(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 041109 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.14

(21) Номер заявки
202091415

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. ***G01N 33/74*** (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ЛЮДЕЙ ПРИ ПОМОЩИ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ МАЦИМОРЕЛИН

(31) **62/607,866; 62/609,059**
(32) **2017.12.19; 2017.12.21**
(33) **US**
(43) **2020.09.14**
(86) **PCT/EP2018/085622**
(87) **WO 2019/121762 2019.06.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭТЕРНА ЦЕНТАРИС ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Аммер Никола, Мюллер Гильберт, Заксе Рихард, Зиндерманн Херберт (DE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-0196300
WO-A1-2007093820
US-A1-2011112020
J.M.GARCIA ET AL.: "Macimorelin (AEZS-130)-Stimulated Growth Hormone (GH) Test: Validation of a Novel Oral Stimulation Test for the Diagnosis of Adult GH Deficiency", J CLIN ENDOCRINOL METAB, vol. 98, no. 6, June 2013 (2013-06), pages 2422-2429, XP9510780, the whole document
AGRAWAL VRINDA ET AL.: "The macimorelin-stimulated growth hormone test for adult growth hormone deficiency diagnosis.", EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS JUL 2014, vol. 14, no. 6, July 2014 (2014-07), pages 647-654, XP9510785, ISSN: 1744-8352, the whole document
Jm Garcia: "Validation of Macimorelin As a Diagnostic Test for Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD): A Phase 3 Study in Comparison with the Insulin Tolerance Test (ITT)", 2 April 2017 (2017-04-02), XP055548557, Retrieved from the Internet: URL:https://www.endocrine.org/meetings/endo-annual-meetings/abstract-details?id=33160 [retrieved on 2019-01-29] the whole document
GARCIA JOSE M. ET AL.: "Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 103, no. 8, August 2018 (2018-08), pages 3083-3093, XP9510784, the whole document

(57) Изобретение относится к способу измерения уровня гормона роста у индивидуума человека или животного, включая способ оценки гипофизарного дефицита гормона роста у индивидуума человека или животного. Способ включает пероральное введение композиции, включающей мацимореlин, указанному индивидууму, сбор у указанного индивидуума одного, двух или трех образцов после введения в диапазоне от 25 до 95 мин после введения и сравнение уровня гормона роста в одном образце, двух или трех образцах с одним пороговым значением. Способ можно использовать для диагностики гипофизарного дефицита гормона роста, когда все уровни выявленного гормона роста меньше порогового значения.

041109 B1

041109 B1

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/607866, поданной 19 декабря 2017 г., и предварительной патентной заявки США № 62/609059, поданной 21 декабря 2017 г., содержание которых включено, таким образом, в качестве ссылки во всей полноте для всех целей.

Предшествующий изобретению уровень техники

Гормон роста (GH) представляет собой основной системный метаболический гормон организма, который регулирует белковый, липидный и углеводный гомеостаз, необходимый для роста, развития и поддержания организма и мышления. GH вырабатывается в передней доле гипофизарной железы при стимуляции гормоном, высвобождающим гормон роста (GHRH), из железы гипоталамуса. GH секретируется из гипофиза пульсирующим способом приблизительно из 6-10 случайных выбросов в течение 24-часового периода.

Дефицит гормона роста (GHD) можно разделить на четыре категории в зависимости от источника дефицита GH: 1) гипофизарный или "классический" GHD, 2) гипоталамический GHD, 3) функциональный GHD и 4) идиопатический GHD. GHD может стать клинически явным в детстве или у взрослых. Начало GHD у детей характеризуется низким ростом, микропенисом, повышенным содержанием жира, высоким голосом и склонностью к гипогликемии из-за относительно беспрепятственного действия инсулина. Последствия развития GHD у взрослых могут варьировать от неспособности молодых людей достичь максимальной плотности костей и негативного воздействия на мышечную массу тела до сердечно-сосудистых факторов риска в среднем возрасте и воздействия на качество жизни у пожилых людей. Установлено, что дефицит гормона роста у взрослых (AGHD) приводит к повышенной заболеваемости (метаболический синдром, остеопороз, нарушение мышечной деятельности, нарушение качества жизни) и увеличению частоты сердечно-сосудистых событий, основной причины повышенной смертности, наблюдаемой в этой популяции. Рекомбинантный человеческий гормон роста был одобрен в 1996 г. для лечения AGHD. По оценкам, в США заболеваемость GHD у детей составляет от 1 на 4000 до 1 на 10000 человек. Более 50000 взрослых в США имеют GHD, и каждый год регистрируется 6000 новых случаев, включая детей с GHD, которые переходят во взрослый возраст с GHD (фонд роста человека www.hgfound.org).

В соответствии с клиническим руководством Общества эндокринологов 2011 г. [Molitch 2011] и другой опубликованной литературой [Woodhouse 1999; Biller 2000; Attanasio 2002; Hoffman 2004; Bollerslev 2006], терапия гормоном роста для GHD обеспечивает преимущества для роста и развития у детей и для состава тела, физической нагрузки, эндотелиальной функции, воспалительных биомаркеров, минеральной плотности кости и показателей качества жизни. Таким образом, диагностика GHD имеет важное значение.

Опубликованное руководство рекомендует оценивать AGHD в зависимости от клинических данных, истории болезни (анамнеза) и использования соответствующего теста стимуляции GH (GHST) для биохимического подтверждения [Yuen 2011; Yuen 2013]. Поскольку GH секретируется пульсирующим образом, случайные измерения уровней GH (т.е. концентрация GH в крови, выраженная, например, в нг/мл) не позволяют достоверно отличить GH-дефицитных индивидуумов от индивидуумов с нормой GH. Таким образом, диагностика AGHD часто зависит от GHST, использующих агенты, которые, как известно, провоцируют высвобождение эндогенного GH выше определенного уровня у здоровых индивидуумов, чтобы определить пиковый уровень GH у индивидуумов, у которых предполагают наличие нарушения. Такие провокационные агенты включают инсулин, используемый в тесте на толерантность к инсулину (ITT), аргинин+GH-высвобождающий гормон (GHRH), только аргинин, клонидин, леводопа и глюкагон в тесте на стимуляцию глюкагона (GST).

ITT считается золотым стандартом для оценки GHD. Внутривенное введение инсулина применяют для индукции гипогликемии, что в свою очередь приводит к высвобождению гормона роста. Однако этот тест является трудоемким, так как из-за потенциальных рисков, связанных с гипогликемией, требуется интенсивный медицинский мониторинг индивидуума. Часто сообщают об опасных побочных эффектах. Кроме того, ITT противопоказан индивидуумам пожилого возраста и индивидуумам с судорожными расстройствами и ишемической болезнью сердца [Yuen 2011; Yuen 2013]. GHRH плюс аргинин был альтернативой ITT в США до 2008 года, когда Гереф, единственная одобренная форма GHRH в США, была снята с рынка.

GST является альтернативой, применение которой возросло [Molitch 2011; Yuen 2011; Yuen 2013]. Общие побочные эффекты GST включают тошноту, рвоту и головные боли. Кроме того, существуют ограничения по продолжительности теста (3-4 ч) и необходимости внутримышечного введения. Существует реальная неудовлетворенная медицинская потребность в альтернативных тестах, которые являются безопасными и надежными.

Тест для диагностики GHD на основе мациморелина, перорально-доступного пептидомиметического агониста рецептора грелина с активностью стимулятора секреции гормона роста (GHS), был описан Larsen в WO 2007/093820 A1.

