

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044079**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.21

(21) Номер заявки
202090705

(22) Дата подачи заявки
2018.09.11

(51) Int. Cl. *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 38/30 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

(31) 62/557,113

(32) 2017.09.11

(33) US

(43) 2020.06.11

(86) PCT/US2018/050427

(87) WO 2019/051474 2019.03.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОУК ХИЛЛ БИО ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Баргон Норман, Манджили
Александра (US)**

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

(56) HELLSTRÖM ANN ET AL. "IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity", GROWTH HORMONE AND IGF RESEARCH, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON, GB, vol. 30, 28 September 2016, (2016-09-28), pages 75-80, XP029839542, ISSN: 1096-6374, DOI: 10.1016/J.GHIR.2016.09.005 figure 1 page 78, right-hand column, paragraph 3

WO-A1-2008130315

WO-A2-0243578

JOU-KU CHUNG ET AL. "Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants", PEDIATRIC RESEARCH, vol. 81, no. 3, 1 March 2017, (2017-03-01), pages 504-510, XP055526857, US ISSN: 0031-3998, DOI: 10.1038/pr.2016.255, abstract

LEY DAVID ET AL. "Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety.", PEDIATRIC RESEARCH JAN 2013, vol. 73, no. 1, January 2013, (2013-01), pages 68-74, XP002786841, ISSN: 1530-0447, the whole document

LIEGL RAFFAEL ET AL. "IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease", EARLY HUMAN DEVELOPMENT, SHANNON, IR, vol. 102, 17 September 2016, (2016-09-17), pages 13-19, XP029783527, ISSN: 0378-3782, DOI: 10.1016/J.EARLHUMDEV.2016.09.008 points 8 and 9; page 16, left-hand column - right-hand column

HELLSTRÖM ANN ET AL. "IGF-1 as a Drug for Preterm Infants: A Step-Wise Clinical Development.", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 2017, vol. 23, no. 38, 2017, pages 5964-5970, XP002786842, ISSN: 1873-4286, the whole document

(57) В изобретении представлены способы и композиции, предназначенные для лечения хронического заболевания легких (CLD), предусматривающие введение нуждающемуся в лечении субъекту композиции, содержащей инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1).

B1

044079

044079 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/557113, поданной 11 сентября 2017 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

Предпосылки изобретения

Из приблизительно 4,2 миллиона новорожденных живых детей в Соединенных Штатах ежегодно приблизительно 383000 (приблизительно 9%) рождаются преждевременно. В настоящее время преждевременные роды и их осложнения являются основными проблемами системы перинатального общественного здравоохранения в развитых обществах. Младенцы с низкой массой тела при рождении или младенцы, появившиеся на свет преждевременно, пропускают основную часть критического периода внутриутробного роста. На них приходится половина всех летальных исходов у младенцев и три четверти случаев отдаленной смертности. Они являются тяжелым бременем для национальной экономики из-за высокой стоимости специального ухода как в неонатальный период, так и в течение всей жизни выживших. У многих выживших также снижено качество жизни из-за физического повреждения, вызванного непосредственно недоношенностью.

Считается, что продолжительность физиологической беременности или гестации составляет 40 недель (280 дней) от даты зачатия. Младенцы, рожденные до 37 недель гестации, считаются недоношенными и могут подвергаться риску возникновения осложнений. Достижения в медицинской технологии позволяют выживать младенцам, родившимся в 23-недельном гестационном возрасте (недоношенность 17 недель). Младенцы, рожденные преждевременно, подвергаются высокому риску летального исхода или тяжелых осложнений из-за их низкой массы тела при рождении и незрелости систем их организма. Низкая масса тела при рождении, определяемая пороговым показателем 2500 г, служит в качестве маркера высокого риска для новорожденных, поскольку она коррелирует с пренатальными факторами риска, внутриутробными осложнениями и неонатальными болезнями, и в значительной степени сопутствует преждевременным родам. В исследованиях младенцев с очень низкой массой тела при рождении, определяемой пороговым показателем менее 1500 г или менее 1000 г, идентифицировали младенцев с наиболее высоким риском, младенцев с высокой частотой тяжелых респираторных и неврологических осложнений, связанных с экстремальной недоношенностью. (См., Hack, M., Klein, N.K., & Taylor, H.G., Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *The Future of Children*, 5,176-196 (1995)).

Легкие, пищеварительная система и нервная система (включая головной мозг) не полностью развиты у недоношенных детей и особенно уязвимы к осложнениям. Наиболее распространенными медицинскими проблемами, встречающимися у недоношенных младенцев, являются ретинопатия недоношенных, задержка в развитии, умственная отсталость, бронхопальмональная дисплазия (BPD), некротический энтероколит и кровоизлияние в желудочки головного мозга.

Хроническое заболевание легких (CLD) представляет собой особенно тяжелое и угрожающее жизни состояние у недоношенных младенцев. Недоношенные младенцы, в частности младенцы с экстремальной недоношенностью, подвержены очень высокому риску развития хронического заболевания легких с ранним проявлением бронхопальмональной дисплазии (BPD). Легочные последствия в долгосрочной динамике у младенцев, рожденных с экстремальной недоношенностью, обычно начинаются с антенатальных факторов риска с последующим респираторным дистресс-синдромом (RDS) в первые часы или дни жизни, требующим вспомогательной искусственной вентиляции легких, приводящим к диагнозу BPD у тех младенцев, которые выживают в течение эквивалентного срока, и в конечном итоге к хроническим респираторным заболеваниям по мере их роста в грудном возрасте, раннем детстве и часто даже в школьном возрасте или пубертатном периоде, что приводит к более частым повторным госпитализациям и визитам в ER из-за проблем респираторного тракта, необходимости в лекарственных препаратах для респираторного тракта или домашней вспомогательной искусственной вентиляции легких, при этом многие страдают от формы реактивного заболевания дыхательных путей, которое продолжает ограничивать качество их жизни. У значительной доли младенцев с BPD в 36 недель развивается стойкое заболевание легких в скорректированном возрасте 12-24 месяца, но также существуют младенцы без диагноза BPD, у которых хроническое заболевание легких развивается позже в грудном возрасте.

