потребує лікування, композиції, яка містить IGF-I або його агоніст або аналог, що містить IGF-1 і IGF-зв'язувальний білок. У деяких варіантах здійснення композиція містить IGF-I або його агоніст або аналог, а також містить IGF-1 і білок-3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту (IGFBP-3).

У деяких варіантах здійснення суб'єкт, який потребує лікування, є немовлям. У деяких варіантах здійснення суб'єкт є недоношеним немовлям, де немовля народжене на щонайменше 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 2 місяці, 10 тижнів або 3 місяці передчасно.

У деяких варіантах здійснення суб'єкту, який потребує лікування, вводять композицію, що містить IGF-I, або агоніст, або аналог, де композицію вводять підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або перорально. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять внутрішньовенно. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить від приблизно 100 до 500 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить від 100 мікрограмів/кг/24 години до 450 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить від 150 мікрограмів/кг/24 години до 400 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить від 200 мікрограмів/кг/24 години до 400 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить від 250 мікрограмів/кг/24 години до 400 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить приблизно 250 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять у дозі, що становить приблизно 400 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять від моменту народження до постконцептуального віку (PMA), що становить приблизно 24-34 тижні. PMA визначається як вік немовляти в тижнях, коли його або її виписують із лікарні, або вік настання летального випадку, або перший день народження, залежно від того, що настане раніше. Його розраховують як суму (i) всіх тижнів гестації, помножених на сім, (ii) кількості днів гестації та (iii) днів тривалості перебування в лікарні після народження. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять від моменту народження до PMA, що становить від приблизно 28 до 32 тижнів. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять від моменту народження до PMA, що становить приблизно 29 тижнів плюс 6 днів.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу суб'єкт характеризується зниженими рівнями IGF-1 у сироватці крові. У деяких варіантах здійснення знижені рівні IGF-1 у сироватці крові становлять менше від 60 мікрограмів/л. У деяких варіантах здійснення знижені рівні IGF-1 у сироватці крові становлять менше від 50 мікрограмів/л. У деяких варіантах здійснення знижені рівні IGF-1 у сироватці крові становлять менше від 40 мікрограмів/л. У деяких варіантах здійснення знижені рівні IGF-1 у сироватці крові становлять від приблизно 30 до 50 мікрограмів/л.

У деяких варіантах здійснення IGF-1 одержаний рекомбінантним шляхом. У деяких варіантах здійснення IGFBP-3 одержаний рекомбінантним шляхом. У деяких варіантах здійснення IGF-1 та IGFBP-3 об'єднують у комплекс перед введенням суб'єкту. У деяких варіантах здійснення IGF-1 та IGFBP-3 об'єднують у комплекс в еквімолярних кількостях.

Спосіб, представлений у даному документі, передбачає варіанти здійснення, в яких введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення хронічного респіраторного ускладнення (CRM) до 12-місячного коригованого віку (CA). Коригований вік немовляти являє собою вік немовляти з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку, виходячи з його або її дати народження. Якщо вважати, що термін вагітності повинен становити 40 тижнів (тобто очікувана дата народження), то коригований вік передчасно народженого немовляти розраховують за допомогою віднімання від його реального віку надлишкового часу, який він провів поза організмом матері. У деяких варіантах здійснення введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення бронхопультмональної дисплазії (BPD) до постконцептуального віку (PMA), що становить від 24 тижнів до 12 місяців. Наприклад, введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює зниження частоти виникнення BPD до PMA, що становить 24 тижні, 28 тижнів, 30 тижнів, 32 тижні, 34 тижні, 36 тижнів, або 38, або 40 тижнів, 45 тижнів, 50 тижнів або 52 тижні.

У деяких інших варіантах здійснення введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення BPD до PMA, що становить 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення введення IGF-I або його агоніста або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення тяжкого крововиливу в шлуночки головного мозку (IVH) III або IV ступеня до постконцептуального віку (PMA), що становить 24 тижні, 30 тижнів, 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення введення IGF-I або його агоніста або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення ретинопатії недоношених (ROP) до постконцептуального віку (PMA), що становить 24 тижні, 30 тижнів, 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.

Спосіб, розкритий у даному документі, передбачає варіанти здійснення, в яких введення IGF-I або агоніста або аналога зумовлює в результаті підвищення функціонального стану, який оцінюється за показником недоношеності немовлят (PREMII), до постконцептуального віку (PMA), що становить 24 тижні, 30 тижнів, 32 тижні, 34 тижні, 36 тижнів, 38 тижнів, 40 тижнів, 50 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.

Слід розуміти, що хоча даний винахід був описаний в поєднанні з його переважними конкретними варіантами здійснення, вищенаведений опис, а також нижченаведені приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження обсягу даного винаходу. Інші аспекти, переваги та модифікації в межах обсягу даного винаходу будуть очевидні фахівцям у даній галузі, до якої належить даний винахід.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

У даному винаході представлені способи та композиції, призначені для лікування хронічного захворювання легень. Композиції та способи, представлені в даному документі, особливо ефективні для лікування хронічного захворювання легень у недоношених немовлят, особливо у немовлят з екстремальною недоношеністю. У деяких варіантах здійснення спосіб згідно з даним винаходом передбачає введення суб'єкту, який потребує лікування (наприклад, недоношеному немовляті), інсулін-подібного фактора росту-1 (IGF-1) або його агоніста або аналога. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог містять IGF-1 та IGF-зв'язувальний білок (наприклад, білок-3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту (IGFBP-3)).

Різноманітні аспекти даного винаходу докладно описані в наступних розділах. Використання розділів не передбачає обмеження даного винаходу. Кожний розділ можна застосовувати щодо будь-якого аспекту даного винаходу. У даній заявці використання "або" означає "та/або", якщо не вказано інше.

