



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123865

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2018 03953

(22) Дата подання заявки: 21.09.2016

(24) Дата, з якої є чинними  
права інтелектуальної  
власності: 17.06.2021

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: 62/221,191,  
62/289,221

(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: 21.09.2015,  
30.01.2016

(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: US,  
US

(41) Публікація відомостей  
про заявку: 25.09.2018, Бюл.№ 18

(46) Публікація відомостей  
про державну  
реєстрацію: 16.06.2021, Бюл.№ 24

(86) Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ PCT/US2016/052800,  
21.09.2016

(72) Винахідник(и):

Торнер Майкл (US)

(73) Володілець (володільці):

ЛЮМОС ФАРМА, ІНК,

4200 Marathon Boulevard, Suite 200 Austin,  
TX 78756, United States of America (US)

(74) Представник:

Портна Людмила Семенівна, реєстр.  
№150

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

US 2007/0037861 A1, 15.02.2007

US 2015/0119327 A1, 30.04.2015

US 2006/0142264 A1, 29.06.2006

US 2003/0225096 A1, 04.12.2003

US 2010/0120661 A1, 13.05.2010

US 2004/0229823 A1, 18.11.2004

US 5,756,507 A, 26.05.1998

E CODNER, ET AL., "Effects of oral  
administration of ibutamoren mesylate, a  
nonpeptide growth hormone secretagogue, on  
the growth hormone-insulin-like growth factor I  
axis in growth hormone-deficient children",  
CLINICAL PHARMACOLOGY AND  
THERAPEUTICS, American Society for  
Clinical Pharmacology and Therapeutics,  
Alexandria, VA, US, (20010724), vol. 70, no. 1,  
doi:10.1067/mcp.2001.116514, ISSN 0009-  
9236, pages 91 - 98, XP055583060 [A] 1-16 \*  
the whole document \*  
WO 94/00759 A1, 06.01.1994

## (54) ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ГОРМОНУ РОСТУ

(57) Реферат:

В цьому документі розкритий новий пероральний спосіб застосування МК-0677 для виявлення дефіциту (GHD) гормону росту (GH). Також розкритий спосіб лікування дефіциту (GHD) гормону росту (GH) у дітей з функціональною гіпоталамо-гіпофізарною системою GH.

UA 123865 C2



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0001] Цей винахід стосується нового перорального способу застосування МК-0677 для виявлення дефіциту (GHD) гормону росту (GH) у пацієнтів. Цей винахід також стосується способу лікування дефіциту (GHD) гормону росту (GH) у дітей з функціональною гіпоталамо-гіпофізарною системою GH.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Гормон росту (GH) являє собою анаболічний гормон передньої долі гіпофізу, який стимулює клітинну проліферацію та диференціювання через синергічну дію GH та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). In vivo біосинтез і секреція GH регулюється балансом гормону, який вивільнює гормон росту (GHRH) і соматостатину (SST). Секреція GH також підлягає контролю за механізмами зворотного зв'язку як у гіпоталамусі, так і гіпофізі. Секреція GH має вирішальне значення для нормального розвитку скелету в дитинстві, при максимальній секреції, що виникає під час статевої зрілості. Дефіцит секреції GH у дітей призводить до низького росту, затримки швидкості росту та затримки дозрівання кісток.

[0003] Підмножина 3 % дітей з низьким ростом викликана дефіцитом гормону росту (GHD), з поширеністю приблизно 1 дитина на 3700-4000. В даний час діагноз дефіциту (GHD) GH ставлять у дітей в першу чергу на основі їх повільного зростання і низького росту, і затримки дозрівання кісток. Діагноз потім підтверджується шляхом проведення тесту на стимуляцію секреції GH. Ці стандартні тести на стимуляцію включають гіпоглікемію, викликану інсуліном, інфузію аргініну, введення глюкагону підшкірно або пероральне введення леводопи або клонідину. Хоча гіпоглікемія, індукована інсуліном, вважається найбільш надійною, вона вимагає, щоб дитина знаходилася під наглядом лікаря протягом двох годин, в які проводять тест; крім того, у період інсулін-індукованої гіпоглікемії (REFS) спричинялися побічні ефекти, які включали два зареєстровані випадки смерті. З цих причин інсулін-індукована гіпоглікемія не використовується педіатричними ендокринологами, а інші тести використовуються. Тест на глюкагон, ймовірно, є найбільш надійним, але, щоб ще більше підвищити надійність, зазвичай виконуються два тести. Нещодавно використовували агоністи рецептору секреторного гормону (GHS-R), і вони мають перевагу в тому, що вони є надійними, але пікова GH-відповідь, яка визначає дефіцит GH, погано характеризується. Було б корисно розробляти тест GHD, який є простішим для використання, безпечнішим і/або більш надійним, ніж поточні тести.

[0004] Ібутаморен мезилат (МК-0677) був розроблений в дослідницьких лабораторіях Merck (Merck) як специфічний пероральний секреторний аналіз гормону росту. Merck провела дослідження фази IIb дітей з різними ступенями низького росту та дефіциту гормону росту (GHD) у 1996-98 роках. Вони лікували дітей плацебо або агоністом рецептору стимулятору секреції гормону росту МК-0677 або rhGH (рекомбінантний гормон гормону росту). МК-0677 імітує ефект нині визнаного природного ліганду для рецептору стимулятору секреції гормону росту, який являє собою гормон грелін. Обґрунтування полягало в тому, щоб визначити, чи пероральна терапія з МК0677 сприятиме прискоренню росту у дітей з низьким ростом.

