

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 966**

51 Int. Cl.:

A61K 38/30 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2021** **PCT/US2021/055598**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2022** **WO22086953**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2021** **E 21807381 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 4228676**

54 Título: **Composiciones adecuadas para su uso en neonatos**

30 Prioridad:

19.10.2020 US 202063093696 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2025

73 Titular/es:

OAK HILL BIO LIMITED (100.00%)
3rd Floor 1 Ashley Road
Altrincham Cheshire WA14 2DT, GB

72 Inventor/es:

SALAMAT-MILLER, NAZILA;
TAYLOR, KATHERINE;
HE, BING;
BHATTACHARYA, INDRANIL;
HAN, LINDA;
AMSDEN, BENITA y
KRANZ, JAMES

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 005 966 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones adecuadas para su uso en neonatos

5 **[0001]** Esta solicitud reivindica la prioridad y beneficio a la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/093,696, depositada el 19 de octubre de 2020.

FONDO

10 **[0002]** Existe una gran necesidad de composiciones optimizadas para su uso terapéutico en neonatos y/o niños prematuros, por ejemplo, para tratar o reducir la incidencia de afecciones como la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar crónica del prematuro.

15 **[0003]** La hemorragia intraventricular (IVH) es una afección potencialmente mortal en bebés prematuros que se caracteriza por hemorragias en y alrededor de los ventrículos cerebrales, lo que provoca lesiones cerebrales agudas y crónicas, y posibles resultados adversos en el neurodesarrollo a largo plazo.

20 **[0004]** La hemorragia intraventricular es una complicación importante de la prematuridad. La IVH puede asociarse a complicaciones graves como el infarto hemorrágico periventricular, la dilatación ventricular posthemorrágica, la leucomalacia periventricular y la hemorragia cerebelosa, que provocan una elevada mortalidad y morbilidad. Otras complicaciones son la hidrocefalia posthemorrágica, la parálisis cerebral y el retraso mental, así como discapacidades del neurodesarrollo a largo plazo.

25 **[0005]** La hemorragia intraventricular puede provocar mortalidad y morbilidad en los bebés prematuros. El tratamiento estándar actual se basa en la gestión precoz y la estabilización de la hemodinámica cerebral y la asistencia respiratoria. El pronóstico está relacionado con la gravedad de la hemorragia, el daño al parénquima cerebral, la presencia de convulsiones y la gravedad del infarto hemorrágico periventricular.

30 **[0006]** La enfermedad pulmonar crónica (CLD) del prematuro es otra afección grave que pone en peligro la vida de los bebés prematuros. En particular, los bebés extremadamente prematuros corren un riesgo muy elevado de desarrollar CLD. La displasia broncopulmonar (BPD) a las 36 semanas de edad postnatal suele ser la manifestación más temprana de la CLD, pero los lactantes sin BPD también pueden desarrollar CLD. El término "enfermedad pulmonar crónica del prematuro" engloba una amplia gama de síntomas y características que a menudo se solapan con las manifestaciones de la BPD.

35 **[0007]** Las opciones actuales de tratamiento y prevención estándar para la BPD y la CLD incluyen asistencia respiratoria (como oxígeno suplementario, mediante flujo nasal no invasivo, con presión positiva continua en las vías respiratorias, y ventilación mecánica con intubaciones endotraqueales, administración de surfactante pulmonar, broncodilatadores para ayudar a abrir las vías respiratorias, cafeína para ayudar a reducir las pausas respiratorias (apnea) y mejorar la función de los músculos respiratorios, y esteroides para ayudar a reducir la inflamación, diuréticos para ayudar a reducir el exceso de líquido en los pulmones, vasodilatadores para ayudar a disminuir la presión sanguínea en los pulmones y antibióticos para combatir las infecciones. La trayectoria a largo plazo de los resultados pulmonares en los bebés extremadamente prematuros suele comenzar con factores de riesgo prenatales, seguidos por el síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en las primeras horas o días de vida, que requiere asistencia respiratoria, lo que lleva a la BPD, diagnosticada normalmente a las 36 semanas de edad postmenstrual, y finalmente a la enfermedad pulmonar crónica durante la lactancia, la infancia, la adolescencia e incluso la edad adulta. La CLD puede dar lugar a rehospitalizaciones y visitas a urgencias más frecuentes por causas respiratorias, a la necesidad de medicación respiratoria o de asistencia respiratoria domiciliaria, y muchos niños padecen una forma de enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma) que sigue limitando su calidad de vida.

50 **[0008]** El tratamiento médico de los neonatos prematuros, que a veces tienen una masa corporal de aproximadamente 450-900 g (1 a 2 libras), presenta muchos desafíos, entre otras cosas porque las cantidades que pueden administrarse son muy pequeñas. Es fundamental administrar dosis precisas de proteínas por infusión a esta población de pacientes y garantizar la compatibilidad de las composiciones farmacéuticas con los componentes de administración clínica (p. ej., el equipo de infusión).

60 **[0009]** Además, esta clase de pacientes son extremadamente débiles y vulnerables. Los riesgos toxicológicos derivados de la exposición a sustancias como los excipientes en el curso de tratamientos farmacéuticos deben evaluarse cuidadosamente. Los neonatos pueden mostrar una sensibilidad diferente a las sustancias químicas, como los excipientes utilizados en las formulaciones, en comparación con los adultos y los niños mayores. Esto supone un enorme reto para quienes desean tratar a esta población de pacientes.

65 **[0010]** Además, cada proteína terapéutica tiene propiedades diferentes, por ejemplo, un equilibrio de elementos hidrófobos y cargados en la superficie de la molécula plegada. Por lo tanto, cada proteína terapéutica necesita una formulación optimizada específicamente para sus propiedades, por ejemplo, de forma que la formulación sea compatible con la actividad farmacológica y la estabilidad de la proteína terapéutica, así como con su idoneidad para la administración.

Este reto es aún mayor cuando la entidad terapéutica es un complejo proteico.

RESUMEN

- 5 **[0011]** La presente divulgación se refiere a composiciones optimizadas para su administración a neonatos y/o niños prematuros, y al uso de la composición en el tratamiento (en particular el uso en dicha población de pacientes), por ejemplo, en el tratamiento de la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar crónica del prematuro. La invención se define en las reivindicaciones.
- 10 **[0012]** Las composiciones proporcionadas en el presente documento son adecuadas para su uso en neonatos y presentan una o más (como todas) de las siguientes ventajas: excipientes minimizados (para minimizar los efectos adversos y maximizar la intolerancia/toxicidad en la población de pacientes); pérdida minimizada del complejo proteico cuando la composición se administra por vía parenteral (por ejemplo, utilizando tubos, materiales de caucho y/o plástico y/o filtros, por ejemplo, para infusión intravenosa (IV)); son estables (por ejemplo, física y/o químicamente estables, lo que
- 15 ventajosamente proporciona una vida útil de al menos 3-6 meses); y tienen la capacidad de administrar terapéutico activo a los niveles de concentración adecuados en la población de pacientes neonatos.
- [0013]** Así, en un aspecto se proporciona una composición farmacéutica de baja concentración adecuada para la administración de un complejo proteico terapéutico a un neonato que comprende: Factor de crecimiento similar a la
- 20 insulina 1 (IGF-1), y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 complejo (por ejemplo, en un intervalo de 0,75 a 1,25: 1 o 1: 0,75-1,25, por ejemplo, en cantidades equimolares); y un tensioactivo no iónico (por ejemplo, un tensioactivo polisorbato, como polisorbato 20 o polisorbato 80, en particular polisorbato 20) en el intervalo de 0,0025% a 0,0075%.
- 25 **[0014]** En una realización, la composición farmacéutica es isotónica.
- [0015]** En una realización, la composición farmacéutica es líquida.
- [0016]** La concentración del complejo terapéutico es del orden de 45-55 mg/L en particular 50 mg/L).
- 30 **[0017]** En una realización, la composición farmacéutica es acuosa.
- [0018]** En una realización, la formulación se proporciona como una unidad que comprende 50 microgramos/mL de solución de rhIGF-I/rhIGFBP-3 en 50 mM de acetato de sodio y 105 mM de cloruro de sodio con 0,005% (v/v) de polisorbato 20, a pH 5,5, almacenada a 2°C a 8°C (36°F a 46°F).
- 35 **[0019]** En una realización, la composición farmacéutica según la presente divulgación se proporciona como producto final en una bolsa de infusión, o vial de vidrio, que contiene aproximadamente 6,5 mL de volumen extraíble.
- 40 **[0020]** La formulación farmacéutica puede administrarse por vía parenteral sin pérdida del complejo proteico terapéutico (por ejemplo, sin pérdida de la actividad del complejo proteico terapéutico).
- [0021]** En una realización, la composición tiene un número y/o cantidad mínima de excipientes, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 excipientes.
- 45 **[0022]** La actividad u otra propiedad de la composición puede medirse mediante un ensayo o método descrito en el presente documento, como en los ejemplos.
- [0023]** El tensioactivo polisorbato, como el polisorbato 20 o el polisorbato 80, en particular el polisorbato 20 % se encuentra en el intervalo de 0,0025% a 0,0075% v/v.
- 50 **[0024]** El pH de la composición se encuentra en el intervalo de pH 5 a pH 7, por ejemplo pH 5,3 a pH 5,8, como pH 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, en particular pH 5,5.
- 55 **[0025]** En una realización, la formulación suministra al menos el 80% de la dosis del complejo proteico terapéutico al neonato en forma activa, por ejemplo 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100%.
- 60 **[0026]** Por lo tanto, en una realización preferida se proporciona una composición farmacéutica de baja concentración adecuada para la administración de un complejo proteico terapéutico a un neonato (en particular en una forma activa) que comprende 45-55 microgramos/mL, en particular 50 microgramos/mL) de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) complejo, y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3) (por ejemplo en un intervalo de 0,75 a 1,25 microgramos/mL): 1 o 1: 0,75-1,25 como en cantidades equimolares; y un tensioactivo no iónico (por ejemplo un tensioactivo polisorbato, como polisorbato 20 o polisorbato 80, en particular polisorbato 20) en el intervalo de 0.0025% a 0,0075% (*p. ej.*, 0,005%); un tampón (*p. ej.*, acetato sódico 50 mM), sal (*p. ej.*, cloruro sódico 105 mM) en el
- 65 que el pH de la formulación está en el intervalo de pH 5,3 a 5,8 (*p. ej.*, pH 5,5).

[0027] En otras realizaciones, la presente invención proporciona un tratamiento eficaz de los neonatos, y en particular de la hemorragia intraventricular (IVH), la displasia broncopulmonar (BPD) y la enfermedad pulmonar crónica (CLD) del prematuro. Cuando se administra, por ejemplo, por vía intravenosa inmediatamente después del nacimiento para reemplazar el IGF-1 perdido del suministro materno, la composición puede mejorar o reducir la Hemorragia Intraventricular (IVH), la Displasia Broncopulmonar y/o la Enfermedad Pulmonar Crónica del prematuro.

[0028] La presente invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que la adición de tensioactivo (*por ejemplo*, polisorbato 20) a bajas concentraciones (*p. ej.*, 0,0025% - 0,0075% v/v) a la composición farmacéutica de IGF-1/IGFBP-3 mejora la potencia y aumenta la estabilidad.

[0029] Sin querer estar limitado por ninguna teoría en particular, se contempla, por ejemplo, que el tensioactivo (*p. ej.*, polisorbato 20) a concentraciones tan bajas, minimiza la pérdida de producto relacionada con la adsorción, eliminando la necesidad de cebar y lavar los equipos de infusión intravenosa antes de la administración del producto farmacológico, reduciendo significativamente la pérdida de producto farmacológico y mejorando la potencia.

[0030] La presente invención también se basa, en parte, en la reducción de la acumulación de especies oxidadas y la mejora de la estabilidad conseguida mediante el uso de una superficie de contacto distinta del acero inoxidable, como una bolsa de un solo uso durante la composición del complejo con una solución de formulación. La estabilidad mejorada se consigue durante el almacenamiento a aproximadamente 25°C (*p. ej.*, de aproximadamente 23°C a aproximadamente 27°C), o durante el almacenamiento a aproximadamente 40°C (*p. ej.*, de aproximadamente 38°C a aproximadamente 42°C), por ejemplo, durante el almacenamiento durante aproximadamente 3 - 6 meses.

[0031] Además de las ventajas de la reducción de la agregación y el aumento de la estabilidad y la pureza, la formulación que comprende tensioactivo permite una dosificación precisa y la administración de pequeños volúmenes de dosis a neonatos extremadamente prematuros.

[0032] En el presente documento, Enfermedad Pulmonar Crónica (CLD) y Enfermedad Pulmonar Crónica del Prematuro se utilizan indistintamente.

[0033] La formulación de la presente invención es estable y muestra una agregación reducida. Por el contrario, en ausencia de polisorbato y cuando se expone a tensiones rutinarias, se acumulan especies de alto peso molecular que contribuyen a disminuir la estabilidad, aumentar la agregación y aumentar potencialmente la inmunogenicidad.

[0034] En resumen, la presente invención proporciona, entre otras cosas, una formulación mejorada de IGF-1/IGFBP-3 con ventajas de potencia aumentada y estabilidad mejorada durante el almacenamiento, en particular, con toxicidad minimizada, proporcionando un producto seguro y eficaz para la administración a neonatos en el tratamiento de enfermedades de la prematuridad.

[0035] En un aspecto, las formulaciones estables de rIGF-1/rIGFBP-3 que comprenden un surfactante pueden prepararse y administrarse a una dosis tal como aproximadamente 400 microgramos/kg/24 horas.

[0036] En un aspecto, las formulaciones estables de rIGF-1/rIGFBP-3 que comprenden un surfactante pueden prepararse y administrarse a una dosis tal como aproximadamente 1000 microgramos/kg/24 horas.

[0037] La adición de tensioactivos también aumenta la estabilidad del producto al reducir la pérdida de proteínas por adsorción. En un aspecto, los métodos aquí proporcionados dan lugar a una alta exposición efectiva de IGF-1 sérico mediante la administración de la composición farmacéutica de rIGF-1/rIGFBP-3 a una dosis de aproximadamente 250 microgramos/kg/24 horas o inferior en presencia del tensioactivo.

[0038] En algunas realizaciones, el tensioactivo polisorbato es polisorbato 20. El polisorbato 20 también se conoce como monolaurato de sorbitán polioxietilenado.

[0039] En algunas realizaciones, el tensioactivo polisorbato es polisorbato 80.

[0040] El tensioactivo polisorbato está en una concentración de aproximadamente 0,0025%, aproximadamente 0,005% o aproximadamente 0,0075% v/v. En algunas realizaciones, el tensioactivo polisorbato está en una concentración de aproximadamente 0,005% v/v.

[0041] En algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 20% (o menos de aproximadamente: 15%, o 10% o 5% o 4% o 2%) del IGF-1 en la composición existe como especie oxidada después del almacenamiento durante aproximadamente 6 meses a 25 °C. En algunas realizaciones, menos del 4% del IGF-1 existe como especie oxidada después del almacenamiento durante aproximadamente 3 meses a 25 °C, como por ejemplo, menos del 2%.

[0042] En algunas realizaciones, menos del 10% (o menos de aproximadamente: 8% o 6% o 5% o 4% o 3%) del IGF-1 existe como especie oxidada tras un almacenamiento de aproximadamente 3 meses a 40 °C. En algunas realizaciones, menos del 8% (o 6% o 5% o 4% o 3%) del IGF-1 existe como especie oxidada después del almacenamiento durante

aproximadamente 1 mes a 40 °C. En algunas realizaciones, menos del 2% del IGF-1 existe como especie oxidada después del almacenamiento durante aproximadamente 1 mes a 40 °C.

[0043] En algunas realizaciones, el porcentaje de especies oxidadas en la composición se determina mediante Cromatografía Líquida de Fase Inversa-Ultra Rendimiento (RP-UPLC). En algunas realizaciones, el IGFBP-3 comprende menos del 5% de variantes trisulfuro.

[0044] En algunas realizaciones, la composición comprende además un tampón que comprende acetato sódico, ácido acético y/o cloruro sódico, como acetato sódico o ácido acético. En algunas realizaciones, la composición comprende además un tampón que comprende cloruro sódico.

[0045] En algunas realizaciones, el acetato de sodio o el ácido acético se encuentran en una concentración de entre 10 y 100 mM, por ejemplo, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM, por ejemplo, una concentración de 50 mM.

[0046] En algunas realizaciones, el cloruro de sodio está en una concentración de aproximadamente 20 mM y 200 mM. En algunas realizaciones, el cloruro de sodio está en una concentración de aproximadamente 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, aproximadamente 95 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 105 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 115 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 125 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 135 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 145 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 155 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 165 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 175 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 185 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 195 mM o aproximadamente 200 mM, como una concentración de aproximadamente 105 mM.

[0047] La composición tiene un pH comprendido entre 5,0 y 7,0 aproximadamente. En algunas realizaciones, el pH es aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,8, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,8 o aproximadamente 7,0; o aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,7; o aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,7 o aproximadamente 6,9, como por ejemplo entre aproximadamente 5,3 y 5,8, en particular aproximadamente 5,5.

[0048] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para inyección intravenosa.

[0049] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una vida de almacenamiento de 20 meses o más (por ejemplo, al menos 24 meses) a una temperatura de entre 2-8 °C.

[0050] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable a temperatura ambiente y/o luz ambiente, por ejemplo durante al menos 8 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas o 48 horas, como al menos 8 horas; o al menos 12 horas; o al menos 24 horas; o al menos 48 horas.

[0051] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende rIGF-1 y rIGFBP-3 complejo en un rango de 0,75 a 1,25: 1 o 1: 0,75-1,25, por ejemplo, en cantidades equimolares.

[0052] En algunas realizaciones, el IGF-1 se produce de forma recombinante. En algunas realizaciones, el IGFBP-3 se produce de forma recombinante.

[0053] En algunas realizaciones, el IGF-1 y el IGFBP-3 se complejan antes de la administración al sujeto.

[0054] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el factor 1 de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGF-1), la proteína 3 de unión al factor 3 de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGFBP-3) y polisorbato 20 es:

más estable a temperatura ambiente, y/o
se oxida menos a temperatura ambiente

que una composición farmacéutica que comprende el factor de crecimiento 1 similar a la insulina recombinante (rIGF-1), la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGFBP-3) sin polisorbato 20.

[0055] En algunas realizaciones, el porcentaje de especies oxidadas de IGF-1 no aumenta más del 25% tras el almacenamiento a una temperatura de aproximadamente 25 °C después de tres meses, por ejemplo, no aumenta más del 10%.

[0056] En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 **[0057]** También se proporciona tratamiento o prevención de la hemorragia intraventricular (IVH) que comprende la administración de una composición según la divulgación, por ejemplo, cuando el sujeto que lo necesita tiene una edad gestacional inferior a 26 semanas, como una edad gestacional de entre 23 semanas y 25 semanas + 6 días.
- [0058]** En algunos aspectos, dicho tratamiento o prevención de la hemorragia intraventricular (IVH) con una cantidad terapéutica es suficiente para lograr una incidencia reducida de hemorragia intraventricular en relación con un control.
- 10 **[0059]** En algunas realizaciones, la incidencia reducida se consigue entre aproximadamente 36 y 40 semanas de edad post-menstrual (PMA) (por ejemplo 35 a 42 semanas, como por 35 semanas (o 36 semanas, o 37 semanas, o 38 semanas, o 39 semanas o 40 semanas, o 41 semanas o 42 semanas)) según lo evaluado por ultrasonido o resonancia magnética.
- [0060]** En algunas realizaciones, la incidencia reducida se evalúa mediante ultrasonidos.
- 15 **[0061]** En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH es de al menos un 30% de reducción en la incidencia de IVH de grado II, grado III o grado IV, como cualquiera de los mismos.
- [0062]** También se proporciona tratamiento o prevención de la displasia broncopulmonar y/o enfermedad pulmonar crónica del prematuro que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición, según la presente divulgación
- 20 **[0063]** En algunas realizaciones, el sujeto que necesita tratamiento es un lactante.
- [0064]** En algunas realizaciones, el bebé nació prematuramente al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses o 3 meses, por ejemplo entre aproximadamente 23 y 34 semanas de edad postmenstrual (APM), por ejemplo aproximadamente 23 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 25 semanas, aproximadamente 26 semanas, aproximadamente 27 semanas, aproximadamente 28 semanas, aproximadamente 29 semanas, aproximadamente 30 semanas, aproximadamente 31 semanas, aproximadamente 32 semanas, aproximadamente 33 semanas o aproximadamente 34 semanas de APM, como aproximadamente 23 semanas de APM.
- 25 **[0065]** En algunas realizaciones, el lactante tiene menos de 36 semanas (o menos: 35, 34, 33, 32, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24 o 23 semanas) de PMA.
- [0066]** En algunas realizaciones, el bebé nace entre las 28-32 semanas de GA, por ejemplo, el bebé nace con menos de 32 semanas de edad gestacional (GA), como menos de 31 semanas de GA, alternativamente menos de 30 semanas de GA, o 29 semanas de GA. En algunas realizaciones, el bebé nace con menos de 28 semanas de GA.
- 35 **[0067]** En algunas realizaciones, la composición se administra a una dosis de aproximadamente 100 a 1000 microgramos/kg/24 horas, por ejemplo de aproximadamente 100 a 800 microgramos/kg/24 horas, tal como de aproximadamente 100 a 500 microgramos/kg/24 horas, más específicamente entre 100 microgramos/kg/24 horas y 450 microgramos/kg/24 horas, en particular entre 100 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas.
- 40 **[0068]** En algunas realizaciones, la composición se administra a una dosis de entre 150 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas, por ejemplo entre 200 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas.
- 45 **[0069]** En algunas realizaciones, la composición se administra a una dosis de aproximadamente 250 a 1000 microgramos/kg/24 horas, por ejemplo de aproximadamente 250 a 800 microgramos/kg/24 horas, tal como aproximadamente 800 microgramos/kg/24 horas.
- 50 **[0070]** En algunas realizaciones, la composición se administra a una dosis de entre 250 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas, por ejemplo aproximadamente 250 microgramos/kg/24 horas. En algunas realizaciones, la composición se administra a una dosis de aproximadamente 400 microgramos/kg/24 horas.
- [0071]** En algunas realizaciones, la composición se administra una, dos, tres o cuatro veces en un periodo de 24 horas. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez en un periodo de 24 horas. En algunas realizaciones, la composición se administra mediante infusión continua durante el periodo de 24 horas.
- 55 **[0072]** En algunas realizaciones, la composición se administra desde el momento del nacimiento hasta la edad post-menstrual (PMA) de aproximadamente 23 a 34 semanas, por ejemplo desde el momento del nacimiento hasta la PMA de aproximadamente 23 a 32 semanas, como aproximadamente 29 semanas más 6 días.
- 60 **[0073]** "PMA" o "edad postmenstrual" se refiere a la edad gestacional más la edad cronológica.
- [0074]** La edad corregida de un lactante es la edad ajustada del lactante en función de su fecha prevista de parto. Tomando como término del embarazo las 40 semanas (es decir, la fecha prevista de parto), un bebé nacido prematuramente obtiene una edad corregida (AC) en la que el exceso de tiempo que el bebé ha existido fuera del cuerpo
- 65

de la madre (es decir, el número de semanas que el bebé nació prematuro) se resta de la edad real del bebé.