Грелин мощно стимулирует высвобождение GH [Кодзима 1999]. Считается, что GH-

высвобождающие эффекты грелина опосредуются специфическими рецепторами, которые, в основном, присутствуют на уровне гипофиза и гипоталамуса [Nogueiras 2006]. В препаратах мембран, содержащих рецептор GHS, полученный из гипоталамуса и гипофиза человека, было продемонстрировано, что мациморелин обладает способностью связываться с рецептором GHS человека, сравнимой с таковой его природного лиганда, грелина [Broglio 2002]. Мациморелин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и, как предполагается, оказывает свое действие так же, как грелин.

На основании способности мациморелина вызывать пульсирующее высвобождение GH вскоре после перорального введения у здоровых индивидуумов мациморелин был разработан как пероральное диагностическое средство для дефицита GH у взрослых.

Мациморелин в качестве соединения и его использование при лечении GHD были описаны Martinez et al. в WO 01/96300 A1.

GHST с мациморелином описан Garcia et al. (J Clin Endocrinol Metab. 2013, 2422-9, в J Clin Endocrinol Metab. 2018, 3083-3093 и постер под названием "Validation of Macimorelin As a Diagnostic Test for Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD): A Phase 3 Study in Comparison with the Insulin Tolerance test (ITT)", представленный на 99-м ежегодном собрании Общества эндокринологов в 2017 г.).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к следующему:

(1) Способ скрининга in vitro для диагностики GHD с использованием мациморелина, включающий:

(a) предоставление от одного до трех образцов крови, взятых у индивидуума, в течение 25-95 мин после введения количества мациморелина, эффективного для индуцирования секреции гормона роста;

(b) измерение уровня GH каждого образца крови, предоставленного на этапе (a);

(c) сравнение измеренного уровня GH, полученного на этапе (b), с одним пороговым значением;

(d) определение индивидуума, у которого уровень GH ниже, чем указанное одно пороговое значение, в каждом из образцов крови, предоставленных на этапе (a), как имеющего GHD, или определение индивидуума, у которого уровень GH не ниже, чем указанное одно пороговое значение, по меньшей мере в одном из образцов крови, представленных на этапе (a), как не имеющего GHD.

(2) Способ в соответствии с (1), где на этапе (a) предоставляются два-три образца крови.

(3) Способ в соответствии с (1), где на этапе (a) предоставляются три образца крови.

(4) Способ по любому из (1)-(3), где одно пороговое значение составляет 2,8 нг/мл.

(5) Способ по любому из (1)-(4), где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы сыворотки.

(6) Способ по любому из (1)-(4), где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы плазмы.

(7) Способ по любому из (1)-(6), где на этапе (a) вводят приблизительно 0,5 мг мациморелина на кг массы тела индивидуума.

(8) Способ по любому из (1)-(7), где на этапе (a) введение мациморелина представляет собой пероральное введение.

(9) Способ по любому из (1), (4)-(8), где на этапе (a) предоставляется один образец крови, который взят у индивидуума через 60±5 мин после введения мациморелина.

(10) Способ по любому из (1), (2), (4)-(8), где на этапе (a) предоставляются два образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин и через 60±5 мин после введения мациморелина.

(11) Способ по любому из (1), (2), (4)-(8), где на этапе (a) предоставляются два образца крови, которые взяты у индивидуума через 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

(12) Способ по любому из (1), (3)-(8), где на этапе (a) предоставляются образцы крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин, 60±5 мин и 90±5 мин после введения мациморелина.

(13) Способ по любому из (1)-(12), где на этапе (a) мациморелин вводят в композиции, включающей сахарин.

(14) Способ по любому из (1)-(13), где композиция содержит 3,5% мас./мас. мациморелина, рассчитанного как свободное основание, 93,1% мас./мас. высушенного распылением моногидрата лактозы, 2,0% мас./мас. кросповидона типа A, 0,1% мас./мас. коллоидного диоксида кремния, 1,0% мас./мас. стеарилфумарата натрия и 0,3% мас./мас. дигидрата натриевого сахарина.

(15) Способ по любому из (1)-(14), где индивидуумом является взрослый человек.

(16) способ по любому из (1)-(14), где индивидуумом является человеческий ребенок.

(17) Способ по любому из (1)-(14), где индивидуум является не относящимся к человеку млекопитающим.

(18) Вещество мациморелин для применения в диагностике GHD in vitro, где:

(a) предоставляют от одного до трех образцов крови, взятых у индивидуума в течение 25-95 мин после введения количества мациморелина, эффективного для индукции секреции гормона роста;

(b) измеряют уровень GH в каждом образце крови, предоставленном на этапе (a);

(c) измеренный уровень GH, полученный на этапе (b), сравнивают с одним пороговым значением;

(d) индивидуума, у которого уровень GH ниже, чем указанное одно пороговое значение, в каждом

из образцов крови, предоставленных на этапе (a), определяют как имеющего GHD, или индивидуума, уровень GH которого не ниже, чем указанное одно пороговое значение, по меньшей мере, в одном из образцов крови, предоставленных на этапе (a), определяют как не имеющего GHD.

(19) Вещество мациморелин для применения в соответствии с (18), где на этапе (a) предоставляют от двух до трех образцов крови.

(20) Вещество мациморелин для применения в соответствии с (18), где на этапе (a) предоставляют три образца крови.

(21) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(20), где одно пороговое значение составляет 2,8 нг/мл.

(22) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(21), где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы сыворотки.

(23) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(21), где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы плазмы.

(24) Вещество мациморелин для применения по любому из пп.(18)-(23), где на этапе (a) вводят приблизительно 0,5 мг мациморелина на кг массы тела индивидуума.

(25) Вещество мациморелин для применения по любому из пп.(18)-(24), где на этапе (a) введение мациморелина представляет собой пероральное введение.

(26) Вещество мациморелин для применения по любому из пп.(18), (21)-(25), где на этапе (a) предоставляют один образец крови, который взят у индивидуума через 60±5 мин после введения мациморелина.

(27) Вещество мациморелин для применения по любому из (18), (19), (21)-(25), где на этапе (a) предоставляют два образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин и через 60±5 мин после введения мациморелина.

(28) Вещество мациморелин для применения по любому из (18), (19), (21)-(25), где на этапе (a) предоставляют два образца крови, которые взяты у индивидуума через 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

(29) Вещество мациморелин для применения по любому из (18), (20)-(25), где на этапе (a) предоставляют образцы крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин, 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

(30) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(29), где на этапе (a) мациморелин вводят в композиции, включающей сахарин.

(31) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(30), где композиция содержит 3,5% мас./мас. мациморелина, рассчитанного как свободное основание, 93,1% мас./мас. высушенного распылением моногидрата лактозы, 2,0% мас./мас. кросповидона типа A, 0,1% мас./мас. коллоидного диоксида кремния, 1,0% мас./мас. стеарилфумарата натрия и 0,3% мас./мас. натриевого дигидрата сахарина.

(32) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(31), где индивидуумом является взрослый человек.

(33) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(31), где индивидуумом является человеческий ребенок.

(34) Вещество мациморелин для применения по любому из (18)-(31), где индивидуум является не относящимся к человеку млекопитающим.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения

В частности, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей мациморелин и к способу диагностики GHD путем сбора одного, двух или трех образцов у индивидуума в диапазоне от 25 до 95 мин, предпочтительно в диапазоне от 40 до 95 мин, после перорального введения композиции, содержащей мациморелин, и сравнение уровней GH в одном-трех образцах после введения с одним пороговым значением (также известным как точка отсечки). Композиция содержит мациморелин, моногидрат лактозы, кросповидон, диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и сахарин.