[0005] У дослідженні фази IIb 24 дітей отримали лікування 0,8 мг/кг/доба МК-0677. Ці діти мали початкову швидкість росту  $3,4 \pm 1,7$  см/рік (сантиметр на рік), що збільшилася до  $6,8 \pm 2,0$  см/рік через 6 місяців з суттєвою зміною швидкості росту  $3,4 \pm 2,1$  см/рік. Це можна також виразити як стандартне відхилення висоти (SD) (або стандартні відхилення - також SD) на початковому рівні  $0,4 \pm 2,1$  та  $3,5 \pm 2,0$  через 6 місяців. На відміну група з 22 дітей, які отримували плацебо, мала швидкість росту, яка становила  $4,2 \pm 1,8$  см/рік та  $4,6 \pm 1,4$  см/рік протягом 6 місяців зі статистично незначною зміною швидкості росту  $0,4$ - $2,3$  см/рік. Зміна SD швидкості росту у хронологічному віці становила  $0,4 \pm 2,1$  для плацебо і  $3,5 \pm 2,0$  для лікування МК-0677 через 6 місяців у дозі 0,8 мг/кг на добу. Двадцять з 22 дітей, які отримали плацебо, потім отримували стандартну терапію гормоном росту (GH) (щоденна підшкірна ін'єкція rhGH, 0,043 мг/кг/добу). Ці показники продемонстрували збільшення SD швидкості росту за хронологічним віком від  $0,3 \pm 2,2$  в початковій стадії (тобто 6 місяців лікування плацебо) до  $7,6 \pm 5,6$ . Оскільки збільшення SD швидкості росту удвічі більше для GH, ніж для лікування МК-0677, проект був припинений, оскільки МК-0677 вважався менш ефективним та не конкурував із стандартною терапією ГГ.

[0006] GHD, що призводить до низького росту (висота  $-2$  SD у хронологічному віці) у дітей, являє собою захворювання, яке зустрічається у всьому світі. Лікування дефіциту гормону росту у дітей з низьким ростом триває, як правило, протягом багатьох років від діагнозу в дитинстві до досягнення кінцевої висоти. Результати, отримані через 6 місяців, оцінюють лікування у нещодавно діагностованих дітей, можуть широко варіювати через різницю в основній етіології дефіциту GH, а також закономірності та темпу зростання, що настає, після початку лікування. Як правило, лікування протягом 1 року або довше необхідне для встановлення нової траєкторії

росту при лікуванні. Після цього лікування часто потрібно 10 років і більше, щоб досягти оптимальної висоти дорослого у цих дітей. Діти з GHD зазвичай отримують щоденні підшкірні ін'єкції GH, які можуть бути болючими, незручними та викликати страждання у дітей, особливо маленьких. Це було б корисним з точки зору простоти лікування, зручності пацієнта та довготривалої прихильності до розробки не ін'єкційною терапії, наприклад, одноразового перорального прийому препарату, якщо така терапія може мати подібну дію на GH в деяких групах пацієнтів з GHD.

#### СТИСЛИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0007] В одному аспекті цей винахід пропонує новий спосіб тестування на GHD.

[0008] В одному аспекті цей винахід пропонує новий спосіб лікування GHD у дітей з достатнім потенціалом секреції GH.

[0009] В одному аспекті цей винахід пропонує новий спосіб лікування GHD у дітей з еквівалентним потенціалом росту порівняно з лікуванням rhGH.

[0010] В іншому аспекті цей винахід пропонує новий спосіб тестування та ідентифікації пацієнтів на достатній потенціал секреції GH.

[0011] В іншому аспекті цей винахід пропонує новий спосіб тестування та ідентифікації пацієнтів з еквівалентним потенціалом росту порівняно з лікуванням rhGH.

[0012] Ці та інші аспекти, які стануть очевидними під час наступного докладного опису, були досягнуті відкриттям винахідників того, що МК-0677 може бути використаний для тестування на GHD, а також для лікування деяких субпопуляцій дітей з GHD.

#### СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0013] На фіг. 1 представлена швидкість росту після прийому GH (0,3 мг/кг/тиждень; підшкірні ін'єкції ~0,043 мг/кг/доба) (N = 20) та МК-0677 (0,8 мг/кг/доба) перорально один раз на добу (N=24) протягом 6 місяців для пацієнтів. Відповідь на rhGH у загальній групі пацієнтів перевершує МК-0677.

[0014] На фіг. 2 порівнюється базовий рівень ІФР-1 з гострою відповіддю GH на МК-0677. Спостерігається тісна кореляція між базовим рівнем ІФР-1 та гострою відповіддю GH на МК-0677 ( $R^2 = 0,7186$ ). Не показана слабка кореляція, яка спостерігалася між базовим рівнем ІФР-1 та гострою відповіддю GH на стандартні провокаційні діагностичні тести ( $R^2 = 0,3316$ ).