Краткое описание

В настоящем изобретении представлено эффективное лечение хронического заболевания легких (CLD) у недоношенных младенцев. Настоящее изобретение частично основано на понимании того, что комбинация IGF-1 и белка-3, связывающего инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3), может улучшить не только краткосрочные исходы, но также долгосрочные состояния, связанные с хроническим заболеванием легких, что приводит к существенно улучшенному росту и развитию младенцев, рожденных с экстремальной недоношенностью, начиная с момента сразу после рождения, когда они лишаются материнского источника IGF-1, посредством его замены.

В одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения хронического заболевания легких (CLD), предусматривающий введение нуждающемуся в лечении субъекту композиции, содержащей инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1) или его агонист или аналог. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения CLD, предусматривающий введение нуждающемуся в лечении

субъекту композиции, содержащей IGF-I или его агонист или аналог, содержащей IGF-1 и IGF-связывающий белок. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит IGF-I или его агонист или аналог, а также содержит IGF-1 и белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3).

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении субъект является младенцем. В некоторых вариантах осуществления субъект является недоношенным младенцем, где младенец рожден на по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 2 месяца, 10 недель или 3 месяца преждевременно.

В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в лечении субъекту вводят композицию, содержащую IGF-I, или агонист, или аналог, где композицию вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно или перорально. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 500 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей от 100 микрограмм/кг/24 часа до 450 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей от 150 микрограмм/кг/24 часа до 400 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей от 200 микрограмм/кг/24 часа до 400 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей от 250 микрограмм/кг/24 часа до 400 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей приблизительно 250 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят в дозе, составляющей приблизительно 400 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят от момента рождения до постконцептуального возраста (PMA), составляющего приблизительно 24-34 недели. PMA определяется как возраст младенца в неделях, когда его или ее выписывают из больницы, или возраст наступления летального исхода, или первый день рождения, в зависимости от того, что наступит раньше. Его рассчитывают как сумму (i) всех недель гестации, умноженных на семь, (ii) количества дней гестации и (iii) дней продолжительности пребывания в больнице после рождения. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят от момента рождения до PMA, составляющего от приблизительно 28 до 32 недель. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят от момента рождения до PMA, составляющего приблизительно 29 недель плюс 6 дней.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект характеризуется пониженными уровнями IGF-1 в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления пониженные уровни IGF-1 в сыворотке крови составляют ниже 60 микрограмм/л. В некоторых вариантах осуществления пониженные уровни IGF-1 в сыворотке крови составляют ниже 50 микрограмм/л. В некоторых вариантах осуществления пониженные уровни IGF-1 в сыворотке крови составляют ниже 40 микрограмм/л. В некоторых вариантах осуществления пониженные уровни IGF-1 в сыворотке крови составляют от приблизительно 30 до 50 микрограмм/л.

В некоторых вариантах осуществления IGF-1 получен рекомбинантным путем. В некоторых вариантах осуществления IGFBP-3 получен рекомбинантным путем. В некоторых вариантах осуществления IGF-1 и IGFBP-3 объединяют в комплекс перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления IGF-1 и IGFBP-3 объединяют в комплекс в эквимольных количествах.

Способ, представленный в данном документе, предусматривает варианты осуществления, в которых введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения хронического респираторного осложнения (CRM) до 12-месячного скорректированного возраста (CA). Возраст младенца с учетом срока внутриутробного развития представляет собой скорректированный возраст младенца, исходя из его или ее даты рождения. Если считать, что срок беременности должен составлять 40 недель (т. е. ожидаемая дата родов), то возраст преждевременно рожденного младенца с учетом срока внутриутробного развития вычисляют посредством вычитания от его реального возраста избыточного времени, которое он провел вне организма матери. В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения бронхопальмональной дисплазии (BPD) до постконцептуального возраста (PMA), составляющего от 24 недель до 12 месяцев. Например, введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит к снижению частоты возникновения BPD до PMA, составляющего 24 недели, 28 недель, 30 недель, 32 недели, 34 недели, 36 недель, или 38 недель, или 40 недель, 45 недель, 50 недель или 52 недели. В некоторых других вариантах осуществления введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения BPD до PMA, составляющего 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I или его агониста или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения тяжелого кровоизлияния в желудочки головного мозга (IVH) III или IV степени до постконцептуального возраста (PMA), составляющего 24 недели, 30 недель, 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I или его агониста или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения ретинопатии недоношенных (ROP) до постконцептуального возраста (PMA), составляющего 24 недели, 30

недель, 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

Способ, раскрытый в данном документе, предусматривает варианты осуществления, в которых введение IGF-I или агониста или аналога приводит в результате к повышению функционального состояния, оцениваемого по показателю недоношенности младенцев (PREMII), до постконцептуального возраста (PMA), составляющего 24 недели, 30 недель, 32 недели, 34 недели, 36 недель, 38 недель, 40 недель, 50 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

Следует понимать, что хотя настоящее изобретение было описано в сочетании с его предпочтительными конкретными вариантами осуществления, вышеприведенное описание, а также нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема настоящего изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации в пределах объема настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Подробное описание

В настоящем изобретении представлены способы и композиции, предназначенные для лечения хронического заболевания легких. Композиции и способы, представленные в данном документе, особенно эффективны для лечения хронического заболевания легких у недоношенных младенцев, особенно у младенцев с экстремальной недоношенностью. В некоторых вариантах осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением предусматривает введение нуждающемуся в лечении субъекту (например, недоношенному младенцу) инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-1) или его агониста или аналога. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог содержит IGF-1 и IGF-связывающий белок (например, белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3)).

Различные аспекты настоящего изобретения подробно описаны в следующих разделах. Использование разделов не подразумевает ограничения настоящего изобретения. Каждый раздел можно использовать к любому аспекту настоящего изобретения. В данной заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное.

Определения.