[0075] En algunas realizaciones, el sujeto tiene niveles séricos de IGF-1 reducidos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene niveles de IGF-1 por debajo de 60 microgramos/L, por ejemplo por debajo de 50 microgramos/L, tal como por debajo de 40 microgramos/L. En algunas realizaciones, el sujeto tiene niveles de IGF-1 inferiores a 30 microgramos/L. En algunas realizaciones, el sujeto tiene niveles de IGF-1 de entre aproximadamente 30- 50 microgramos/L.

[0076] En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica da lugar a niveles séricos elevados de IGF-1 en comparación con un valor basal, por ejemplo los niveles séricos de IGF-1 en un lactante no tratado están por debajo de 60 microgramos/L, como por debajo: 50 microgramos/L, o 40 microgramos/L, o 30 microgramos/L. En algunas realizaciones, el valor basal de los niveles séricos de IGF-1 es de aproximadamente 30 a 50 microgramos/L.

[0077] En algunas realizaciones, los niveles séricos de IGF-1 se elevan al menos entre un 25% y un 50% en comparación con el valor basal. En algunas realizaciones, los niveles séricos de IGF-1 están elevados al menos en aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60% en comparación con un valor de referencia, como al menos en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60%: 10% o 15%, o 20%, o 25%, o 30%, o 35%, o 40%, o 45%, o 50%, o 55%, o 60% en comparación con un valor de referencia.

[0078] En algunas realizaciones, los niveles séricos de IGF-1 permanecen elevados durante al menos 24 horas tras la administración, como unas 48 horas; o unas 72 horas. En algunas realizaciones, los niveles séricos de IGF-1 permanecen elevados durante al menos aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, los niveles séricos de IGF-1 permanecen elevados a través de la edad postmenstrual (PMA) de al menos aproximadamente 23 semanas a 34 semanas, tal como al menos aproximadamente 23 semanas a 12 meses.

[0079] En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica da lugar a una menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica del prematuro, displasia broncopulmonar, hipertrofia ventricular derecha (RVH), hipertensión pulmonar (PH), enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular hasta la edad postmenstrual (PMA) 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses o 24 meses.

[0080] La edad corregida (CA) de un lactante es la edad ajustada del lactante en función de su fecha de parto. Tomando como término del embarazo las 40 semanas (es decir, la fecha prevista de parto), un bebé nacido prematuramente obtiene una edad corregida en la que el exceso de tiempo que ha existido fuera del cuerpo de la madre se resta de su edad real.

[0081] En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica da lugar a niveles séricos objetivo elevados de IGF-1 de entre 28-109 microgramos/mL ($\mu\text{g/ml}$), por ejemplo, aproximadamente 30 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 40 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 50 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 60 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 70 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 80 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 90 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 100 $\mu\text{g/ml}$ o aproximadamente 110 $\mu\text{g/ml}$.

[0082] En algunas realizaciones, la incidencia reducida es de al menos un 20% - 50% en relación con un control no tratado o un control que recibe el tratamiento estándar. En algunas realizaciones, la incidencia reducida es de alrededor del 10%, alrededor del 20%, alrededor del 30%, alrededor del 40%, alrededor del 50%, alrededor del 60% o alrededor del 70% en relación con un control no tratado o un control que recibe el tratamiento estándar.

[0083] En algunas realizaciones, el aumento del estado funcional es de al menos un 20% - 50% en relación con un control no tratado, por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60% o aproximadamente 70% en relación con un control que recibe el tratamiento estándar.

[0084] El aumento del estado funcional puede evaluarse mediante el índice *PREMature Infant Index* (PREMII) hasta la edad postmenstrual (PMA) 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas o 40 semanas.

[0085] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 50 mM de acetato sódico, 105 mM de cloruro sódico y 0,005% (v/v) de P20 a pH 5,5.

[0086] En algunas realizaciones, el acetato de sodio o el ácido acético se encuentran a una concentración de entre 10 y 100 mM, por ejemplo 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM, por ejemplo 50 mM.

[0087] En algunas realizaciones, el cloruro de sodio está en una concentración de aproximadamente 20 mM y 200 mM, por ejemplo aproximadamente 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, aproximadamente 95 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 105 mM,

aproximadamente 110 mM, aproximadamente 115 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 125 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 135 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 145 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 155 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 165 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 175 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 185 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 195 mM o aproximadamente 200 mM. como, por ejemplo, aproximadamente 105 mM.

[0088] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un pH entre 5,0 y 7,0, por ejemplo, 5,0, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6,0, 6,2, 6,4, 6,6, 6,8 o 7,0 aproximadamente. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,7 o aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,7 o aproximadamente 6,9. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de entre 5,3 y 5,8 aproximadamente. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5.

[0089] En algunos aspectos, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un complejo proteico que comprende el factor de crecimiento 1 similar a la insulina recombinante (rIGF-1) y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGFBP-3) en cantidades equimolares, un tensioactivo polisorbato 20 en una concentración de aproximadamente 0,005% y un tampón que comprende acetato de sodio, ácido acético y/o cloruro de sodio.005%, y un tampón que comprende acetato sódico, ácido acético y/o cloruro sódico, en el que la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 5,3-5,8, en el que el rIGF-1/IGFBP-3 está en una concentración de aproximadamente 50 microgramos/mL, y en el que menos del 2% del IGF-1 existe como especie oxidada.

[0090] En algunos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un complejo proteico que comprende el factor de crecimiento similar a la insulina 1 recombinante (rIGF-1) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 recombinante (rIGFBP-3) en un intervalo de 0,75 a 1,25: 1 o 1: 0,75-1,25, por ejemplo, en cantidades equimolares, tensioactivo polisorbato 20 en una concentración de aproximadamente 0,005%, y un tampón que comprende acetato sódico, ácido acético y/o cloruro sódico, en el que la composición tiene un pH de aproximadamente 5,3-5,8, en el que el rIGF-1/IGFBP-3 está en una concentración de aproximadamente 50 microgramos/mL, y en el que menos del 1,5% del IGF-1 existe como especie oxidada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0091]

La **FIG. 1** es una fotografía de los componentes del equipo de infusión modelo sueco utilizado en los estudios de infusión de IGF- 1/IGFBP-3.

La **FIG. 2** es un gráfico de la concentración de proteína del producto farmacológico IGF-1/IGFBP-3 con y sin polisorbato 20 al 0,005% antes y después de la corrección del tampón.

La **FIG. 3A** es un gráfico que muestra la pureza de las muestras medida por SE-HPLC en ausencia de polisorbato 20. La **FIG. 3B** representa los perfiles SE-HPLC de las muestras en presencia de polisorbato 20. Los porcentajes de las áreas de pico se muestran para una media de dos series de infusión.

La **FIG. 4** es un gráfico de la oxidación de IGF-1 en la formulación IGF-1/IGFBP-3 en presencia y ausencia de P20 durante 48 horas, medida por RP-UPLC.

La **FIG. 5** es un gráfico que muestra el porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo, la concentración del producto farmacológico y el material utilizado.

La **FIG. 6** es un gráfico del porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo y del espacio libre para la bolsa de un solo uso y los recipientes de vidrio.

La **FIG. 7A** es un gráfico que muestra la estabilidad (porcentaje del pico principal) del IGF-1/IGFBP-3 en función del tiempo entre 2°C -8°C (p. ej., 5°C). La **FIG. 7B** es un gráfico que muestra la estabilidad (porcentaje del pico principal) del IGF-1/IGFBP-3 en función del tiempo a 23°C a 27°C (25°C). La **FIG. 7C** es un gráfico que muestra la estabilidad (porcentaje del pico principal) del IGF-1/IGFBP-3 en función del tiempo entre 38°C y 42°C.

La **FIG. 8A** es un gráfico del porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo a 5°C. La **FIG. 8B** es un gráfico del porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo a 25°C. La **FIG. 8C** es un gráfico del porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo a 40°C.

La **FIG. 9** representa gráficos de la concentración de IGF-1 a lo largo del tiempo para muestras tratadas con 250 microgramos/kg/24 horas o 400 microgramos/kg/24 horas del IGF-1/IGFBP-3 en comparación con sujetos que recibieron el tratamiento estándar.

La **FIG. 10** muestra gráficos que validan el modelo de simulación basado en la concentración de IGF-1 simulada y observada en controles no tratados, sujetos que reciben el tratamiento estándar y sujetos que reciben tratamiento con rIGF-1/IGFBP-3 a una dosis baja o a 250 microgramos/kg/24 horas.

La **FIG. 11** es un gráfico que muestra los resultados de una simulación de ensayo clínico en el que se determinó la probabilidad de que los sujetos no desarrollaran displasia broncopulmonar (BPD) o BPD leve en función de los niveles de exposición al IGF-1 en suero como resultado del tratamiento con 250 microgramos/kg/24 horas o 400 microgramos/kg/24 horas de IGF-1/IGFBP-3 en comparación con los sujetos que recibieron el tratamiento estándar.

La **FIG. 12** es un modelo de intervalos de predicción simulados del 95% de las concentraciones PK de IGF-1 a lo largo de la duración del tratamiento para predecir dónde se situarían la media y los intervalos 5° y 95° con respecto al intervalo terapéutico objetivo (28-109 ng/ml) en sujetos tratados con 250 microgramos/kg/24 horas o 400 microgramos/kg/24 horas de IGF-1/IGFBP-3 en comparación con sujetos que recibieron el tratamiento estándar en el día 7 y al final de la infusión.

La **FIG. 13A** es un gráfico de la exposición sérica al IGF-1 en el día 7 y la probabilidad del resultado de BPD (BPD leve o nula). La **FIG. 13B** es un gráfico de la exposición sérica al IGF-1 a las 40 semanas de PMA y la probabilidad del resultado de BPD (BPD leve o nula).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0092] La presente invención proporciona, en algunos aspectos, una composición optimizada para su administración a neonatos y/o niños prematuros, y métodos para tratar enfermedades y complicaciones de la prematuridad. Cada sección puede aplicarse a cualquier aspecto de la invención. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

Definiciones

[0093] "Prematuro" o "nacimiento prematuro" o "prematuridad" o "bebé prematuro", o equivalentes gramaticales, se refiere al nacimiento de un bebé antes de las 37 semanas de gestación o con un peso un 10% inferior a la media para la edad gestacional del bebé. Por ejemplo, los bebés nacidos entre las semanas 22 y 37 se considerarían prematuros. "GA" o "edad gestacional" es un término común para describir lo avanzado que está un embarazo, medido en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual. En algunas realizaciones, un bebé prematuro se refiere a un bebé que nació prematuramente al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses o 3 meses. En algunas realizaciones, un bebé prematuro se refiere a un bebé nacido con menos de 32 semanas de edad gestacional (GA). En algunas realizaciones, un bebé prematuro se refiere a un bebé nacido con menos de 28 semanas de edad gestacional (GA). "PMA" o "edad postmenstrual" se refiere a la edad gestacional más la edad cronológica. "CA" o "edad corregida" es la edad cronológica reducida por el número de semanas nacidas antes de las 40 semanas de gestación.

[0094] Tal como se utiliza aquí, el término "edad gestacional" (semanas completas) significa: tiempo transcurrido entre el primer día del último periodo menstrual y el día del parto. Si el embarazo se ha logrado mediante tecnología de reproducción asistida, la edad gestacional se calcula añadiendo 2 semanas a la edad de concepción.

[0095] Tal como se utiliza aquí, el término "edad cronológica" (días, semanas, meses o años) significa: tiempo transcurrido desde el nacimiento.

[0096] Tal como se utiliza aquí, el término "edad postmenstrual" (semanas) significa: edad gestacional más edad cronológica.

[0097] Tal como se utiliza aquí, el término "edad corregida" (semanas o meses) significa: edad cronológica reducida por el número de semanas nacidas antes de las 40 semanas de gestación; el término debe utilizarse sólo para niños de hasta 3 años de edad que nacieron prematuros.

[0098] Durante la estancia hospitalaria neonatal del periodo perinatal, se prefiere "edad postmenstrual" para describir la edad de los niños prematuros. Después del periodo perinatal, el término preferido es "edad corregida".

[0099] "IGF-I" se refiere al factor de crecimiento similar a la insulina I de cualquier especie, incluyendo bovina, ovina, porcina, equina y humana, preferentemente humana, y, si se refiere a la administración exógena, de cualquier fuente, ya sea natural, sintética o recombinante, siempre que se una a la proteína de unión al IGF en el sitio apropiado. El IGF-I puede producirse de forma recombinante, por ejemplo, como se describe en la publicación PCT WO 95/04076.

[0100] "IGFBP-3" se refiere a la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina. El IGFBP-3 es miembro de la familia de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina. El IGFBP-3 puede proceder de cualquier especie, incluida la bovina, ovina, porcina y humana, en su secuencia nativa o en forma de variante, incluidas, entre otras, las variantes alélicas naturales. El IGFBP-3 puede proceder de cualquier fuente, ya sea natural, sintética o recombinante,

siempre que se una al IGF-1 en los sitios apropiados. El IGFBP-3 puede producirse de forma recombinante, como se describe en la publicación PCT WO 95/04076.

[0101] Una "composición terapéutica", tal como se utiliza en el presente documento, se define como aquella que comprende IGF-1, un análogo del mismo o IGF-1 en combinación con su proteína de unión, IGFBP-3 (complejo IGF-1/IGFBP-3). La composición terapéutica también puede contener otras sustancias como agua, minerales, portadores como proteínas y otros excipientes conocidos por los expertos en la materia. En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende un tensioactivo como el polisorbato 20 (P20) o el polisorbato 80 (P80).

[0102] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" (también "tratar" o "tratar") se refiere a cualquier administración de una composición terapéutica (p. ej., IGF-1/IGFBP-3) que alivia parcial o completamente, mejora, alivia, inhibe, retrasa la aparición, previene, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección particular (p. ej., Hemorragia intraventricular, Displasia broncopulmonar, Enfermedad pulmonar crónica del prematuro). Dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestre signos de la enfermedad, trastorno y/o afección en cuestión y/o de un sujeto que sólo muestre signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Alternativa o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que presente uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección en cuestión. Por consiguiente, en algunas realizaciones, tratamiento significa prevenir la aparición o progresión de una enfermedad.

[0103] "Niveles basales de IGF-1" se refiere a los niveles séricos de IGF-1 en un sujeto antes de recibir cualquier tratamiento.

[0104] "Periodo de conservación" o "vida útil" se refiere a un periodo de almacenamiento del medicamento en el que conserva las características y propiedades que lo hacen apto para su uso terapéutico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, durante la vida de almacenamiento del producto farmacéutico, hay cantidades reducidas (p. ej., por debajo del 10%) de especies indeseables, incluyendo especies oxidadas, especies de alto peso molecular, productos de degradación. La vida útil se describe, por ejemplo, a determinadas temperaturas de almacenamiento (p. ej., 5 °C, 25 °C, 40 °C, etc.).

[0105] "Estabilidad" o "estable" se refiere al grado en que un medicamento conserva las características y propiedades que lo hacen apto para uso terapéutico que poseía en el momento de su fabricación durante su periodo de almacenamiento y uso. La estabilidad incluye aspectos relativos a su formulación, la estabilidad de los ingredientes IGF I e IGFBP3, la integridad y estabilidad del complejo IGF I/IGFBP3, el envase y el cierre, las condiciones de fabricación y procesamiento, los componentes del envase, las condiciones de almacenamiento y envío, la temperatura, la luz y la humedad, y la duración y condiciones previstas de conservación en farmacia y de uso por parte del paciente. En algunas realizaciones, la estabilidad se refiere a cantidades reducidas de especies indeseables, incluyendo especies oxidadas, especies reducidas de alto peso molecular que dan lugar a agregación y/o especies reducidas de bajo peso molecular representadas por productos de degradación. En algunas realizaciones, la estabilidad se refiere a menos del 10% de especies indeseables. En algunas realizaciones, la estabilidad se refiere a menos del 5% de especies indeseables. En algunas realizaciones, la estabilidad se refiere a menos del 2% de especies indeseables.

[0106] "Cuidados Neonatales Estándar" o "Estándar de Cuidados" se refiere a los cuidados estándar en una unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU) de nivel III descritos por la Academia Americana de Pediatría para bebés nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional.

[0107] "Cuidados estándar para CLD y/o BPD" se refiere a las medidas de tratamiento que incluyen asistencia respiratoria, como oxígeno suplementario, presión positiva continua en las vías respiratorias y ventilación mecánica con intubación endotraqueal. Los síntomas se controlan con medicamentos como broncodilatadores para ayudar a abrir las vías respiratorias, esteroides para ayudar a reducir la inflamación, diuréticos para ayudar a reducir el exceso de líquido en los pulmones, vasodilatadores para ayudar a disminuir la presión arterial en los pulmones y antibióticos para combatir una infección.

[0108] "Cuidados estándar para la hemorragia intraventricular" se refiere a las medidas preventivas y/o de tratamiento, incluidos los corticoides prenatales y la gestión y estabilización tempranas de la hemodinámica cerebral y la asistencia respiratoria. El tratamiento de la hemorragia intraventricular consiste en el tratamiento de apoyo de los síntomas con medicamentos para reducir la hemorragia y el daño cerebral y prevenir las convulsiones.

[0109] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o equivalentes gramaticales, indican valores relativos a una medición de referencia, como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en el presente documento, o una medición en un individuo de control (o múltiples individuos de control) en ausencia del tratamiento descrito en el presente documento, o referencia o datos históricos. Un "individuo de control" es un individuo afectado por la misma forma de enfermedad (p. ej., IVH, BPD, CLD, entre otras) de prematuridad que el individuo tratado, que tiene aproximadamente la misma edad que el individuo tratado (para garantizar que los estadios de la enfermedad en el individuo tratado y en el/los individuo/s de control sean comparables).

IGF-1/IGFBP-3

[0110] El IGF-I y las proteínas de unión a IGF-I, como el IGFBP-3, pueden purificarse a partir de fuentes naturales o producirse por medios recombinantes. Por ejemplo, la purificación de IGF-I a partir de suero humano es bien conocida en la técnica (Rinderknecht et al. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:2365-2369). La producción de IGF-I mediante procesos recombinantes se muestra en el documento EP 0128733, publicado en diciembre de 1984. El IGFBP-3 puede purificarse a partir de fuentes naturales mediante un proceso como el mostrado por Baxter et al. (1986, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 139:1256-1261). Alternativamente, el IGFBP-3 puede sintetizarse de forma recombinante, tal y como exponen Sommer et al., pp. 715-728, *Modern Concepts Of Insulin-Like Growth Factors* (E. M. Spencer, ed., Elsevier, N.Y., 1991). El IGFBP-3 recombinante se une al IGF-I en una proporción molar 1:1 (cantidades equimolares).

Composición farmacéutica y uso terapéutico

[0111] La presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para la administración de un complejo proteico terapéutico a un neonato.

[0112] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende rIGF-1/IGFBP-3 a una concentración de aproximadamente 50 microgramos/mL es adecuada para la administración intravenosa.

[0113] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende IGF-1 e IGFBP-3, en un rango de 0,75 a 1,25: 1 o 1: 0,75-1,25, por ejemplo, pueden utilizarse cantidades equimolares de IGF-I y proteína de unión a IGF 3. En algunas realizaciones, el IGF-I y la proteína de unión a IGF 3 se complejan antes de la administración.

[0114] El complejo puede formarse mezclando cantidades aproximadamente equimolares de IGF-I y proteína de unión a IGF 3 disueltas en portadores fisiológicamente compatibles, como solución salina normal o solución salina tamponada con fosfato. En algunas realizaciones, una solución concentrada de IGF-I humano recombinante y una solución concentrada de proteína 3 de unión a IGF humano recombinante se mezclan durante un tiempo suficiente para formar un complejo en un intervalo de 0,75 a 1,25: 1 o 1: 0,75-1,25, por ejemplo, en un complejo equimolar. En algunas realizaciones, el IGF-I humano recombinante y la proteína 3 de unión a IGF humano recombinante se combinan para formar un complejo durante la purificación, tal como se describe en la Solicitud de Patente Internacional nº WO 96/40736.

[0115] En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición aquí descrita y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En una realización, la composición tiene un número y/o cantidad mínima de excipientes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 excipientes.

[0116] En algunas realizaciones, el tensioactivo polisorbato 20 está en una concentración de aproximadamente 0,0025%, aproximadamente 0,005% o aproximadamente 0,0075% v/v. En algunas realizaciones, el polisorbato 20 tiene una concentración del 0,005%.

[0117] En algunas realizaciones, el tensioactivo polisorbato 80 está en una concentración de aproximadamente 0,0025%, aproximadamente 0,005% o aproximadamente 0,0075% v/v. En algunas realizaciones, el polisorbato 80 tiene una concentración del 0,005%.

[0118] En algunas realizaciones, el % de tensioactivo es p/p.

[0119] En una realización, el % de tensioactivo es w/v, es decir, peso de la composición por volumen de tensioactivo o peso de tensioactivo por volumen de la composición.

[0120] En una realización, el % de tensioactivo es v/v.

[0121] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un tampón que comprende acetato de sodio, ácido acético y/o cloruro de sodio. En algunas realizaciones, la composición comprende además un tampón que comprende acetato de sodio o ácido acético. En algunas realizaciones, la composición comprende además un tampón que comprende cloruro sódico.

[0122] En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa.

[0123] Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes.

[0124] Las formulaciones pueden presentarse en envases unidos o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse liofilizadas, requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

[0125] En algunas realizaciones, los métodos aquí divulgados proporcionan la administración parenteral de una composición farmacéutica isotónica de baja concentración adecuada para la administración de un complejo proteico terapéutico a un neonato (en particular en una forma activa) que comprende IGF-I complejoado con proteína 3 de unión a IGF en presencia de un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80 al 0,005% a neonatos que necesitan dicho tratamiento.

[0126] En una realización, la formulación farmacéutica puede administrarse por vía parenteral sin pérdida del complejo proteico terapéutico (por ejemplo, sin pérdida de la actividad del complejo proteico terapéutico).

[0127] En una realización, la actividad se mide mediante un ensayo descrito en el presente documento, como en los ejemplos. En una realización, la formulación suministra al menos el 80% de la dosis del complejo proteico terapéutico al neonato en forma activa, por ejemplo, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100%.