Визначення

"Передчасний", або "передчасне народження", або "недоношеність", або "недоношене немовля", або "недоношена дитина", або граматичні еквіваленти стосуються народження пацієнта до 40 тижнів гестації або пацієнта, маса тіла якого на 10 % менша від середнього значення маси тіла для пацієнта гестаційного віку. У деяких варіантах здійснення недоношене немовля означає немовля, яке було народжене на щонайменше 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 1 місяць, 2 місяці або 3 місяці передчасно.

"IGF-I" означає інсулін-подібний фактор росту I будь-якого виду, включаючи бичачий, овечий, свинячий, кінський та людський, але переважно людський, і, якщо термін стосується екзогенного введення, то він може бути з будь-якого джерела та бути природним, синтетичним або рекомбінантним за умови, що він буде зв'язуватися з IGF-зв'язувальним білком у відповідному сайті. IGF-I можна одержувати рекомбінантним шляхом, наприклад так, як це описано в публікації PCT WO 95/04076.

"IGFBP" або "IGF-зв'язувальний білок" означає білок або поліпептид із родини білків, що зв'язують інсулін-подібний фактор росту, зазвичай асоційований, або зв'язаний, або такий, що утворює комплекс, з IGF-I, незалежно від того, чи циркулює він або ні (тобто в сироватці крові або тканині). Такі зв'язувальні білки не включають рецептори. Дане визначення включає IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5, IGFBP-6, Мас 25 (IGFBP-7) та простациклін-стимулювальний фактор (PSF) або молекулу, специфічну для ендотеліальних клітин (ESM-1), а також інші білки з високою гомологією до IGFBP. Мас 25 описаний, наприклад, у Swisshelm et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4472-4476 (1995) та Oh et al., J. Biol. Chem., 271: 30322-30325 (1996). PSF описаний в Yamauchi et al., Biochemical Journal, 303: 591-598 (1994). ESM-1 описаний у Lassalle et al., J. Biol. Chem., 271: 20458-20464 (1996). Для інших ідентифікованих IGFBP див., наприклад, EP 375438, опубліковану 27 червня 1990 року; EP 369943, опубліковану 23 травня 1990 року; WO 89/09268, опубліковану 5 жовтня 1989 року; Wood et al., Molecular Endocrinology, 2: 1176-1185 (1988); Brinkman et al., The EMBO J., 7: 2417-2423 (1988); Lee et al., Mol. Endocrinol., 2: 404-411 (1988); Brewer et al., BBRC, 152: 1289-1297 (1988); EP 294021,

опубліковану 7 грудня 1988 року; Baxter et al., BBRC, 147: 408-415 (1987); Leung et al., Nature, 330: 537-543 (1987); Martin et al., J. Biol. Chem., 261: 8754-8760 (1986); Baxter et al., Comp. Biochem. Physiol., 91B: 229-235 (1988); WO 89/08667, опубліковану 21 вересня 1989 року; WO 89/09792, опубліковану 19 жовтня 1989 року; та Binkert et al., EMBO J., 8: 2497-2502 (1989).

5 "IGFBP-3" означає білок 3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту. IGFBP-3 є представником родини білків, що зв'язують інсулін-подібний фактор росту. IGFBP-3 може бути будь-якого виду, в тому числі бичачим, овечим, свинячим і людським, у вигляді нативної послідовності або варіанта, включаючи без обмеження алельні варіанти, що зустрічаються в природі. IGFBP-3 може бути з будь-якого джерела та бути природним, синтетичним або
10 рекомбінантним за умови, що він буде зв'язувати IGF-I у відповідних сайтах. IGFBP-3 можна одержувати рекомбінантним шляхом так, як це описано в публікації PCT WO 95/04076.

Використовуваний у даному документі термін "терапевтична композиція" визначається як композиція, що містить IGF-I, його аналог або IGF-I у комбінації з його зв'язувальним білком IGFBP-3 (комплекс IGF-I/IGFBP-3). Терапевтична композиція також може містити інші речовини,
15 такі як вода, мінеральні речовини, носії, такі як білки, та інші допоміжні речовини, відомі фахівцю в даній галузі.

"Аналоги" IGF-I являють собою сполуки, що проявляють такий самий терапевтичний ефект, як і IGF-I у людей або тварин. Вони можуть являти собою аналоги IGF-I, що зустрічаються в природі (наприклад, усічений IGF-I), або будь-який із відомих синтетичних аналогів IGF-I.
20 (Див., наприклад, патент США № 5473054 для сполук-аналогів IGF-I).

"Агоністи" IGF-I являють собою сполуки, в тому числі пептиди, які здатні підвищувати рівні IGF у сироватці крові та тканинах, зокрема IGF-I, у ссавців та, зокрема, у людини. (Див., наприклад, патент США № 6251865 для молекул-агоністів IGF).

Використовуваний у даному документі термін "затримка в розвитку" буде означати патологічний нейрогенез, який потенційно може зумовлювати уповільнення розумового розвитку в досягненні контрольних показників розвитку. У низці випадків затримку в розвитку можна визначати за допомогою електроенцефалограми.

Використовуваний у даному документі термін "суб'єкт" означає будь-якого ссавця, в тому числі людей. У певних варіантах здійснення даного винаходу суб'єкт є дорослим, підлітком або немовлям. У даному винаході також передбачено введення фармацевтичних композицій і/або здійснення способів лікування внутрішньоутробно.