[0015] На фіг. 3А та 3В представлена швидкість росту, отримана для пацієнтів з низьким потенціалом росту (LOW) (визначено нижче) та еквівалентним потенціалом росту у відповідь на МК-0677 0,8 мг/кг/доба у порівнянні з пацієнтами з rhGH (EQUAL), які отримували GH або МК-0677, відповідно. На фіг. 3А та фіг. 3В продемонстровано, що швидкість росту після лікування МК-0677 протягом 6 місяців дорівнює лікуванню GH у групі пацієнтів з EQUAL.

[0016] На фіг. 4А та 4В порівнюють відповідь на GH і МК-0677 у всіх пацієнтів (фіг. 4А) та у пацієнтів з EQUAL (фіг. 4В). Відповідь на GH у загальній групі пацієнтів перевершує МК-0677. На відміну від цього, відповідь на МК-0677 у групі пацієнтів EQUAL є еквівалентною GH.

[0017] На фіг. 5А та 5В порівнюють відповідь на GH і МК-0677 у пацієнтів LOW та EQUAL. Пацієнти LOW надзвичайно чутливі до GH. Пацієнти EQUAL мають меншу відповідь на GH. Пацієнти з низьким потенціалом росту демонструють недостатню відповідь росту на МК-0677. На відміну від цього, пацієнти з потенціалом росту EQUAL демонструють відповідь росту на МК-0677, яка істотно не відрізняється від цього у GH ( $P=0,125$ ).

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ АСПЕКТІВ

[0018] В одному аспекті цього винаходу розроблено новий тест з двома цілями:

(i.) Надати простий, надійний та легко виконаний тест для встановлення GHD, який зможе виконувати практикуюча медсестра, без участі лікаря; і

(ii.) визначити GHD дітей, які матимуть еквівалентне збільшення швидкості росту при пероральному прийомі один раз на добу препарату МК-0677, яке вони б мали при щоденній підшкірній (п/ш) ін'єкції рекомбінантного GH (rhGH).

[0019] У досліді МК-0677 фази IIb, описаному вище, всі GHD діти були згруповані разом по Мерск. Проте, у аналізі характеристик продемонстровано, що ці пацієнти виявляли велику різницю в їх важкості GHD та швидкості росту. Коли ці дані були повторно проаналізовані, беручи до уваги важкість GHD, а також їх здатність відповідати на реакцію GH на прийом МК-0677, ми виявили, що відповіді росту субпопуляції дітей на пероральний прийом МК-0677 була напорочуд схожими на їх відповіді на ін'єкції GH (тобто, rhGH). Дітям, які мали сировий дефіцит GH, як це було виявлено внаслідок їхньої нездатності збільшувати свій пік GH до  $> 5$  мкг/л та/або базового рівні ІФР-1  $< 30$  мкг/л, спостерігається збільшення швидкості росту у відповіді на екзогенну терапію GH; тоді як ті, що лікувалися МК-0677, були менш чутливими. Проте діти в еквівалентній потенційній групі у порівнянні з rhGH (гостра пікова відповідь GH  $\geq 5$  мкг/л на одну дозу МК-0677 та базовий рівень в сироватці ІФР-1  $> 30$  мкг/л) (група пацієнтів з EQUAL)

реагували на еквівалентну відповідь росту як на екзогенні ін'єкції GH, так і на щоденну пероральну дозу МК-0677. Уникаючи ін'єкцій, пероральне введення МК-0677 один раз на добу матиме багато переваг, як метод лікування, порівняно з ін'єкціями GH, і дозволить значно полегшити і посилити прихильність пацієнта. Оскільки прихильність є критичним компонентом

5 будь-якого лікування, легкість лікування МК-0677 проти GH (пероральний прийом/ін'єкції) дозволить лікарю вибрати довготривале пероральне лікування МК-0677 на відміну від ін'єкцій GH з такою ж ефективністю в умовах швидкості росту.

[0020] Глибокий дефіцит GH пов'язаний з низьким рівнем сироваткового ІФР-1. Сироватка ІФР-1 є біомаркером дії гормону росту, і 80 % циркулюючої сироватки ІФР-1 виробляється в

10 печінці. На початковому етапі зв'язок між базовим рівнем ІФР-1 в сироватці та піковою відповіддю на стандартні тести на стимуляцію (клонідин, інсулін, аргінін, глюкагон і L-Допа) становила  $r^2 = 0,3$ , тоді як співвідношення базового рівня ІФР-1 в сироватці до пікової GH відповіді на МК-0677 становило  $r^2 = 0,7$ , що демонструє, що тест МК-0677 є кращим показником секреції ендогенного гормону росту, ніж стандартні тести. Крім того, в залежності від того, який

15 відрізок використовується для стандартних випробувань, відповідь на МК-0677 збільшується. Пікова концентрація GH в сироватці, виміряна під час тестування при лікуванні МК-0677 (одинична доза МК-0677), є надійною. Наявність пікової концентрації  $GH > 5$  мкг/л означає, що гіпоталамо-гіпофізарна система GH може бути стимульована МК-0677, що характеризує пацієнта як потенціального до секреції GH. Дефіцит GH може бути пов'язаний з глибоким

20 дефіцитом, при якому пошкоджена гіпоталамо-гіпофізарна система GH і не спостерігається відповідь на введення МК-0677. Альтернативна дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи GH може зробити пацієнта нездатним секретувати достатню кількість GH для підтримки нормального росту. У таких пацієнтів тест МК-0677 визначить, чи є вони повністю дефіцитними, або якщо вони не мають достатньої секреції GH, і можуть встановити відповідь GH, яка вказує

25 на те, що система реагує на МК-0677.