В одном из аспектов настоящего изобретения предлагается новый способ определения GHD у индивидуума. Способ включает следующие этапы: (a) пероральное введение индивидууму количества мациморелина, эффективного для индукции секреции гормона роста; и (b) измерение уровня/уровней GH в (i) одном образце крови, взятом у индивидуума через 60±5 мин после этапа (a), или (ii) двух образцах крови, взятых у индивидуума через 45±5 мин после этапа (a) и через 60±5 мин после этапа (a), или (iii) двух образцах крови, взятых у индивидуума, через 60±5 мин после этапа (a) и через 90±5 мин после этапа (a), или (iv) трех образцах крови, взятых у индивидуума через 45±5 мин после этапа (a), через 60±5 мин после этапа (a) и через 90±5 мин после этапа (a). Как правило, способ не включает какие-либо дополнительные этапы, когда у индивидуума берут дополнительный образец крови. То есть по настоящему изобретению не берут, не измеряют и не используют для сравнения ни больше, чем заданное количество образцов после введения, т.е. один, два или три, ни образцы крови перед введением или одновременно с введением.

Способ дополнительно включает эти этапы: (c) уровни GH в одном, двух или трех образцах крови сравнивают с одним пороговым значением; и (d) индивидуума определяют как имеющего GHD (диагностируют GHD), когда все уровни GH в одном, двух или трех образцах крови ниже, чем указанное одно пороговое значение, и как не имеющего GHD, когда, по меньшей мере, один уровень GH в одном, двух или трех образцах крови не ниже указанного одного порогового значения.

В некоторых вариантах осуществления один, два или три образца крови представляют собой образцы сыворотки. В других вариантах осуществления один, два или три образца крови представляют собой образцы плазмы. Как правило, когда берут два или три образца крови, они относятся к одному типу: например, они представляют собой два образца сыворотки или два образца плазмы.

В некоторых вариантах осуществления на этапе (a) перорально вводят приблизительно 0,5 мг мациморелина на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления берут один образец крови у индивидуума через 60±5 мин после этапа (a). В некоторых вариантах осуществления берут два образца урови у индивидуума через 45±5 мин после этапа (a) и через 60±5 мин после этапа (a); или берут у индивидуума два образца крови через 60±5 мин после этапа (a) и через 90±5 мин после этапа (a). В некоторых вариантах осуществления берут три образца крови у индивидуума через 45±5 мин после этапа (a), через 60±5 мин после этапа (a) и через 90±5 мин после этапа (a).

В некоторых вариантах осуществления уровень GH, измеренный в одном образце крови на этапе (b), сравнивают с одним предопределенным пороговым значением, например предопределенное пороговое значение составляет 2,8 нг/мл.

Индивидуума определяют как имеющего GHD, когда уровень GH индивидуума в одном образце крови ниже, чем одно предопределенное пороговое значение, и как не имеющего GHD, когда уровень GH индивидуума в одном образце крови не ниже, чем одно предопределенное пороговое значение.

В некоторых вариантах осуществления уровни GH, измеренные в двух образцах крови на этапе (b), сравнивают с одним предопределенным пороговым значением, например, предопределенное пороговое значение составляет 2,8 нг/мл. Индивидуума определяют как имеющего GHD, когда уровни GH индивидуума в обоих образцах крови ниже, чем одно предопределенное пороговое значение, и как не имеющего GHD, когда по меньшей мере один из уровней GH индивидуума в двух образцах крови не ниже, чем одно предопределенное пороговое значение.

Например, когда уровни GH, измеренные в двух образцах крови на этапе (b), равны 1,6 и 1,7 нг/мл, и эти уровни GH сравнивают с одним пороговым значением 2,8 нг/мл, тогда индивидуума определяют как имеющего GHD, потому что оба уровня GH, измеренные в двух образцах крови на этапе (b), ниже, чем 2,8 нг/мл.

В качестве другого примера, когда уровни GH, измеренные в двух образцах крови на этапе (b), равны 2,6 и 3,5 нг/мл, и эти уровни GH сравнивают с одним пороговым значением 2,8 нг/мл, тогда индивидуума определяют, как не имеющего GHD, потому что по меньшей мере один из уровней GH индивидуума (уровень 3,5 нг/мл) в двух образцах крови не ниже 2,8 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления уровни GH, измеренные в трех образцах крови на этапе (b), сравнивают с одним предопределенным пороговым значением, например, предопределенное пороговое значение составляет 2,8 нг/мл. Индивидуума определяют как имеющего GHD, когда уровни GH индивидуума в трех образцах крови ниже, чем одно предопределенное пороговое значение, и как не имеющего GHD, когда по меньшей мере один из уровней GH индивидуума в трех образцах крови не ниже, чем одно предопределенное пороговое значение.

Например, когда уровни GH, измеренные в трех образцах крови на этапе (b), равны 1,1, 1,3 и 1,5 нг/мл, и эти уровни GH сравнивают с одним пороговым значением 2,8 нг/мл, тогда индивидуума определяют как имеющего GHD, поскольку все уровни GH, измеренные в трех образцах крови на этапе (b), ниже чем 2,8 нг/мл.

В качестве другого примера, когда уровни GH, измеренные в трех образцах крови на этапе (b), равны 2,4, 2,5 и 3,6 нг/мл, и эти уровни GH сравнивают с одним пороговым значением 2,8 нг/мл, тогда индивидуума определяют, как не имеющего GHD, потому что, по меньшей мере, один из уровней GH индивидуума (тот, что составляет 3,6 нг/мл) в трех образцах крови не ниже 2,8 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления на этапе (a) мацимореллин вводят в композиции, содержащей сахарин. Например, композиция может содержать 3,5% мацимореллина (рассчитывается как свободное основание), 93,1% высушенного распылением моногидрата лактозы, 2,0% кросповидона типа A, 0,1% коллоидного диоксида кремния, 1,0% стеарилфумарата натрия и 0,3% дигидрата натриевого сахарина.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, чей уровень GH тестируют, является взрослым человеком или ребенком. В других случаях индивидуум, чей уровень GH тестируют, является не относящимся к человеку млекопитающим.

Определения

Как применяют в настоящем документе, "индивидуум" представляет собой человека или позвоночное животное, особенно животное вида млекопитающих, такое как свинья, собака, кошка, лошадь/осел,

бык/корова, коза/овца, грызун, кролик, лиса и т.д., а также не являющийся человеком примат, такой как шимпанзе, обезьяна и т.п. "Индивидуум" может быть любого пола (мужчина или женщина) или возраста (несовершеннолетний или взрослый).

Как применяют в настоящем документе, термин "эффективное количество" относится к количеству данного вещества, которое достаточно, чтобы произвести желаемый эффект. Например, эффективное количество мациморелина для индукции секреции GH у реципиента представляет собой количество соединения, способное достичь заметного увеличения секреции GH при его введении реципиенту. Любое указанное количество мациморелина можно определить путем стандартного тестирования, является ли оно эффективным количеством для стимуляции секреции гормона роста. Как правило, эффективное количество мациморелина находится в диапазоне приблизительно от 0,01, приблизительно 0,02, приблизительно 0,05, приблизительно от 0,10 до приблизительно 0,20 мг на кг массы тела реципиента по нижней границе и приблизительно от 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно от 25 до приблизительно 50 мг/кг массы тела по верхней границе или в пределах диапазона, определенного любым одним из нижних значений и любым одним из верхних значений, например приблизительно от 0,20 до приблизительно 2 мг/кг массы тела или приблизительно 0,5 мг/кг массы тела.

Как применяют в настоящем документе, "мациморелин" относится к пептидомиметическому соединению, действующему как агонист грелинового рецептора со стимуляцией секреции гормона роста (GHS). Его химическая структура и применение при лечении GHD описаны в патенте США № 6861409, WO 01/96300 и WO 2007/093820.