Використовуваний у даному документі термін "лікування" (також "лікувати" або "здійснення лікування") означає будь-яке введення терапевтичної композиції (наприклад, IGF-1 або його агоніста або аналога), що частково або повністю пом'якшує, поліпшує, ослаблює, пригнічує, затримує початок виникнення, попереджає, знижує тяжкість і/або знижує частоту виникнення одного або більше симптомів або ознак конкретного захворювання, порушення та/або стану (наприклад, хронічного захворювання легень). Таке лікування можна проводити щодо суб'єкта, у якого не проявляються ознаки відповідного захворювання, порушення та/або стану, та/або щодо суб'єкта, у якого проявляються тільки ранні ознаки захворювання, порушення та/або стану. Як альтернатива або додатково таке лікування можна проводити щодо суб'єкта, у якого проявляються одна або більше встановлених ознак відповідного захворювання, порушення та/або стану.

Використовувані в даному документі вирази "поліпшувати", "підвищувати" або "знижувати" або граматичні еквіваленти вказують на значення, які порівнюють зі значеннями, одержаними під час вимірювання на вихідному рівні, такого як вимірювання у того самого індивідуума до початку лікування, описаного в даному документі, або вимірювання у контрольного індивідуума (або декількох контрольних індивідуумів) за відсутності лікування, описаного в даному документі, або історичної довідки або даних. "Контрольним індивідуумом" є індивідуум, уражений тією самою формою хронічного захворювання легень, що й індивідуум, який піддається лікуванню, який має приблизно такий самий вік, як і індивідуум, що піддається лікуванню (що гарантує порівнянність стадій захворювання в індивідуума, який піддається лікуванню, та контрольного індивідуума (індивідуумів)).

Хронічне захворювання легень

Даний винахід можна використовувати для лікування будь-якого типу хронічного захворювання легень (CLD), у тому числі CLD, яке зустрічається у дорослих, зокрема у похилих людей та у немовлят, зокрема у недоношених або немовлят з екстремальною недоношеністю. CLD включає спектр захворювань і порушень, включаючи без обмеження COPD (емфізему та хронічний бронхіт), астму, муковісцидоз, рестриктивне захворювання легень та хронічні інфекції.

60 Хронічне захворювання легень у недоношених

Немовлята з екстремальною недоношеністю мають дуже високий ризик розвитку хронічного захворювання легень. Недоношені діти можуть потребувати дихального апарата (апарата для штучної вентиляції легень) та додаткового кисню для дихання. Хронічне захворювання легень виникає в тому випадку, якщо дихальний апарат або кисень пошкоджує легені недоношеної дитини. У разі пошкодження легень тканини всередині легень дитини запалюються. Тканина може руйнуватися, що зумовлює рубцювання. Рубцювання може спричинювати ускладнення дихання, та дитині може потребуватися більше кисню. Пошкодження легень може бути спричинене наступними факторами:

Недоношеність: легені недоношеної дитини не повністю сформовані. Це передусім стосується альвеолярних мішків.

Низькі кількості сурфактанту: це речовина в легенях, яка допомагає підтримувати дрібні альвеолярні мішки розкритими.

Використання кисню: високі кількості кисню можуть пошкоджувати клітини легень.

Дихальний апарат (штучна вентиляція): атмосферний тиск може пошкодувати легені. Цей тиск може створюватися дихальними апаратами, всмоктуванням дихальними шляхами та застосуванням ендотрахеальної (ЕТ) трубки. ЕТ-трубка являє собою трубку, що поміщається в дихальні шляхи (трахею) вашої дитини та приєднується до дихального апарата.

Легеневі наслідки в довгостроковій динаміці у немовлят, народжених з екстремальною недоношеністю, зазвичай починаються з антенатальних факторів ризику з наступним респіраторним дистрес-синдромом (RDS) у перші години або дні життя, який потребує допоміжної штучної вентиляції легень, зумовлює діагноз BPD у тих, хто виживає протягом еквівалентного терміну, і зрештою хронічні респіраторні захворювання у міру їх росту в грудному віці, ранньому дитинстві та часто навіть у шкільному віці або пубертатному періоді, що зумовлює в результаті частіші повторні госпіталізації та візити у ER через проблеми респіраторного тракту, необхідність у лікарських препаратах для респіраторного тракту або домашній допоміжній штучній вентиляції легень, і при цьому багато хто страждає формою реактивного захворювання дихальних шляхів, яке продовжує обмежувати якість їхнього життя.

IGF-1 або його агоніст або аналог

IGF-1 або його агоніст або аналог можна використовувати для практичного здійснення даного винаходу. IGF-1 є добре відомим регулятором постнатального росту та метаболізму. (Див. Baker J, Liu J P, Robertson E J, Efstratiadis A). Він має молекулярну масу, що становить приблизно 7,5 кілодальтона (кДа). Більша частина IGF, що циркулює в крові, пов'язана з білком, що зв'язує IGF, і, зокрема, з IGFBP-3. Рівень IGF-1 можна вимірювати в сироватці крові для діагностики патологічних станів, пов'язаних із ростом.

Як правило, терапевтична композиція, придатна для лікування CLD згідно з даним винаходом, містить IGF-1 та білок, що зв'язує IGF-1, такий як білки, які зв'язують IGF (IGFBP). Щонайменше шість різних білків, які зв'язують IGF (IGFBP), ідентифікували в різних тканинах і рідинах організму. У деяких варіантах здійснення придатна терапевтична композиція згідно з даним винаходом містить IGF-1 та IGFBP-3. IGF-1 та IGFBP-3 можна застосовувати у вигляді білкового комплексу або окремо.