[0021] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування дефіциту гормону росту (GHD) у дітей, який включає: введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як відомо, має низький ріст та достатній потенціал секреції GH. В іншого аспекті, у дитини спостерігається затримка росту.

[0022] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHD у дітей, який включає: введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як відомо, має низький ріст та еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH. В іншого аспекті, у дитини спостерігається затримка росту.

[0023] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHD у

35 дітей, який включає:

a тестування дитини на низький ріст;

b тестування на GHD за допомогою лікувально-діагностичного тесту; і,

c пероральне введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як встановлено, має низький ріст та еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH.

[0024] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHD у

40 дітей, який включає:

a тестування дитини, яка, як відомо, має низький ріст, на GHD, використовуючи лікувально-діагностичний тест; і,

b пероральне введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як встановлено, має еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH.

[0025] В іншому аспекті лікувально-діагностичний тест включає:

(i.) тестування на пікову концентрацію в сироватці  $GH \geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; і

(ii.) тестування на базовий рівень ІФР-1  $> 30$  нг/мл в сироватці.

[0026] В іншому аспекті лікувально-діагностичний тест додатково включає:

(iii.) тестування на піковий рівень GH у сироватці  $< 10$  мкг/л у відповідь на стандартний провокаційний тест.

Як альтернатива, тестування проводиться для отримання пікового рівня GH в сироватці  $< 7$  мкг/л у стандартному провокаційному тесті.

[0027] В іншому аспекті лікують педіатричний GHD.

[0028] В іншому аспекті перорально вводять міні-таблетки, що містять: МК-0677.

[0029] В іншому аспекті кількість міні-таблеток можна регулювати, щоб забезпечити дозування на основі маси.

[0030] В іншому аспекті пероральне введення, додатково включає: введення за допомогою

60 пристрою, здатного відмірювати щонайменше одну міні-таблетку МК-0677.

[0031] В іншому аспекті пристрій також здатний, щонайменше, до одного з наступного:  
а нагадувати пацієнту або доглядачу коли треба вводити ліки;

b дозувати встановлену кількості міні-таблеток;

c записувати дату та час, коли дозуються міні-таблетки;

5 d віддалено з'єднуватися з лікарем;

e мати дозування, встановлене лікарем або за згодою лікаря; i,

f бути достатньо захищеним, щоб запобігти пацієнту змінювати кількість призначених таблеток.

10 [0032] В іншому аспекті пристрій здатний: здійснювати дозування віддалено (наприклад, через бездротове або дротове підключення до інтернету), встановлене лікарем або за погодженням із лікарем.

[0033] У деяких пацієнтів, зокрема дітей, гіпоталамо-гіпофізарна система гормону росту є інтактною, і подальша стимуляція буде збільшувати ріст. Таким чином, даний винахід також стосується обробки показань за межами стандартних показань GHD (наприклад, педіатричного GHD).

15 [0034] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб педіатричної індикації, який включає:

a тестування дитини на GHD за допомогою лікувально-діагностичного тесту; i,

20 b пероральне введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як встановлено, має еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH.

причому педіатричну індикацію вибирають з:

(i) немовлят, народжених з низькою масою для даного гестаційного віку, які не досягають нормальних кривих росту до 2 років;

(ii) синдрому Тернера;

25 (iii) дефіцит генів SHOX;

(iv) синдром Нунан;

(v) хронічна ниркова недостатність; i

(vi) ідіопатичний низький ріст.

30 [0035] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHD у дітей, який включає:

(i.) тестування дитини з низьким ростом (i, необов'язково, затримкою росту), щоб визначити, чи має він або вона достатній потенціал секреції GH;

(ii.) введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, якщо встановлено, що вона має достатній потенціал GH.

35 [0036] В іншому аспекті дитину тестують на достатній потенціал секреції GH за допомогою способу, що включає:

(i.) тестування на піковий рівень GH у сироватці  $<10$  мкг/л у відповідь на стандартний провокаційний тест, та

40 (ii.) тестування на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677.

Ці граничні значення для стандартних провокаційних тестів базуються на загальноприйнятих сучасних правилах та залежать від використання добре перевірених клінічних аналізів. Як альтернатива, тестування проводиться для отримання пікового рівня GH в сироватці  $< 7$  мкг/л у стандартному провокаційному тесті.

45 [0037] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHD у дітей, який включає:

(i.) тестування дитини з низьким ростом (i, необов'язково, затримкою росту), щоб визначити, чи має він або вона еквівалентний потенціал росту у порівнянні з rhGH;

50 (ii.) введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як встановлено, має еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH.