"Преждевременный", или "преждевременное рождение", или "недоношенность", или "недоношенный младенец", или "недоношенный ребенок", или грамматические эквиваленты относятся к рождению пациента до 40 недель гестации или пациента, масса тела которого на 10% меньше среднего значения массы тела для пациента гестационного возраста. В некоторых вариантах осуществления недоношенный младенец означает младенца, который был рожден на по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца преждевременно.

"IGF-I" означает инсулин-подобный фактор роста I любого вида, включая бычий, овечий, свиной, лошадиный и человеческий, но предпочтительно человеческий, и, если термин относится к экзогенному введению, то из любого источника, будь то природный, синтетический или рекомбинантный, при условии, что он будет связываться с IGF-связывающим белком в соответствующем сайте. IGF-I можно получать рекомбинантным путем, например так, как это описано в публикации PCT WO 95/04076.

"IGFBP" или "IGF-связывающий белок" означает белок или полипептид из семейства белков, связывающих инсулин-подобный фактор роста, обычно ассоциированный с, или связанный, или образующий комплекс с IGF-I, независимо от того, циркулирующий он или нет (т. е. в сыворотке крови или ткани). Такие связывающие белки не включают рецепторы. Данное определение включает IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5, IGFBP-6, Mac 25 (IGFBP-7) и простаглицлин-стимулирующий фактор (PSF) или молекулу, специфическую для эндотелиальных клеток (ESM-1), а также другие белки с высокой гомологией к IGFBP. Mac 25 описан, например, в Swisshelm et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4472-4476 (1995) и Oh et al., J. Biol. Chem., 271: 30322-30325 (1996). PSF описан в Yamauchi et al., Biochemical Journal, 303: 591-598 (1994). ESM-1 описан в Lassalle et al., J. Biol. Chem., 271: 20458-20464 (1996). Другие идентифицированные IGFBP см., например, EP 375438, опубликованную 27 июня 1990 года; EP 369943, опубликованную 23 мая 1990 года; WO 89/09268, опубликованную 5 октября 1989 года; Wood et al., Molecular Endocrinology, 2: 1176-1185 (1988); Brinkman et al., EMBO J., 7: 2417-2423 (1988); Lee et al., Mol. Endocrinol., 2: 404-411 (1988); Brewer et al., BBRC, 152: 1289-1297 (1988); EP 294021, опубликованную 7 декабря 1988 года; Baxter et al., BBRC, 147: 408-415 (1987); Leung et al., Nature, 330: 537-543 (1987); Martin et al., J. Biol. Chem., 261: 8754-8760 (1986); Baxter et al., Corp. Biochem. Physiol., 91B: 229-235 (1988); WO 89/08667, опубликованную 21 сентября 1989 года; WO 89/09792, опубликованную 19 октября 1989 года; и Binkert et al., EMBO J., 8: 2497-2502 (1989).

"IGFBP-3" означает белок 3, связывающий инсулин-подобный фактор роста. IGFBP-3 является представителем семейства белков, связывающих инсулин-подобный фактор роста. IGFBP-3 может быть любого вида, в том числе бычий, овечий, свиной и человеческий, в виде нативной последовательности или варианта, включая без ограничения аллельные варианты, встречающиеся в природе. IGFBP-3 может быть из любого источника, будь то природный, синтетический или рекомбинантный, при условии, что он будет связываться IGF-I в соответствующих сайтах. IGFBP-3 можно получать рекомбинантным путем так, как это описано в публикации PCT WO 95/04076.

Используемый в данном документе термин "терапевтическая композиция" определяется как композиция, содержащая IGF-I, его аналог или IGF-I в комбинации с его связывающим белком IGFBP-3 (ком-

плекс IGF-1/IGFBP-3). Терапевтическая композиция также может содержать другие вещества, такие как вода, минеральные вещества, носители, такие как белки, и другие вспомогательные вещества, известные специалисту в данной области техники.

"Аналоги" IGF-I представляют собой соединения, проявляющие такой же терапевтический эффект, как и IGF-I у людей или животных. Они могут представлять собой встречающиеся в природе аналоги IGF-I (например, усеченный IGF-I) или любой из известных синтетических аналогов IGF-I. См., например, патент США № 5473054 для соединений-аналогов IGF-I.

"Агонисты" IGF-I представляют собой соединения, в том числе пептиды, которые способны повышать уровни IGF в сыворотке крови и тканях, в частности IGF-I, у млекопитающих и, в частности, у человека. См., например, патент США № 6251865 для молекул-агонистов IGF.

Используемый в данном документе термин "задержка в развитии" будет означать патологический нейрогенез, который потенциально может приводить к замедлению умственного развития в достижении контрольных показателей развития. В ряде случаев задержку развития можно определять с помощью электроэнцефалограммы.

Используемый в данном документе термин "субъект" означает любое млекопитающее, в том числе людей. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект является взрослым, подростком или младенцем. В настоящем изобретении также предусмотрено введение фармацевтических композиций и/или осуществление способов лечения внутривутробно.

Используемый в данном документе термин "лечение" (также "лечить" или "проведение лечения") означает любое введение терапевтической композиции (например, IGF-1 или его агониста или аналога), которая частично или полностью смягчает, улучшает, ослабляет, подавляет, задерживает начало возникновения, предотвращает, снижает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния (например, хронического заболевания легких). Такое лечение можно проводить в отношении субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или в отношении субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. В качестве альтернативы или дополнительно такое лечение можно проводить в отношении субъекта, у которого проявляются один или более установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

Используемые в данном документе выражения "улучшать", "повышать" или "снижать" или его грамматические эквиваленты указывают на значения, которые сравнивают со значениями, полученными при измерении на исходном уровне, таким как измерение у того же самого индивидуума до начала лечения, описанного в данном документе, или измерение у контрольного индивидуума (или нескольких контрольных индивидуумов) в отсутствие лечения, описанного в данном документе, или исторической справки или данных. "Контрольным индивидуумом" является индивидуум, пораженный той же формой хронической болезни легких, что и индивидуум, подвергаемый лечению, который имеет приблизительно такой же возраст, как и подвергаемый лечению индивидуум (что гарантирует сопоставимость стадий заболевания у индивидуума, подвергаемого лечению, и контрольного индивидуума (индивидуумов)).