IGF-1 та IGF-1-зв'язувальні білки, такі як IGFBP-3, можна виділяти з природних джерел або одержувати за допомогою рекомбінантних способів. Наприклад, виділення IGF-1 із сироватки крові людини добре відоме в даній галузі (Rinderknecht et al. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:2365-2369). Одержання IGF-1 за допомогою рекомбінантних способів показано в EP 0128-733, опублікованій у грудні 1984 року. IGFBP-3 можна виділяти з природних джерел із використанням такого способу, який описаний у публікації Baxter et al. (1986, Biochem. Biophys. Res. Comm. 139:1256-1261). Як альтернатива IGFBP-3 можна синтезувати рекомбінантним шляхом, що обговорюється в Sommer et al., pp. 715-728, Modern Concepts Of Insulin-Like Growth Factors (E. M. Spencer, ed., Elsevier, N.Y., 1991). Рекомбінантний IGFBP-3 зв'язує IGF-1 в молярному співвідношенні 1:1.

Фармацевтична композиція та застосування в терапії

У даному винаході представлені композиції та способи, призначені для лікування пацієнта, що страждає хронічним захворюванням легень (CLD), зокрема CLD, асоційованим із недоношеністю. Наприклад, даний винахід можна застосовувати для лікування недоношеного немовляти, що страждає CLD або ускладненням, асоційованим із CLD. У деяких варіантах здійснення даний винахід можна застосовувати для лікування немовляти, яке було народжене на щонайменше 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 1 місяць, 2 місяці або 3 місяці передчасно. У деяких варіантах здійснення даний винахід можна застосовувати для лікування немовляти з екстремальною недоношеністю.

В одному варіанті здійснення даного винаходу IGF-1 або його аналог вводять у комбінації з

IGF-зв'язувальним білком, здатним до зв'язування IGF-I. У деяких варіантах здійснення IGF-зв'язувальний білок, здатний до зв'язування IGF-I, являє собою IGF-зв'язувальний білок 3 (IGFBP-3).

Можна використовувати композицію, що містить еквімолярні кількості IGF-I та IGF-зв'язувального білка. У деяких варіантах здійснення IGF-I та IGF-зв'язувальний білок об'єднують у комплекс перед введенням. Комплекс може бути утворений шляхом змішування приблизно еквімолярних кількостей IGF-I та IGF-зв'язувального білка, розчинених у фізіологічно сумісних носіях, таких як фізіологічний сольовий розчин або фосфатно-буферний сольовий розчин. У деяких варіантах здійснення концентрований розчин рекомбінантного IGF-I людини та концентрований розчин рекомбінантного IGF-зв'язувального білка людини змішують разом протягом часу, достатнього для утворення еквімолярного комплексу. У деяких варіантах здійснення рекомбінантний IGF-I людини та рекомбінантний IGF-зв'язувальний білок людини об'єднують з утворенням комплексу під час очищення, як це описано в міжнародній патентній заявці № WO 96/40736.

Для застосувань із метою терапії IGF-I або його аналог можна зручним способом вводити пацієнту, окремо або у вигляді частини фармацевтичної композиції, що містить IGF-I або його аналог, разом з його одним або більше прийнятними носіями та необов'язково іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій (носії) повинен бути "прийнятним" у плані його сумісності з іншими інгредієнтами складу та не заподіювати шкоду реципієнту.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають фармацевтичні композиції, придатні для перорального, назального, місцевого (в тому числі букального та сублінгвального) або парентерального (в тому числі підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного та внутрішньошкірного) введення. Для зручності складу можуть бути представлені в лікарській формі з однократним дозуванням, наприклад у таблетках і капсулах зі сповільненим вивільненням, а також у ліпосомах, та вони можуть бути одержані за допомогою будь-яких способів, добре відомих у галузі фармації. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa. (17th ed. 1985).

Такі препаративні способи включають стадію приведення молекули, що підлягає введенню, в контакт із такими інгредієнтами, як носій, що включає один або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом композиції одержують за допомогою рівномірного та безпосереднього приведення активних інгредієнтів у контакт із рідкими носіями, ліпосомами або тонкодисперсними твердими носіями або як з першими, так і з другими, а потім, якщо це необхідно, надання форми продукту.

Композиції за даним винаходом, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить попередньо задану кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії типу "масло-у-воді" або рідкої емульсії типу "вода-в-маслі", або упаковані в ліпосоми, а також у вигляді болюсу тощо.

Таблетку можна одержувати за допомогою пресування або формування необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержувати шляхом пресування в придатному апараті активного інгредієнта у вільнотекучій формі, такого як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальним засобом, змащувальним засобом, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергувальним засобом. Формовані таблетки можна одержувати за допомогою формування в придатному апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На таблетки необов'язково можна наносити покриття або наносити на них риси та складати таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта, що міститься в них.

Композиції, придатні для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, що можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби та розчини, які роблять склад ізотонічним щодо крові передбачуваного реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні засоби та загусники. Склади можуть бути представлені в контейнерах з однократною дозою або багатократними дозами, наприклад у герметично запаяних ампулах і герметично закупорених флаконах, і можуть зберігатися у висушеному за допомогою ліофільної сушки (ліофілізованому) стані, що потребує тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Екстемпоральні розчини для ін'єкцій та суспензії можна одержувати зі стерильних порошоків, гранул і таблеток.

У заявлених способах, розкритих у даному документі, представлено парентеральне та

пероральне введення IGF-I, його аналога або агоніста, або IGF-I, або аналога в комбінації з комплексом IGF-зв'язувальних білків немовлятам, що потребують такого лікування. Парентеральне введення включає без обмеження внутрішньовенний (в/в), внутрішньом'язовий (в/м), підшкірний (п/к), інтраперитонеальний (і/п), інтраназальний та інгаляційний шляхи введення. У способі за даним винаходом IGF-I, його агоніст або аналог переважно вводять перорально. В/в, в/м, п/к та і/п шляхи введення можуть здійснюватися за допомогою болюсного введення або інфузії, а також можуть здійснюватися за допомогою пристрою, що імплантується, для сповільненого вивільнення, включаючи без обмеження насоси, склади для сповільненого вивільнення та механічні пристрої. Склад, шлях і спосіб введення, а також дозування будуть залежати від порушення, що підлягає лікуванню, та анамнезу пацієнта. У деяких варіантах здійснення IGF-I або його агоніст або аналог вводять внутрішньовенно.

Фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом можна вводити в різних дозах. Наприклад, додатне дозування може варіюватися в діапазоні від приблизно 100 до 500 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення додатне дозування може становити або перевищувати приблизно 100 мікрограмів/кг/24 години, 150 мікрограмів/кг/24 години, 200 мікрограмів/кг/24 години, 250 мікрограмів/кг/24 години, 300 мікрограмів/кг/24 години, 350 мікрограмів/кг/24 години, 400 мікрограмів/кг/24 години, 450 мікрограмів/кг/24 години або 500 мікрограмів/кг/24 години. У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом вводять від моменту народження до постконцептуального віку (РМА), що становить приблизно 24-34 тижні, до РМА, який становить від приблизно 28 до 32 тижнів, до РМА, що становить приблизно 29 тижнів плюс 6 днів.

Спосіб, представлений у даному документі, передбачає варіанти здійснення, в яких введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення хронічного респіраторного ускладнення (CRM) до 12-місячного коригованого віку (CA). У деяких варіантах здійснення введення IGF-I або агоніста або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення бронхопультмональної дисплазії (BPD) до постконцептуального віку (РМА), що становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення введення IGF-I або його агоніста або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення тяжкого крововиливу в шлуночки головного мозку (IVH) III або IV ступеня до постконцептуального віку (РМА), що становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення введення IGF-I або його агоніста або аналога зумовлює в результаті зниження частоти виникнення ретинопатії недоношених (ROP) до постконцептуального віку (РМА), що становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.

Спосіб, розкритий у даному документі, передбачає варіанти здійснення, в яких введення IGF-I, або агоніста, або аналога зумовлює в результаті підвищення функціонального стану, який оцінюється за показником недоношеності немовлят (PREMII), до постконцептуального віку (РМА), що становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.

Для парентерального або перорального введення композиції з комплексом можуть являти собою напівтверді або рідкі препарати, такі як рідини, суспензії тощо. Фізіологічно сумісні носії являють собою носії, які є нетоксичними для реципієнтів у дозах і концентраціях, використовуваних і сумісних з іншими інгредієнтами складу. Наприклад, склад переважно не містить окиснювальних засобів та інших сполук, які, як відомо, є руйнівними для поліпептидів. Отже, фізіологічно сумісні носії включають без обмеження фізіологічний сольовий розчин, сироватковий альбумін, 5 % декстрозу, препарати плазми крові та інші розчини, які містять білок. Необов'язково носій також може містити детергенти або поверхнево-активні речовини.

У ще одному аспекті даного винаходу представлено застосування IGF-I, його агоніста або аналога у виготовленні терапевтичної композиції, призначеної для лікування ускладнення, пов'язаного з передчасним народженням.

Зрештою, також представлений виріб, який містить пакувальний матеріал і фармацевтичний засіб у пакувальному матеріалі. Пакувальний матеріал містить етикетку, яка зазначає, що фармацевтичний засіб можна вводити протягом відповідного терміну в ефективній дозі для лікування та/або попередження ускладнень, асоційованих із передчасним народженням. Фармацевтичний засіб містить IGF-I, його агоніст або аналог разом із фармацевтично прийнятним носієм.

Даний винахід буде додатково охарактеризований наступними прикладами, які призначені для ілюстрації даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1. Лікування CLD у немовлят з екстремальною недоношеністю

Досліджували терапевтичний ефект у разі CLD лікарського засобу, що проходить клінічне

випробування, який містить комплекс інсулін-подібний фактор росту-1/білок-3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту (rhIGF-1/rhIGFBP-3). Дане дослідження планували як багатоцентрове рандомізоване відкрите контрольоване дослідження з 3 групами пацієнтів, призначене для оцінки клінічної ефективності та безпеки терапевтичної композиції у попередженні виникнення хронічного захворювання легень у людини. Дане дослідження проводили на суб'єктах до 12-місячного коригованого віку (CA), порівнюючи зі стандартною інтенсивною терапією для новонароджених у немовлят з екстремальною недоношеністю. Дане дослідження розглянула та ухвалила експертна рада організації (IRB)/незалежний комітет із питань етики (IEC) виконавчої установи.

10 Мета: метою даного дослідження було визначення того, чи здатний лікарський засіб, що проходить клінічне випробування, який містить rhIGF-1/rhIGFBP-3 (далі терапевтична композиція), знижувати респіраторні ускладнення у дітей з екстремальною недоношеністю до 12-місячного коригованого віку (CA) порівняно з дітьми з екстремальною недоношеністю, що отримують тільки стандартну інтенсивну терапію для новонароджених.

15 Суб'єкти дослідження: суб'єкти знаходилися в гестаційному віці (GA), що становить 23 тижнів + 0 днів і 27 тижнів + 6 днів. Включали суб'єктів обох статей. У дослідження включали щонайменше п'ятдесят суб'єктів.