[0038] В іншому аспекті дитину тестують на еквівалентний потенціал росту порівняно з rhGH за допомогою способу, який включає:

(i.) тестування на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; i

55 (ii.) тестування на базовий рівень IGF-1  $> 30$  мкг/мл в сироватці.

Ці граничні значення базуються на загальноприйнятих сучасних правилах та залежать від використання добре перевірених клінічних аналізів.

[0039] В іншому аспекті спосіб за цим винаходом додатково включає: тестування дитини, щоб визначити, чи він або вона є допубертатною та продовження введення, якщо дитина вважається допубертатною, на додаток до вищезазначених висновків.

60

[0040] В іншому аспекті спосіб додатково включає: тестування дитини, щоб визначити, чи він або вона є перипубертатною та продовження введення, якщо дитина вважається перипубертатною, на додаток до вищезазначених висновків.

5 [0041] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий лікувально-діагностичний тест для визначення того, чи буде пацієнт реагувати на терапію МК-0677, який включає:

(i.) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; і

(ii.) тестування пацієнта на базовий рівень ІФР-1  $> 30$  нг/мл в сироватці.

причому пацієнт, що задовольняє (i) і (ii), вважається чутливим до терапії МК-0677.

10 [0042] В іншому аспекті тестування на пікову концентрацію в сироватці включає:

a. введення одноразової пероральної дози МК-0677 пацієнту; і,

b. тестування рівнів GH в сироватці крові, досягнуті після введення МК-0677 для визначення пікової концентрації GH в сироватці у пацієнта.

15 [0043] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий лікувально-діагностичний тест для визначення того, чи буде пацієнт реагувати на терапію МК-0677, який включає:

(i.) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677;

причому пацієнт, що задовольняє (i), вважається чутливим до терапії МК-0677.

20 [0044] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий лікувально-діагностичний тест для діагностики дефіциту гормону росту, який включає:

(i.) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677;

причому пацієнт, що задовольняє (i), вважається таким, що має дефіцит гормону росту.

25 [0045] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування недостатності гормону росту (GHI) у дітей, який включає: введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як відомо, має низький ріст та достатній потенціал секреції GH. В іншого аспекті, у дитини спостерігається затримка росту.

30 [0046] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHI у дітей, який включає: введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як відомо, має низький ріст та еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH. В іншого аспекті, у дитини спостерігається затримка росту.

[0047] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий лікувально-діагностичний тест для діагностики GHI, який включає:

35 (i.) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; і

(ii.) тестування пацієнта на базовий рівень ІФР-1  $> 30$  нг/мл в сироватці.

причому пацієнт, що задовольняє (i) та (ii), вважається таким, що має недостатність гормону росту.

40 [0048] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий лікувально-діагностичний тест для діагностики GHI, який включає:

(i.) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677;

причому пацієнт, що задовольняє (i), вважається таким, що має недостатність гормону росту.

45 [0049] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований новий спосіб лікування GHI, який включає:

(i.) пероральне введення один раз на добу міні-таблеток, що містять: 2 мг МК-0677;

50 причому МК-0677, що вводять один раз в на добу перорально як міні-таблетки, є однаково ефективним у порівнянні з добовою ін'єкцією рекомбінантного гормону росту людини при лікуванні низького росту у дітей з гормональної недостатністю, які, як вважається, мають еквівалентний потенціал росту при терапії МК-0677, як і при rhGH. Такі діти ідентифікуються шляхом виявлення попередньої терапії сироватки ІФР-1  $> 30$  мкг/л та пікового збільшення гормону росту у сироватці  $> 5$  мкг/л після одноразової дози 0,8 мг/кг маси тіла ібутаморена введеного з міні-таблетками, що містять: 2 мг МК-0677.

55 [0050] Тест на адекватний достатній та/або еквівалентний потенціал секреції GH являє собою амбулаторний тест, який визначає кількість дітей, які реагують на пероральне лікування МК-0677, а також стандартну щоденну терапію GH.

[0051] В іншому аспекті в цьому винаході запропонований МК-0677 для застосування в терапії.

60 [0052] В іншому аспекті в цьому винаході запропоноване використання цього винаходу для

виробництва лікарського засобу для лікування індикації, наведеного в цьому документі.

[0053] В іншому аспекті в цьому винаході запропонована нова композиція, що містить активну речовину, що являє собою МК-0677, для застосування в лікуванні зазначеного в цьому документі показника.

5 [0054] Пацієнт означає людину-пацієнта, дитину або дорослого. Приклади включають дитину, допубертатну дитину, перипубертатну дитину та дорослого.

[0055] В іншого аспекті, у дитини спостерігається затримка росту.

[0056] В іншому аспекті дитина є допубертатною.

[0057] В іншому аспекті дитина є перипубертатною.

10 [0058] Тестування на GH: пікові рівні GH у сироватці суб'єкта можуть бути виміряні за допомогою добре відомого провокаційного тесту.