Хроническое заболевание легких.

Настоящее изобретение можно использовать для лечения любого типа хронического заболевания легких (CLD), в том числе CLD, которое встречается у взрослых, в частности у пожилых людей и у младенцев, в частности у недоношенных или младенцев с экстремальной недоношенностью. CLD включает спектр заболеваний и нарушений, включая без ограничения COPD (эмфизема и хронический бронхит), астму, муковисцидоз, рестриктивное заболевание легких и хронические инфекции.

Хроническое заболевание легких у недоношенных.

Младенцы с экстремальной недоношенностью имеют очень высокий риск развития хронического заболевания легких. Недоношенные дети могут нуждаться в дыхательном аппарате (аппарате для искусственной вентиляции легких) и дополнительном кислороде для дыхания. Хроническое заболевание легких возникает в том случае, если дыхательный аппарат или кислород повреждает легкие недоношенного ребенка. При повреждении легких ткани внутри легких ребенка воспаляются. Ткань может разрушаться, что приводит к рубцеванию. Рубцевание может вызывать затруднение дыхания и ребенку может потребоваться больше кислорода. Повреждение легких может быть вызвано следующими факторами:

недоношенность: легкие недоношенного ребенка не полностью сформированы. Это в первую очередь относится к альвеолярным мешкам.

Низкие количества сурфактанта: это вещество в легких, которое помогает поддерживать мелкие альвеолярные мешки раскрытыми.

Использование кислорода: высокие количества кислорода могут повреждать клетки легких.

Дыхательный аппарат (искусственная вентиляция): атмосферное давление может повреждать легкие. Это давление может создаваться дыхательными аппаратами, всасыванием дыхательными путями и применением эндотрахеальной (ЕТ) трубки. ЕТ-трубка представляет собой трубку, помещаемую в дыхательные пути (трахею) вашего ребенка и подсоединяемую к дыхательному аппарату.

Легочные последствия в долгосрочной динамике у младенцев, рожденных с экстремальной недо-

ношенностью, обычно начинаются с антенатальных факторов риска с последующим респираторным дистресс-синдромом (RDS) в первые часы или дни жизни, требующим вспомогательной искусственной вентиляции легких, приводящим к диагнозу BPD у тех младенцев, которые выживают в течение эквивалентного срока, и в конечном итоге к хроническим респираторным заболеваниям по мере их роста в грудном возрасте, раннем детстве и часто даже в школьном возрасте или пубертатном периоде, что приводит к более частым повторным госпитализациям и визитам в ER из-за проблем респираторного тракта, необходимости в лекарственных препаратах для респираторного тракта или домашней вспомогательной искусственной вентиляции легких, при этом многие страдают от формы реактивного заболевания дыхательных путей, которое продолжает ограничивать качество их жизни.

IGF-1 или его агонист или аналог.

IGF-1 или его агонист или аналог можно использовать для практического осуществления настоящего изобретения. IGF-1 является хорошо известным регулятором постнатального роста и метаболизма. См., Baker J., Liu J.P., Robertson E.J., Efstratiadis A. Он имеет молекулярную массу, составляющую приблизительно 7,5 килодальтон (кДа). Большая часть циркулирующего в крови IGF связана с белком, связывающим IGF и, в частности, с IGFBP-3. Уровень IGF-1 можно измерять в сыворотке крови для диагностики патологических состояний, связанных с ростом.

Как правило, терапевтическая композиция, подходящая для лечения CLD в соответствии с настоящим изобретением, содержит IGF-1 и белок, связывающий IGF-1, такой как белки, связывающие IGF (IGFBP). По меньшей мере шесть разных белков, связывающих IGF (IGFBP), идентифицировали в различных тканях и жидкостях организма. В некоторых вариантах осуществления подходящая терапевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит IGF-1 и IGFBP-3. IGF-1 и IGFBP-3 можно применять в виде белкового комплекса или по отдельности.

IGF-I и IGF-I-связывающие белки, такие как IGFBP-3, можно выделять из природных источников или получать с помощью рекомбинантных способов. Например, выделение IGF-I из сыворотки крови человека хорошо известно в данной области техники (Rinderknecht et al. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:2365-2369). Получение IGF-I с помощью рекомбинантных способов показано в EP 0128-733, опубликованной в декабре 1984 года. IGFBP-3 можно выделять из природных источников с использованием такого способа, который описан в публикации Baxter et al. (1986, Biochem. Biophys. Res. Comm. 139:1256-1261). В качестве альтернативы IGFBP-3 можно синтезировать рекомбинантным путем, что обсуждается в Sommer et al., pp. 715-728, Modern Concepts Of Insulin-Like Growth Factors (E. M. Spencer, ed., Elsevier, N.Y., 1991). Рекомбинантный IGFBP-3 связывает IGF-I в молярном соотношении 1:1.

Фармацевтическая композиция и применение в терапии.

В настоящем изобретении представлены композиции и способы, предназначенные для лечения пациента, страдающего хроническим заболеванием легких (CLD), в частности CLD, ассоциированным с недоношенностью. Например, настоящее изобретение можно применять для лечения недоношенного младенца, страдающего CLD или осложнением, ассоциированным с CLD. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение можно применять для лечения младенца, который был рожден преждевременно на по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение можно применять для лечения младенца с экстремальной недоношенностью.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения IGF-I или его аналог вводят в комбинации с IGF-связывающим белком, способным к связыванию IGF-I. В некоторых вариантах осуществления IGF-связывающий белок, способный к связыванию IGF-I, представляет собой IGF-связывающий белок 3 (IGFBP-3).

Можно использовать композицию, содержащую эквимольные количества IGF-I и IGF-связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления IGF-I и IGF-связывающий белок объединяют в комплекс перед введением. Комплекс может быть образован путем смешивания примерно эквимольных количеств IGF-I и IGF-связывающего белка, растворенных в физиологически совместимых носителях, таких как физиологический солевой раствор или фосфатно-буферный солевой раствор. В некоторых вариантах осуществления концентрированный раствор рекомбинантного IGF-I человека и концентрированный раствор рекомбинантного IGF-связывающего белка человека смешивают вместе в течение времени, достаточного для образования эквимольного комплекса. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный IGF-I человека и рекомбинантный IGF-связывающий белок человека объединяют с образованием комплекса во время очистки, как это описано в международной патентной заявке № WO 96/40736.