[0128] En consecuencia, en algunas realizaciones, los métodos aquí divulgados prevén la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende IGF-I complejoado con proteína 3 de unión a IGF en presencia de un tensioactivo, p. ej., 0,005% v/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 a lactantes que necesitan dicho tratamiento. En algunas realizaciones, los métodos aquí divulgados prevén la administración subcutánea de una composición farmacéutica que comprende IGF-I complejoado con proteína 3 de unión a IGF en presencia de un tensioactivo, por ejemplo, 0,005% v/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 a lactantes que necesitan dicho tratamiento.

[0129] Una composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse a varias dosis. Por ejemplo, una dosis adecuada puede oscilar entre 100 y 1000 microgramos/kg/24 horas. En algunas realizaciones, una dosis adecuada puede ser o superior a aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 microgramos/kg/24 horas.

[0130] En algunas realizaciones, una dosis adecuada es de aproximadamente 400 microgramos/kg/24 horas. En algunas realizaciones, una dosis adecuada es de aproximadamente 750 microgramos/kg/24 horas. En algunas realizaciones, una dosis adecuada es de aproximadamente 1000 microgramos/kg/24 horas.

[0131] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica según la invención se administra desde el momento del nacimiento hasta la edad postmenstrual (PMA) de aproximadamente 23 a 34 semanas, hasta la PMA de aproximadamente 28 a 32 semanas, hasta la PMA de aproximadamente 29 semanas más 6 días.

Enfermedad Pulmonar Crónica

Enfermedad Pulmonar Crónica del Prematuro

[0132] Los bebés extremadamente prematuros corren un riesgo muy elevado de desarrollar una enfermedad pulmonar crónica del prematuro. Los bebés prematuros pueden necesitar un respirador (ventilador) y oxígeno adicional para respirar. La enfermedad pulmonar crónica del prematuro puede producirse cuando un respirador u oxígeno lesiona los pulmones de un bebé prematuro. Con una lesión pulmonar, los tejidos del interior de los pulmones del bebé se inflaman. El tejido puede romperse, provocando cicatrices. La cicatrización puede causar problemas respiratorios, y el bebé puede necesitar más oxígeno. Las lesiones pulmonares pueden ser causadas por:

Prematuridad: Los pulmones de un bebé prematuro no están completamente formados. Esto es especialmente cierto en el caso de los sacos aéreos.

Cantidades bajas de surfactante: Se trata de una sustancia presente en los pulmones que ayuda a mantener abiertos los diminutos sacos de aire.

Uso de oxígeno: Las cantidades elevadas de oxígeno pueden dañar las células de los pulmones.

Respirador (ventilación mecánica): La presión del aire puede dañar los pulmones. Esta presión puede proceder de los respiradores, la aspiración de las vías respiratorias y el uso de un tubo endotraqueal (ET). Un tubo endotraqueal es un tubo que se coloca en la tráquea del bebé y se conecta a un respirador.

[0133] La trayectoria a largo plazo de los resultados pulmonares en los niños nacidos extremadamente prematuros suele comenzar con factores de riesgo prenatales, seguidos de un síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en las primeras horas o días de vida que requiere asistencia respiratoria, lo que a menudo conduce a un diagnóstico de BPD en los que sobreviven hasta la equivalencia a término, y, por último, la enfermedad pulmonar crónica del prematuro a medida que crece en la lactancia, la primera infancia y, a menudo, incluso en la edad escolar o la adolescencia, que da lugar a rehospitalizaciones y visitas a urgencias más frecuentes por causas respiratorias, la necesidad de medicación respiratoria o de asistencia respiratoria domiciliar, y muchos sufren una forma de enfermedad reactiva de las vías respiratorias que sigue limitando su calidad de vida.

[0134] La enfermedad pulmonar crónica del prematuro es un término amplio que incluye a los lactantes diagnosticados de displasia broncopulmonar, pero también puede incluir a los lactantes que nunca recibieron un diagnóstico de displasia broncopulmonar tras un nacimiento extremadamente prematuro y se manifiestan con una enfermedad pulmonar persistente. La enfermedad pulmonar crónica del prematuro puede diagnosticarse por el tiempo prolongado que transcurre

hasta la retirada del oxígeno, pero los criterios clínicos de valoración de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro pueden incluir, en la práctica, aunque no exclusivamente, la dependencia continua del oxígeno, síntomas de tos y sibilancias, enfermedades respiratorias y hospitalizaciones, dependencia de la presión continua en las vías respiratorias, ventilación mecánica y dependencia de medicación respiratoria, y diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP). En algunos casos, la enfermedad pulmonar crónica (CLD) del prematuro puede persistir en la edad adulta. En algunas realizaciones, la CLD abarca un espectro de enfermedades y trastornos, entre los que se incluyen la EPOC (enfisema y bronquitis crónica), el asma, la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar restrictiva y las infecciones persistentes.

[0135] En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento tienen como resultado una menor incidencia de CLD. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos aquí descritos se utilizan para tratar la CLD.

[0136] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante el tiempo hasta el destete final del soporte tecnológico respiratorio (RTS) desde el día 1 hasta los 12 meses de edad corregida (CA) (Marco Temporal: Desde el inicio hasta los 12 meses Edad corregida (CA)). En este contexto, RTS se define como cualquiera de los siguientes: (1) oxígeno suplementario inferior a (<) 2 litros por minuto (L/min) sin presión positiva (incluida la cánula nasal), (2) soporte con presión positiva (incluida la presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], oxígeno por cánula nasal superior a (>) 2 L/min), (3) ventilación con presión positiva (ventilación con oscilación de alta frecuencia y tecnologías con respiraciones con volumen corriente a presión positiva, como la ventilación mecánica, ventilación nasal con presión positiva intermitente [NIPPY]). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento producen una reducción de la incidencia de la CLD, evaluada por el tiempo transcurrido hasta el destete final de la ETR, en comparación con un control de referencia.

[0137] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la Incidencia de Displasia Broncopulmonar (BPD) o Muerte hasta la Edad Postmenstrual (PMA) 36 Semanas (Marco Temporal: Desde el inicio hasta las 36 semanas de edad postmenstrual (PMA)). La BPD puede evaluarse, por ejemplo, mediante la clasificación de gravedad modificada del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) y estandarizarse mediante pruebas de provocación con oxígeno. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de CLD evaluada por la Incidencia de Displasia Broncopulmonar (BPD) o Muerte a través de la Edad Postmenstrual (PMA) 36 Semanas en comparación con un control de referencia.

[0138] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante el número total de días de soporte tecnológico respiratorio (RTS) desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad corregida (CA) (marco temporal: desde el nacimiento hasta los 12 meses de CA). En este contexto, RTS puede definirse como cualquiera de los siguientes: (1) cualquier fracción de oxígeno inspirado (FiO2) superior a (>) 21 por ciento (%), (2) asistencia respiratoria no invasiva administrada a través de una interfaz nasal (p. ej., presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP], terapia de alto flujo, ventilación nasal con presión positiva intermitente [NIPPY], cánula nasal), (3) asistencia respiratoria invasiva

[0139] (ventilación mecánica) a través de un tubo endotraqueal o una traqueotomía. Se informará del número total de días de RTS desde el nacimiento hasta los 12 meses de CA. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD evaluada por el número total de días con apoyo tecnológico respiratorio (RTS) desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad corregida (CA) (marco temporal: desde el nacimiento hasta los 12 meses CA) en comparación con un control de referencia.

[0140] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la duración de las rehospitalizaciones (Marco Temporal: Desde el alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU) hasta los 12 meses CA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD evaluada por la duración de las rehospitalizaciones en comparación con un control de referencia.

[0141] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante el número de visitas a urgencias (Marco Temporal: Desde el alta de la NICU hasta los 12 meses de CA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento tienen como resultado una reducción de la incidencia de la CLD evaluada por el número de visitas a urgencias.

[0142] En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan lugar a una reducción de la incidencia de la enfermedad respiratoria crónica evaluada por el número de días de uso de medicación respiratoria (Marco Temporal: Desde el alta de la NICU hasta los 12 meses de CA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD evaluada por el número de días de uso de medicación respiratoria en comparación con un control de referencia. El uso de medicación respiratoria puede incluir, por ejemplo, broncodilatadores, esteroides, inhibidores de leucotrienos, diuréticos.

[0143] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica se

evalúa mediante la incidencia de signos y/o síntomas de enfermedad respiratoria evaluados por un diario de 28 días administrado por el cuidador que finaliza a los 12 meses de edad corregida (CA) (Marco Temporal: 11 meses de CA a 12 meses de CA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento producen una reducción de la incidencia de la CLD, evaluada mediante un Diario de 28 días administrado por el Cuidador que finaliza a los 12 Meses de Edad Corregida (CA), en comparación con un control de referencia.

[0144] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de la Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM1) hasta los 12 Meses de Edad Corregida (CA) (Marco Temporal: Desde el alta de la NICU hasta los 12 meses de CA). Se define que un sujeto tiene CRM1 si experimentó/requirió al menos 1 de los 3 siguientes eventos clínicos/de tratamiento, según lo informado por los padres/cuidadores y capturado por la evaluación de morbilidad pulmonar en al menos dos trimestres de 3 meses durante un período de tiempo de 12 meses: 1. 1. Visita a urgencias u hospitalización asociada a un diagnóstico respiratorio. Home RTS, 3. Uso diario de medicación respiratoria (p. ej., broncodilatadores, esteroides, inhibidores de los leucotrienos, diuréticos) según lo notificado por los cuidadores en la evaluación de la morbilidad pulmonar. Se informará de la incidencia de CRM1 hasta los 12 meses de CA. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD, evaluada por la incidencia de la Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM1) hasta los 12 Meses de Edad Corregida (CA), en comparación con un control de referencia.

[0145] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de la morbilidad respiratoria crónica, incluidos los síntomas de enfermedad respiratoria (CRM2) hasta los 12 meses de edad corregida (CA) (Marco Temporal: Desde el alta de la NICU hasta los 12 meses de CA). Se define que un sujeto tiene CRM2 si experimentó/requirió al menos 1 de los 4 siguientes acontecimientos clínicos/de tratamiento, según lo informado por los padres/cuidadores y captado por la evaluación de morbilidad pulmonar en al menos dos trimestres de 3 meses durante un periodo de tiempo de 12 meses: 1. 1. Visita a urgencias u hospitalización asociada a un diagnóstico respiratorio. Inicio RTS, 3. 3. Uso diario de medicación respiratoria (p. ej., broncodilatadores, esteroides, inhibidores de los leucotrienos, diuréticos), según los datos facilitados por los cuidadores en la evaluación de la morbilidad pulmonar. Síntomas de enfermedad respiratoria definidos por la presencia de tos sin catarro o sibilancias al menos una vez por semana. Se informará de la incidencia de CRM2 hasta los 12 meses de CA. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD, evaluada por la incidencia de la morbilidad respiratoria crónica, incluidos los síntomas de enfermedad respiratoria (CRM2) hasta los 12 meses de edad corregida (CA), en comparación con un control de referencia.

[0146] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica se evalúa mediante la gravedad de la morbilidad respiratoria crónica (CRM3) hasta los 12 meses de edad corregida (CA), según lo determinado por la puntuación de gravedad de la enfermedad pulmonar crónica (CLD) de la infancia (Marco Temporal: Desde el alta de la NICU hasta los 12 meses de CA). Esto se determina, por ejemplo, mediante la puntuación de gravedad de la CLD de la infancia, que incluirá componentes como hospitalizaciones respiratorias, uso de RTS y uso de medicación respiratoria. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la enfermedad pulmonar crónica evaluada por la gravedad de la morbilidad respiratoria crónica (CRM3) hasta los 12 meses de edad corregida (CA), determinada por la puntuación de gravedad de la enfermedad pulmonar crónica (CLD) de la infancia en comparación con un control de referencia.

[0147] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad postmenstrual (PMA) de 40 semanas, evaluada mediante ecografía craneal (Marco Temporal: Línea de base hasta 40 semanas PMA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de CLD evaluada por la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad postmenstrual (PMA) de 40 semanas, evaluada por ecografía craneal en comparación con un control de referencia.

[0148] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad posmenstrual (PMA) de entre 36 y 40 semanas, según la ecografía craneal (Marco Temporal: Línea de base a través de 36-40 semanas PMA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de CLD evaluada por la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad postmenstrual (PMA) de 36-40 semanas, evaluada por ecografía craneal en comparación con un control de referencia.

[0149] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad postmenstrual (APM) de 36 semanas, evaluada mediante ecografía craneal (Marco Temporal: Línea de base hasta 36 semanas PMA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de CLD evaluada por la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta la edad postmenstrual (PMA) de 36 semanas, evaluada por ecografía craneal en comparación con un control de referencia.

[0150] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la función motora a los 12 meses de edad corregida (CA), medida por la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS) (Marco Temporal:

A los 12 meses CA). El AIMS es una medida de maduración motora temprana que se utiliza para evaluar a los lactantes con riesgo de retraso motor, centrándose en la consecución de los hitos motores y el desarrollo del control postural. Consta de 58 ítems, que incluyen evaluaciones en 4 posiciones posturales: decúbito prono (21 ítems), decúbito supino (9 ítems), sentado (12 ítems) y de pie (16 ítems). Cada elemento se puntúa como "observado" o "no observado". El calificador identifica el elemento menos y más maduro observado. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de CLD evaluada por la función motora a los 12 meses de edad corregida (CA), medida por Alberta Infant Motor Scales (AIMS) en comparación con un control de referencia.

[0151] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante el estado funcional evaluado por el índice PREMature Infant Index (PREMII) a la edad postmenstrual (PMA) de 36 semanas (Marco Temporal: A las 36 semanas PMA). El PREMII es una evaluación de resultados informada por el clínico (ClinRO) que se utiliza para captar la maduración funcional general de los neonatos extremadamente prematuros. El estado funcional se define como lo que el lactante puede hacer con respecto a 8 áreas funcionales clave (alimentación, aumento de peso, termorregulación, asistencia respiratoria, apnea, bradicardia, eventos de desaturación y administración de oxígeno), como reflejo de la salud y el desarrollo generales del lactante. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos aquí descritos dan como resultado una incidencia reducida de CLD evaluada por el estado funcional evaluado por el índice PREMature Infant Index (PREMII) a la edad postmenstrual (PMA) 36 semanas en comparación con un control de referencia.

[0152] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la incidencia de la mortalidad (Marco Temporal: Desde el nacimiento hasta los 12 meses CA). En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la incidencia de la CLD evaluada por la incidencia de mortalidad en comparación con un control de referencia.

[0153] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia o el tratamiento de la CLD se evalúa mediante la exposición-respuesta del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-1) (Marco Temporal: Hasta 12 meses CA). El IGF-1 se evalúa, por ejemplo, mediante la relación (farmacocinética/farmacodinámica [PK/PD]) del IGF-1 entre los criterios de valoración respiratorios y neurológicos. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de CLD evaluada por la exposición-respuesta del Factor de Crecimiento similar a la insulina.

Hemorragia intraventricular

[0154] La hemorragia intraventricular (IVH) es una afección potencialmente mortal en bebés prematuros que se caracteriza por hemorragias dentro y alrededor de los ventrículos cerebrales, los espacios del cerebro que contienen líquido cefalorraquídeo. La hemorragia intraventricular es más frecuente en bebés prematuros, especialmente en los nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional.

[0155] Los bebés con problemas respiratorios, como el síndrome de dificultad respiratoria (RDS), u otras complicaciones de la prematuridad, tienen más probabilidades de sufrir una hemorragia intraventricular.

[0156] La IVH se asocia a complicaciones graves como el infarto hemorrágico periventricular, la dilatación ventricular posthemorrágica, la leucomalacia periventricular y la hemorragia cerebelosa, que provocan mortalidad y morbilidad. Otras complicaciones son la hidrocefalia posthemorrágica, la parálisis cerebral y el retraso mental, así como trastornos del neurodesarrollo a largo plazo.

[0157] El tratamiento estándar actual para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia intraventricular se basa en los esteroides prenatales y la gestión y estabilización tempranas de la hemodinámica cerebral y la asistencia respiratoria. El pronóstico está relacionado con la gravedad de la hemorragia, el daño al parénquima cerebral, la presencia de convulsiones y la gravedad del infarto hemorrágico periventricular. El tratamiento de la hemorragia intraventricular consiste en el tratamiento de apoyo de los síntomas con medicamentos para reducir la hemorragia y el daño cerebral y prevenir las convulsiones.

[0158] Los grados de la IVH se califican como sigue: grado I - hemorragia en la región de la matriz germinal, muy poca hemorragia o ninguna hemorragia en el ventrículo; grado II - hemorragia que llena entre el 10 y el 50% del ventrículo; grado III - hemorragia que llena más del 50% del ventrículo; grado IV (PVHI) - ecodensidad periventricular. Esta hemorragia, que anteriormente se denominaba de grado IV, se clasifica actualmente como infarto hemorrágico periventricular (PVI). Los grados I y II se definen como grados leves y los grados III y PVHI se definen como grados avanzados. La Tabla 1 muestra la clasificación de las imágenes ecográficas craneales para la IVH.

Tabla 1: **Clasificación de imágenes de ecografía craneal para IVH**

Grados de IVH según el método Volpe

Gravedad	Descripción
Grado I	GMH sin IVH o con IVH mínima (<10% de área ventricular en vista parasagital)
Grado II	IVH en 10–50% de área ventricular en vista parasagital
Grado III	IVH >50% de área ventricular en vista parasagital; por lo general distiende el ventrículo lateral
Grado IV	IVH agravada por infarto venoso hemorrágico en la sustancia blanca periventricular

[0159] En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de IVH de grado II, IVH de grado III y IVH de grado IV o PVHI. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos en el presente documento dan como resultado una menor incidencia de IVH de grado II. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de IVH de Grado III. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una incidencia reducida de PVHI. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos aquí descritos se utilizan para tratar la IVH de grado II, la IVH de grado III y la IVH de grado IV o la PVHI. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos aquí descritos se utilizan para tratar la IVH de grado II. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos aquí descritos se utilizan para tratar la IVH de grado III. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos aquí descritos se utilizan para tratar la IVH o la PVHI de grado IV.

[0160] En algunas realizaciones, la incidencia de IVH se evalúa mediante ultrasonografía craneal o ecografía. El cribado se realiza a varios intervalos para detectar y evaluar la hemorragia cerebral, incluyendo, por ejemplo, en algunas realizaciones, el día 0, 1, 2, 3, 7, 14 y 21 días. En algunas realizaciones, el ultrasonido se lleva a cabo a las 32 semanas PMA, 33 semanas PMA, 34 semanas PMA, 35 semanas PMA, 36 semanas PMA, 37 semanas PMA, 38 semanas PMA, 39 semanas PMA o 40 semanas PMA. En algunas realizaciones, la ecografía se lleva a cabo además a las 36 semanas PMA. En algunas realizaciones, la ecografía se lleva a cabo además a las 40 semanas PMA. En algunas realizaciones, se utiliza un único lector (enmascarado al tratamiento) para evaluar todas las imágenes ecográficas para el grado más alto de GMH-IVH, según los métodos de Papile y Bowerman. (Papile LA, et al. Incidencia y evolución de la hemorragia subependimaria e intraventricular: estudio de lactantes con peso al nacer inferior a 1.500 gm. *J Pediatr.* (1978). 92: 529-34; Bowerman RA, et al. Historia natural de la hemorragia neonatal periventricular/intraventricular y sus complicaciones: observaciones ecográficas. *AJR Am J Roentgenol.* (1984) 143: 1041-52.)

[0161] En algunas realizaciones, se agrupan las IVH no IVH y las IVH de grado I. En algunas realizaciones, se utilizan dos lectores independientes para un análisis post-hoc que también se enmascara al tratamiento para evaluar el infarto hemorrágico periventricular (PVHI), y las discrepancias se resolvieron por acuerdo consensuado. La IVH se clasificó en función de la gravedad según Volpe. En algunas realizaciones, la PHI se gradúa mediante el método Dudink evaluando la localización de la vena caudada, la vena temporal, la vena terminal anterior y el infarto completo de la vena terminal. (Dudink J. et al., Subtipos venosos de infarto hemorrágico periventricular prematuro. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2008) 93:F201-6.)

[0162] En algunas realizaciones, se evalúa una PHI limitada cuando sólo está afectada la vena caudada o la vena temporal o se observa un pequeño infarto de la vena terminal anterior en las ecografías craneales. En algunas realizaciones, la PHI extensa se evalúa con infarto completo de vena terminal o combinación de infartos de vena caudada, vena temporal y vena anterior. Las imágenes de ecografía craneal también se utilizan para detectar la dilatación ventricular poshemorrágica (PHVD) y las lesiones de la sustancia blanca (WMI). (Davies, M.W. et al., Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arco. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2000 82:F21 8-23; Govaert P. et al. Atlas de ecografía cerebral neonatal. 2ª Ed. Londres: Mac Keith Press, 2010). En algunas realizaciones, el WMI se puntúa utilizando una escala de cuatro grados como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Grados de Dilatación Ventricular Posthemorrágica (PHVD) y lesión de la Sustancia Blanca

5	Grados PHVD según el Método de Davies	
	Gravedad	Descripción
	0	Normal, ancho del cuerno anterior <3 mm
10	1	Leve, ancho del cuerno anterior de 3 a <5 mm
	2	Moderada, ancho del cuerno anterior 5-10 mm
15	3	Grave, ancho del cuerno anterior >10 mm
	Lesión de la sustancia blanca según el método Govaert y deVries	
20	Puntuación	Descripción
25	0	Hiperecogenicidad periventricular persistente o lesiones puntiformes, sin quistes, sin pérdida obvia de sustancia blanca (la pérdida de sustancia blanca se identificó como dilatación ventricular sin hemorragia)
30	1	Hiperecogenicidad periventricular persistente o lesiones puntiformes extensivas que evolucionan a pérdida difusa de sustancia blanca sin quistes
35	2	Hiperecogenicidad periventricular persistente que evoluciona a pequeñas lesiones quísticas frontoparietales localizadas (PVL quística limitada)
40	3	Hiperecogenicidad periventricular persistente que evoluciona a lesiones quísticas extensas (PVL quística extensa)
	Puntuación de gravedad de la lesión cerebral	
45	Puntuación	Descripción
	0	Sin anomalías cerebrales
50	1	GMH, hiperecogenicidad periventricular sin pérdida de sustancia blanca o gris y lesión cerebral leve-moderada
	2	IVH II, PHVD leve, accidente cerebrovascular de una arteria perforante
55	3	IVH III, PHVD moderada persistente sin derivación o dispositivo de Rickham, hiperecogenicidades periventriculares persistentes con pérdida difusa de sustancia blanca y/o gris en el ultrasonido craneal a término
60	4	PHI limitado, PVL limitada, PHVD con derivación o dispositivo de Rickham accidente cerebrovascular de la arteria cerebral anterior, accidente cerebrovascular de la arteria cerebral posterior,
65		

5		lesión cerebelosa grave
	5	PHI extenso unilateral, PVL quística extensa, accidente cerebrovascular leve de la arteria cerebral, atrofia cerebral global grave
10	6	PHI extenso bilateral

[0163] En algunas realizaciones, la IVH se evalúa mediante resonancia magnética (MRI). La resonancia magnética evalúa las lesiones de la sustancia blanca y las dimensiones y localización de la hemorragia asociadas a los resultados del neurodesarrollo.