[0059] Провокаційний тест: Провокаційні тести добре відомі і включають тест на клонідин, тест на інсулін, тест на аргінін, тест на глюкагон та тест на леводопу (L-допа) (див. Приклад 4 нижче). У цих тестах агент, який представляє інтерес, вводять пацієнту (дозування зазвичай встановлюється в залежності від маси), і достатні зразки крові (наприклад, до введення і  $t = 15, 30, 60$  та  $120$  хвилин після введення)носять на графік, щоб визначити пікову секрецію GH. Зразки крові можуть бути проаналізовані на GH, використовуючи один з багатьох добре відомих аналізів GH (наприклад, GH-імунорадіометричний аналіз (IRMA)). У тесті крові на інсулін також вимірюється глюкоза в крові.

20 [0060] Тестування на секрецію GH з МК-0677: Одиначну пероральну дозу МК-0677 вводять пацієнту і достатні зразки крові збирають до і після введення (наприклад, за  $15$  хвилин до і  $t=0, 30, 60, 90$  і  $120$  хвилин після введення) для вимірювання пікової секреції GH. Приклад кількості введеного МК-0677 становить  $0,8$  мг/кг. В одному аспекті пацієнт, який проходить тестування, буде голодувати протягом ночі (утримання від усіх продуктів харчування та напоїв, крім води).

25 [0061] Тестування на рівень ІФР-1 в сироватці до лікування: Рівень ІФР-1 в сироватці до лікування являє собою рівень ІФР-1 пацієнта, визначений до лікування екзогенним GH або МК-0677.

[0062] Дитина або діти: чоловік або жінка старше  $4$  років.

30 [0063] Дорослі: чоловік або жінка, чиє зростання завершено та які мають зрощені епіфізи, що встановлено за допомогою рентгенівських променів на основі атласу Грейліха та Пайла.

[0064] Препубертатний: дитина з кістковим віком  $< 8$  років для жінок та  $< 9$  років для чоловіків. Вік кісток може бути визначений за допомогою добре відомих методів, таких як метод відповідності атласу Грейліха та Пайла, або система точкового підрахунку Таннера та Уайтхауса. Інші приклади кісткового віку включають  $< 7$  для жінок та  $< 8$  для чоловіків.

35 [0065] Перипубертатний: дитина, яка почала проходити статеве дозрівання, що оцінюється шляхом визначення стадії за Таннером. Стадія 1 за Таннером є препубертатною, а все, що після, поки статевий дозрівання завершено (стадія 4 Таннера) вважається перипубертатною.

[0066] Низький ріст: той, при якому дитина має ріст нижче  $2,3$  відсотка ( $\sim -2$  SD висота для хронологічного віку) за його хронологічний вік. Інші приклади включають в себе ріст нижче  $5, 4, 3, 2$  та  $1$  процентилю за його хронологічний вік.

40 [0067] Затримка росту або повільна швидкість росту: швидкість росту, менша за  $25$  процентиль за віком та статтю, як це було зареєстровано щонайменше протягом  $6$  місяців. Інші приклади включають варіанти нижче  $24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2$  та  $1$  процентилів за віком та статтю, як це було зареєстровано щонайменше протягом  $6$  місяців.

45 [0068] Достатній потенціал секреції GH: вважається, що пацієнт має достатній потенціал секреції GH, якщо пацієнт:

(i.) має пікову концентрацію GH  $< 10$  мкг/л (або  $< 7$  мкг/л) у відповідь на стандартний провокаційний тест; і,

50 (ii.) має пікову концентрацію GH в сироватці  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одиначну дозу МК-0677 (наприклад,  $0,8$  мг/кг).

[0069] Еквівалентний потенціал росту порівняно з rhGH: вважається, що пацієнт має еквівалентний потенціал росту порівняно з хронічними підшкірними ін'єкціями rhGH (еквівалентний потенціал росту порівняно з rhGH), якщо пацієнт:

55 (i.) має пікову концентрацію GH в сироватці  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одиначну дозу МК-0677 (наприклад,  $0,8$  мг/кг); та

(ii.) має базовий рівень ІФР-1  $> 30$  мкг/мл в сироватці.

60 [0070] Інші приклади пікових концентрацій GH у сироватці у відповідь на одиначну дозу МК-0677 включають  $\geq 5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120$  та  $125$  мкг/л.



[0071] Низький потенціал секреції GH: пацієнт класифікується як той, що має низький потенціал секреції GH (або сильний дефіцит GH) (LOW), якщо він демонструє пікову концентрацію GH в сироватці <5 мкг/л у відповідь на одиничну пероральну дозу MK-0677 (0,8 мг/кг).

5 [0072] В іншому аспекті вводять 0,8 мг/кг/доба MK-0677. Інші приклади кількості введеного MK-0677 включають 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 та 2,0 мг/кг/доба і подрібнені дози в межах цього діапазону. Додаткові приклади кількості введеного MK-0677 включають 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 та 2,0 мг/кг/доба і будь-яка подрібнена доза в межах цього діапазону.

10 [0073] В іншому аспекті, в тестах, описаних у цьому документі, одинична пероральна доза MK-0677 являє собою одиничну пероральну дозу 0,8 мг/кг. Інші приклади кількості введеного MK-0677 для тестування включають 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 та 2,0 мг/кг/доба і подрібнені дози в межах цього діапазону. Додаткові приклади кількості введеного MK-0677 для тестування включають 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 та 2,0 мг/кг/доба і будь-яка подрібнена доза в межах цього діапазону.