Для применений с целью терапии IGF-I или его аналог можно удобным способом вводить пациенту, отдельно или в виде части фармацевтической композиции, содержащей IGF-I или его аналог, вместе с одним или более приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (носители) должны быть "приемлемыми" в плане его совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вред реципиенту.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают фармацевтические композиции, подходящие для перорального, назального, местного (в том числе буккального и сублингвально-

го) или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутрикожного) введений. С целью удобства составы могут быть представлены в лекарственной форме с однократной дозировкой, например, в таблетках и капсулах с замедленным высвобождением, а также в липосомах, и они могут быть получены с помощью любых способов, хорошо известных в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa. (17th ed. 1985).

Такие препаративные способы включают стадию приведения молекулы, подлежащей введению, в контакт с такими ингредиентами, как носитель, который включает один или более вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают посредством равномерного и непосредственного приведения активных ингредиентов в контакт с жидкими носителями, липосомами или тонкодисперсными твердыми носителями, или как с первыми, так и со вторыми, а затем, если это необходимо, придания формы продукту.

Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло-в-воде" или жидкой эмульсии типа "вода-в-масле", или упакованы в липосомы, а также в виде боллуса и т. д.

Таблетку можно получать посредством прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящем аппарате активного ингредиента в свободно текущей форме, такого как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связывающим средством, смазывающим средством, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки можно получать посредством формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. На таблетки необязательно можно наносить покрытие или наносить на них риски и составлять так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, содержащегося в них.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворы, которые делают состав изотоничным по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Составы могут быть представлены в контейнерах с однократной дозой или многократными дозами, например, в герметично запаянных ампулах и герметично закупоренных флаконах, и могут храниться в высушенном посредством лиофильной сушки (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные растворы для инъекций и суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток.

В заявляемых способах, раскрытых в данном документе, представлено парентеральное и пероральное введение IGF-I, его аналога или агониста, или IGF-I, или аналога в комбинации с комплексом IGF-связывающих белков младенцам, нуждающимся в таком лечении. Парентеральное введение включает без ограничения внутривенный (в/в), внутримышечный (в/м), подкожный (п/к), интраперитонеальный (и/п), интраназальный и ингаляционный пути введения. В способе по настоящему изобретению IGF-I, его агонист или аналог предпочтительно вводят перорально. В/в, в/м, п/к и и/п пути введения можно осуществлять посредством боллусного введения или инфузии, а также могут осуществляться с помощью имплантируемого устройства для замедленного высвобождения, включая без ограничения насосы, составы для замедленного высвобождения и механические устройства. Состав, путь и способ введения, а также дозировка будут зависеть от нарушения, подлежащее лечению, и анамнеза пациента. В некоторых вариантах осуществления IGF-I или его агонист или аналог вводят внутривенно.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в разных дозах. Например, подходящая дозировка может варьироваться в диапазоне от приблизительно 100 до 500 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления подходящая дозировка может составлять или превышать приблизительно 100 микрограмм/кг/24 часа, 150 микрограмм/кг/24 часа, 200 микрограмм/кг/24 часа, 250 микрограмм/кг/24 часа, 300 микрограмм/кг/24 часа, 350 микрограмм/кг/24 часа, 400 микрограмм/кг/24 часа, 450 микрограмм/кг/24 часа или 500 микрограмм/кг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят от момента рождения до постконцептуального возраста (РМА), составляющего приблизительно 24-34 недели, до РМА, составляющего от приблизительно 28 до 32 недель, до РМА, составляющего приблизительно 29 недель плюс 6 дней.

Способ, представленный в данном документе, предусматривает варианты осуществления, в которых введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения хронического респираторного осложнения (CRM) до 12-месячного скорректированного возраста (СА). В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I или агониста или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения бронхопультмональной дисплазии (BPD) до постконцептуального воз-

раста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I или его агониста или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения тяжелого кровоизлияния в желудочки головного мозга (IVH) III или IV степени до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение IGF-I или его агониста или аналога приводит в результате к снижению частоты возникновения ретинопатии недоношенных (ROP) до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

Способ, раскрытый в данном документе, предусматривает варианты осуществления, в которых введение IGF-I, или агониста, или аналога приводит в результате к повышению функционального состояния, оцениваемого по показателю недоношенности младенцев (PREMII), до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

Для парентерального или перорального введения композиции с комплексом могут представлять собой полутвердые или жидкие препараты, такие как жидкости, суспензии и т. п. Физиологически совместимые носители представляют собой носители, которые являются нетоксичными для реципиентов в дозах и концентрациях, используемых и совместимых с другими ингредиентами состава. Например, состав предпочтительно не содержит окисляющих средств и других соединений, которые заведомо являются разрушительными для полипептидов. Следовательно, физиологически совместимые носители включают без ограничения физиологический солевой раствор, сывороточный альбумин, 5% декстрозу, препараты плазмы крови и другие белоксодержащие растворы. Необязательно носитель также может содержать детергенты или поверхностно-активные вещества.

В еще одном аспекте настоящего изобретения представлено применение IGF-I, его агониста или аналога в изготовлении терапевтической композиции, предназначенной для лечения осложнения, связанного с преждевременным рождением.

И наконец, также представлено изделие, содержащее упаковочный материал и фармацевтическое средство в упаковочном материале. Упаковочный материал содержит этикетку, которая указывает, что фармацевтическое средство можно вводить в течение соответствующего срока в эффективной дозе с целью лечения и/или предупреждения осложнений, ассоциированных с преждевременным рождением. Фармацевтическое средство содержит IGF-I, его агонист или аналог вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение будет дополнительно охарактеризовано следующими примерами, которые предназначены для иллюстрации настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Лечение CLD у младенцев с экстремальной недоношенностью.