[0164] En algunas realizaciones, se asigna a cada sujeto un grado de IVH de consenso basado en el grado más alto de IVH observado por un único lector o, en el caso de múltiples lectores, por lectores enmascarados conjuntos.

[0165] En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH se refiere a la evaluación de un sujeto que manifiesta un grado inferior de IVH en comparación con el grado de IVH en ausencia de tratamiento. En algunas realizaciones, por ejemplo, la incidencia reducida se refiere a la IVH de grado I en lugar de la IVH de grado II, III o IV antes del tratamiento. En algunas realizaciones, la incidencia reducida se refiere a IVH de grado II en lugar de IVH de grado III o IV antes del tratamiento. En algunas realizaciones, la incidencia reducida se refiere a IVH de grado III en lugar de IVH de grado IV antes del tratamiento.

[0166] En algunas realizaciones, la gravedad de la IVH según el grupo de tratamiento se determinó a partir de la hemorragia de grado máximo observada para cada lactante de la población. En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH se refiere a una reducción de la incidencia de IVH en la población en un 20-50%, por ejemplo en: 20%, o 30%, o 40%, o 50%.

[0167] En algunas realizaciones, la reducción de la incidencia de IVH se refiere a una reducción de la incidencia de IVH de grado IV (o PHVI) en la población en un 20-50%, por ejemplo en: 20%, 30%, 40%, o 50%.

[0168] En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH se refiere a una reducción de la incidencia de IVH de grado III en la población en un 20-50%, por ejemplo en: 20%, 30%, 40%, o 50%.

[0169] En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH se refiere a una reducción de la incidencia de IVH de grado II en la población en un 20-50%, por ejemplo en: 20%, o 30%, o 40%, o 50%.

[0170] En algunas realizaciones, la incidencia reducida de IVH se refiere a una reducción de la incidencia de IVH de grado I en la población de un 20-50%, por ejemplo en: 20%, o 30%, o 40%, o 50%.

[0171] En algunas realizaciones, el tratamiento de la hemorragia intraventricular se refiere a la administración de una composición terapéutica (p. ej., IGF-1/IGFBP-3) que alivia parcial o completamente, mejora, alivia, inhibe, retrasa la aparición, previene, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la hemorragia intraventricular. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe el tratamiento no muestra signos de IVH y/o sólo muestra signos tempranos o leves de IVH. En algunas otras realizaciones, el sujeto que recibe el tratamiento muestra uno o más signos establecidos de IVH. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el tratamiento se refiere a la prevención de la aparición o progresión de la IVH de formas leves a graves.

Displasia Broncopulmonar

[0172] La displasia broncopulmonar (BPD) es una afección pulmonar grave que afecta a los recién nacidos. La BPD afecta sobre todo a los bebés prematuros y es un trastorno respiratorio en el que los pulmones del bebé se irritan y no se desarrollan con normalidad. La BPD afecta sobre todo a los recién nacidos prematuros que necesitan oxigenoterapia, es decir, oxígeno administrado a través de cánulas nasales, una mascarilla o un tubo respiratorio. Ocurre con mayor frecuencia en bebés de bajo peso nacidos con más de 10 semanas de antelación o que pesan menos de 2 libras al nacer.

[0173] Desde que se describió por primera vez en 1967, la definición de BPD ha ido evolucionando. La definición original incluía lactantes con necesidad de oxígeno durante 28 días con cambios radiográficos asociados. Esta definición de BPD se refinó posteriormente como lactantes que requieren oxígeno a las 36 semanas de PMA en lactantes nacidos con un peso al nacer < 1.500 g. En 2001, los NIH definieron la BPD como "Para los nacidos a una edad gestacional < 32 semanas, la BPD se refiere a la necesidad de soporte de oxígeno (>21%) durante al menos 28 días y una evaluación posterior a las 36 semanas PMA o al alta, lo que ocurra primero". En los nacidos con GA >32 semanas, la BPD se refería a la necesidad

de oxígeno suplementario (<21%) durante al menos 28 días y una evaluación posterior a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurriera primero." Los lactantes sin necesidad de oxígeno se clasificaron como con BPD leve. Se diagnosticó BPD moderada en aquellos que precisaban <30% de oxígeno y BPD grave en aquellos con necesidad de ventilación con presión positiva/presión positiva continua y/o necesidad de oxígeno >30%. La "definición fisiológica" de BPD propuesta en 2003 clasificaba como BPD a los lactantes que "requerían presión positiva y oxígeno 0,3 a las 36 semanas PMA" En cambio, los que requerían FiO_2 <0,3, precisaban una prueba de reducción de oxígeno de hasta 2 semanas en función de la saturación de oxígeno. Sin embargo, la definición fisiológica siguió siendo menos popular que el criterio funcional, según el cual si los recién nacidos prematuros siguen necesitando oxigenoterapia cuando alcanzan las 36 semanas de edad postmenstrual, se les diagnostica BPD.

[0174] Los bebés que desarrollan BPD suelen nacer con síndrome de dificultad respiratoria (RDS). A menudo se hace referencia indistintamente a la displasia broncopulmonar y a la enfermedad pulmonar crónica de los bebés prematuros, pero la BPD es, de hecho, una evaluación de un único punto temporal a las 36 semanas, mientras que la CLD se refiere en términos generales a la enfermedad pulmonar crónica y prolongada o persistente, a veces en bebés diagnosticados previamente de BPD, o en bebés que aún no han recibido un diagnóstico de BPD. A efectos prácticos, la BPD proporciona un criterio de valoración clínico relevante y fácil de medir para medir los resultados en la CLD, ya que está mejor definida. En consecuencia, en algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una menor incidencia de BPD. En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos se utilizan para tratar la BPD. En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos dan como resultado una BPD nula, leve o menos grave.

[0175] Algunos recién nacidos pueden necesitar oxígeno o asistencia respiratoria a largo plazo mediante máquinas de presión positiva nasal continua en las vías respiratorias (NCPAP), ventiladores y medicamentos como los broncodilatadores. Pueden seguir teniendo problemas respiratorios debido a la enfermedad pulmonar crónica del prematuro durante toda la infancia e incluso en la edad adulta.

[0176] En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos en el presente documento tienen como resultado una menor incidencia de displasia broncopulmonar. En algunas realizaciones, las composiciones y métodos aquí descritos se utilizan para tratar la displasia broncopulmonar.

[0177] En algunas realizaciones, también se proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro del material de envasado. El material de envasado comprende una etiqueta que indica que el producto farmacéutico puede administrarse, durante un plazo suficiente y a una dosis eficaz, para tratar y/o prevenir las complicaciones asociadas al parto prematuro. El agente farmacéutico comprende la composición de IGF-I/IGFBP-3 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0178] En una realización, la formulación se proporciona como una unidad que comprende 50 microgramos/mL de solución de rhIGF-1/rhIGFBP-3 en 50 mM de acetato de sodio y 105 mM de cloruro de sodio con 0,005% (v/v) de polisorbato 20, a pH 5,5, almacenada entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F).

[0179] La invención se caracterizará además por los siguientes ejemplos que pretenden ser ejemplares de la invención.

[0180] En el contexto de la presente especificación, se entiende por "incluir".

[0181] Cuando sea técnicamente apropiado, las realizaciones de la invención podrán combinarse, en particular cuando los métodos describan elementos de la composición, esta combinación de características podrá emplearse para definir la composición per se, y viceversa.

[0182] Los antecedentes contienen información técnica y pueden utilizarse como base para enmiendas.

[0183] En el presente documento se describen realizaciones que comprenden determinadas características/elementos. La divulgación también se extiende a realizaciones separadas que consisten o consisten esencialmente en dichas características/elementos.

[0184] Cualquier realización específica y explícitamente mencionada en el presente documento puede constituir la base de una renuncia, ya sea sola o en combinación con una o más realizaciones adicionales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Evaluación de la estabilidad durante el uso del medicamento Mecasermin Rinfabate en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) polisorbato 20 (P20)

[0185] Este ejemplo ilustra la estabilidad en uso y/o la compatibilidad del medicamento rhIGF- 1/rhIGFBP-3 en presencia y ausencia de polisorbato 20 al 0,005% (P20) durante una simulación de administración en el peor de los casos en un equipo de infusión del Modelo Sueco de Fase 2 durante un periodo de 48 horas a temperatura ambiente.

[0186] Brevemente, se llevó a cabo una evaluación con dos formulaciones del producto farmacológico: la formulación

de la Fase 2 (Proceso A) del producto farmacológico (50 µg/mL de rinfabato de mecasermina en 50 mM de acetato de sodio con 105 mM de cloruro de sodio, a pH 5,5) en ausencia de polisorbato 20, y la formulación de la Fase 3 (Proceso B) del producto farmacológico que consistía en la formulación de la Fase 2 que contenía 0,005% (v/v) de polisorbato 20.

[0187] Durante los estudios clínicos de fase 2, los equipos de infusión tuvieron que cebarse y lavarse con el medicamento durante al menos una hora para evitar la pérdida de producto relacionada con la adsorción en los equipos de infusión y garantizar que los neonatos prematuros recibieran la dosis administrada de 250 µg/kg/24 horas de medicamento. Se observó que cuando se utilizaban equipos de infusión "secos" sin ningún tipo de cebado o lavado con el medicamento, o cualquier otra solución, antes de la administración, se producía una pérdida de producto relacionada con la adsorción en el equipo de infusión ("administración en el peor de los casos").

[0188] Como la concentración del producto farmacéutico es extremadamente baja (50 µg/mL) y el tampón de la formulación de fase 2 no contiene ningún tensioactivo, que impida o reduzca la adsorción de proteínas a diferentes superficies poliméricas, se llevó a cabo un estudio para investigar el efecto de la inclusión de 0,005% de P20 en el producto farmacéutico sobre la pérdida de producto relacionada con la adsorción y los atributos generales de calidad del producto farmacéutico, como la pureza, el pH, el aspecto y la potencia durante la administración.

[0189] El equipo de infusión experimental que se utilizó como modelo para este estudio se utilizó previamente en Karolinska, Suecia, en los estudios de fase 2. Se colocaron aproximadamente 19 mL del producto farmacológico en cualquiera de las dos formulaciones, con y sin P20, en una jeringa de 20 mL y cada equipo de infusión se etiquetó con la formulación apropiada; el volumen del producto farmacológico en la jeringa se seleccionó para permitir los requisitos de las pruebas. A continuación, la jeringa se conectó al equipo de infusión ya montado (seco) (FIG. 1). Se dispensaron inmediatamente aproximadamente 3 mL del producto farmacológico desde el equipo de infusión y se recogieron en un vial de vidrio limpio; esta muestra sirvió como producto farmacológico de referencia que no pasó un tiempo prolongado en el equipo de infusión.

[0190] Para cada producto farmacológico (con o sin P20), se prepararon dos equipos de infusión independientes. Se prepararon dos grupos de infusión de control para servir de fondo de tampón, que se utilizaron para la corrección de la concentración de proteínas. Debido a la baja concentración de proteínas del producto farmacéutico y al uso de una tecnología de longitud de trayecto variable para la determinación de la concentración de proteínas, deben superarse las interferencias de absorción, posiblemente procedentes de lixiviados. Para ello, se generaron los correspondientes controles de tampones para el estudio y se trataron exactamente igual que el producto farmacológico; los tampones se colocaron en la jeringa y se mantuvieron en los equipos de infusión durante 0, 1, 4, 8, 24 y 48 horas. A continuación, se utilizaron los controles tampón para corregir la concentración de proteínas en función de las especies desconocidas que absorben la luz y son responsables del fondo.

[0191] Los datos demostraron que la adición de P20 al 0,005% (v/v) reducía la pérdida de producto relacionada con la adsorción y mejoraba otros atributos de calidad (por ejemplo, la potencia) del medicamento durante su administración en el equipo de infusión modelo a lo largo de 48 horas, y que no era necesario cebar y purgar los equipos de infusión antes de la administración del medicamento.

[0192] Los resultados del estudio demostraron que la calidad del producto farmacéutico en la formulación de Fase 3 se mantuvo hasta 48 horas en el equipo de infusión cuando se almacenó a temperatura ambiente con exposición a la luz y temperatura ambiente tras la inclusión de 0,005% de P20 en el tampón de formulación del producto farmacéutico.

[0193] Tras la recogida de la muestra de referencia del medicamento expuesto a la jeringa, se mantuvo el medicamento en el equipo de infusión y se tomaron muestras a las 1, 4, 8, 24 y 48 horas (Tabla 3) con exposición a la luz y la temperatura ambiente. Las muestras se observaron visualmente inmediatamente después del muestreo. Las muestras se refrigeraron hasta que estuvieron listas para ser analizadas al final del estudio de 48 horas en cuanto a pH, concentración de proteínas (A276 nm), RP-UPLC y SE-HPLC. Las muestras también se sometieron a pruebas selectivas de potencia (al inicio y a las 48 horas), utilizando un ensayo de potencia de proliferación celular de bajo rendimiento. Se prepararon y reservaron viales adicionales del producto farmacológico para que sirvieran como control del producto farmacológico no expuesto a la jeringa (línea de base) para todos los ensayos.

Tabla 3. Propiedades del Producto Farmacéutico ensayado en ausencia y presencia de P20.

Tiempo de muestreo (h)	Formulación de producto farmacológico sin P20					Formulación de producto farmacológico con P20				
	Observación visual	pH	Conc. VPE individual	RP- UPL C	SE- HP LC	Observación visual	pH	Conc. VPE individual	RP - UP LC	SE- HPL C
Referencia expuesta a jeringa Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

[0194] Se realizó una observación visual del producto farmacológico, así como de los controles del tampón de formulación para ambas formulaciones (con y sin P20) en cada punto temporal. Las muestras del producto farmacológico y de la formulación no mostraron ninguna tendencia con respecto a la presencia de partículas o fibras. No se observaron cambios en el pH de ninguna de las dos formulaciones del medicamento (con y sin P20) en ningún momento del estudio.

[0195] Se midió la concentración proteica del producto farmacológico durante el estudio de 48 horas, antes y después de la corrección tampón (FIG. 2). Durante las mediciones de concentración de proteínas, se observó un aumento de la concentración en los puntos temporales posteriores que se atribuyó a posibles especies desconocidas que interferían en las mediciones de concentración de proteínas. Por lo tanto, también se generaron controles de formulación con y sin P20 para corregir la concentración de proteína de la especie desconocida.

[0196] Los datos mostraron que se observaba una menor pérdida de proteínas relacionada con la adsorción cuando el P20 estaba presente en la formulación. Por ejemplo, durante el periodo de infusión inicial de 4 horas, y tras la corrección del contenido proteico por las especies desconocidas que absorben la luz, se observó una pérdida de proteínas 3 veces menor en el producto farmacológico de la formulación que contenía P20 en comparación con el producto farmacológico de la formulación que no contenía P20. El aumento de la concentración de proteínas en el punto temporal de 48 horas, incluso después de la corrección del tampón, se atribuye al fondo debido a los lixiviados.

[0197] En general, los resultados demostraron que la adición de P20 evitó la pérdida de producto relacionada con la adsorción en el equipo de infusión modelo durante 48 horas a temperatura ambiente. La mejora se observó cuando el producto farmacológico se expuso por primera vez al equipo de infusión "seco" durante un máximo de 4 horas. No es necesario cebar y purgar los equipos de infusión antes de la administración del medicamento tras la inclusión de polisorbato 20 al 0,005% en la formulación del medicamento.

[0198] Se evaluó la compatibilidad de dos filtros en línea ejemplares. Se probó una dosis media de aproximadamente 5,5 mL para un neonato de aproximadamente 1 kg.

Tabla 4. Evaluación del contenido de proteínas antes y después de la filtración en línea

Filtro	Producto farmacológico	Concentración de proteína (microgramos/mL)	
		Antes de la filtración	Después de la filtración
Ensamblaje de filtro MX1480	El producto farmacológico	48.1	32.1
	Producto farmacológico con 0.005% (v/v) de polisorbato 20	48.6	45.5
Filtro IV neonatal/pediátrico de 0.22 micrómetros, 96 horas	El producto farmacológico	46.6 ± 1.1	31.5 ± 0.6
	Producto farmacológico con 0.005% (v/v) de polisorbato 20	50.8 ± 0.8	53.8 ± 0.4

[0199] En ausencia de polisorbato 20, se observó una pérdida significativa de producto farmacológico en ambos casos de filtros en línea ejemplares.

[0200] La pérdida de contenido proteico observada en ausencia de P20 no es deseable, ya que en los neonatos no es factible aumentar los volúmenes de las dosis para administrar dosis efectivas más altas debido a la limitada ingesta diaria de líquidos en los neonatos.

Ejemplo 2. *Medición de la pureza del medicamento Mecasermin Rinfabate en formulaciones en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20) mediante SE-HPLC y RP-UPLC*

[0201] Este ejemplo ilustra la pureza del producto farmacológico en formulaciones en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20).

[0202] Para comparar la pureza del producto farmacológico en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20), se realizó el ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión por tamaño (SE-HPLC). El ensayo se caracterizó con la optimización de la carga de la columna para obtener el mejor perfil y detección de señal.

Tabla 5. Resumen de Estabilidad del Medicamento en el Equipo de Infusión sin Polisorbato 20 a Temperatura Ambiente¹

<i>Ensayo</i>	<i>Criterios diana propues tos</i>		<i>Referen cia²</i>	<i>Referenc ia expuesta a jeringa</i>	<i>1 hora</i>	<i>4 horas</i>	<i>8 horas</i>	<i>24 hora s</i>	<i>48 horas</i>
<i>Apariencia y descripción</i>									
Aparienci a	Claro a ligerame nte opalesce nte, incoloro a ligerame nte coloreado , esencial mente libre de partículas .	P R U E B A	Se ajusta	Transpare nte, incoloro, fibras pequeñas y grandes ³	Se ajusta	Transp arente, incoloro , 1 pequeñ a escama blanca	Transp arente, incoloro con 1 fibra corta	Se ajusta	Transpare nte, incoloro, con algunas fibras pequeñas .
		A M O R T I G U A D	NA	Transpare nte, incoloro, fibras pequeñas y grandes	Transpare nte, incoloro, 1 fibras pequeña y grande	NT	NT	NT	Transpare nte, incoloro con 1 fibra pequeña

5			O R						
	Pureza e impurezas								
10	HPLC de exclusión por tamaño	≥92% de área de pico principal	93.9%	94.4%	94.5%	94.8%	94.6%	94.9 %	95.3%
15		≤8% de área de pico de alto peso molecular ⁴	4.1%	3.8%	3.8%	3.7%	3.7%	3.7%	3.1%
20									
25	RP-UPLC	≥95% de área de pico principal	97.3%	97.3%	97.0%	96.1%	96.0%	95.3 %	95.6%
30		Informe de resultados para el área de pico de rhIGF1 oxidado	2.1%	2.1%	2.3%	3.2%	3.2%	3.4%	3.5%
35									
40	Potencia								
45	Ensayo de proliferaci ón celular	50% a 150% de potencia relativa	76%	NT					57%
50	Contenido								
55	Concentr ación de proteína	45 a 55 µg/mL	43 ⁵	32	38	38	NT	39	48
	General								
60	pH	5.5±0.3	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
65	NT: No evaluado NA: No aplicable 1. Se muestran los datos promedio de dos equipos de infusión, excepto la apariencia y los puntos temporales								

seleccionados para la concentración.

2. La muestra de referencia es el producto farmacológico en el vial (n=1).

3. Los datos se informan para el peor de los casos cuando se observó la partícula en al menos 1 de los 2 viales. Aunque los viales receptores se lavaron y despirogenizaron, un estudio controlado del agua purificada en los viales receptores (3 mL) demostró que se observaron fibras pequeñas y grandes con agua. Los viales receptores se cambiaron por viales receptores limpios de 5 mL para los puntos temporales de 4 a 48 horas.

4. Las especies de alto peso molecular son las sumas de los picos 4, 5 y 6 en el perfil SE-HPLC. El valor informado es el promedio de los datos de dos estudios independientes en uso.

5. El valor de la concentración se informa después de la corrección de amortiguador: el valor sin la corrección de amortiguador es de 47 µg/mL.

Tabla 6. Resumen de estabilidad del medicamento en el equipo de infusión con polisorbato 20 a temperatura ambiente¹

Ensayo	Criterios diana propues- tos		Referen- cia²	Referen- cia expuest a a la jeringa¹	1 hora	4 horas	8 horas	24 horas	48 horas
Apariencia y descripción									
Apariencia	Claro a ligerame- nte opalesce- nte, incolore a ligerame- nte coloreado , esencial- mente libre de partículas .	Equip- os de prueb- a	Se ajusta	Transpar- ente, incolore, fibras pequeñas y grandes ³	Transpar- ente, incolore, fibras pequeña- s y grandes ³	Transp- arente, incolore , 1-2 fibras pequeña- s	Transp- arente, incolore , 1 fibra larga	Se ajusta	Transpar- ente, incolore, fibras pequeñas y grandes
		Equi- pos de am- orti- gua- dor	NA	Transpar- ente, incolore, 1 fibras pequeña y 1 fibra grande ⁴	Transpar- ente, incolore, 1 fibra grande ³	Transp- arente, incolore , 1 fibra pequeña, 1 escama pequeña	Transp- arente, incolore , fibras grande- s, median- as y pequeña	Trans- parent- e, incolore, 1 fibra larga, 1 fibra corta	Se ajusta

							as ^d		
Pureza e impurezas									
HPLC de exclusión por tamaño	≥92% de área de pico principal	95%	94.6%	93.8%	94.4%	94.6%	94.7 %	95.3%	
	≤8% de área de pico de alto peso molecular ^e	3.7%	3.7%	3.8%	3.6%	3.5%	3.5%	3.1%	
RP-UPLC	≥95% de área de pico principal	98%	97.7%	97.5%	97.1%	96.3%	95.8 %	95.6%	
	Informe de resultados para el área de pico de rhIGF1 oxidado	1.7%	1.7%	1.9%	2.3%	2.9%	3.4%	3.5%	
Potencia									
Ensayo de proliferación celular	50 a 150% de potencia relativa	90%	No evaluado					83%	
Apariencia y descripción									
Concentración de proteína	45 a 55 µg/mL	49	45	45	47	45	41	49	
General									
pH	5.5±0.3	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	

NA: No aplicable

NT: No evaluado

1. Se muestran los datos promedio de dos equipos de infusión, excepto la apariencia y los puntos temporales seleccionados para la concentración.