Как применяют в настоящем документе, термин "образец крови" охватывает образец цельной крови, а также фракцию образца цельной крови, такую как образец сыворотки или плазмы. Всякий раз, когда два или более "образца крови" применяют для тестирования по одной и той же схеме, эти "образцы крови" относятся к одному и тому же типу: например, если первым образцом является сыворотка, то второй и любые последующие образцы также являются сывороткой.

Как применяют в настоящем документе, термин "приблизительно" обозначает диапазон, охватывающий минус и плюс 10% от референсного значения. Например, "приблизительно 10" описывает диапазон от 9 до 11.

Все патенты, патентные заявки и другие публикации, включая номера доступа GeneBank, цитируемые в данной заявке, включены в качестве ссылки в полном объеме для всех целей.

Подробное описание изобретения

В основном, образцы собирают у индивидуума, подвергающегося GHST, для определения уровней GH после введения провоцирующего агента, индуцирующего секрецию GH. Количество собираемых образцов и продолжительность теста являются важными параметрами для описания нагрузки пациента во время теста, а также для описания усилий медицинского работника (MP), проводящего тест. Чем меньше количество образцов и/или чем короче продолжительность теста, тем вероятнее будет согласие на проведение такого теста для индивидуума и MP. Это, в частности, верно, когда индивидуумом является ребенок.

Следующая табл. 1 суммирует общее количество собранных образцов крови во время GHST, вводимого путем инъекции, в соответствии с рекомендациями Общества эндокринологов и Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE).

Таблица 1. Общее число собранных образцов крови во время GHST, вводимого путем инъекции

Тест	**Путь введения**	**Кем рекомендовано**	**Время для сбора образцов после введения**	**Количество образцов**	**Время теста**
Инсулин (ITT)	в/в	Общество эндокринологов	-30, 0, 30, 60 и 120 минут[a)]	**5**	3 часа
		AACE	натощак, и через 20, 30, 40, и 60 минут после достижения гипогликемии.[b)]	**5**	3 часа
Глюкагон (GST)	в/м	Общество эндокринологов	0, 30, 60, 90120150, 180, 210, и 240 мин[a)]	**9**	4 часа
		AACE	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240 минут[b)]	**9**	4 часа
Аргинин	в/в	Общество эндокринологов	--	--	--
		AACE	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 минут[a)]	**7**	3 часа
GHRH+Ar	в/в	Общество	0, 30, 45, 60, 75, 90, 105, и	**7**	3 часа

g		эндокринологов	120 минут[b)]		
		AACE	−30, 0, 30, 60, 90, 120 и 150 минут[b)]	7	3 часа
a) M. Fleseriu, J Clin Endcrinol Met, 2016, 3888-3921 b) K. Yuen, Endocr Pract, 2016, 1235-1244					

Хорошо видно, что для всех GHST, вводимых посредством инъекции, собирают по меньшей мере 5 образцов в течение временного интервала, по меньшей мере 120 мин, включая по меньшей мере один образец до введения дозы, т.е. за 0 мин и/или ранее. Таким образом, можно сделать вывод, что полный профиль уровня GH, включая уровни до введения, является клиническим стандартом.

Этот стандарт действует в течение нескольких лет. В 1998 г. Davies описал ITT со сбором образца крови через 0, 30, 60, 90 и 120 мин. В 2002 г. Gomez описал GST со сбором образцов крови в исходной точке, через 90, 120, 150, 180, 210 и 240 мин. В исследовании, сравнившем 6 GHST в 2002 г., Biller собрал 6 образцов крови в течение от -30 до 150 мин (Biller, B. M. K. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2002), 87(5), p. 2067-2079).

Следует отметить, что, несмотря на предложения использовать меньшее количество образцов крови (например, Jabbar et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest, 2009, 359-64, или Aimaretti et al., Pituitary, 2001, 129-34), две основные ассоциации клинических эндокринологов рекомендовали собирать полные профили GH еще в 2016 году (см. табл. 1). Это может быть связано с тяжестью GHST для индивидуума. Большое количество образцов крови предотвратит повторение GHST, в случае ошибки во время отбора проб крови или если определение GH делает недействительным использование образца крови.

Тест на основе мациморелина, раскрытый Larsen в WO 2007/093820 A1 и Garcia et al. (J Clin Endocrinol Metab. 2013, 2422-9, в J Clin Endocrinol Metab. 2018, 3083-3093 и постер, представленный на 99-м ежегодном собрании Эндокринного общества в 2017 г.), пока единственный перорально вводимый GHST.

Пункт формулы 1 в WO 2007/093820 A1 относится к:

1. Способу оценки дефицита гормона роста у человека или животного, включающему пероральное введение индивидууму EP 1572 [т.е. мациморелина] или EP 1573, получение по меньшей мере одного образца после введения от индивидуума, определение уровня гормона роста в образце или образцах и оценка того, является ли уровень гормона роста в образце или образцах индикатором для дефицита гормона роста у индивидуума.

Далее раскрывается композиция для перорального введения, содержащая мациморелин, моногидрат лактозы, кросповидон, диоксид кремния и стеарилфумарат натрия.

Упоминается, что количество необходимых образцов составляет "по меньшей мере, один образец после введения" (п.1) или "два, три, четыре или пять образцов" (стр. 7, строка 25).

Однако помимо таких довольно общих заявлений в WO 2007/093820 A1 ничего не говорится о конкретном количестве образцов или соответствующих моментах времени. Кроме того, нет причин, по которым меньшее количество образцов должно быть достаточным по сравнению с клиническим стандартом полного профиля уровня GH.

Одновременно с молчанием по поводу конкретного числа "по меньшей мере одного образца после введения" WO 2007/093820 A1 описывает выборку полных профилей уровня GH, представленных в

примере 1, описывающем GHST на основе мациморелина с одним образцом перед дозой и 11 образцами после дозы в диапазоне от образца перед дозой до образца через 300 мин (с. 16, строка 8),

примере 2, описывающем GHST на основе мациморелина с одним образцом перед дозой и 6 образцами после дозы в диапазоне от образца перед дозой до образца через 150 мин (с. 18, строки 5-6) и

примере 3, описывающем GHST на основе мациморелина с одним образцом перед дозой и 5 образцами после дозы в диапазоне от образца перед дозой до образца через 120 мин (с. 18, строки 25-28). Пример 3 помечен как "Стандартный протокол".

Следовательно, специалист в данной области сделает вывод, что только полный профиль уровня GH, описанный Larsen, находится в соответствии с клиническим стандартом, известным из уровня техники. Нет никакого руководства и никаких указаний на то, можно ли пропускать образец до введения дозы или подходит ли какой-либо количество образцов меньше пяти, или какой момент времени следует выбрать для сбора "по меньшей мере одного образца после введения".

В 2013 г. Garcia et al. (J Clin Endocrinol Metab. 2013, 2422-9) описал GHST на основе мациморелина, измеряющего уровни GH за 15-30 мин до дозирования, непосредственно перед дозированием и через 30, 45, 60, 75, 90, 120 и 150 мин после дозирования. Состав введенного теста не разглашается.

Характеристики GHST на основе мациморелина, представленные Garcia в 2013, приведены в табл. 2.

Таблица 2. Проведение GHST с мациморелином, как описано у Garcia 2013

	Чувствительность[%]	Специфичность[%]	Примечания
#1: пиковый GH из пяти заборов крови	82	92	Использование одной CP 2,7 нг/мл
#2: пиковый GH из пяти заборов крови	86	92	Использование двух CP, а именно: CP 6,8 нг/мл для BMI <30 и CP 2,7 нг/мл для BMI ≥30
#3: 45 минут	90	85	
#4: пик 45 и 60	86	90	
#5: пик 45 и 60 и 90	86	92	
CP: точка отсечки (также обозначаемая как пороговое значение)			

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что связанный с гипофизом GHD диагностируется у человека или животного, когда после перорального введения указанному индивидууму композиции, содержащей мациморелин, собирают у указанного индивидуума один, два или три образца в диапазоне от 40 до 95 мин после введения проводятся, определяют уровень (уровни) GH в одном, двух или трех образцах и они оказывается ниже одной пороговой точки, напримерниже 2,8 нг/мл. Состав, содержащий мациморелин, содержит мациморелин, лактозу, кросповидон, диоксид кремния, стеарилфумарат и сахарин.