Исследовали терапевтический эффект при CLD проходящего клинические испытания лекарственного средства, содержащего комплекс инсулин-подобный фактор роста-1/белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (rhIGF-1/rhIGFBP-3). Данное исследование планировали как многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование с 3 группами пациентов, предназначенное для оценки клинической эффективности и безопасности терапевтической композиции в предотвращении возникновения хронического заболевания легких у человека. Данное исследование проводили на субъектах до 12-месячного скорректированного возраста (СА), сравнивая с интенсивной терапией для новорожденных с экстремальной недоношенностью. Данное исследование рассмотрел и одобрил экспертный совет организации (IRB)/независимый комитет по вопросам этики (IEC) исполнительного учреждения.

Цель: целью данного исследования являлось определение того, способно ли проходящее клиническое испытания лекарственное средство, содержащее rhIGF-1/rhIGFBP-3 (далее терапевтическая композиция), снижать респираторные осложнения у детей с экстремальной недоношенностью до 12-месячного скорректированного возраста (СА) по сравнению с детьми с экстремальной недоношенностью, получающими только стандартную интенсивную терапию для новорожденных.

Субъекты исследования: субъекты находились в гестационном возрасте (GA), составляющем 23 недели+0 дней и 27 недель+6 дней. Включали субъектов обоих полов. В исследование включали по меньшей мере пятьдесят субъектов.

Критерии исключения: критерии исключения включали выявляемый тяжелый порок развития, известную или предполагаемую хромосомную аномалию, генетическое нарушение или синдром в соответствии с заключением эксперта. Критерии исключения также включали стойкий уровень глюкозы в крови ниже (<) 2,5 миллимоль на литр (ммоль/л) в ходе визита исходного уровня для исключения тяжелых врожденных нарушений метаболизма глюкозы; клинически проявляющееся неврологическое заболевание в соответствии с заключением эксперта; монозиготных близнецов; и любое другое состояние, которое может представлять для субъекта риск, или препятствовать способности субъекта соответствовать протоколу, или препятствовать интерпретации результатов. Если субъект участвует или планируется его участие в клиническом исследовании другого проходящего клиническое испытания лекарственного средства, устройства или другой процедуры (участие в наблюдательных исследованиях разрешено в зависимости от каждого конкретного случая), тогда его исключают. Если субъект, или родитель субъекта,

или законный представитель (представители) не способны соблюдать протокол или существует вероятность того, что он не будет доступен для долгосрочного наблюдения, как это определено исследователем, субъекта также исключают.

Подробное описание плана клинического исследования: основной целью исследования является предотвращение бронхопупьмональной дисплазии и хронического заболевания легких. Данное исследование является открытым, при этом параллельно исследуют экспериментальную группу. Контролируемые условия будут BPD и CLD.

Терапевтическую композицию в дозе 250 микрограмм/кг/24 часа вводили участникам одной группы (группа А) путем внутривенного введения (в/в) с момента рождения до постконцептуального возраста (РМА) 29 недель+6 дней. Участникам другой группы (группа В) вводили терапевтическую композицию в дозе 400 микрограмм/кг/24 часа путем внутривенного введения (в/в) от момента рождения до постконцептуального возраста (РМА) 29 недель+6 дней. Третьей группе (группа С или контрольная группа) младенцев обеспечивали только стандартную интенсивную терапию для новорожденных.

Измеренные основные критерии эффективности представляют собой частоту возникновения хронического респираторного осложнения (CRM) до 12-месячного скорректированного возраста (СА) [заданный интервал времени: от исходного уровня до 12-месячного скорректированного возраста (СА)]. CRM является распространенным неблагоприятным осложнением, возникающим вследствие преждевременных родов, приводящим в результате к симптомам рецидивирующего респираторного заболевания, которое требует использования лекарственных препаратов для лечения органов дыхания, таких как бронходилататоры, необходимости в обеспечении дополнительного источника кислорода на дому, частых визитов в отделение интенсивной терапии или повторной госпитализации, особенно в первый год жизни. CRM измеряют по использованию медицинских ресурсов для поддержания работы респираторного тракта и по респираторным симптомам.

Дополнительные критерии эффективности включают частоту возникновения бронхопупьмональной дисплазии (BPD) в постконцептуальном возрасте (РМА) 36 недель [заданный интервал времени: 36 недель РМА]. BPD представляет собой хроническое нарушение легких, характеризующееся незрелостью легких, недифференцированными альвеолами с присутствием гиалиновой мембраны и ателектаза, расширенными капиллярами, погруженными в мезенхиму, и искаженным отложением белков внеклеточного матрикса. BPD приводит в результате к остаточным эффектам в отношении функции легких и связана с проблемами нейropsychологического развития в позднем детском возрасте.

Дополнительные критерии эффективности также включают частоту возникновения тяжелого кровоизлияния в желудочки головного мозга (IVH) III или IV степени до постконцептуального возраста (РМА) 40 недель [заданный интервал времени: от исходного уровня до РМА 40 недель].

Частоту возникновения бронхопупьмональной дисплазии (BPD) в постконцептуальном возрасте (РМА) 40 недель [заданный интервал времени: РМА 40 недель].

Частоту возникновения хронического респираторного осложнения (CRM) или летальный исход до 6-месячного скорректированного возраста (СА) [заданный интервал времени: от исходного уровня до 6-месячного скорректированного возраста (СА)]. CRM является распространенным неблагоприятным осложнением, возникающим вследствие преждевременных родов, приводящим в результате к симптомам рецидивирующего респираторного заболевания, которое требует использования лекарственных препаратов для лечения органов дыхания, таких как бронходилататоры, необходимости в обеспечении дополнительного источника кислорода на дому, частых визитов в отделение интенсивной терапии или повторной госпитализации, особенно в первый год жизни. CRM измеряют по использованию медицинских ресурсов для поддержания работы респираторного тракта и по респираторным симптомам.