2. La muestra de referencia es el producto farmacológico en el vial (n=1).

3. Los datos se informan para el peor de los casos cuando se observó la partícula en al menos 1 de los 2 viales. Aunque los viales receptores se lavaron y despirogenizaron, un estudio controlado del agua purificada en los viales receptores (3 mL) demostró que se observaron fibras pequeñas y grandes con agua. Los viales receptores se cambiaron por viales receptores limpios de 5 mL para los puntos temporales de 4 a 48 horas.

4. Se estableció una etapa de infusión separada para observar la aparición del amortiguador de formulación con P20 4 días después del estudio original.

5. Las especies de alto peso molecular son las sumas de los picos 4, 5 y 6 en el perfil SE-HPLC. El valor informado es el promedio de los datos de dos estudios independientes en uso.

[0203] Los datos mostraron que se observó una menor pérdida de proteínas relacionada con la adsorción cuando los datos de P20 SE-HPLC demostraron una pureza similar (porcentaje de área de pico complejo) para el producto farmacológico en las formulaciones mantenidas en el set de infusión hasta 48 horas (Tablas 5 y 6). Se observaron tres especies de alto peso molecular (HMW), que se sumaron para obtener un valor cualitativo de las especies HMW en las formulaciones en ausencia de P20 (FIG. 3A) y en presencia de P20 (FIG. 3B). Los HMW son indeseables porque contribuyen a disminuir la estabilidad del producto, aumentar la agregación y aumentar la inmunogenicidad.

Ejemplo 3. Medición de la degradación del medicamento Mecasermin Rinfabate en formulaciones en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) polisorbato 20 (P20) mediante RP-UPLC

[0204] Este ejemplo ilustra la degradación ejemplar del rinfabato de mecasermina por oxidación.

[0205] Para investigar el grado de degradación del rinfabato de mecasermina, se realizó una cromatografía de fase inversa de ultra alto rendimiento (RP-UPLC) para monitorizar la oxidación de IGF1 en el complejo proteico IGF-1/IGF1-BP3.

[0206] Los datos de RP-UPLC demostraron un pequeño aumento en el porcentaje de IGF1 oxidado después de 48 horas de tiempo de retención en los equipos de infusión en comparación con la línea de base en ambas formulaciones (FIG. 4).

[0207] Este ensayo también controla las áreas de pico porcentuales para las proteínas IGF-1 e IGF1-BP3 por separado; el aumento de la oxidación de IGF-1 coincidió con la disminución del área de pico porcentual de IGF-1, mientras que el porcentaje de IGF1-BP3 no cambió significativamente. El porcentaje de disminución de IGF1-BP3 fue de aproximadamente 0,6% para la formulación que no contenía P20 en comparación con el 0,1% cuando había P20 presente en la formulación. Las tablas 5 y 6 muestran el porcentaje de IGF-1 oxidado y la suma de las áreas de los picos de IGF-1 e IGF1-BP3; esta última se presenta como el porcentaje del área del pico principal.

Ejemplo 4. Medición de la potencia del medicamento Mecasermin Rinfabate en formulaciones en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) polisorbato 20 (P20)

[0208] Este ejemplo ilustra efectos ejemplares de la presencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20) en una formulación de rinfabato de mecasermina sobre la potencia del producto farmacológico.

[0209] Para investigar los efectos de la presencia o ausencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20) en una formulación sobre la potencia del medicamento rinfabato de mecasermina, se analizó la potencia de muestras seleccionadas, al inicio y a las 48 horas, en formulaciones que contenían 0,005% (v/v) de P20 o en ausencia de 0,005% de P20.

[0210] En el peor de los casos, cuando los equipos de infusión no se cebaron ni lavaron con el medicamento, se produjo una reducción de la potencia del 25% cuando el tampón de la formulación no contenía P20, frente a una reducción de la potencia de sólo el 8% cuando el polisorbato 20 estaba presente (Tabla 7). Aunque ambos valores pueden considerarse dentro del rango de variación de un ensayo típico basado en células (70% a 130%), se observa una potencia

aproximadamente 3 veces menor cuando no había polisorbato 20 en la formulación del medicamento.

Tabla 7. Porcentaje de Potencia Relativa del Producto Farmacéutico después de 48 horas de Tiempo de Retención en Formulación con y sin Polisorbato 20

Muestra de producto farmacológico	Porcentaje de potencia relativa ¹	
	Sin Polisorbato 20	Con Polisorbato 20
Referencia	76%	90%
Muestras de producto farmacológico después de 48 horas de tiempo de retención	57%	83%

¹La potencia relativa se expresa como porcentaje de la prueba Demo de la Sustancia Fármaco

[0211] La adición de polisorbato 20 mejoró la calidad global del producto, ya que se observó una mayor potencia en presencia de polisorbato 20 en el producto farmacológico.

[0212] En conjunto, los resultados de estos estudios demostraron que la calidad del medicamento de fase 3 se mantiene hasta 48 horas en el equipo de infusión cuando se almacena a temperatura ambiente con exposición a la luz y a la temperatura ambiente.

Ejemplo 5. Fármaco Mecasermin Rinfabate en formulaciones en presencia y ausencia de 0,005% (v/v) de polisorbato 20 (P20) o polisorbato 80 (P80)

[0213] En este ejemplo, se comparó la seguridad y toxicidad de la exposición al polisorbato 20 y al polisorbato 80 en formulaciones del medicamento mecasermin rinfabate.

[0214] Los datos no clínicos para los polisorbatos 20 y 80 se utilizaron para derivar valores de exposición IV permitidos de 0,02 mg/kg de peso corporal/día para neonatos prematuros y 0,08 mg/kg de peso corporal/día para lactantes a término y niños de hasta 1 año de edad (Tabla 8).

Tabla 8. Resumen de las exposiciones al polisorbato 20 procedentes del medicamento rhIGF-1/rhIGFBP-3 y de otras fuentes

Peso del paciente	Exposición diaria a P20 de rhIGF-1/rhIGFBP-3	Exposición diaria a P20 de TPN	Exposición diaria a P20 de rhIGF-1/rhIGFBP-3 y TPN	Exposición diaria a P80 de TPN	Exposición diaria total a P20 + P80 de TPN	Exposición diaria a P20 sin signos de toxicidad por E-Ferol	Exposición diaria a P80 sin signos de toxicidad por E-Ferol
0.4 kg	0.11 mg	0.24 mg	0.36 mg	15 mg	15.24 mg	3.2 mg	28.8 mg
1.7 kg	0.47 mg	0.52 mg	0.99 mg	32.5 mg	33.02 mg	13.6 mg	122.4 mg

TPN = Nutrición parenteral total

[0215] Sobre la base de estas comparaciones, no existen preocupaciones toxicológicas relacionadas con la pequeña cantidad adicional de polisorbato 20 que los pacientes recibirían del medicamento rhIGF-1/rhIGFBP-3, en relación con la cantidad de polisorbato 20 y polisorbato 80 que los pacientes ya estarían recibiendo de los productos de nutrición parenteral total.

Fabricación de Mecasermin Rinfabate en bolsa de un solo uso

[0216] Este ejemplo demuestra el papel del material de contacto en el porcentaje de oxidación y estabilidad de IGF-1/IGFBP-3.

[0217] Se analizó la oxidación del medicamento fabricado con envases de acero inoxidable o bolsas de un solo uso. Brevemente, se mezclaron los excipientes (cloruro sódico, acetato sódico, ácido acético y polisorbato 20). Posteriormente, los excipientes se filtraron y mezclaron con una sustancia farmacológica descongelada que se mezcló con el complejo IGF-1/IGFBP-3 para obtener el producto farmacológico. El producto farmacéutico a granel compuesto con tampón se introdujo en un recipiente de acero inoxidable de 1000 L o en una bolsa de un solo uso de 500 L (Mobius MIX0500L bag Gold con agitador magnético incluido) y se filtró a través de un filtro (Opticap XLI0 0,22 µm, membrana Durapore PVDF) en un recipiente o bolsa de acero inoxidable receptora (con agitador magnético incluido). Los dos lotes del medicamento se analizaron para determinar el porcentaje de IGF-1 oxidado mediante RP-UPLC en el momento de la liberación y durante el almacenamiento.

[0218] La **FIG. 5** muestra el porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo y de la concentración del producto farmacológico en acero inoxidable en un modelo a pequeña escala. Se observó que el producto farmacológico que no tenía ningún contacto con el acero inoxidable era menos propenso a la oxidación del IGF-1, en todas las concentraciones.

[0219] Se repitió un experimento similar componiendo el medicamento en un recipiente de vidrio y se comparó con un medicamento compuesto en una bolsa de un solo uso. La **FIG. 6** resume el porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo y del espacio libre para los envases de bolsa de un solo uso y de vidrio. Se observó que los fármacos compuestos en bolsas de un solo uso presentaban la menor oxidación, seguidos de las formulaciones compuestas en vidrio con un 20% de relleno. A continuación, se comprobó la estabilidad del IGF-1 trazando el porcentaje del pico principal (IGF-1 no oxidado) en función del tiempo, a diferentes temperaturas. Se observó que el producto farmacológico generado en bolsas de un solo uso preservaba la estabilidad del IGF-1 en todas las temperaturas probadas, en comparación con el producto farmacológico generado en recipientes de acero inoxidable. La estabilidad (representada como porcentaje del pico principal) se muestra en la **FIG. 7A-FIG. 7C**. Además, el porcentaje de IGF-1 oxidado se representó gráficamente en función del tiempo. Se observó que el producto farmacológico generado en bolsas de un solo uso presentaba un menor porcentaje de IGF-1 oxidado a todas las temperaturas probadas, en comparación con el producto farmacológico generado en recipientes de acero inoxidable. El porcentaje de IGF-1 oxidado en función del tiempo se muestra en la **FIG. 8A-FIG. 8C**.

Ejemplo 6. Tratamiento de la CLD en niños extremadamente prematuros

[0220] Se estudió el efecto terapéutico en la CLD de un fármaco en fase de investigación compuesto por un complejo de factor de crecimiento similar a la insulina-I/proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3). La formulación del producto farmacológico utilizado fue de 50 µg/mL de rinfabate de mecasermina en acetato sódico 50 mM con cloruro sódico 105 mM, a pH 5,5, conteniendo 0,005% (v/v) de polisorbato 20.

[0221] Está diseñado como un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, de 3 brazos para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la composición terapéutica en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro en humanos. Este estudio se realiza en sujetos hasta los 12 meses de edad corregida (CA) en comparación con los cuidados neonatales estándar en niños extremadamente prematuros. El estudio ha sido revisado y aprobado por la junta de revisión institucional (IRB)/comité ético independiente (IEC) de la institución responsable.

[0222] Propósito: El objetivo de este estudio es determinar si un fármaco en investigación compuesto por rhIGF-1/rhIGFBP-3 (en adelante, la composición terapéutica) puede reducir las complicaciones respiratorias en bebés extremadamente prematuros hasta los 12 meses de edad corregida (CA), en comparación con los bebés extremadamente prematuros que sólo reciben cuidados neonatales estándar.

[0223] Sujetos del Estudio: Los sujetos tienen una edad gestacional (GA) comprendida entre 23 semanas + 0 días y 27 semanas + 6 días. Los sujetos son de ambos sexos. En el estudio participan al menos cincuenta sujetos.

[0224] Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión incluyen malformación macroscópica detectable, anomalía cromosómica conocida o sospechada, trastorno o síndrome genético, según la opinión del investigador. Los criterios de exclusión también incluyen un nivel persistente de glucosa en sangre inferior a (<) 2,5 milimoles por litro (mmols/L) en la visita inicial para excluir anomalías congénitas graves del metabolismo de la glucosa; enfermedad neurológica

clínicamente significativa según la opinión del investigador; múltiples monocigóticos; y cualquier otra afección que pueda suponer un riesgo para el sujeto o interferir en su capacidad para cumplir el protocolo o interferir en la interpretación de los resultados. Si el sujeto está participando o tiene previsto participar en un estudio clínico de otro fármaco, dispositivo o procedimiento en investigación (la participación en estudios observacionales se permite en función de cada caso) están excluidos. Si el sujeto o sus padres o representante(s) legalmente autorizado(s) no puede(n) cumplir el protocolo o es improbable que esté(n) disponible(s) para el seguimiento a largo plazo según determine el investigador, el sujeto también será excluido.

[0225] Detalles del Diseño del Estudio: El objetivo principal del estudio es la prevención de la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar crónica del prematuro. Se trata de un estudio abierto, y el modelo de intervención será de Asignación Paralela. Las afecciones controladas serán la BPD y la CLD.

[0226] Se administran 250 microgramos/kg/24 horas de la composición terapéutica a un grupo de participantes (Grupo A) por vía intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad postmenstrual (PMA) 29 semanas +6 días. A otro grupo de participantes (Grupo B), se administran 400 microgramos/kg/24 horas de la composición terapéutica por vía intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad postmenstrual (PMA) 29 semanas +6 días. Al tercer grupo (Grupo C o grupo de control) se le proporciona únicamente atención neonatal estándar.

[0227] Los resultados primarios medidos son la incidencia de enfermedad pulmonar crónica (CLD) del prematuro hasta los 12 meses de edad corregida (CA) [Marco Temporal: Desde el inicio hasta los 12 meses de edad corregida (CA)]. La CLD es un resultado adverso frecuente del nacimiento prematuro que provoca síntomas respiratorios recurrentes que requieren tratamiento con medicación pulmonar como broncodilatadores, necesidad de oxígeno domiciliario suplementario, visitas frecuentes a urgencias o reingresos hospitalarios, especialmente durante el primer año de vida. La CLD se medirá por la utilización de la atención sanitaria respiratoria y los síntomas respiratorios.

[0228] Los resultados secundarios incluyen la incidencia de displasia broncopulmonar (BPD) a la edad postmenstrual (PMA) de 36 semanas [Marco Temporal: PMA Semana 36]. La BPD es un trastorno pulmonar crónico caracterizado por inmadurez pulmonar, alvéolos indiferenciados con presencia de membrana hialina y atelectasia, capilares dilatados inmersos en el mesénquima y una deposición distorsionada de la matriz extracelular. La BPD produce efectos residuales en la función pulmonar y está relacionada con problemas de neurodesarrollo durante la infancia tardía.

[0229] Los resultados secundarios también incluyen

Incidencia de hemorragia intraventricular grave (IVH) de grado III o IV hasta las 40 semanas de edad postmenstrual (PMA) [Marco Temporal: Línea de base a través de PMA 40 Semanas]

Incidencia de displasia broncopulmonar (BPD) a las 40 semanas de edad postmenstrual (PMA) [Marco Temporal: PMA Semana 40]

Incidencia de enfermedad pulmonar crónica (CLD) o muerte hasta los 6 meses de edad corregida (CA) [Marco Temporal: Desde el inicio hasta los 6 meses de edad corregida (CA)]. La CLD es un resultado adverso frecuente del nacimiento prematuro que provoca síntomas respiratorios recurrentes que requieren tratamiento con medicación pulmonar como broncodilatadores, necesidad de oxígeno domiciliario suplementario, visitas frecuentes a urgencias o reingresos hospitalarios, especialmente durante el primer año de vida. La CLD se medirá por la utilización de la atención sanitaria respiratoria y los síntomas respiratorios.

Estado funcional evaluado por el índice PREmature Infant Index (PREMII) a la edad postmenstrual (PMA) de 40 semanas [Marco Temporal: PMA Semana 36] PREMII es una evaluación de resultados clínicos (ClinRO) que se utiliza para medir la maduración funcional general de los recién nacidos extremadamente prematuros. El estado funcional se define como lo que el lactante puede hacer con respecto a 8 áreas funcionales clave (alimentación, aumento de peso, termorregulación, asistencia respiratoria, apnea, bradicardia, eventos de desaturación y administración de oxígeno), como reflejo de la salud y el desarrollo generales del lactante.

EJEMPLO 7. Tratamiento de la Hemorragia Intraventricular (IVH) en Recién Nacidos Extremadamente Prematuros de Baja Edad Gestacional

[0230] Se estudia el efecto terapéutico en la hemorragia intraventricular (IVH) de un fármaco en fase de investigación compuesto por un complejo de factor de crecimiento similar a la insulina-I/proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3 (rhIGF-1/rhIGFBP-3) (50 µg/mL de rinfabato de mecasermina en 50 mM de acetato sódico con 105 mM de cloruro sódico, a pH 5,5, con 0,005% (v/v) de polisorbato 20). Está diseñado como un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, de 3 brazos para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la composición terapéutica en la prevención de la hemorragia intraventricular. Este estudio se realiza en sujetos hasta las 36 semanas de PMA en comparación con los cuidados neonatales estándar (SNC) en recién nacidos extremadamente prematuros con edad gestacional <26 semanas. El estudio ha sido revisado y aprobado por la junta de revisión institucional (IRB)/comité ético independiente (IEC) de la institución responsable.

[0231] Propósito: El propósito de este estudio es determinar si un fármaco en investigación que comprende rhIGF-1/rhIGFBP-3 (en adelante, la composición terapéutica) puede reducir la incidencia de hemorragia intraventricular en bebés extremadamente prematuros hasta las 36 semanas de PMA, en comparación con los bebés extremadamente prematuros que sólo reciben cuidados neonatales estándar.

[0232] Sujetos del Estudio: Los sujetos son lactantes con una edad gestacional (GA) inferior a 26 semanas o < 25 semanas+ 6 días. Los sujetos son de ambos sexos. En el estudio participan al menos cincuenta sujetos.

[0233] DISEÑO DEL ESTUDIO Se administran 250 microgramos/kg/24 horas de la composición terapéutica a un grupo de participantes (Grupo A) por vía intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad postmenstrual (PMA) 29 semanas +6 días. A otro grupo de participantes (Grupo B), se administran 400 microgramos/kg/24 horas de la composición terapéutica por vía intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad postmenstrual (PMA) 29 semanas +6 días. Al tercer grupo (Grupo C o grupo de control) se le proporciona únicamente atención neonatal estándar.

[0234] En los lactantes de menor edad gestacional, en los que la incidencia de IVH es mayor, se evalúa la incidencia de IVH II/III/PHVI.

[0235] Los resultados primarios medidos son la incidencia y la gravedad de la hemorragia intraventricular en la edad postmenstrual (PMA) 36 semanas [Marco Temporal: PMA Semana 36]. La hemorragia intraventricular es un resultado adverso frecuente del nacimiento prematuro y se controlará mediante ecografía craneal.

[0236] Los resultados secundarios incluyen la gravedad y la incidencia de la displasia broncopulmonar (BPD) en la edad postmenstrual (PMA) 36 semanas [Marco Temporal: PMA Semana 36]. La BPD es un trastorno pulmonar crónico caracterizado histológicamente por inmadurez pulmonar, alvéolos indiferenciados con presencia de membrana hialina y atelectasia, capilares dilatados inmersos en el mesénquima y una deposición distorsionada de la matriz extracelular. La BPD produce efectos residuales en la función pulmonar y se asocia a discapacidades del neurodesarrollo durante la infancia tardía.

[0237] El análisis de eficacia se realizaría en lactantes <26 semanas de GA a las 36 semanas de PMA. Se evalúa la reducción relativa de la IVH grados II/III/IV (PHVI). En algunas realizaciones, los sujetos son seguidos hasta aproximadamente 40 semanas, 12 meses o 24 meses CA.

Ejemplo 8. Prevención de la BPD en niños extremadamente prematuros

[0238] Se realizó un estudio aleatorizado del efecto de IGF-1/IGFBP-3 en las complicaciones de la prematuridad extrema, incluida la prevención de la BPD, con un modelo de intervención de asignación paralela. El estudio se llevó a cabo en múltiples centros de Italia, Países Bajos, Polonia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos entre el 18 de junio de 2010 y el 30 de marzo de 2016.

[0239] El fármaco Mecasermin Rinfabate, es decir, IGF-I/IGFBP-3, se administró en infusión intravenosa continua a los sujetos desde el Día 0 (día de nacimiento) del estudio hasta la PMA 29 semanas+ 6 días inclusive, cuando la producción endógena de IGF-1 del sujeto se considera suficiente para mantener los niveles fisiológicos de IGF-1 en suero. Tras la interrupción de la infusión del fármaco del estudio, se realizará un seguimiento de cada sujeto hasta la PMA 40 semanas ± 4 días. El estudio tenía por objeto determinar la dosis de rhIGF-1/rhIGFBP-3, administrada en infusión continua (IC), necesaria para establecer y mantener longitudinalmente los niveles séricos de IGF-1 dentro de los niveles fisiológicos en lactantes prematuros, con el fin de prevenir la retinopatía del prematuro. Se trató de un estudio de fase 2, aleatorizado, controlado, ciego para el evaluador, de confirmación de dosis, farmacocinética, seguridad y eficacia de rhIGF-1/rhIGFBP-3. 61 Participantes recibieron factor de crecimiento similar a la insulina (rhIGF-I)/proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3 (rhIGFBP-3) 250 microgramos por kilogramo (mcg/kg) durante 24 horas mediante infusión intravenosa (IV) continua desde el día 0 hasta las 29 semanas 6 días de edad postmenstrual (PMA). Como grupo de control, 60 participantes recibieron únicamente la atención estándar. La Tabla 3 ilustra el flujo de participantes en el estudio global.

Tabla 9 Flujo de participantes: Estudio General

5		rhIGF-1/rhIGFBP-3	Tratamiento de referencia (control)
	INICIADO	61	60
10	COMPLETADO	46	46
	NO COMPLETADO	15	14
15	Retirada del sujeto	2	1
	Evento adverso	11	9
	Desviación del protocolo	2	2
20	Decisión administrativa	0	1
	Otros no especificados	0	1

La Tabla 10 ilustra la población del estudio.

25		rhIGF-1/rhIGFBP-3	Tratamiento de referencia (Control)	Total
30	Participantes analizados en general [Unidades: Participantes]	61	60	121
40	Edad [Unidades: Semanas] Media (Desviación estándar)	25.60 (1.207)	25.62 (1.397)	25.61 (1.300)
45	Sexo: femenino, masculino [Unidades: Participantes]			
50	Cantidad de participantes			
	Femenino	22 36.1%	21 35.0%	43 35.5%
55	Masculino	39 63.9%	39 65.0%	78 64.5%

[0240] Los resultados secundarios incluían, entre otros parámetros

Tiempo hasta el alta de cuidados intensivos neonatales (TDNIC) [Marco Temporal: Día 0 a 40 semanas de Edad Postmenstrual (EOS)]

Número de participantes con displasia broncopulmonar (BPD) [Marco Temporal: A las 36 semanas de Edad Postmenstrual]

La gravedad de la BPD como leve, moderada y grave se basó en las directrices del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) para recién nacidos prematuros con una edad gestacional (GA) inferior a (<) 32 semanas.