Критерії виключення: критерії виключення включали тяжку ваду розвитку, що піддається виявленню, відому або передбачувану хромосомну аномалію, генетичне порушення або синдром згідно з висновком експерта. Критерії виключення також включали стійкий рівень глюкози в крові нижче від ($<$) 2,5 мілімоль на літр (ммоль/л) під час візиту вихідного рівня для виключення тяжких вроджених порушень метаболізму глюкози; неврологічне захворювання, що проявляється клінічно, згідно з висновком експерта; монозиготних близнюків і будь-який інший стан, який може являти для суб'єкта ризик, або перешкоджати здатності суб'єкта відповідати протоколу, або перешкоджати інтерпретації результатів. Якщо суб'єкт бере участь або планується його участь у клінічному дослідженні іншого лікарського засобу, пристрою або процедури, що проходять клінічне випробування (участь у спостережних дослідженнях дозволена залежно від кожного конкретного випадку), тоді його виключають. Якщо суб'єкт, або батьки суб'єкта, або законний представник (представники) не здатні дотримуватися протоколу або існує ймовірність того, що він не буде доступний для довгострокового спостереження, як це визначено дослідником, суб'єкта також виключають.

20 Докладний опис плану клінічного дослідження: основною метою дослідження є попередження бронхопальмональної дисплазії та хронічного захворювання легень. Дане дослідження є відкритим, при цьому паралельно досліджують експериментальну групу. Контрольованими умовами будуть BPD і CLD.

25 Терапевтичну композицію в дозі 250 мікрограмів/кг/24 години вводили учасникам однієї групи (група А) шляхом внутрішньовенного введення (в/в) з моменту народження до постконцептуального віку (PMA) 29 тижнів + 6 днів. Учасникам іншої групи (група В) вводили терапевтичну композицію в дозі 400 мікрограмів/кг/24 години шляхом внутрішньовенного введення (в/в) від моменту народження до постконцептуального віку (PMA) 29 тижнів + 6 днів. Третій групі (група С або контрольна група) забезпечували тільки стандартну інтенсивну терапію для новонароджених.

30 Виміряні основні критерії ефективності являють собою частоту виникнення хронічного респіраторного ускладнення (CRM) до 12-місячного коригованого віку (CA) [заданий інтервал часу: від вихідного рівня до 12-місячного коригованого віку (CA)]. CRM є поширеним несприятливим наслідком передчасних пологів, що зумовлює в результаті симптоми рецидивного респіраторного захворювання, яке потребує використання лікарських препаратів для лікування органів дихання, таких як бронходилататори, необхідності в забезпеченні додаткового джерела кисню вдома, частих візитів у відділення інтенсивної терапії або повторної госпіталізації, особливо в перший рік життя. CRM вимірюють за використанням медичних ресурсів для підтримки роботи респіраторного тракту та за респіраторними симптомами.

35 Додаткові критерії ефективності включають частоту виникнення бронхопальмональної дисплазії (BPD) у постконцептуальному віці (PMA) 36 тижнів [заданий інтервал часу: 36 тижнів PMA]. BPD являє собою хронічне порушення легень, що характеризується незрілістю легень, недиференційованими альвеолами з наявністю гіалінової мембрани та ателектазу, розширеними капілярами, зануреними в мезенхіму, та спотвореним відкладенням білків позаклітинного матриксу. BPD зумовлює в результаті залишкові ефекти щодо функції легень та пов'язана з проблемами нейророзвитку в пізньому дитячому віці.

Додаткові критерії ефективності також включають:

60 - Частоту виникнення тяжкого крововиливу в шлуночки головного мозку (IVH) III або

IV ступеня до постконцептуального віку (PMA) 40 тижнів [заданий інтервал часу: від вихідного рівня до PMA 40 тижнів].

- Частоту виникнення бронхопульмональної дисплазії (BPD) у постконцептуальному віці (PMA) 40 тижнів [заданий інтервал часу: PMA 40 тижнів].

5 - Частоту виникнення хронічного респіраторного ускладнення (CRM) або летальний випадок до 6-місячного коригованого віку (CA) [заданий інтервал часу: від вихідного рівня до 6-місячного коригованого віку (CA)]. CRM є поширеним несприятливим наслідком передчасних пологів, що зумовлює в результаті симптоми рецидивного респіраторного захворювання, яке потребує використання лікарських препаратів для лікування органів дихання, таких як бронходилататори, необхідності в забезпеченні додаткового джерела кисню вдома, частих візитів у відділення інтенсивної терапії або повторної госпіталізації, особливо в перший рік життя. CRM вимірюють за використанням медичних ресурсів для підтримки роботи респіраторного тракту та за респіраторними симптомами.

15 - Функціональний стан, що оцінюється за показником недоношеності немовлят (PREMII) у постконцептуальному віці (PMA) 40 тижнів [заданий інтервал часу: PMA 36 тижнів]. PREMII являє собою дані, одержані лікарем (ClinRO), які використовуються для визначення загальної функціональної зрілості новонароджених з екстремальною недоношеністю. Функціональний стан немовляти визначають за 8 ключовими функціям, що виконуються організмом (харчування, приріст маси тіла, терморегуляція, допоміжна штучна вентиляція легень, апное, брадикардія, події десатурації та введення кисню), які відображають загальний стан здоров'я та розвитку немовляти.

Приклад 2. Попередження BPD у немовлят з екстремальною недоношеністю

25 Рандомізоване дослідження ефективності IGF-1/IGFBP3 у попередженні BPD проводили з паралельним дослідженням експериментальної групи. Дослідження проводили в низці центрів у Італії, Нідерландах, Польщі, Швеції, Об'єднаному Королівстві та Сполучених Штатах з 18 червня 2010 року по 30 березня 2016 року.