Функциональное состояние, оцениваемое по показателю недоношенности младенцев (PREMII) в постконцептуальном возрасте (РМА) 40 недель [заданный интервал времени: РМА 36 недель]. PREMII представляет собой данные, полученные врачом (ClinRO), которые используются для определения общей функциональной зрелости новорожденных с экстремальной недоношенностью. Функциональное состояние младенца определяют по 8 ключевым функциям, выполняемым организмом (питание, прирост массы тела, терморегуляция, вспомогательная искусственная вентиляция легких, апноэ, брадикардия, события десатурации и введение кислорода), которые отражают общее здоровье и развитие младенца.

Пример 2. Предотвращение BPD у младенцев с экстремальной недоношенностью.

Рандомизированное исследование эффективности IGF-1/IGFBP3 в предотвращении BPD проводили с параллельным исследованием экспериментальной группы. Исследование проводили в ряде центров в Италии, Нидерландах, Польше, Швеции, Соединенном Королевстве и Соединенных Штатах с 18 июня 2010 года по 30 марта 2016 года.

Лекарственное средство мекасермин ринфабат, которое представляет собой IGF-1/IGFBP3, вводили посредством непрерывной внутривенной инфузии субъектам от дня исследования 0 (дня рождения) до РМА 29 недель+6 дней включительно, когда эндогенное продуцирование IGF-1 у субъекта считается достаточным для поддержания физиологических уровней IGF-1 в сыворотке крови. После прекращения инфузии проходящего клинические испытания лекарственного средства за каждым субъектом проводили наблюдение до РМА 40 недель \pm 4 дня. Данное исследование предназначено для определения дозы rhIGF-

1/rhIGFBP-3, вводимой посредством непрерывной инфузии (CI), необходимой для установления и поддержания на протяжении длительного времени уровней IGF-1 в сыворотке крови в пределах физиологических уровней у недоношенных младенцев для предотвращения ретинопатии недоношенных. Данное исследование представляло собой фазу 2 рандомизированного контролируемого слепого для оценивающего эксперта исследования, предназначенного для подтверждения дозы, определения фармакокинетики, безопасности и эффективности rhIGF-1/rhIGFBP-3. 61 участник получал инсулин-подобный фактор роста (rhIGF-I)/белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (rhIGFBP-3), в дозе 250 микрограмм на килограмм (мкг/кг) в течение 24 часов посредством непрерывной внутривенной (в/в) инфузии от дня 0 до постконцептуального возраста (РМА) 29 недель и 6 дней. В качестве контрольной группы 60 участников получали только стандартную терапию. В табл. 1 проиллюстрирована схема распределения участников в общем исследовании.

Таблица 1
Распределение участников: общие результаты исследования

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартная терапия (контроль)
НАЧАЛИ	61	60
ЗАВЕРШИЛИ	46	46
НЕ ЗАВЕРШИЛИ	15	14
Прекращение участия по инициативе субъекта	2	1
Нежелательное явление	11	9
Отклонение от протокола	2	2
Административное решение	0	1
Другое неуказанное	0	1

В табл. 2 представлена группа, участвовавшая в исследовании.

Таблица 2

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартная терапия (контроль)	Общее количество
Общее количество проанализированных участников [единицы: участники]	61	60	121
Возраст [единицы: недели] среднее значение (стандартное отклонение)	25,60 (1,207)	25,62 (1,397)	25,61 (1,300)
Пол: женский, мужской [единицы: участники] количество участников			
Женский	22 36,1%	21 35,0%	43 35,5%
Мужской	39 63,9%	39 65,0%	78 64,5%

Дополнительные критерии эффективности в продолжение исследования включали помимо прочего следующие параметры:

время выписки из отделения интенсивной терапии новорожденных (TDNIC) [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель (EOS)].

Количество участников с бронхопульмональной дисплазией (BPD) [заданный интервал времени: в постконцептуальном возрасте 36 недель].

Тяжесть BPD как умеренную, среднюю и тяжелую определяли на основе рекомендаций Национального института здоровья ребенка и развития человека (NICHD) у недоношенных младенцев, родившихся в гестационном возрасте (GA), составляющем менее (<) 32 недель.

Умеренная: потребность в кислороде в течение первых 28 дней, но в комнатном воздухе в РМА 36 недель или выписка для ухода на дому в зависимости от того, что наступит раньше.

Средняя BPD: потребность в кислороде в течение первых 28 дней и в количестве кислорода <30 процентов (%) в РМА 36 недель или выписка для ухода на дому в зависимости от того, что наступит раньше.

Тяжелая BPD: потребность в кислороде в течение первых 28 дней и количестве кислорода, которое более или равно (\geq) 30%, через наголовный капюшон или назальную канюлю, или создание постоянного положительного давления в дыхательных путях посредством механической вентиляции или с помощью назальной канюли с высокой интенсивностью потока ≥ 2 л/мин в РМА 36 недель, или выписка для ухода на дому в зависимости от того, что наступит раньше.

Скорость изменения массы тела [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель (EOS)]. Скорость изменения представляет собой скорость изменения массы конкретного организма в день в килограммах (кг).

Скорость изменения длины [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель (EOS)].

Скорость изменения представляет собой изменение длины в день в сантиметрах (см). Количество участников с нежелательным явлением, возникшим в ходе лечения (TEAE), и с серьезным нежелатель-

ным явлением, возникшим в ходе лечения (TESAE) [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель (EOS)].

Нежелательное явление (AE) представляло собой любое нежелательное медицинское явление у участника, который получал проходящее клинические испытания лекарственное средство, без учета причинно-следственной связи. Серьезное нежелательное явление (SAE) представляло собой AE, которое приводило к любому из следующих исходов или считавшееся значимым по любой иной причине: летальный исход; первичная или продленная госпитализация пациента; состояние с угрозой для жизни (непосредственный риск летального исхода); стойкая или значительная утрата трудоспособности/инвалидность; врожденная аномалия.

Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения, определяли как возникновение любого AE или ухудшение тяжести ранее существовавшего AE в любое время к дате или после даты введения первой дозы исследуемого продукта.

Процентные концентрации IGF-1 в сыворотке крови, попадающие в целевой диапазон после инфузии rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель (EOS)].