Leve: necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días, pero en aire ambiente a las PMA 36 semanas o al alta

a domicilio, lo que ocurra primero.

BPD moderada: necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días y oxígeno <30%(%) a las 36 semanas de PMA o al alta domiciliaria, lo que ocurra primero.

BPD grave: necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días y oxígeno superior a igual ($\geq$)30% a través de capucha craneal o cánula nasal, o presión positiva continua en la vía aérea, o ventilación mecánica, o cánula nasal de alto flujo 2 L/min a las 36 semanas de PMA o alta a domicilio, lo que ocurra primero.

Tasa de cambio en el peso corporal [Marco Temporal: Día 0 a 40 semanas de Edad Postmenstrual (EOS)].

La tasa de cambio es la tasa de cambio del peso corporal específico por día en kilogramos (kg).

Tasa de cambio en la longitud [Marco Temporal: Día 0 a 40 semanas de Edad Postmenstrual (EOS)].

El índice de cambio es el cambio de longitud por día en centímetros (cm). Número de participantes con eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y eventos adversos graves emergentes del tratamiento (TESAE) [Marco Temporal: Día 0 a 40 semanas de Edad Postmenstrual (EOS)]

Un acontecimiento adverso (AE) fue cualquier suceso médico adverso en un participante que recibió el fármaco del estudio sin tener en cuenta la posibilidad de relación causal. Un acontecimiento adverso grave (SAE) fue un acontecimiento adverso que provocó cualquiera de los siguientes resultados o que se consideró significativo por cualquier otra razón: muerte; hospitalización inicial o prolongada; experiencia potencialmente mortal (riesgo inmediato de muerte); discapacidad/incapacidad persistente o significativa; anomalía congénita.

El acontecimiento adverso emergente del tratamiento se definió como la aparición de cualquier EA o si la gravedad de un EA preexistente empeoraba en cualquier momento en o después de la fecha de la primera dosis del medicamento en investigación.

Porcentaje de concentraciones séricas de IGF-1 dentro del intervalo objetivo tras la infusión de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Marco Temporal: Día 0 a 40 semanas de Edad Postmenstrual (EOS)]

Se recogieron muestras de suero de los participantes tratados y de control para cuantificar el IGF-1 mediante inmunoensayos validados. El rango objetivo de IGF-1 en suero era de 28-109 mcg/L. Se comunicó el porcentaje de niveles séricos de IGF-1 de los participantes tratados que se encontraban dentro del intervalo.

Concentraciones séricas de IGFBP-3 tras la infusión intravenosa (IV) de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Marco Temporal: Día 0 y Semana 40 Edad Postmenstrual].

Concentraciones séricas de la subunidad lábil a los ácidos (ALS) tras la infusión intravenosa (IV) de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Marco Temporal: Día 7 y Semana 40 Edad Postmenstrual]

La Tabla 11 ilustra los valores medidos de BPD como resultado secundario.

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Tratamiento de referencia (control)
Participantes analizados [Unidades: Participantes]	47	49
Número de participantes con displasia broncopulmonar (BPD) [Unidades: Participantes]		
Sin BPD	4	4
Leve	23	16
Moderada	9	5
Grave	10	22
No se puede determinar	1	2

[0241] No se proporcionó ningún análisis estadístico para el número de participantes con displasia broncopulmonar (BPD).

Ejemplo 9. Análisis de Respuesta a la Exposición de IGF-1 Tras la Administración de IGF-1 e IGFBP-3 en Lactantes Prematuros

[0242] Este ejemplo ilustra la respuesta de exposición de IGF-1 en suero en bebés extremadamente prematuros tratados con IGF-1/rhIGFBP-3.

[0243] Brevemente, se administra a bebés prematuros una forma recombinante humana del complejo proteico natural de IGF-1 y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3 (rhIGF-1/rhIGFBP-3).

[0244] Se administró diariamente rhIGF-1/rhIGFBP-3 en infusión intravenosa a aproximadamente 96 lactantes prematuros, comenzando a las 24 horas de nacer y finalizando a las 30 semanas de edad postmenstrual (PMA). Los sujetos de control recibieron cuidados neonatales estándar (SOC). El desarrollo de la BPDB se evaluó mediante pruebas de provocación con oxígeno a las 36 semanas de PMA.

[0245] La mediana de la edad gestacional al nacer fue de 25,9 semanas (y osciló entre 23,1-27,9 semanas). La mediana del peso al nacer fue de 0,790 (osciló entre 0,425 y 1,22). Se construyeron modelos de regresión logística para evaluar la relación entre las métricas de exposición al IGF-1 y la probabilidad de desarrollar BPD (es decir, BPD nula/leve vs. BPD moderada/grave). Se evaluaron y consideraron las fuentes de variabilidad en la respuesta de la BPD, como la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo, la saturación de oxígeno el día 1, la puntuación de APGAR a 1 min. y el brazo de estudio.

[0246] A continuación, se realizaron simulaciones de ensayos clínicos para identificar el régimen de dosificación que daría lugar a niveles séricos de IGF-1 que se correlacionaran con la prevención o la mejora de la BPD, es decir, que proporcionara una alta probabilidad de ausencia o levedad de síntomas de BPD en los bebés prematuros que recibieran tratamiento en relación con el tratamiento estándar. Se simularon un total de 500 ensayos de 75 sujetos tratados con 250 y 400 microgramos/kg/día de rhIGF-1/rhIGFBP-3 o ninguna dosis (SOC) en una proporción 1:1:1 basándose en un modelo PK poblacional.

[0247] Los resultados de estas simulaciones mostraron que los niveles medios de IGF-1 observados más altos en el día 7 (CavD7) se asociaron con una mayor probabilidad de BPD Nula/Leve, mostrando una relación exposición-respuesta estadísticamente significativa. La probabilidad de BPD nula/leve o moderada/grave se determinó basándose en el CavD7 simulado en cada ensayo según el modelo de exposición-respuesta anterior.

[0248] Además, se observaron efectos de otras variables. Por ejemplo, se observaron efectos estadísticamente significativos del peso al nacer y del sexo, según los cuales se espera que las hembras de mayor tamaño tengan una mayor probabilidad de BPD Nula/BPD Leve. Ni la saturación de oxígeno al nacer ni la puntuación de APGAR a 1 min fueron predictores de BPD nula/leve.

[0249] Los resultados de las simulaciones mostraron que el tratamiento con rhIGF-1/rhIGFBP-3 daba lugar a una mayor probabilidad de no desarrollar displasia broncopulmonar o displasia broncopulmonar leve en relación con el tratamiento estándar para tratar la displasia broncopulmonar crónica (FIG. 9, Tabla 12). En la FIG. 1 se muestra una comparación entre los sujetos tratados con 250 y 400 microgramos/kg/día de rhIGF-1/rhIGFBP-3 o sin dosis (SOC). 11.

[0250] A partir de los datos de concentración-tiempo de IGF-1 en lactantes prematuros, se evaluaron las características farmacocinéticas del IGF-1 infundido (o exógeno). En general, un modelo de disposición de un compartimento con eliminación lineal combinado con un modelo de referencia que tiene en cuenta el cambio de peso con el tiempo caracterizó adecuadamente los perfiles de concentración-tiempo del IGF-1 infundido y endógeno, respectivamente. Además, el modelo incluía la variabilidad entre sujetos (BSV) en el volumen de distribución y el aclaramiento, así como la BSV en los modelos endógenos (concentración de IGF-1 al nacer (Cendo,o), y en lactantes más maduros en la semivida de IGF-1 para el descenso inicial (Cendo, mat)). Dado que la edad y el peso son componentes importantes para la producción endógena de IGF-1, así como para el aclaramiento de IGF-1 tras la infusión IV de rhIGF-1/rhIGFBP-3, se desarrolló un modelo de maduración para caracterizar el aumento de peso corporal en función de la PMA en lactantes prematuros. El modelo se validó mediante gráficos de la concentración de IGF-1 a lo largo del tiempo en sujetos a los que se administró 250 microgramos/kg/día de rhIGF-1/rhIGFBP-3 o una dosis inferior, en relación con sujetos de control que recibieron el tratamiento estándar o controles no tratados (FIG. 10).

Tabla 12. Simulaciones de ensayos clínicos en 75 y 150 bebés prematuros para comparar la probabilidad de éxito (es decir, BPD nula/leve) en el grupo activo en comparación con el tratamiento estándar.

Brazo	CavD7 ($\mu\text{g/L}$)	Prob (%) 95% de CI	Mediana OR (95% de CI)	
			75	150
Cantidad de sujetos: (1:1:1)				
400 microgramos/kg/día	50.3	73.2 [52.96,86.93]	0.345 [0.831,1.52]	0.351 0.135 (0.901)
250 microgramos/kg/día	36.8	61.9 [47.85, 74.14]	0.531 [0.138, 2.21]	0.548 [0.212, 1.34]
SOC	19.2	45.1 [34.47, 56.21]		

[0251] Con la pauta de 400 microgramos/kg/24 horas de rIGF-I/rIGFBP-3, se desarrolló un modelo PK poblacional utilizando los datos del tratamiento estándar y los datos de IGF-1. El modelo se utilizó para simular intervalos de predicción del 95% de las concentraciones PK de IGF-1 a lo largo de la duración del tratamiento para predecir dónde caerían la media y los intervalos 5° y 95° con respecto al rango terapéutico objetivo (FIG. 12).

[0252] Los resultados mostraron que los niveles medios de IGF-1 eran más elevados con una dosis de 400 microgramos/kg/24 horas que con 250 microgramos/kg/24 horas. Para el día 7, se espera que aproximadamente el 95% de los sujetos a los que se administraron 400 microgramos/kg/24 horas se encuentren en el rango terapéutico. En el EOI, se espera que el 90% de los sujetos estén por debajo de 109 ng/ml y el 95% de los sujetos por encima de 28 ng/ml. Se espera que la mayoría de los sujetos a los que se administre una dosis de 400 microgramos/kg/24 horas alcancen los niveles objetivo de IGF-1 (28 a 109 ng/ml) en el día 7 y que tengan un riesgo bajo de superar los niveles objetivo de IGF-1 al final de la infusión. El final de la infusión es, por ejemplo, alrededor de las 28, 29, 30, 31 o 32 semanas de edad postmenstrual (PMA). En algunas realizaciones, el final de la infusión es aproximadamente 28 semanas después de la edad menstrual (PMA). En algunas realizaciones, el final de la infusión es 29 semanas después de la edad menstrual (PMA). En algunas realizaciones, el final de la infusión es aproximadamente 30 semanas después de la edad menstrual (PMA). En algunas realizaciones, el final de la infusión es aproximadamente 31 semanas después de la edad menstrual (PMA). En algunas realizaciones, el final de la infusión es aproximadamente 32 semanas después de la edad menstrual (PMA).

[0253] Para evaluar si una exposición sérica temprana o más elevada al IGF-1 producía mejores resultados en la BPD, se midió la exposición sérica al IGF-1 en el día 7 (FIG. 13A) y semana 40 PMA (FIG. 13B).

[0254] Se realizaron análisis exploratorios de regresión logística para explorar la relación entre la exposición sérica al IGF-1 en diferentes momentos y el resultado de la BPD. Los puntos temporales más tempranos mostraron una relación significativa entre una mayor exposición al IGF-1 y un resultado favorable de la BPD (BPD leve o nula). Para reducir el sesgo, se seleccionaron las concentraciones medias de IGF-1 durante 7 días para el desarrollo del modelo. Se identificaron el peso al nacer (mayor WT: mejor resultado) y el sexo (mujeres: mejor resultado) como covariables que influyen en el resultado de la BPD.

[0255] Los resultados de la simulación mostraron además que el rhIGF-1/rhIGFBP-3 administrado con una pauta de 400 microgramos/kg/24 horas se asociaba con una mayor probabilidad de BPD nula o de BPD leve en relación con la pauta de 250 microgramos/kg/24 horas. Basándose en estudios de simulación, se observó que la dosis más alta de 400 microgramos/kg/24 horas estaba altamente correlacionada con la prevención de la BPD y la mejora de la CLD.

[0256] Aunque determinados compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con determinadas realizaciones, los ejemplos sirven únicamente para ilustrar los compuestos de la invención y no pretenden limitar los mismos.

[0257] Debe entenderse que los artículos "un/una", tal como se utilizan aquí en la especificación y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, incluyen los referentes plurales.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida adecuada para su administración a un neonato que comprende un complejo proteico que comprende el factor de crecimiento 1 similar a la insulina recombinante (rIGF-1), la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGFBP-3), y un tensioactivo polisorbato a una concentración de entre 0,0025% y 0,0075% aproximadamente, en la que:
 - a. el rIGF-1 y el rIGFBP-3 forman un complejo,
 - b. el rIGF-1/IGFBP-3 está en una concentración de aproximadamente 45 - 55 microgramos/mL, y
 - c. la composición tiene un pH comprendido entre 5,0 y 7,0 aproximadamente.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el rIGF-1/IGFBP-3 está en una concentración de aproximadamente 50 microgramos/mL.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el tensioactivo polisorbato se selecciona entre polisorbato 20 (P20) o polisorbato 80 (P80).
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el tensioactivo polisorbato es P20.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el tensioactivo polisorbato está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 0,005%.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 comprende además un tampón que comprende acetato sódico, ácido acético y/o cloruro sódico.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el acetato de sodio o el ácido acético están a una concentración de entre aproximadamente 10 y 100 mM.
8. La composición de la reivindicación 6, en la que el acetato de sodio o el ácido acético están a una concentración de aproximadamente 50 mM.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el cloruro sódico está en una concentración de aproximadamente 20 mM y 200 mM.
10. La composición de la reivindicación 9, en la que el cloruro de sodio está en una concentración de aproximadamente 105 mM.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el pH es de aproximadamente 5,3 - 5,8.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición es adecuada para administración intravenosa.
13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición tiene una vida de almacenamiento de al menos 24 meses a una temperatura de entre 2-8 °C.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es estable a temperatura ambiente y/o luz ambiente durante al menos 8 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas o 48 horas.
15. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que menos del 20% del IGF-1 existe como especie oxidada tras un almacenamiento de aproximadamente 6 meses a 25 °C.
16. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que menos del 10 % del IGF-1 existe como especie oxidada tras un almacenamiento de aproximadamente 3 meses a 40 °C.
17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el % de especies oxidadas se determina mediante cromatografía líquida de fase inversa y rendimiento ultra (RP UPLC).
18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el IGFBP-3 comprende menos del 5% de variantes de trisulfuro.
19. Una composición según la reivindicación 1 que comprende un complejo proteico que comprende el factor 1 de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGF-1) y la proteína 3 de unión al factor 3 de crecimiento similar a la insulina recombinante (rIGFBP-3) en cantidades equimolares, tensioactivo polisorbato 20 en una concentración de aproximadamente 0.005% (v/v), y un tampón que comprende acetato sódico, ácido acético, y/o cloruro sódico, en el que la composición tiene un pH de aproximadamente 5,3-5,8, en el que el rIGF-1/IGFBP-3 está en una concentración de aproximadamente 50 microgramos/mL, y en el que menos del 1,5% del IGF-1 existe como especie oxidada en la liberación

del producto.

20. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 como producto final en vial de vidrio, conteniendo aproximadamente 6,5 mL de volumen extraíble.

21. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento médico de neonatos prematuros.

22. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento o la prevención de la hemorragia intraventricular (IVH), la displasia broncopulmonar (BPD) o la enfermedad pulmonar crónica del prematuro (CLD).

23. La composición para uso según la reivindicación 21 o 22, en la que la composición se administra a una dosis de aproximadamente 400 microgramos/kg/24 horas.