Как правило, тест для диагностики GHD с использованием композиции, содержащей мациморелин (далее обозначаемый как "тест с мациморелином"), проводится медицинским работником (MP) в медицинских учреждениях, например, в медицинской практике, в клинике или больнице. MP прописывает тест с мациморелином после первоначальной оценки того, что индивидуум демонстрирует факторы риска для GHD, и, следовательно, требует GHST для подтверждения диагноза GHD. Неизвестны противопоказания, которые бы препятствовали применению композиции, содержащей мациморелин, у индивидуума.

MP должен убедиться, что индивидуум голодает в течение 6-8 ч до теста на мациморелин. Как правило, MP использует набор для теста с мациморелином, содержащий композицию, включающую мациморелин и представленную в одноразовом контейнере, и готовит раствор 0,5 мг на мл раствора мациморелина в соответствии с инструкциями, включенными в набор. Затем MP определяет индивидуальное количество раствора на основе массы индивидуума, и индивидуум выпивает индивидуальное количество.

После введения раствора мациморелина индивидуум ожидает от 40 до 95 мин и у индивидуума в течение этого временного интервала собирают один, два или три образца. До введения раствора мациморелина не берут ни одного образца (нет образца до введения дозы). Поскольку тест на мациморелин является безопасным и, в основном, очень хорошо переносится, не ожидается серьезных побочных реакций, исходя из профиля безопасности мациморелина, установленного в ходе клинических исследований. Постоянное медицинское наблюдение не требуется. Могут возникать небольшие или умеренные побочные реакции в виде дисгевзии (4,5%), головокружения, головной боли, усталости (каждая 3,9%), тошноты и голода (каждая 3,2%), диареи, инфекций верхних дыхательных путей (каждая 1,9%), чувства жара, гипергидроза, ринофарингита и синусовой брадикардии (каждая 1,3%).

Уровень GH в крови измеряют с помощью подходящего анализа GH, например, с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммунологического анализа.

Выявленный уровень GH, индуцированный мациморелином, оценивают, чтобы диагностировать GHD, сравнивая с одним пороговым значением, например пороговым значением 2,8 нг/мл. Выявленный уровень GH ниже порогового значения указывает на наличие GHD, в то время как уровень GH не ниже порогового значения указывает на отсутствие GHD.

В одном из аспектов изобретения у индивидуума берут один образец после введения, т.е. в течение 40-50 мин после введения, т.е. в течение промежутка времени в 5 мин до и после 45 мин после введения, или, другими словами, в течение 45±5 мин после введения.

В одном из аспектов изобретения у индивидуума берут один образец после введения, т.е. в течение 55-65 мин после введения, т.е. в течение промежутка времени в 5 мин до и после 60 мин после введения, или, другими словами, в течение 60±5 мин после введения.

В одном из аспектов изобретения у индивидуума берут один образец после введения в течение 85-95 мин после введения, т.е. в течение промежутка времени в 5 мин до и после 90 мин после введения, или, другими словами, в течение 90±5 мин после введения.

В другом аспекте у индивидуума берут два образца после введения в течение от 40 до 65 мин после введения. Предпочтительно первый из двух образцов после введения берут у индивидуума в течение от 40 до 50 мин и второй в течение от 55 до 65 мин после введения, т.е. первый образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 45 минут после введения, или другими словами, в течение 45±5 мин после введения, и второй образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 60 мин после введения, т.е. в

течение от 55 до 65 мин после введения, или, другими словами, в течение 60±5 мин после введения.

В другом аспекте у индивидуума берут два образца после введения в течение от 55 до 95 мин после введения. Предпочтительно первый из двух образцов после введения берут у индивидуума в течение от 55 до 65 мин и второй в течение от 85 до 95 мин после введения, т.е. первый образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 60 мин после введения или, другими словами, через 60±5 мин после введения, и второй образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 90 мин после введения, т.е. в течение 85-95 мин после введения, или, другими словами, в течение 90±5 мин после введения.

В другом аспекте у индивидуума берут три образца после введения в течение от 40 до 95 мин после введения. Предпочтительно первый из трех образцов после введения берут у индивидуума в течение от 40 до 50 мин, второй в течение от 55 до 65 мин и третий в течение от 85 до 95 мин после введения, т.е. первый образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 40 мин после введения, или, другими словами, в течение 40±5 мин после введения; второй образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 60 мин после введения, т.е. в течение 55-65 мин после введения, или, другими словами, в течение 60±5 мин после введения; третий образец берут в промежуток времени в 5 мин до и после 90 мин после введения, т.е. в течение 85-95 мин после введения, или другими словами, в течение 90± 5 мин после введения.

В еще одном аспекте по изобретению указанный человек или животное, у которого можно диагностировать GHD, может быть либо ребенком, либо взрослым. Примеры для животного включают лошадь, корову, овцу, свинью, козу, кошку или собаку.

В еще одном аспекте по изобретению один указанный образец после введения, который должен быть получен от индивидуума, представляет собой образец крови, образец сыворотки или образец плазмы. Указанные два образца после введения являются двумя образцами крови, например, два образца крови или два образца плазмы, по мере необходимости. Указанные три образца после введения являются тремя образцами крови, например, три образца крови или три образца плазмы, по мере необходимости.

Примеры

Пример 1. Композиция для диагностики GHD, содержащая мациморелин

Композиция, содержащая мациморелин, включает следующие ингредиенты, перечисленные в табл. 3.

Таблица 3. Композиция стандартной дозы

Композиция	**Количество компонента**	**Количество в процентах**
Мациморелин (содержание=100%)	0,0350 г	3,50%
Моногидрат лактозы, высушенный распылением	0,9310 г	93,10%
Кросповидон, типа А	0,0200 г	2,00%
Коллоидный диоксид кремния	0,0010 г	0,10%
Стеарилфумарат натрия	0,0100 г	1,00%
Натриевый сахарин, дигидрат	0,0030 г	0,30%
Всего	1,0000 г	100,00%

Одна стандартная доза состоит из 1000 г композиции, содержащей мациморелин, для приготовления перорального раствора в воде. Как правило, приготовленный раствор содержит 0,5 мг мациморелина на мл раствора.

Откорректированную по массе тела аликвоту восстановленного раствора вводят индивидууму, в результате чего доза составляет 0,5 мг на килограмм массы тела индивидуума.

Указанную стандартную дозу определяют для мациморелина, рассчитанного как свободное основание с содержанием 100%. Массу свободного основания или его эквивалента в указанной стандартной дозе корректируют в зависимости от содержания.

Мациморелин можно включать в указанную стандартную дозу в виде подходящей фармацевтической соли. Примерами подходящих фармацевтических солей являются ацетатная соль и трифторацетатная соль.

Указанной стандартной дозой можно заполнять подходящий контейнер для удобства проведения теста GHD. Примерами подходящих контейнеров являются саше или мешочек или контейнеры подходящего размера, изготовленные из стекла или пластика.

Исходя из стандартной дозы и рекомендуемой дозы 0,5 мг на килограмм массы тела индивидуума, в контейнере могут находиться несколько количеств композиции, содержащей мациморелин.