15 [0074] В іншому аспекті MK-0677 надають перорально у вигляді міні-таблетки. У прикладі міні-таблетка містить: 2 мг MK-0677. В іншому прикладі міні-таблетка містить: від 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 до 20 мг MK-0677. В іншому прикладі міні-таблетка складається по суті з: 2 мг MK-0677. В іншому прикладі міні-таблетка складається по суті з: від 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 до 20 мг MK-0677.

20 [0075] Міні-таблетка MK-0677 являє собою невелику таблетку, яка може бути механічно розподілена (наприклад, з картриджа, що містить декілька таблеток). В одному аспекті найбільший розмір (наприклад, висота, ширина або глибина) міні-таблетки становить близько 1, 2, 3, 4, 5 мм. Інші приклади включають найбільший розмір близько 2, 3, 4 мм. У наступному прикладі найбільше розмір міні-таблетки становить близько 3 мм.

25 [0076] В іншому аспекті, лікування триває більше 6 місяців. Інші приклади включають лікування протягом щонайменше 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 місяців. Наступні приклади включають лікування протягом щонайменше 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 років або до вичерпання потенціалу росту.

[0077] В іншому аспекті дитина, яку слід лікувати, ніколи не отримувала гормону росту (наївна).

[0078] В іншому аспекті дитина, що підлягає лікуванню, може отримувати попереднє лікування GH, яке припиняється, за умови, що дитина відповідає критеріям достатнього потенціалу секреції GH, як визначено вище.

35 [0079] В іншому прикладі, якщо після закінчення росту показано, що дитина має дефіцит GH, лікування MK-0677 може продовжуватися, щоб підтримувати нормальну секрецію GH у дорослому віці.

40 [0080] В іншому аспекті рівень GH після гострої пероральної дози 0,8 мг/кг MK-0677 становить  $\geq 5$  мкг/мл при радіоімунологічному дослідженні, проведеному ендокринними дослідженнями.

45 [0081] Цей винахід може бути втілений в інших специфічних формах, не відступаючи від духу або його суттєвих ознак. Цей винахід охоплює всі комбінації аспектів винаходу, зазначені у цьому документі. Зрозуміло, що будь-які та всі варіанти здійснення цього винаходу можуть бути прийняті разом з будь-яким іншим варіантом або варіантами для опису додаткових варіантів здійснення. Також слід розуміти, що кожний окремий елемент варіантів здійснення призначається окремо як власний незалежний варіант здійснення. Крім того, будь-який елемент варіанту здійснення призначений для об'єднання з будь-якими та всіма іншими елементами з будь-якого варіанту здійснення для опису додаткового варіанту здійснення.

50 ПРИКЛАДИ

[0082] Приклад 1

55 [0083] Терапевтичне дослідження при педіатричному дефіциті GH: Дослідження фази IIb проводилось для визначення, чи можна використовувати MK-0677 для лікування педіатричного GHD. MK-0677 порівнювали з ін'єкціями плацебо та rhGH згідно з наступним протоколом. Вік кісток визначався за методом Грейліха та Пайла.

[0084] Схема: 6 місяців перорального прийому препарату розчину сахарози один раз на добу.

Плацебо n=22

На 6 місяць змінити на rhGH n=20

60 MK-0677 (0,4 мг/кг/доба) n=22

МК-0677 (0,8 мг/кг/доба) n=24

[0085] Таблиця 1: Результати МК-0677 на генеральну популяцію дітей з GHD.

Дельта швидкості росту*	Плацебо (n=22)	GH після плацебо 0,3 мг/кг/тиждень (n=20)	МК-0677 0,4 мг/кг/доба (n=22)	МК-0677 0,8 мг/кг/доба (n=22)	Значення р
Хронологічний вік (CA)	0,4 (2,1)				
Біологічний вік (BA)	0,4 (1,8)				
CA			2,6 (1,7)		0,0004
CA				3,5 (2,0)	<,0001
CA	0,3 (2,2)**	7,6 (5,6)			<0,001
BA			2,6 (1,5)		<,0001
BA				3,3 (1,8)	<,0001
BA	0,2 (1,8)**	6,2 (3,4)			<0,001

5 \*Дельта швидкості росту наведена у стандартних відхиленнях з помилками в дужках.

\*\*Для плацебо з подальшим GH (rhGH), n=20.

[0086] Таблиця 2: Характеристика пацієнтів на основі секреції гормону росту у відповідь на гостру дозу МК-0677 0,8 мг/кг/доба

10

	Всі	Низький потенціал	Високий потенціал	Значення р
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677		<5 мкг/л	≥ 5 мкг/л	
Кількість суб'єктів	73	24	49	
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677	32 + 3,5	3,0 + 1,0	43 + 30	< 0,0001
Пікова концентрація GH у відповідь на пров. тест	5,3 + 3,5	1,9 + 1,4	6,7 + 2,4	< 0,0001
Базова концентрація ІФР-1 мкг/л	73 + 59	25 + 13	96 + 59	< 0,0001

Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677: пікова концентрація гормону росту у відповідь на МК-0677 визначається шляхом введення одиної дози МК-0677 (0,8 мг/кг), а потім вимірювання пікової концентрації GH, що виникає в результаті дозування МК-0677.