Образцы сыворотки крови отбирали у подвергнутых лечению участников и контрольных участников для количественного определения IGF-1 с использованием валидированных иммунологических анализов. Целевой диапазон IGF-1 в сыворотке крови составлял 28-109 мкг/л. Регистрировали уровни IGF-1 в сыворотке крови в процентах среди подвергнутых лечению участников, которые попадают в целевой диапазон.

Концентрации IGFBP-3 в сыворотке крови после внутривенной (в/в) инфузии rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданный интервал времени: от дня 0 до постконцептуального возраста 40 недель].

Концентрации кислотолабильных субъединиц (ALS) в сыворотке крови после внутривенной (в/в) инфузии rhIGF-1/rhIGFBP-3 [заданный интервал времени: от дня 7 до постконцептуального возраста 40 недель].

В табл. 3 проиллюстрированы измеренные значения BPD в виде дополнительного критерия эффективности.

Таблица 3

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Стандартная терапия (контроль)
Количество проанализированных участников [единицы: участники]	47	49
Количество участников с бронхопальмональной дисплазией (BPD) [единицы: участники]		
Без BPD	4	4
Умеренная	23	16
Средняя	9	5
Тяжелая	10	22
Невозможно определить	1	2

Статистический анализ количества участников с бронхопальмональной дисплазией (BPD) не представлен.

Хотя определенные соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были конкретно описаны в соответствии с определенными вариантами осуществления, нижеследующие примеры служат лишь для иллюстрации соединений по настоящему изобретению и не предполагают его ограничения.

Формы единственного числа, используемые в данном документе в описании и в формуле изобретения, если четко не указано обратное, следует понимать как включающие ссылки на множественное число. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают "или" между одним или более представителями группы, считаются удовлетворяющими требованиям, если один, более одного или все представители группы присутствуют, используются или иным образом относятся к указанному продукту или способу, если не указано обратное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых точно один представитель группы присутствует, используется или иным образом относится к указанному продукту или способу. Настоящее изобретение также включает варианты осуществления, в которых более одного или все представители группы присутствуют, используются или иным образом относятся к указанному продукту или способу. Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение включает все варианты, комбинации и сочетания, в которых одно или более ограничений, элементов, условий, описательных терминов и т. д. из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от одного и того же независимого пункта формулы изобретения (или любого другого пункта формулы изобретения, в зависимости от того, что применимо), если не указано иное или если специалисту в данной области техники не будет очевидно, что будет возникать противоречие или несоответствие. Если элементы представлены в виде перечней (например, в виде группы Маркуша или в сходном формате), следует понимать, что также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент (элементы) могут быть удалены из группы. В целом следует понимать, что если настоящее изобретение или аспекты настоящего

изобретения обозначаются как включающие конкретные элементы, признаки и т. д., то некоторые варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов, признаков и т. д. С целью упрощения такие варианты осуществления в каждом случае не были так подробно и конкретно изложены в данном документе. Также следует понимать, что любой вариант осуществления или аспект настоящего изобретения могут быть явно исключены из формулы изобретения независимо от того, изложено ли конкретное исключение в описании. Публикации, веб-страницы и другие справочные материалы, приводимые в данном документе в виде ссылки для описания предпосылок настоящего изобретения и для предоставления дополнительной информации касательно его практического осуществления, включены в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения бронхопальмональной дисплазии, предусматривающий введение посредством непрерывной внутривенной инфузии нуждающемуся в лечении недоношенному младенцу терапевтической композиции, содержащей рекомбинантный инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1) и рекомбинантный белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3), объединенные в комплекс перед введением, в дозе, составляющей от 250 до 500 микрограмм/кг/24 часа, от момента рождения до постконцептуального возраста (РМА), составляющего от 24 до 34 недель.

2. Способ по п.1, где младенец был рожден на по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца преждевременно.

3. Способ по п.1 или 2, где IGF-1 вводят в дозе 250, 300, 350, 400 или 500 микрограмм/кг/24 часа.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где IGF-1 вводят в дозе, составляющей 250 микрограмм/кг/24 часа.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где IGF-1 вводят в дозе, составляющей 400 микрограмм/кг/24 часа.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где IGF-1 вводят от момента рождения до РМА, составляющего от 28 до 32 недель.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где IGF-1 вводят от момента рождения до РМА, составляющего 29 недель плюс 6 дней.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется пониженными уровнями IGF-1 в сыворотке крови.

9. Способ по п.7, где пониженные уровни IGF-1 в сыворотке крови составляют от 30 до 50 микрограмм/л.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где IGF-1 и IGFBP-3 объединяют в комплекс в эквимоллярных количествах.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение IGF-1 приводит в результате к снижению частоты возникновения хронического респираторного осложнения (CRM) до 12-месячного скорректированного возраста (СА).

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение IGF-1 приводит к снижению частоты возникновения бронхопальмональной дисплазии (BPD) до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение IGF-1 приводит в результате к снижению частоты возникновения тяжелого кровоизлияния в желудочки головного мозга (IVH) III или IV степени до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев.

14. Способ снижения частоты возникновения ретинопатии недоношенных (ROP) до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев, предусматривающий введение посредством непрерывной внутривенной инфузии нуждающемуся в лечении недоношенному младенцу терапевтической композиции, содержащей рекомбинантный инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1) и рекомбинантный белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3), объединенные в комплекс перед введением, в дозе, составляющей от 250 до 500 микрограмм/кг/24 часа, от момента рождения до постконцептуального возраста (РМА), составляющего от 24 до 34 недель.

15. Способ улучшения функционального состояния, оцениваемого по показателю недоношенности младенцев (PREMII), до постконцептуального возраста (РМА), составляющего 36 недель, 40 недель, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев, предусматривающий введение посредством непрерывной внутривенной инфузии нуждающемуся в лечении недоношенному младенцу терапевтической композиции, содержащей рекомбинантный инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1) и рекомбинантный белок-3, связывающий инсулин-подобный фактор роста (IGFBP-3), объединенные в комплекс перед введением, в дозе, составляющей от 250 до 500 микрограмм/кг/24 часа, от момента рождения до постконцептуального возраста (РМА), составляющего от 24 до 34 недель.