Для индивидуума весом до 120 кг контейнер с композицией, включающей мациморелин, может содержать 63,6 мг мациморелина, 1691,8 мг высушенного распылением моногидрата лактозы, 36,6 мг кросповидона типа А, 1,8 мг коллоидного диоксида кремния, 18,2 мг стеарилфумарата натрия, и 5,5 мг дигидрата натриевого сахарина. При растворении в 120 мл воды 1 мл дает 0,5 мг мациморелина.

При необходимости контейнер может быть заполнен небольшим количеством композиции, содержащей мациморелин, в дополнение к указанной стандартной дозе ("переполнение"). Такое переполнение гарантирует, что концентрация раствора мациморелина составляет 0,5 мг/мл, несмотря на небольшое

количество композиции, остающейся в контейнере, например, из-за эффектов абсорбции. Количество переполнения зависит от типа контейнера и должно определяться опытным путем.

Для саше из алюминиевой фольги, ламинированой полиэтиленом, предназначенного для индивидуумов весом до 120 кг, переполнение составляет 3,6 мг.

Пример 2. Использование сахарина в композиции, содержащей мациморелин, для маскировки плохого вкуса

В многоцентровом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании 100 пациентов с подтвержденным AGHD получили GHRH+L-Arg и мациморелин в качестве GHST для определения диагностической эффективности мациморелина для AGHD.

Это исследование проводили в двух частях. В первой части использовали композицию, содержащую мациморелин и описанную в примере 1, но без сахарина, и 12 из 52 (21%) индивидуумов сообщили о легком или умеренно неприятном вкусе.

Во время остановки исследования было обнаружено, что сахарин является подходящим средством, маскирующим вкус, хотя горький вкус еще не был полностью замаскирован. Во второй части исследования использовали композицию, содержащую мациморелин и описанную в примере 1 (с сахарином), и только 1 из 48 (2%) испытуемых сообщили о слабоинтенсивном плохом вкусе.

Пример 3. Сравнение проведения диагностики с мациморелином и с ITT для диагностики AGHD

В многоцентровом, открытом, рандомизированном, двухстороннем перекрестном клиническом испытании 157 пациентов получили по меньшей мере одну дозу мациморелина (с использованием композиции, содержащей мациморелин, как описано в примере 1) или ITT и были включены в набор данных по безопасности. Из них 139 индивидуумов с валидированным тестом на мациморелин и валидированным ITT были включены в набор данных по эффективности, распределены по группам высокой (Группа A, N=38), средней (Группа B, N=37) и низкой (Группа C, N=39) вероятности AGHD и группе здоровых, подобранных контролей (группа D, N=25).

Сбор образцов крови

Образцы крови собираю до введения и через 30, 45, 60 и 90 мин после введения мациморелина и до введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения инсулина индивидуумам из набора данных по эффективности, и определяли уровни GH для всех образцов.

Протокол исследования предусматривал интервал времени в 5 мин для каждого из перечисленных моментов времени, что означает, что образец крови, собранный, например, в течение 25-35 мин после введения агента, провоцирующего GH, был достоверно собран в момент времени 30 мин.

Распределение собранных образцов крови по моментам времени после введения мациморелина показано в табл. 4 и фиг. 1-4 ниже.

Таблица 4. Краткий обзор статистических данных распределения по времени после введения мациморелина

Временная точка	N	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
30 минут	139	30,122	1,17	30	25	35
45 минут	139	45,122	1,113	45	40	50
60 минут	138	61,087	2,297	60	50	70
90 минут	138	90,978	6,644	90	85	165

Совпадение GHST с мациморелином с ITT

С использованием уровней отсечения GH 2,8 нг/мл для мациморелина и 5,1 нг/мл для ITT, были найдены процентные совпадения GHST с мациморелином и ITT, как указано в табл. 5. Уровень GH ниже 2,8 нг/мл для мациморелина и 5,1 нг/мл для ITT обозначен как положительный тест, предполагающий AGHD.

Таблица 5. Проведение GHST с мациморелином, как описано у Garcia 2013

Время забора крови	**Анализ основного исследования Совпадение между MAC и INTT** (mITT, **N=139**) точка отсечки GH для MAC: 2,8 нг/мл точка отсечки GH для ITT: 5,1 нг/мл			**Анализ ROC для MAC** (Группы A+D; N=38+25)	
	Совпадение	**Совпадение**	**Совпадение в**	**Чувствительность**	**Специфичность**

	отрицательных результатов	**положительных результатов**	**целом**		
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
0, 30, 45, 60, 90 минут (пиковый уровень)	95,38	74,32	84,17	86,84	96,00
Перед дозированием (0 мин)	13,85	98,65	58,99	86,84	96,00
30 мин	73,85	82,43	78,42	92,11	80,00
45 мин	86,15	78,38	82,01	89,47	92,00
45 и 60 мин (пиковый уровень)	95,38	75,68	84,89	86,84	96,00
60 мин	95,31	81,08	87,68	92,11	96,00
60 и 90 мин (пиковый уровень)	95,38	79,73	87,05	97,37	88,00
90 мин	84,62	87,84	86,33	97,37	88,00
45, 60 и 90 мин (пиковый уровень)	95,38	74,32	84,17	86,84	96,00

При оценке образцов крови, взятых через 0, 30, 45, 60 и 90 мин после введения мациморелина, использовали самый высокий (пиковый) уровень GH, определенный в эти мациморелиновых образцах, и сравнивали с самым высоким уровнем GH, определенным для всех образцов ITT. Выявлено, что 95,38% отрицательных результатов теста с мациморелином соответствуют отрицательным результатам теста ITT. Аналогично, 74,32% положительных результатов теста с мациморелином совпали с положительными результатами теста ITT, в результате чего общее соответствие GHST с мациморелином и ITT составило 84,17% (см. строку "0, 30, 45, 60 и 90 мин (пиковый уровень)").

При взятии только уровня гормона роста для образца с мациморелином в 45 мин для сравнения с самым высоким уровнем гормона роста, определенным для всех образцов ITT, соответствие отрицательных результатов составляет 86,15%, соответствие положительных результатов составляет 78,38%, а общее соответствие составляет 82,01% между GHST с мациморелином и ITT (см. строку "45 мин").

При взятии самого высокого (пикового) уровня GH для мациморелина в промежуток времени 45 и 60 мин для сравнения с самым высоким уровнем GH, определенным для всех образцов ITT, соответствие отрицательных результатов составляет 95,38%, соответствие положительных результатов составляет 75,68%, а общее соответствие составляет 84,89% между GHST с мациморелином и ITT (см. строку "45 и 60 мин (пиковый уровень)").

При взятии наивысшего (пикового) уровня GH для мациморелина в промежуток времени 45, 60 и 90 мин для сравнения с самым высоким уровнем GH, определенным для всех образцов ITT, соответствие отрицательных результатов составляет 95,38%, соответствие положительных результатов составляет 74,32%, а общее соответствие составляет 84,17% между GHST с мациморелином и ITT (см. строку "45, 60 и 90 мин (пиковый уровень)").

Процент соотвествия отрицательных результатов (то есть, отрицательный диагноз GHD с мациморелином, соответствующий отрицательному диагнозу GHD с ITT) считается более важным по сравнению с процентом соответствия положительных результатов, потому что следует избегать длительного лечения гормоном роста на основе ложноположительного результата GHST у индивидуума, который не нуждается в таком лечении. Тем не менее, также ожидается высокий процент соответствия положительных результатов. Однако критерии для соответствия положительных результатов могут быть менее строгими, так как MP будет основывать диагноз на общей клинической картине, которая складывается из медицинского осмотра, истории болезни (анамнеза), клинических симптомов, сопутствующих факторов риска и лабораторных параметром пациента, а не только из GHST.