30 Лікарський засіб мекасермін ринфабат, який являє собою IGF-1/IGFBP3, вводили за допомогою безперервної внутрішньовенної інфузії суб'єктам від дня дослідження 0 (дня народження) до PMA 29 тижнів + 6 днів включно, коли ендогенне продукування IGF-1 у суб'єкта вважається достатнім для підтримки фізіологічних рівнів IGF-1 у сироватці крові. Після припинення інфузії лікарського засобу, що проходить клінічне випробування, за кожним суб'єктом проводили спостереження до PMA 40 тижнів ± 4 дні. Дане дослідження призначене для визначення дози rhIGF-1/rhIGFBP-3, що вводиться за допомогою безперервної інфузії (CI), необхідної для встановлення та підтримки протягом тривалого часу рівнів IGF-1 у сироватці крові в межах фізіологічних рівнів у недоношених немовлят для попередження ретинопатії недоношених. Дане дослідження являло собою фазу 2 рандомізованого контрольованого сліпого для оцінювального експерта дослідження, призначеного для підтвердження дози, визначення фармакокінетики, безпеки та ефективності rhIGF-1/rhIGFBP-3. 61 учасник отримувал інсулін-подібний фактор росту (rhIGF-I)/білок-3, що зв'язує інсулін-подібний фактор росту (rhIGFBP-3), у дозі 250 мікрограмів на кілограм (мкг/кг) протягом 24 годин за допомогою безперервної внутрішньовенної (в/в) інфузії від дня 0 до постконцептуального віку (PMA) 29 тижнів та 6 днів. Як контрольна група 60 учасників отримували тільки стандартну інтенсивну терапію. У таблиці 1 проілюстрована схема розподілу учасників у загальному дослідженні.

Таблиця 1

Розподіл учасників: загальні результати дослідження

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартна інтенсивна терапія (контроль)
ПОЧАЛИ	61	60
ЗАВЕРШИЛИ	46	46
НЕ ЗАВЕРШИЛИ	15	14
Припинення участі за ініціативою суб'єкта	2	1
Небажане явище	11	9
Відхилення від протоколу	2	2
Адміністративне рішення	0	1
Інше невказане	0	1

45 У таблиці 2 представлена група, що брала участь у дослідженні.

Таблиця 2

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартна інтенсивна терапія (контроль)	Загальна кількість
Загальна кількість проаналізованих учасників [одиниці: учасники]	61	60	121
Вік [одиниці: тижні] Середнє значення (стандартне відхилення)	25,60 (1,207)	25,62 (1,397)	25,61 (1,300)
Стать: жіноча, чоловіча [одиниці: учасники] кількість учасників			
Жіноча	22 36,1 %	21 35,0 %	43 35,5 %
Чоловіча	39 63,9 %	39 65,0 %	78 64,5 %

Додаткові критерії ефективності в продовженні дослідження включали серед інших наступні параметри:

- 5 - Час виписки з відділення інтенсивної терапії новонароджених (TDNIC) [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів (EOS)].
- Кількість учасників із бронхопультмональною дисплазією (BPD) [заданий інтервал часу: у постконцептуальному віці 36 тижнів].
- 10 - Тяжкість BPD як помірну, середню та тяжку визначали на основі рекомендацій Національного інституту здоров'я дитини та розвитку людини (NICHD) у недоношених немовлят, що народилися в гестаційному віці (GA), що становить менше ніж (<) 32 тижні.
- Помірна: потреба в кисні протягом перших 28 днів, але в кімнатному повітрі в РМА 36 тижнів або виписка для догляду вдома залежно від того, що настане раніше.
- 15 - Середня BPD: потреба в кисні протягом перших 28 днів і в кількості кисню <30 відсотків (%) у РМА 36 тижнів або виписка для догляду вдома залежно від того, що настане раніше.
- Тяжка BPD: потреба в кисні протягом перших 28 днів і кількості кисню, яка більша або дорівнює (\geq)30 %, через наголовний капюшон або назальну канюлю, або створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах за допомогою механічної вентиляції або за допомогою назальної канюлі з високою інтенсивністю потоку \geq 2 л/хв. у РМА 36 тижнів, або виписка для догляду вдома залежно від того, що настане раніше.
- 20 - Швидкість зміни маси тіла [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів (EOS)]. Швидкість зміни являє собою швидкість зміни маси конкретного організму на день в кілограмах (кг).
- 25 - Швидкість зміни довжини [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів (EOS)].
- Швидкість зміни являє собою зміну довжини на день у сантиметрах (см). Кількість учасників із небажаним явищем, що виникло під час лікування (TEAE), та із серйозним небажаним явищем, що виникло під час лікування (TESAE) [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів (EOS)].
- 30 - Небажане явище (AE) являло собою будь-яке небажане медичне явище в учасника, який одержував лікарський засіб, що проходить клінічне випробування, не враховуючи можливості причинно-наслідкового зв'язку. Серйозне небажане явище (SAE) являло собою AE, яке зумовлювало будь-який із наступних наслідків або вважалось значущим через будь-яку іншу причину: летальний випадок; первинну або подовжену госпіталізацію пацієнта; стан із загрозою для життя (безпосередній ризик летального випадку); стійку або значну втрату працездатності/інвалідність; вроджену аномалію.
- 35 - Небажане явище, що виникло під час лікування, визначали як виникнення будь-якого AE або погіршення тяжкості AE, що існувало раніше, в будь-який час на дату або після дати введення першої дози продукту, що проходить клінічне випробування.
- 40 - Відсоткові концентрації IGF-1 у сироватці крові, що потрапляють у цільовий діапазон після інфузії rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів (EOS)].
- Зразки сироватки крові відбирали у підданих лікуванню учасників і контрольних учасників для кількісного визначення IGF-1 з використанням валідованих імунологічних аналізів. Цільовий

діапазон IGF-1 у сироватці крові становив 28-109 мкг/л. Реєстрували рівні IGF-1 у сироватці крові у відсотках серед підданих лікуванню учасників, які потрапляють у цільовий діапазон.

- Концентрації IGFBP-3 у сироватці крові після внутрішньовенної (в/в) інфузії rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданий інтервал часу: від дня 0 до постконцептуального віку 40 тижнів].