FIG. 1

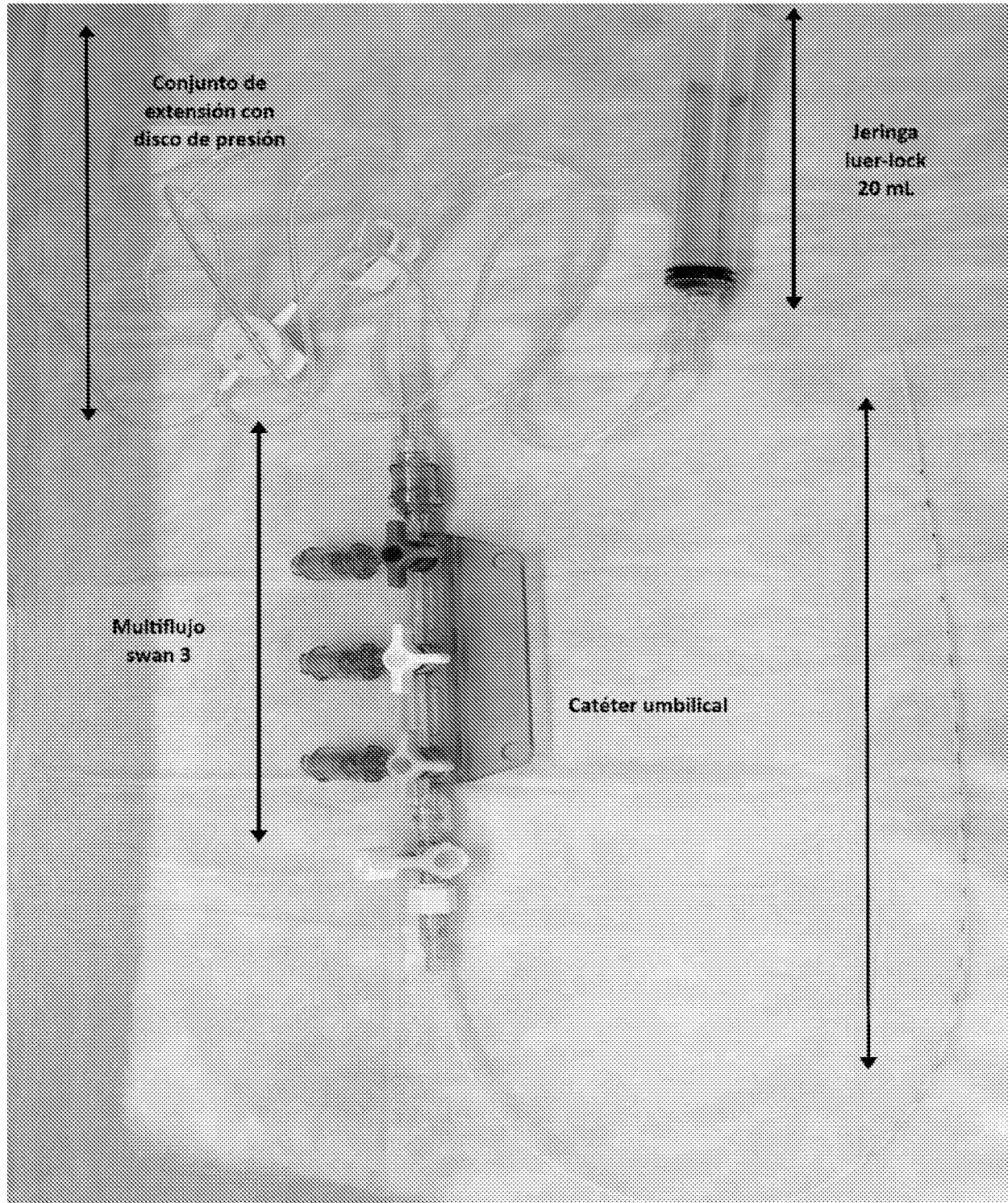


FIG. 2

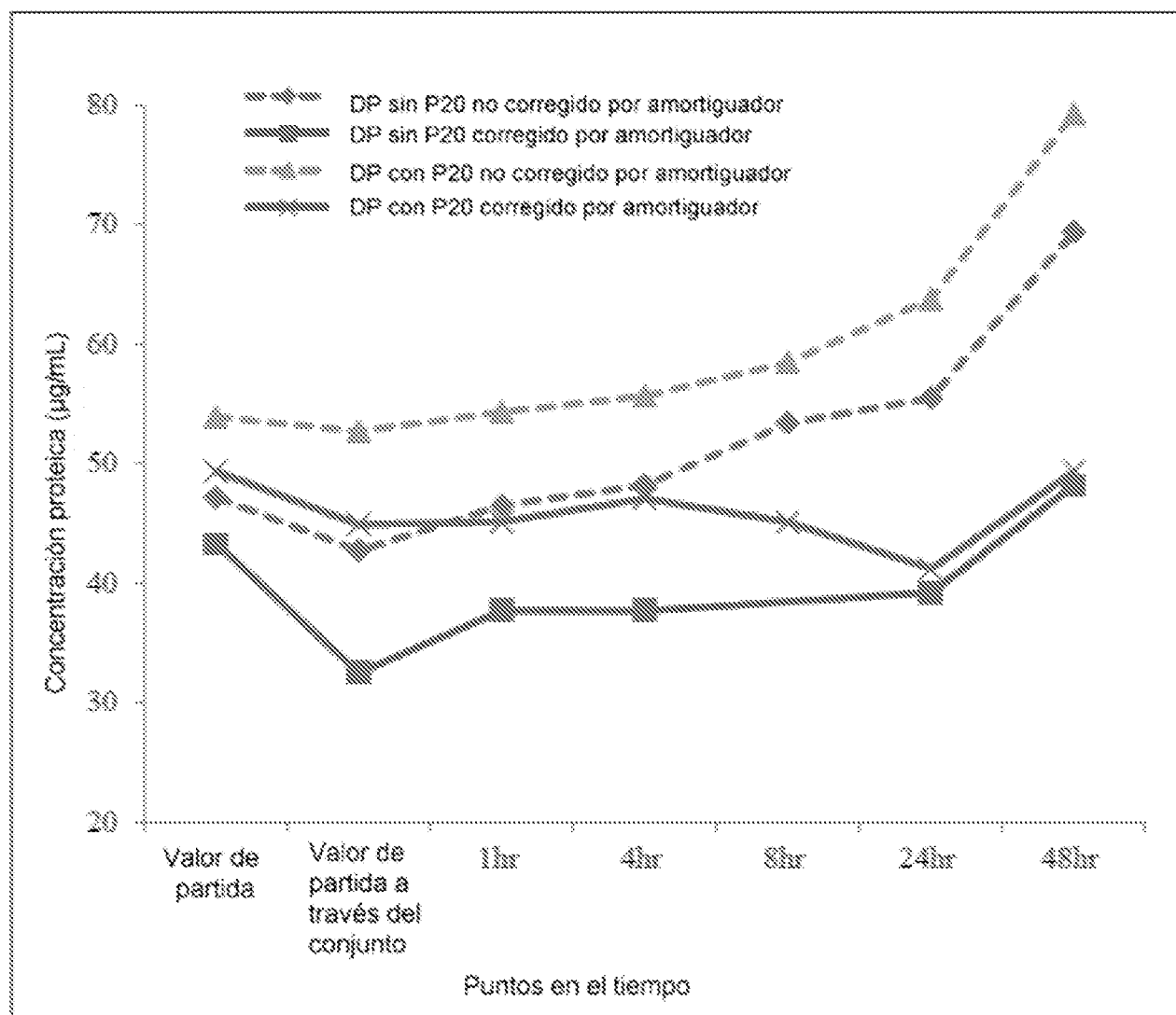


FIG. 3A

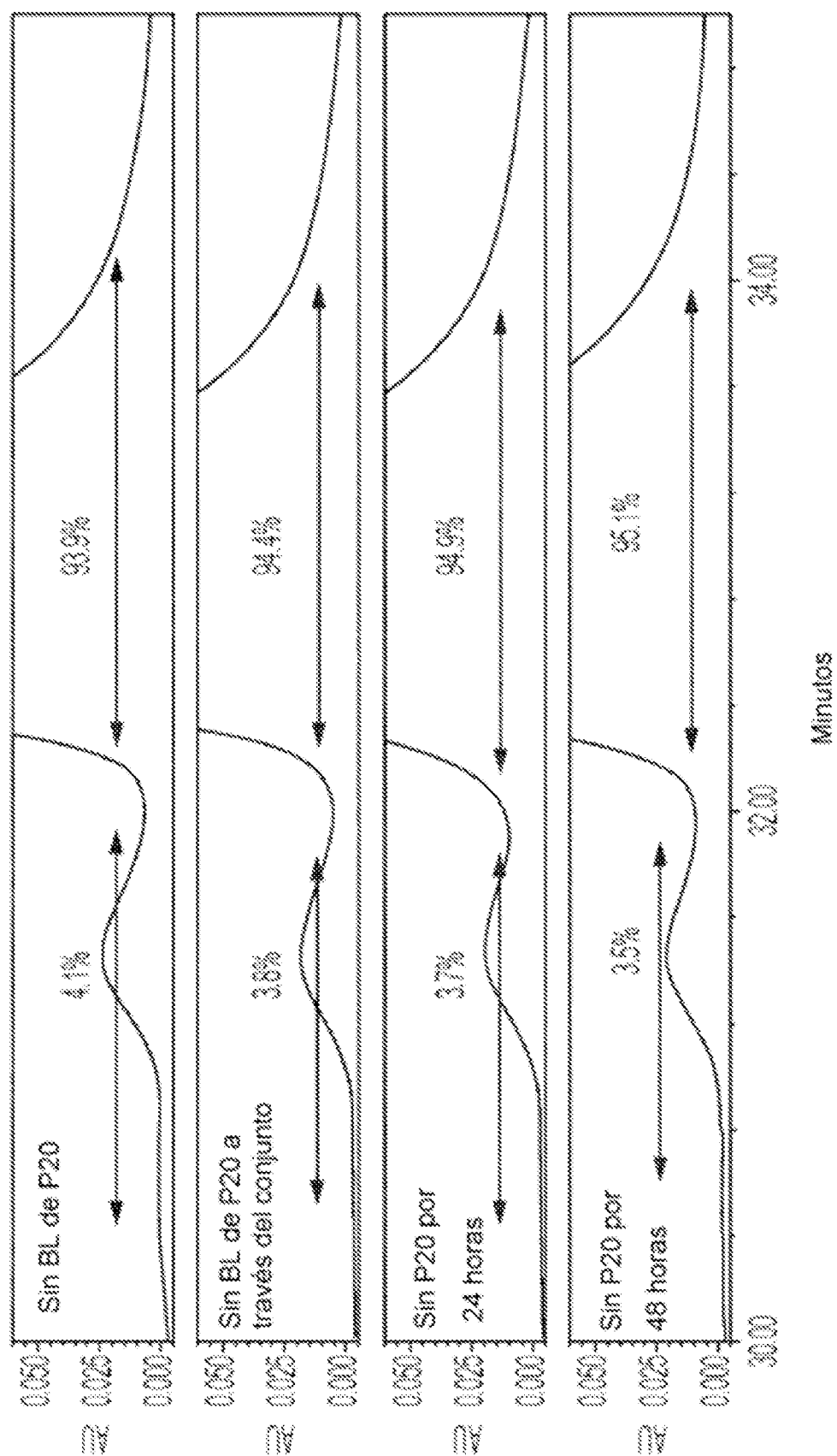


FIG. 3B

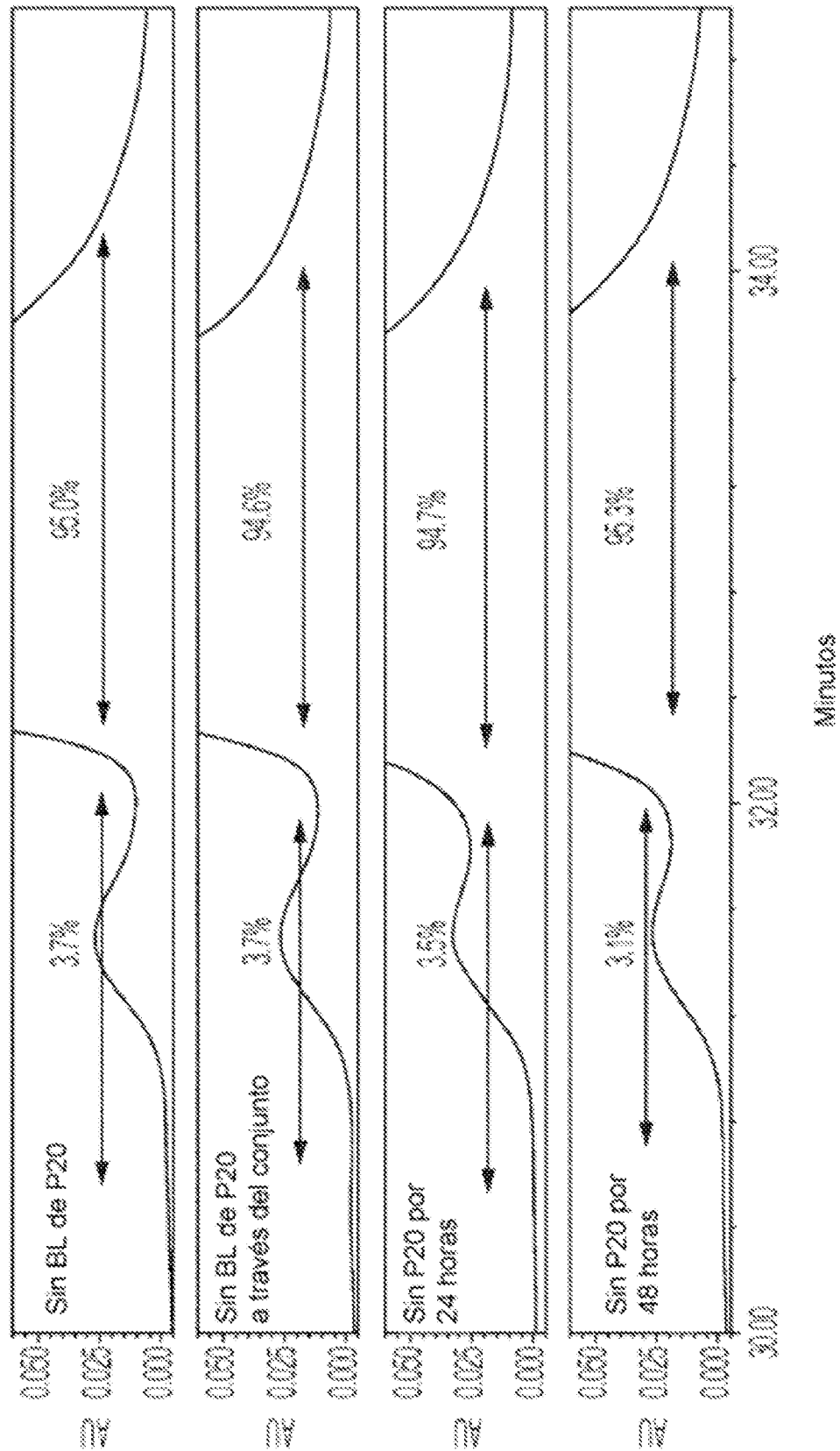


FIG. 4

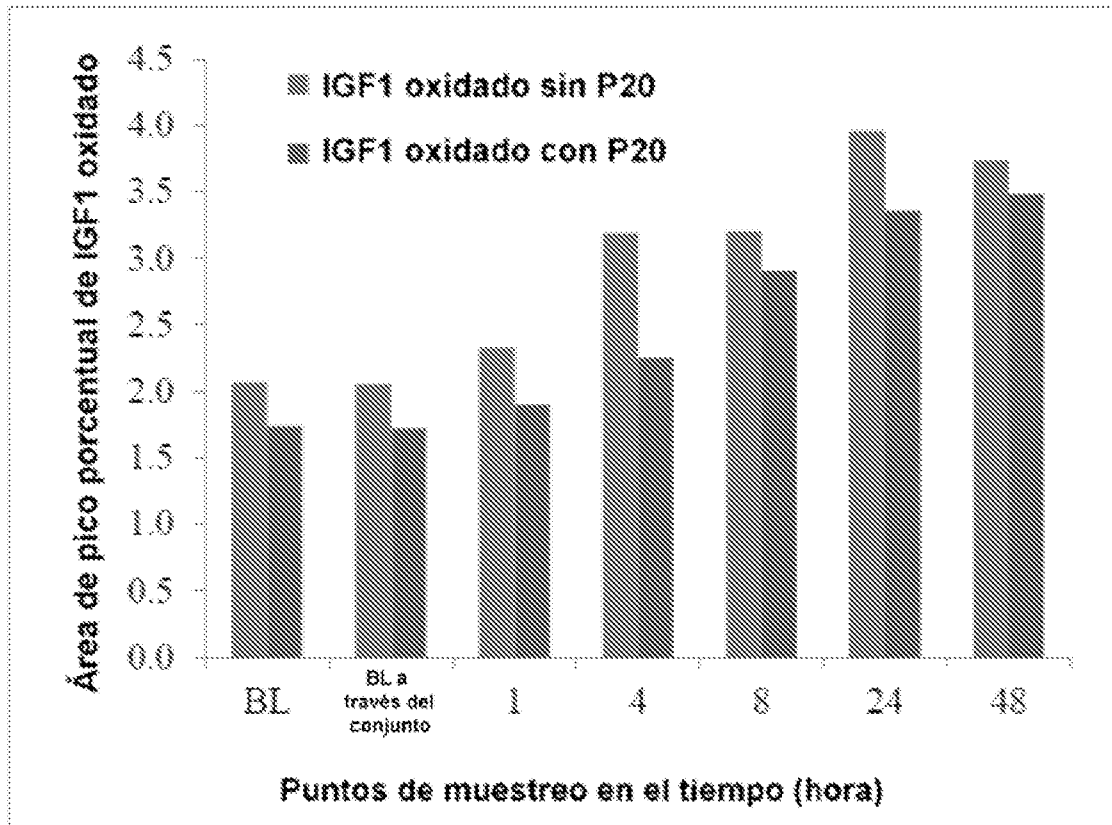


FIG. 5

Comparación de oxidación de IGF-1 en recipiente SS de 10 mL con concentraciones crecientes de rinfabado de mecasermina y espacio de cabeza decreciente a temperatura ambiente

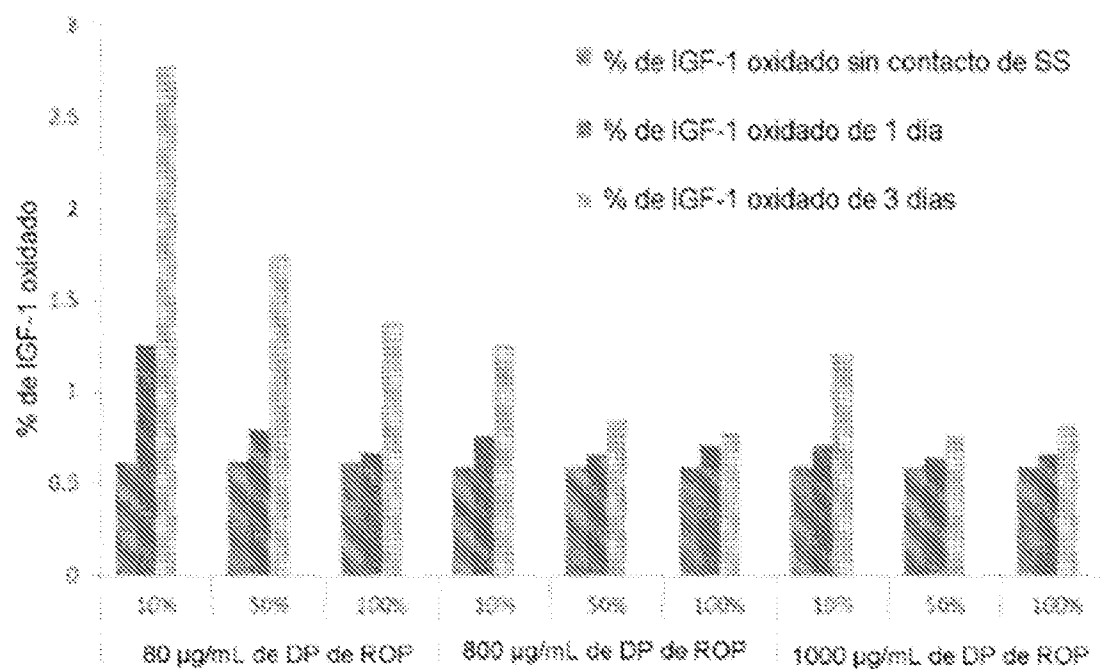


FIG. 6

Porcentaje de oxidación de IGF-1 – todos los estudios de viabilidad a temperatura ambiente