Пиковый ответ гормона роста в GHST с мациморелином и ITT

Блочная диаграмма на фиг. 5 обобщает по группам вероятности AGHD пиковые концентрации гормона роста, достигнутые в GHST с мациморелином и с ITT. Очевидно, что более высокие пиковые уровни GH в GHST с мациморелином, по сравнению с ITT, последовательно наблюдаются во всех группах исследования. Кроме того, данные показывают, что пиковые уровни GH были обратно связаны с вероятностью наличия AGHD, т.е. у индивидуумов, которым назначена средняя вероятностью (группа B), были более низкие уровни GH, чем у индивидуумов с низкой вероятностью (группа C).

Воспроизводимость GHST с мациморелином

Для оценки воспроизводимости GHST с мациморелином, 33 индивидуумам с достоверным первым тестом с мациморелином (основное исследование) проводили второй тест с мациморелином (продление исследования на воспроизводимость). Результат второго теста с мациморелином соответствовал результату первого теста у 94%, т.е. у 31 из 33 индивидуумов результаты теста ниже или выше точки отсечки были воспроизводимы (фиг. 6).

Распространенные нежелательные реакции после введения мациморелина

Какие-либо нежелательные явления, возникающие при тесте (TEAE), были зарегистрированы у 39 (25,3%) из 154 индивидуумов из набора безопасности после GHST с мациморелином и у 151 (96,2%) из

157 индивидуумов после ITT, соответственно, всего 77 и 761 нежелательных явлений (табл. 6).

Таблица 6. Распространенные нежелательные реакции после введения мациморелина

TEAE	GHST с мациморелином (N=154/33)			ITT (N=157)		
	Частота[1] *A/**B	%[2] *A/**B	N AE[3] *A/**B	Частота[1]	%[2]	N AE[3]
Всего TEAE	39/6	25,3/17,6	77/9	151	96,2	761
Всего TEAE (вероятно или возможно связанных)	22 /4	14,3/11,8	37/5	149	94,9	710
Любое тяжелое AE, возникающее при тесте	1/0	0,6/0	1/0	11	7	25

[1]: количество индивидуумов с любым TEAE, каждый индивидуум был засчитан только один раз в каждой категории,

[2]: количество индивидуумов с любым AE/количество всех индивидуумов,

[3]: количество всех AE,

*A: Все индивидуумы, по меньшей мере, с одним GHST с мациморелином;

** B: воспроизводимость GHST с мациморелином

Тяжелые TEAE после ГГТ включены в порядке убывания частоты: 5 (3,2%) индивидуумов, каждый с сонливостью, гипергидрозом; 4 (2,5%) с астенией; 3 (1,9%) с голодом; 2 (1,3%) с нервозностью и 1 (0,6%) с тремором. TEAE после GHST с мациморелином имели легкую или умеренную интенсивность: дисгевзия (4,5%), головокружение, головная боль, усталость (каждый 3,9%), тошнота, голод (каждый 3,2%), диарея, инфекции верхних дыхательных путей (каждый 1,9%), чувство жара, гипергидроз, ринофарингит и синусовая брадикардия (каждый 1,3%).

Список ссылок

Molitch 2011	Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(6):1587-609
Woodhouse 1999	Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG, Ezzat S. Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4570-7
Biller 2000	Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH)

	administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:970-6
Attanasio 2002	Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3368-72
Hoffman 2004	Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schlechte J, Sharma M, Thorner MO, Vance ML. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2048-56
Bollerslev 2006	Bollerslev J, Ueland T, Jorgensen AP, Fougner KJ, Wergeland R, Schreiner T, Burman P. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol 2006;154:537-43
Yuen 2011	Yuen KC. Glucagon stimulation testing in assessing for adult growth hormone deficiency: current status and future perspectives. ISRN Endocrinol 2011; article ID 608056
Yuen 2013	Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives. 2013 Feb 28. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278928/
Kojima 1999	Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402(6762):656-60
Nogueiras 2006	Nogueiras R, Perez-Tilve D, Wortley KE, Tschöp M. Growth hormone secretagogue (ghrelin-) receptors--a complex drug target for the
	regulation of body weight. CNS Neurol Disord Drug Targets 2006;5(3):335-43
Broglio 2002	Broglio F, Boutignon F, Benso A, Gottero C, Prodam F, Arvat E, Ghè C, Catapano F, Torsello A, Locatelli V, Muccioli G, Boeglin D, Guerlavais V, Fehrentz JA, Martinez J, Ghigo E, Deghenghi R.EP1572: A novel peptido-mimetic GH secretagogue with potent and selective GH-releasing activity in man. J Endocrinol Invest. 2002 Sep;25(8):RC26-8.
Martinez et al.	патент США № 6861409
Martinez et al.	WO 01/96300 A1
Посгер Garcia et al.	"Validation of Macimorelin As a Diagnostic Test for Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD): A Phase 3 Study in Comparison with the Insulin Tolerance test (ITT)", presented on the 99th Annual Meeting of the Endocrine Society in 2017
Garcia et al. 2013	Garcia et al., J Clin Endocrinol Metab. 2013, 2422-9
Garcia et al. 2018	Garcia et al., J Clin Endocrinol Metab. 2018, 3083-3093
Fleseriu 2016	M. Fleseriu, J Clin Endcrinol Met, 2016, 3888-3921
Yuen 2016	K. Yuen, Endocr Pract, 2016, 1235-1244
Davies 1998	Clin Endocrinol (Oxf). 1998, 217-20.
Gomez 2002	Clinical Endocrinology (2002), 56, 329-334
Biller 2002	Biller, B. M. K. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2002), 87(5), p 2067-2079
Jabbar 2009	Jabbar et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest, 2009, 359-64
Aimaretti 2001	Aimaretti et al., Pituitary, 2001, 129-34
Larsen	WO 2007/093820 A1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ скрининга in vitro для диагностики дефицита гормона роста с использованием мациморелина, включающий:

(a) предоставление от одного до трех образцов крови, взятых у индивидуума, в течение 40-95 мин после введения количества мациморелина, эффективного для индуцирования секреции гормона роста;

(b) измерение уровня гормона роста каждого образца крови, предоставленного на этапе (a);

(c) сравнение измеренного уровня гормона роста, полученного на этапе (b), с одним пороговым значением, которое составляет 2,8 нг/мл;

(d) определение индивидуума, у которого уровень гормона роста ниже, чем указанное одно пороговое значение, в каждом из образцов крови, предоставленных на этапе (a), как имеющего дефицит гормона роста, или определение индивидуума, у которого уровень гормона роста не ниже, чем указанное одно пороговое значение по меньшей мере в одном из образцов крови, предоставленных на этапе (a), как не имеющего дефицита гормона роста.

2. Способ по п.1, где на этапе (a) предоставляются два-три образца крови.

3. Способ по п.1, где на этапе (a) предоставляются три образца крови.

4. Способ по любому из пп.1-3, где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы сыворотки.

5. Способ по любому из пп.1-3, где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы плазмы.

6. Способ по любому из пп.1-5, где на этапе (a) вводят приблизительно 0,5 мг мациморелина на кг массы тела индивидуума.

7. Способ по любому из пп.1-6, где на этапе (a) введение мациморелина представляет собой пероральное введение.

8. Способ по любому из пп.1, 4-7, где на этапе (a) предоставляется один образец крови, который взят у индивидуума через 60±5 мин после введения мациморелина.

9. Способ по любому из пп.1, 2, 4-7, где на этапе (a) предоставляются два образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин и через 60±5 мин после введения мациморелина.