5 - Концентрації кислотолабільних субодиниць (ALS) у сироватці крові після внутрішньовенної (в/в) інфузії rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданий інтервал часу: від дня 7 до постконцептуального віку 40 тижнів].

У таблиці 3 проілюстровані виміряні значення BPD у вигляді додаткового критерію ефективності.

10

Таблиця 3

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартна інтенсивна терапія (контроль)
Кількість проаналізованих учасників [одиниці: учасники]	47	49
Кількість учасників із бронхопальмональною дисплазією (BPD) [одиниці: учасники]		
Без BPD	4	4
Помірна	23	16
Середня	9	5
Тяжка	10	22
Неможливо визначити	1	2

Статистичний аналіз кількості учасників із бронхопальмональною дисплазією (BPD) не представлений.

15 Хоча певні сполуки, композиції та способи, описані в даному документі, були конкретно описані згідно з певними варіантами здійснення, нижченаведені приклади слугують лише для ілюстрації сполук за даним винаходом і не передбачають їх обмеження.

20 Форми однини, використовувані в даному документі в описі та у формулі винаходу, якщо чітко не вказано інше, необхідно розуміти як такі, що включають посилання на множину. Пункти формули винаходу або описи, які включають "або" між одним або більше представниками групи, вважаються такими, що задовольняють вимоги, якщо один, більше від одного або всі представники групи наявні, використовуються або іншим чином стосуються вказаного продукту або способу, якщо не вказано протилежне або інше не очевидне з контексту. Даний винахід включає варіанти здійснення, в яких точно один представник групи наявний, використовується або іншим чином стосується вказаного продукту або способу. Даний винахід також включає варіанти здійснення, в яких більше від одного або всі представники групи наявні, використовуються або іншим чином стосуються вказаного продукту або способу. Крім того, необхідно розуміти, що даний винахід включає всі варіанти, комбінації та поєднання, в яких одне або більше з обмежень, елементів, умов, описових термінів тощо з одного або більше перерахованих пунктів формули винаходу вводяться в інший пункт формули винаходу, залежний від того самого незалежного пункту формули винаходу (або будь-якого іншого пункту формули винаходу, залежно від того, що застосовується), якщо не вказано інше або якщо фахівцю в даній галузі не буде очевидно, що буде виникати протиріччя або невідповідність. Якщо елементи представлені у вигляді переліків (наприклад, у вигляді групи Маркуша або в подібному форматі), необхідно розуміти, що також розкривається кожна підгрупа елементів, і будь-який елемент (елементи) може бути видалений із групи. У цілому необхідно розуміти, що якщо даний винахід або аспекти даного винаходу позначається/позначаються як такі, що включають конкретні елементи, ознаки тощо, то деякі варіанти здійснення даного винаходу або аспекти даного винаходу складаються або по суті складаються з таких елементів, ознак тощо. Для спрощення такі варіанти здійснення в кожному випадку не були так докладно та конкретно викладені в даному документі. Також необхідно розуміти, що будь-який варіант здійснення або аспект даного винаходу можуть бути явно виключені з формули винаходу незалежно від того, чи викладено конкретне виключення в описі. Публікації, веб-сторінки та інші довідкові матеріали, що наводяться в даному документі у вигляді посилання для опису передумов даного винаходу та для надання додаткової інформації стосовно його практичного здійснення, включені в даний документ за допомогою посилання.

35

40

45

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування рекомбінантного інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) і рекомбінантного інсуліноподібного фактора росту-3 (IGFBP-3), об'єднаних у комплекс разом, для виготовлення лікарського засобу для лікування бронхопальмональної дисплазії у недоношеного немовляти, де доза безперервної внутрішньовенної інфузії становить в діапазоні від 350 до приблизно 500 мкг/кг/24 год від моменту народження до постконцептуального віку (PMA), який становить приблизно 24-34 тижні.
2. Застосування за п. 1, де немовля було народжене передчасно на щонайменше 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 1 місяць, 2 місяці або 3 місяці.
3. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб призначений для введення IGF-1 у дозі, яка становить приблизно 350, 400, 450 або 500 мкг/кг/24 год.
4. Застосування за будь-яким із пп. 1-3, де лікарський засіб призначений для введення IGF-1 у дозі, яка становить приблизно 400 мкг/кг/24 год.
5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікарський засіб призначений для введення IGF-1 від моменту народження до PMA, який становить від приблизно 28 до 32 тижнів.
6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікарський засіб призначений для введення IGF-1 від моменту народження до PMA, який становить приблизно 29 тижнів плюс 6 днів.
7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де немовля характеризується зниженими рівнями IGF-1 у сироватці крові.
8. Застосування за п. 7, де знижені рівні IGF-1 у сироватці крові становлять від приблизно 30 до 50 мкг/л.
9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, де IGF-1 і IGFBP-3 об'єднують у комплекс в еквімолярних кількостях.
10. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де введення IGF-1 зумовлює в результаті зниження частоти виникнення хронічного респіраторного ускладнення (CRM) до 12-місячного коригованого віку (CA).
11. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де введення IGF-1 зумовлює в результаті зниження частоти виникнення бронхопальмональної дисплазії (BPD) до постконцептуального віку (PMA), який становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.
12. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де введення IGF-1 зумовлює в результаті зниження частоти виникнення тяжкого крововиливу в шлуночки головного мозку (IVH) III або IV ступеня до постконцептуального віку (PMA), який становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.
13. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де введення IGF-1 зумовлює в результаті зниження частоти виникнення ретинопатії недоношених (ROP) до постконцептуального віку (PMA), який становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.
14. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де введення IGF-1 зумовлює в результаті поліпшення функціонального стану, який оцінюється за показником недоношеності немовлят (PREMII), до постконцептуального віку (PMA), який становить 36 тижнів, 40 тижнів, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців або 12 місяців.