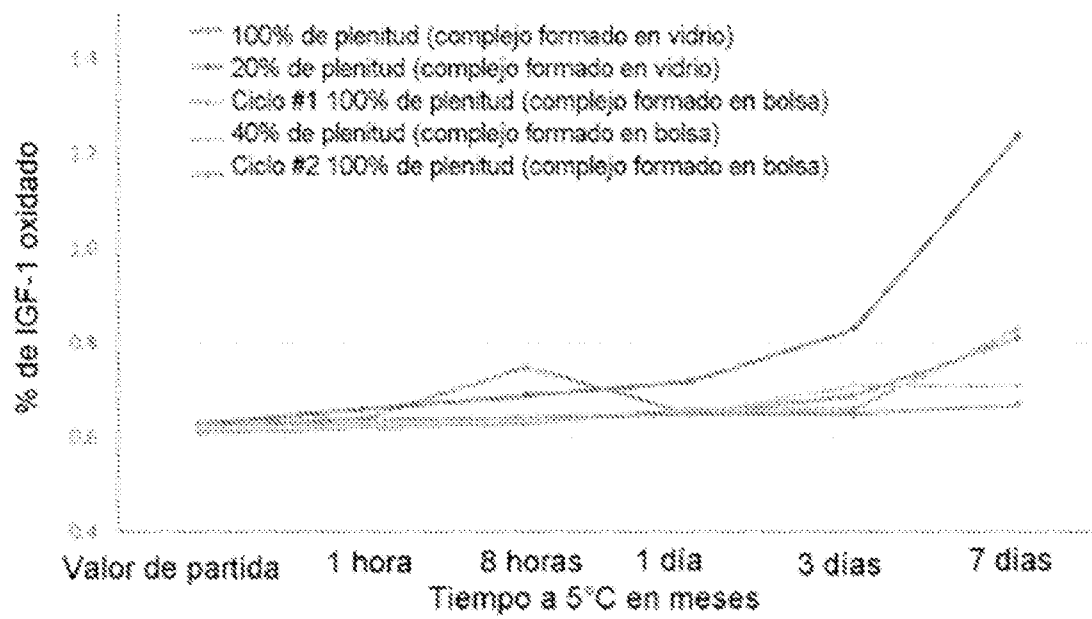


FIG. 7A

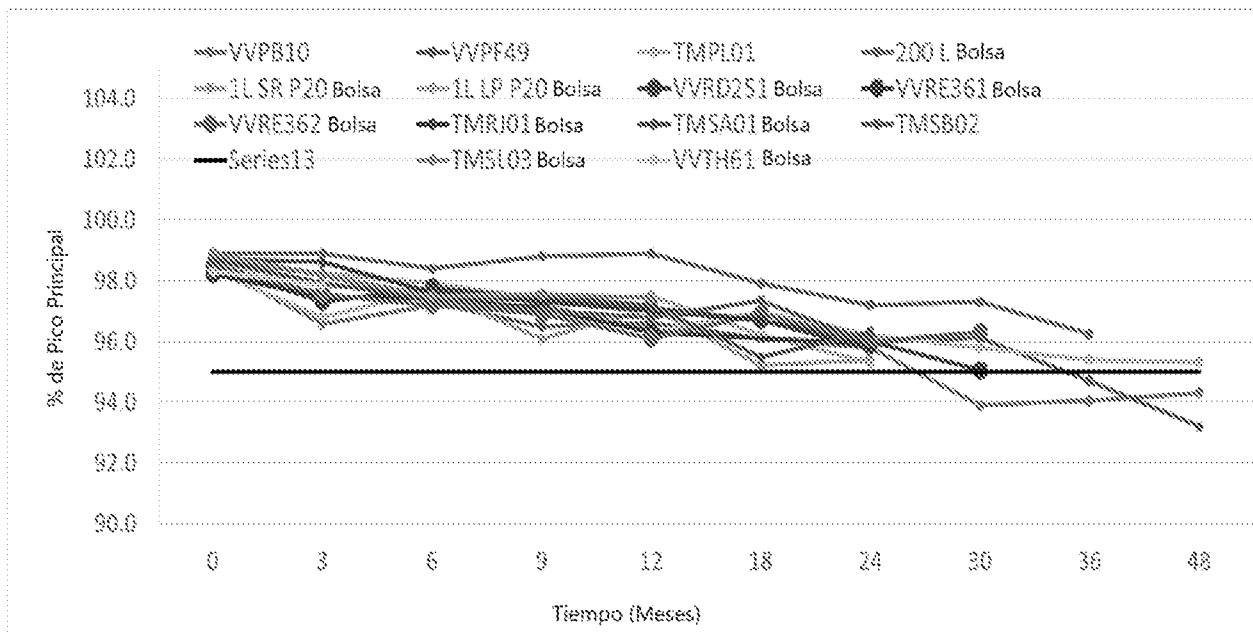


FIG. 7B

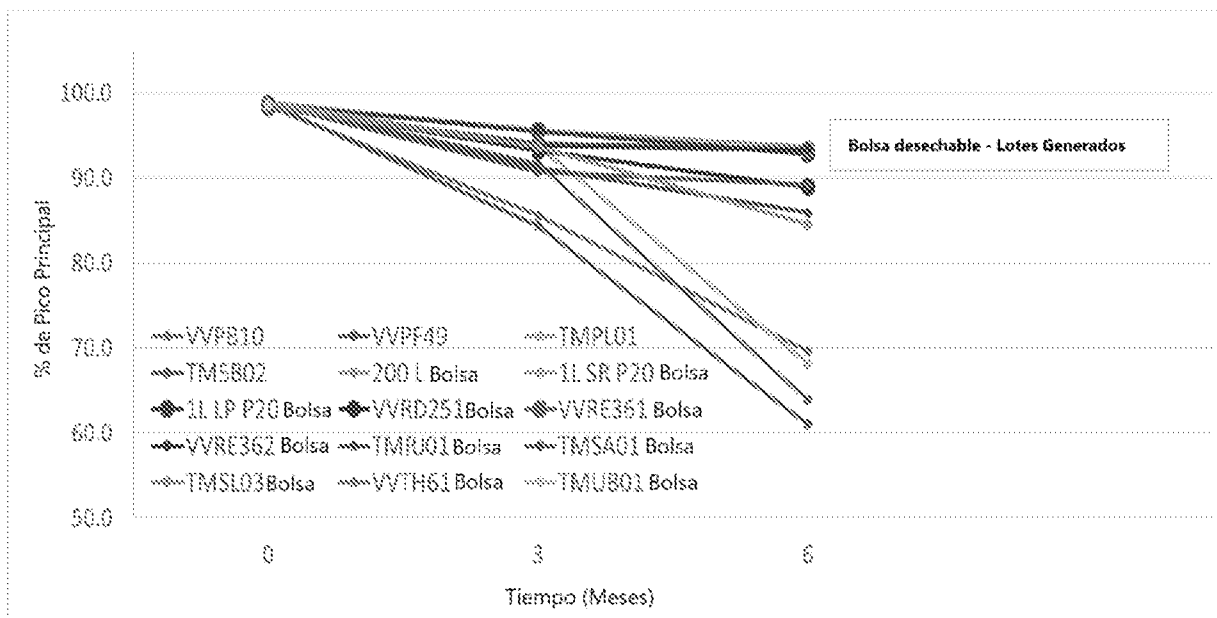


FIG. 7C

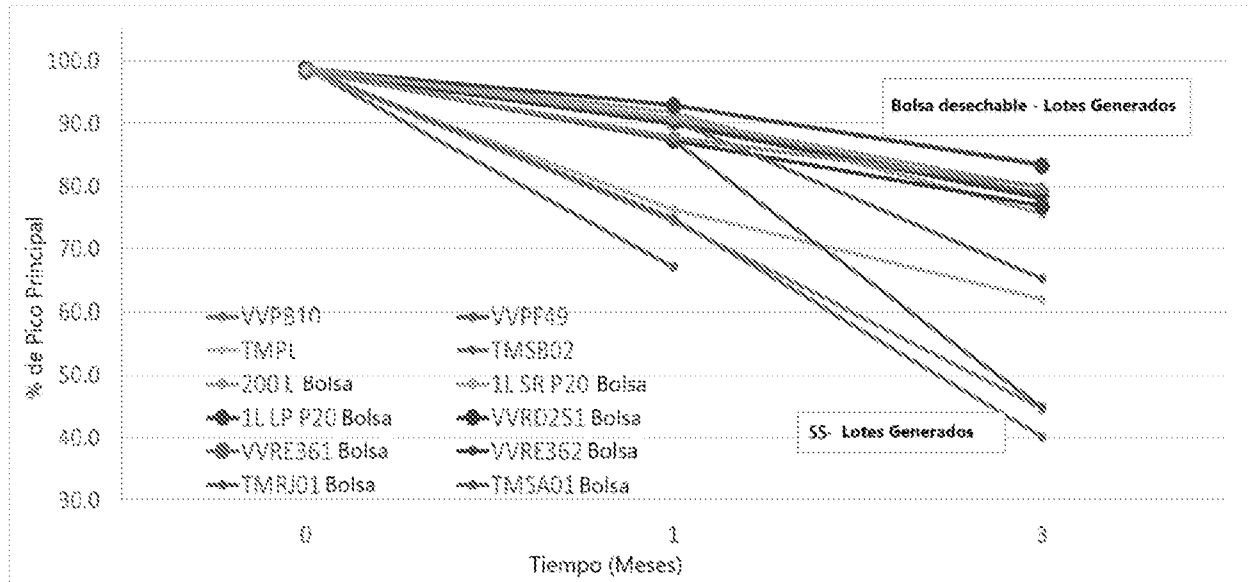


FIG. 8A

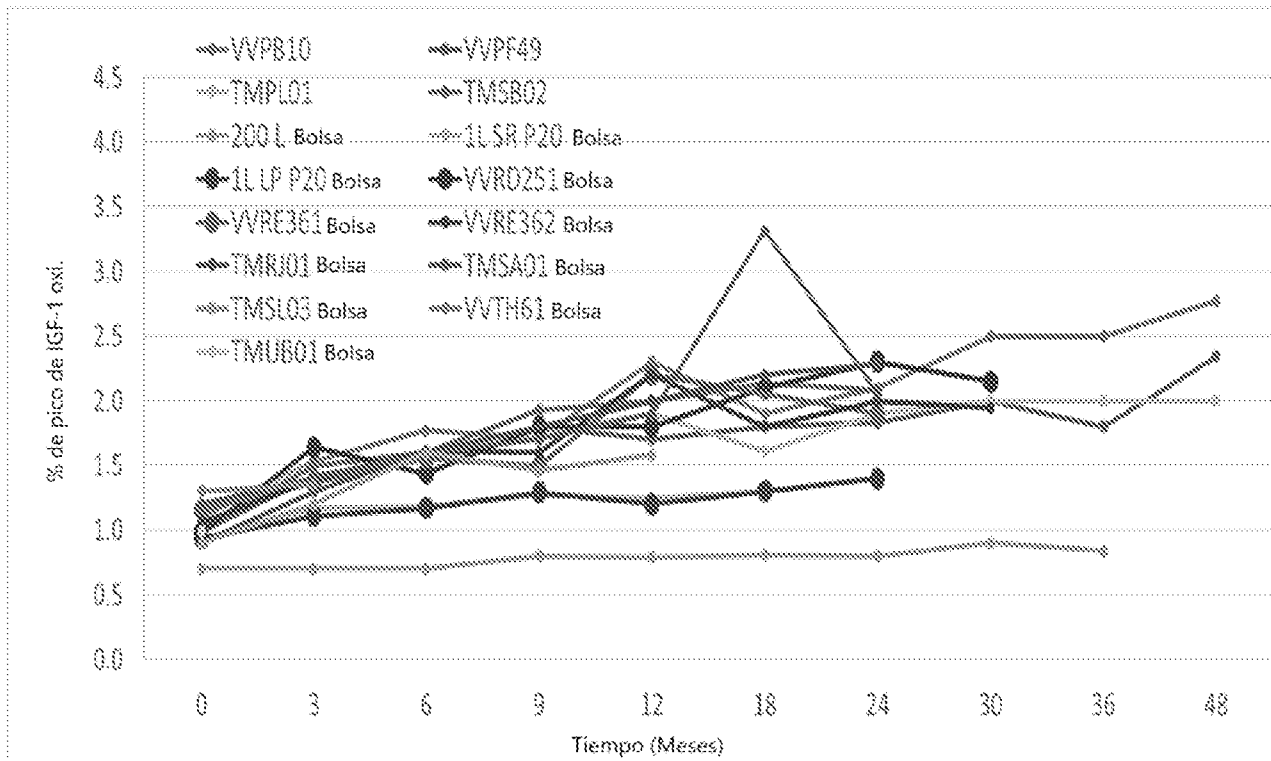


FIG. 8B

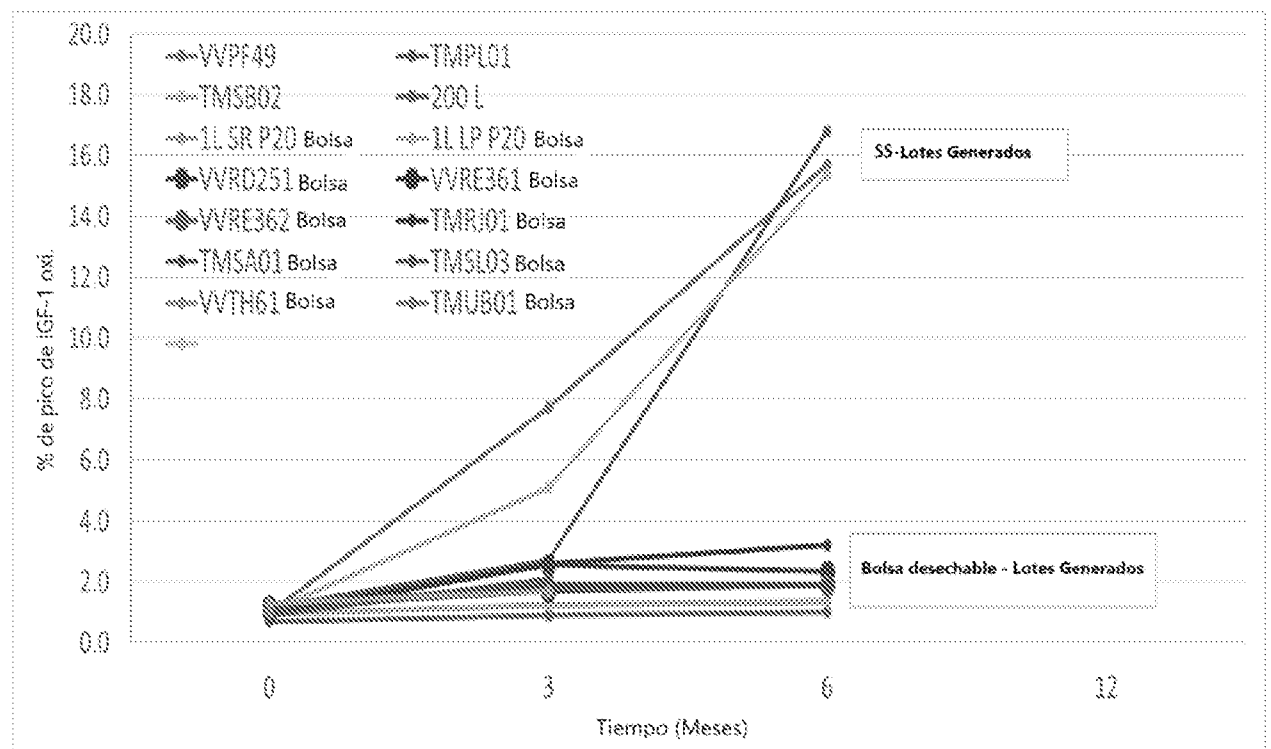


FIG. 8C

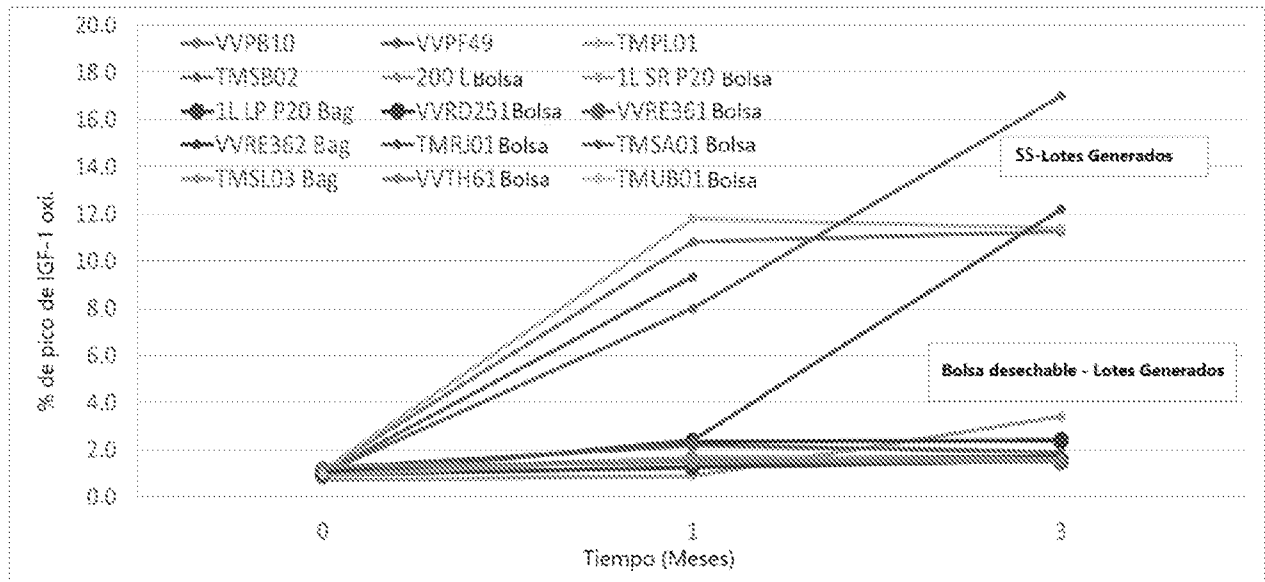


FIG. 9

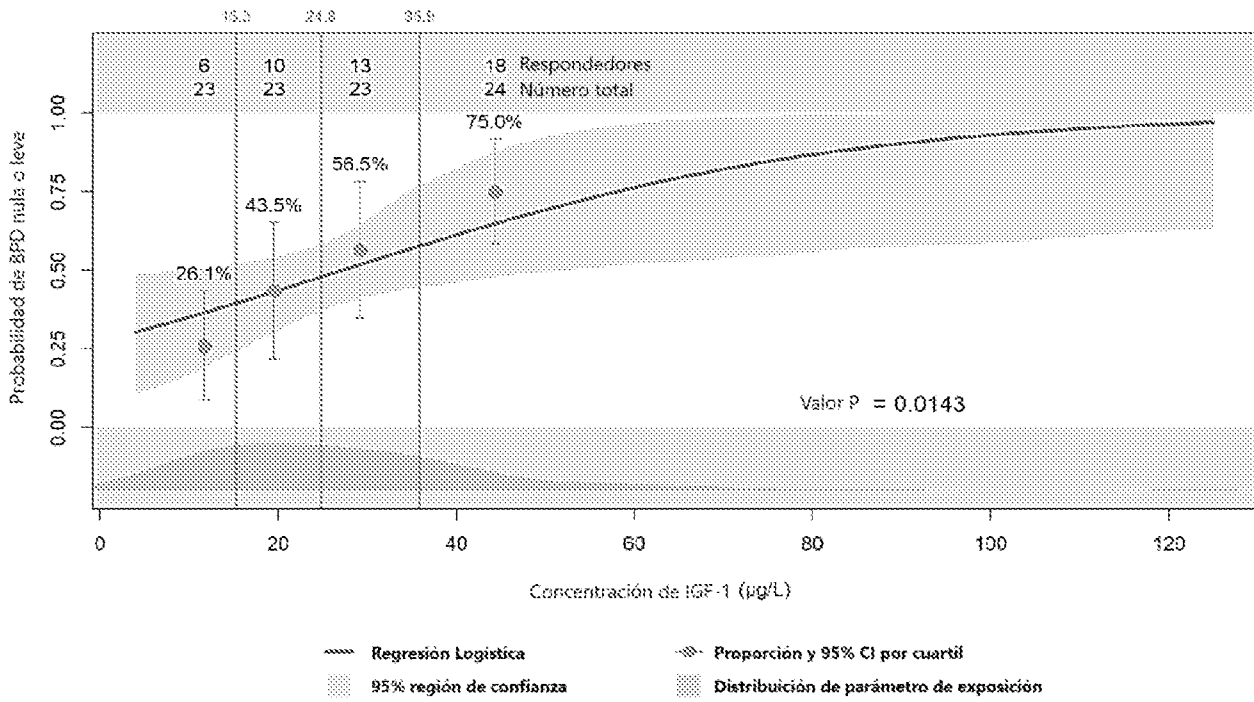


FIG. 10

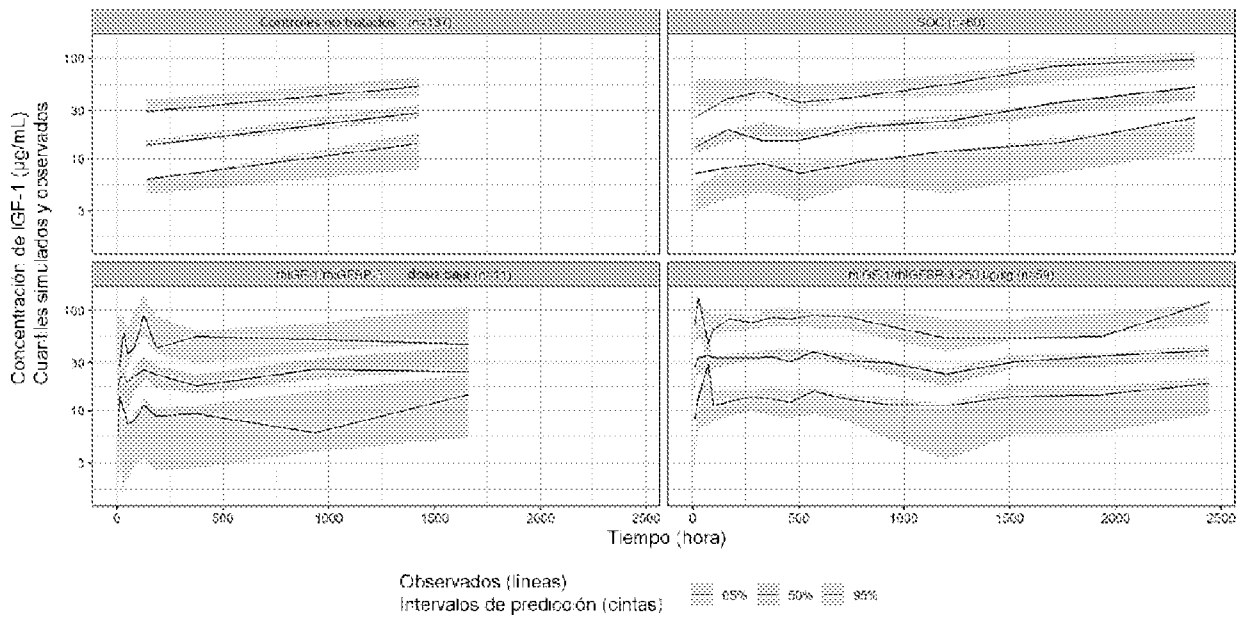


FIG. 11

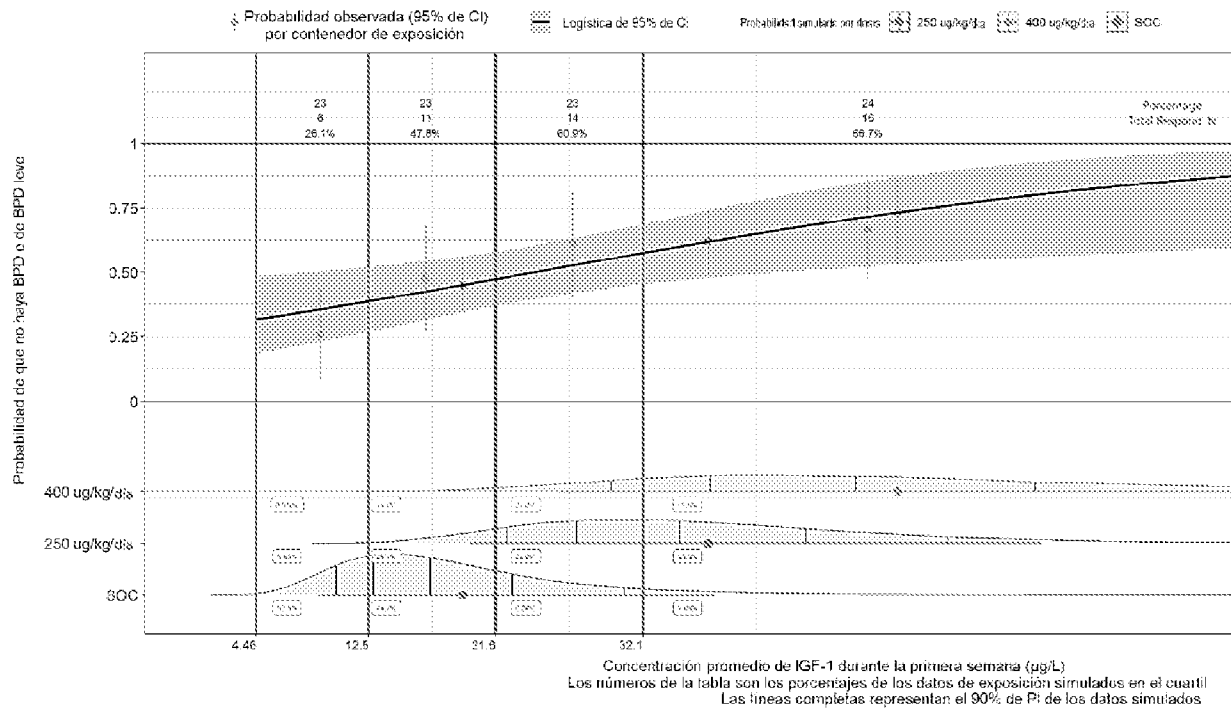


FIG. 12

95% de intervalo de predicción de IGF-1

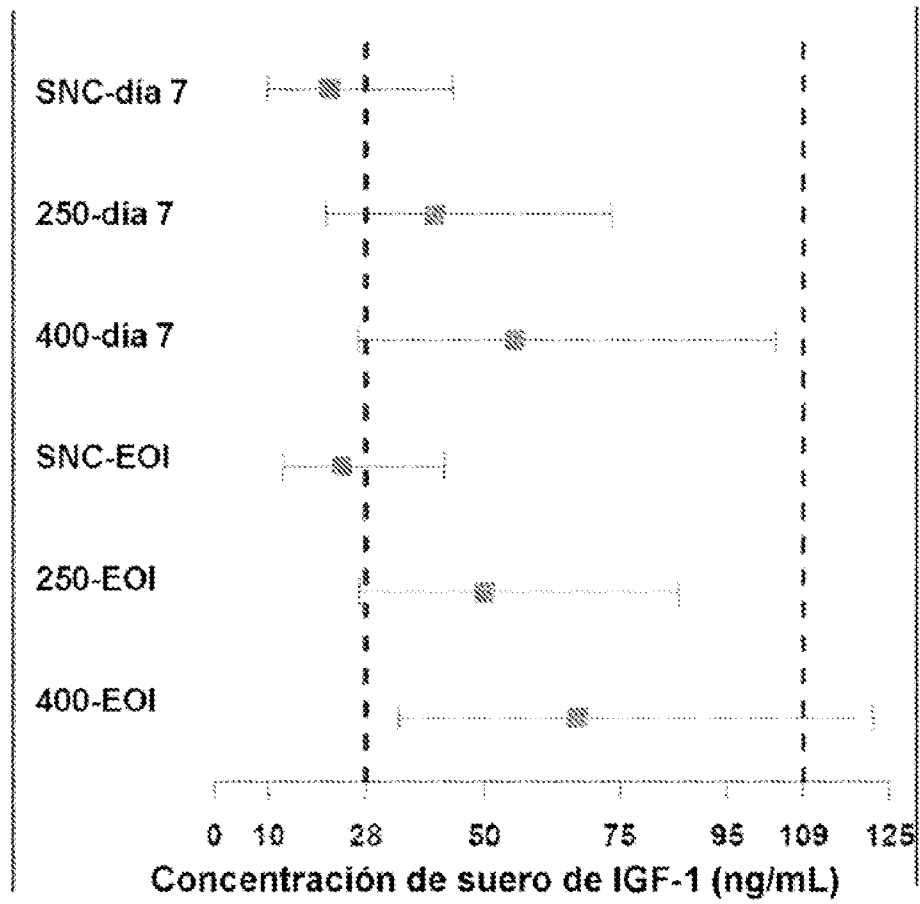


FIG. 13A

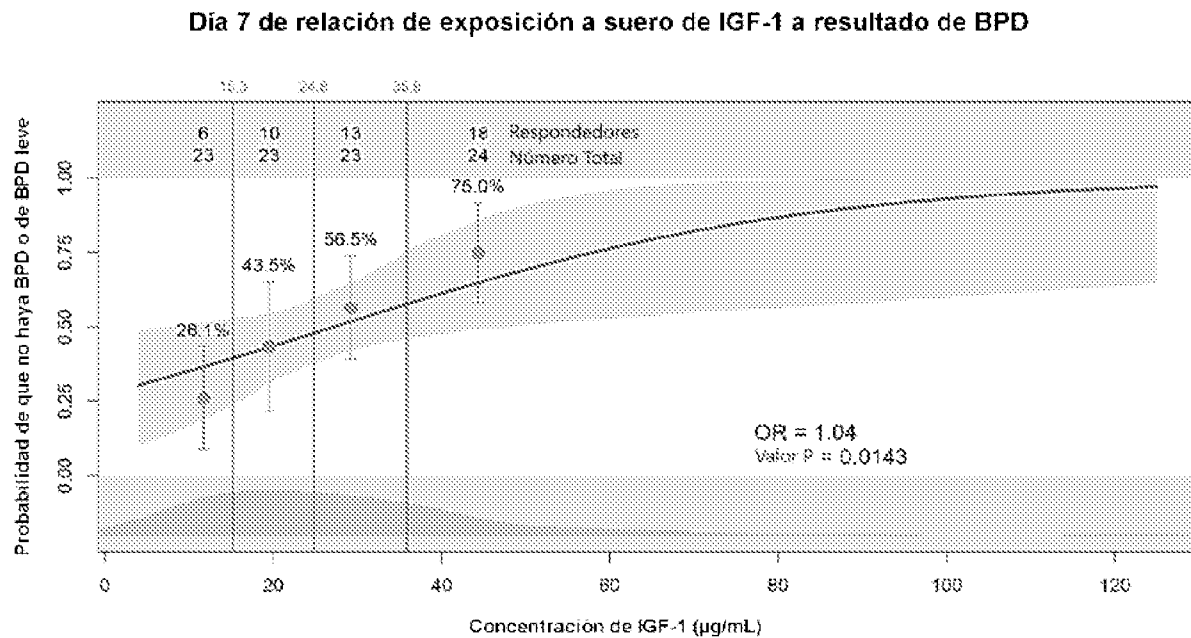


FIG. 13B