10. Способ по любому из пп.1, 2, 4-7, где на этапе (a) предоставляются два образца крови, которые взяты у индивидуума через 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

11. Способ по любому из пп.1, 3-7, где на этапе (a) предоставляются три образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин, 60±5 мин и 90±5 мин после введения мациморелина.

12. Способ по любому из пп.1-11, где на этапе (a) мациморелин вводят в композиции, включающей сахарин.

13. Способ по любому из пп.1-12, где композиция содержит 3,5% мас./мас. мациморелина, рассчитанного как свободное основание, 93,1% мас./мас. высушенного распылением моногидрата лактозы, 2,0% мас./мас. кросповидона типа A, 0,1% мас./мас. коллоидного диоксида кремния, 1,0% мас./мас. стеарилфумарата натрия и 0,3% мас./мас. дигидрата натриевого сахарина.

14. Способ по любому из пп.1-13, где индивидуумом является взрослый человек.

15. Способ по любому из пп.1-13, где индивидуумом является человеческий ребенок.

16. Способ по любому из пп.1-13, где индивидуум является не относящимся к человеку млекопитающим.

17. Применение вещества мациморелина для диагностики дефицита гормона роста in vitro, где:

(a) предоставляют от одного до трех образцов крови, взятых у индивидуума в течение 40-95 мин после введения количества мациморелина, эффективного для индукции секреции гормона роста;

(б) измеряют уровень гормона роста в каждом образце крови, предоставленном на этапе (a);

(c) измеренный уровень гормона роста, полученный на этапе (b), сравнивают с одним пороговым значением, которое составляет 2,8 нг/мл;

(d) индивидуум, у которого уровень гормона роста ниже, чем указанное одно пороговое значение, в каждом из образцов крови, предоставленных на этапе (a), определяют как имеющий дефицит гормона роста, или индивидуум, уровень гормона роста которого не ниже, чем указанное одно пороговое значение по меньшей мере в одном из образцов крови, предоставленных на этапе (a), определяют как не имеющий дефицита гормона роста.

18. Применение вещества мациморелина по п.17, где на этапе (a) предоставляют от двух до трех образцов крови.

19. Применение вещества мациморелина по п.17, где на этапе (a) предоставляют три образца крови.

20. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-19, где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы сыворотки.

21. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-19, где на этапе (a) образцы крови представляют собой образцы плазмы.

22. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-21, где на этапе (a) вводят приблизительно 0,5 мг мациморелина на кг массы тела индивидуума.

23. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-22, где на этапе (а) введение мациморелина представляет собой пероральное введение.

24. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17, 20-23, где на этапе (а) предоставляют один образец крови, который взят у индивидуума через 60±5 мин после введения мациморелина.

25. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17, 18, 20-23, где на этапе (а) предоставляют два образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин и через 60±5 мин после введения мациморелина.

26. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17, 18, 20-23, где на этапе (а) предоставляют два образца крови, которые взяты у индивидуума через 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

27. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17, 19-23, где на этапе (а) предоставляют три образца крови, которые взяты у индивидуума через 45±5 мин, 60±5 мин и через 90±5 мин после введения мациморелина.

28. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-27, где на этапе (а) мациморелин вводят в композиции, включающей сахарин.

29. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-28, где композиция содержит 3,5% мас./мас. мациморелина, рассчитанного как свободное основание, 93,1% мас./мас. высушенного распылением моногидрата лактозы, 2,0% мас./мас. кросповидона типа А, 0,1% мас./мас. коллоидного диоксида кремния, 1,0% мас./мас. стеарилфумарата натрия и 0,3% мас./мас. дигидрата натриевого сахарина.

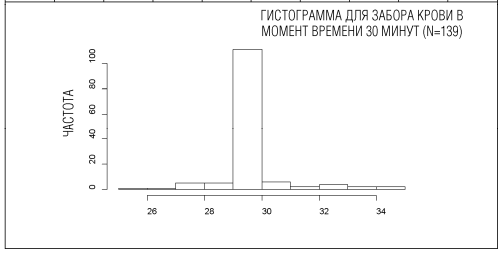
30. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-29, где индивидуумом является взрослый человек.

31. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-29, где индивидуумом является человеческий ребенок.

32. Применение вещества мациморелина по любому из пп.17-29, где индивидуум является не относящимся к человеку млекопитающим.

Единицы гистограммы для забора крови в момент времени 30 минут (временной промежуток 25-34 минуты)

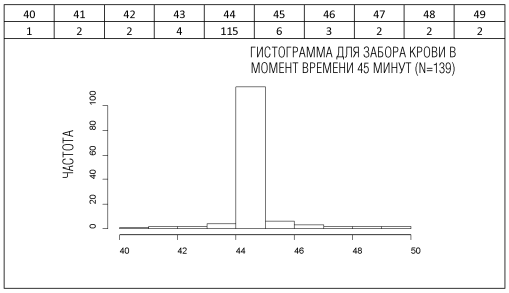
25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1	1	5	5	111	6	2	4	2	2



Фиг. 1

Единицы гистограммы для забора крови в момент времени 45 минут (временной промежуток 40-49 минут)

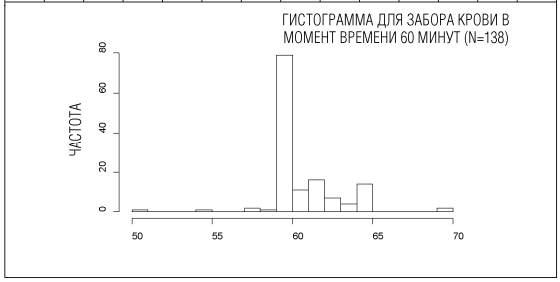
40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
1	2	2	4	115	6	3	2	2	2



Фиг. 2

Единицы гистограммы для забора крови в момент времени 60 минут (временной промежуток 50-69 минут)

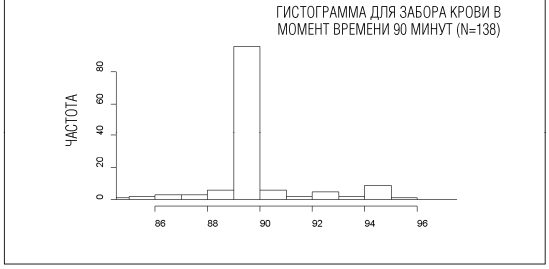
50	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	69
1	1	0	0	2	1	79	11	16	7	4	14	0	2



Фиг. 3

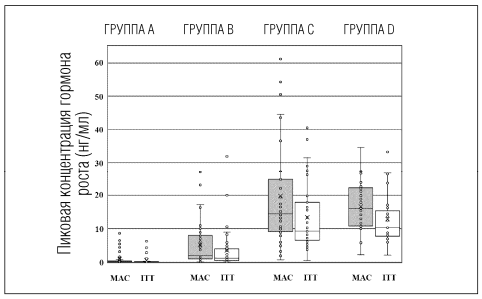
Единицы гистограммы для забора крови в момент времени 90 минут (временной промежуток 84-164 минуты)

84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	99	164
1	2	3	3	6	96	6	2	5	2	9	1	1	1



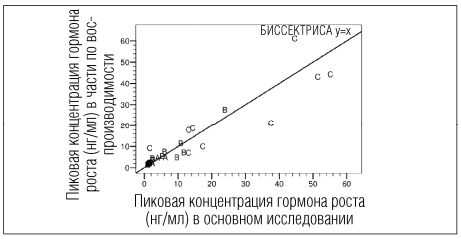
Фиг. 4

Пиковые концентрации гормона роста в GHST с мациморелином (MAC) и в ITT по категориям вероятности AGHD (N=139)



Фиг. 5

Диаграмма рассеяния пиковых значений гормона роста для основного исследования и подыследования по воспроизводимости (n=33)



Фиг. 6