15

Низький потенціал: низький потенціал секреції GH (виключено з цього винаходу).

Високий потенціал: достатній потенціал секреції GH (включений в цей винахід).

Пров. тест: провокаційний тест.

Базова концентрація ІФР-1 (інсуліноподібний фактор росту): Можна визначити шляхом вимірювання в сироватці, наприклад, за допомогою імуноаналізу або мас-спектроскопії рідинної хроматографії.

20

[0087] В таблиці 3А представлені характеристики базової концентрації у пацієнтів з низьким потенціалом секреції GH (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677 < 5 мкг/л), які приймали або МК-0677 (0,8 мг/кг/доба), або плацебо/rhGH 0,3 мг/кг/тиждень (5 з 24 дітей, які отримували плацебо протягом 6 місяців, а потім перейшли на rhGH, мали низький потенціал секреції GH). На підставі SD швидкості росту для CA пацієнти, які отримували МК-0677 (0,8 мг/кг/доба), мали більшу затримку росту, ніж у групі лікування плацебо/GH. Однак при виправленні за віком кісток вони були подібними.

25

[0088] Таблиця 3А: Дані базової концентрації у дітей з низьким рівнем секреції GH (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677 <5 мкг/л), які потім приймали МК-0677 або плацебо з подальшим прийомом rhGH

30

Базова концентрація	МК-0677 (0,8 мг/кг/доба)	Плацебо	Значення р
	(N=9)	(N=5)	
Хронологічний вік	8,9 (1,8)	8,9 (4,2)	0,968
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677	3,2 (1,3)	2,9 (0,6)	0,894*
Пікова відповідь GH у провокаційному тесті	2,4 (2,2)	1,7 (0,7)	0,840*
Затримка в кістковому віці (DBA/CA)	-2,5 (1,8)	-5,0 (3,6)	0,105
ІФР-1	26,9 (12,4)	20,4 (12,3)	0,366
SD ІФР-1 для хронологічного віку (CA)	-5,6 (1,6)	-6,8 (2,9)	0,323
SD ІФР-1 для кісткового віку (BA)	-4,1 (1,6)	-3,6 (1,2)	0,529
Швидкість росту (HV)	3,2 (0,9)	4,5 (1,9)	0,102
SD швидкості росту для CA	-2,8 (1,1)	-0,8 (1,8)	0,020
SD швидкості росту для BA	-3,1 (0,9)	-2,4 (1,2)	0,261

\*Позначає непараметричний тест.

5 [0089] В таблиці 3В представлено, що для пацієнтів з низьким потенціалом секреції GH відповідь на ін'єкції GH перевершує відповідь на пероральне введення МК-0677.

[0090] Таблиця 3В: Відповідь на МК-0677 проти GH для пацієнтів з низьким потенціалом секреції GH

	МК-0677 (0,8 мг/кг/доба) (N=9)	GH (0,3 мг/кг/тиждень) (N=5)	Значення р
SD швидкості росту для CA*	2,9 (2,5)	15,1 (5,1)	0,001
SD швидкості росту для BA*	2,6 (2,4)	10,0 (2,2)	0,002
Дельта швидкості росту (см/рік)	2,3 (2,0)	12,3 (4,4)	0,0878

10 \*Тести зроблені на логаріфмічній шкалі через неоднорідність дисперсії.

15 [0091] В таблиці 4А представлені характеристики базової концентрації у пацієнтів з достатнім потенціалом секреції GH (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677  $\geq 5$  мкг/л), які приймали або МК-0677 (0,8 мг/кг/доба), або плацебо/rhGH 0,3 мг/кг/тиждень (15 з 24 дітей, які отримували плацебо протягом 6 місяців, а потім перейшли на rhGH, мали достатній потенціал секреції GH).

[0092] Таблиця 4А: Дані базової концентрації у дітей з достатнім рівнем секреції GH (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677  $\geq 5$  мкг/л), які потім приймали МК-0677 або плацебо з подальшим прийомом rhGH

5

Базова концентрація	МК-0677 (0,8 мг/кг/доба)	Плацебо	Значення р
	(N=15)	(N=15)	
Хронологічний вік	8,5 (2,1)	8,2 (2,4)	0,739
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677	41,3 (27,8)	39,2 (28,8)	0,852*
Пікова відповідь GH у провокаційному тесті	6,6 (2,4)	6,9 (2,1)	0,779
Затримка в кістковому віці (DBA/CA)	-2,0 (1,3)	-1,9 (1,2)	0,925
ІФР-1	101,9 (55,9)	76,9 (48,0)	0,199
SD ІФР-1 для хронологічного віку (CA)	-1,8 (1,8)	-2,6 (2,2)	0,264
SD ІФР-1 для кісткового віку (BA)	-1,0 (1,5)	-1,8 (1,6)	0,183
Швидкість росту (HV)	4,2 (0,8)	4,4 (1,5)	0,809
SD швидкості росту для CA	-1,7 (0,9)	-1,7 (1,5)	0,915
SD швидкості росту для BA	-1,9 (0,8)	-1,9 (1,4)	0,887

\*Позначає непараметричний тест.

10 [0093] В таблиці 4В представлено, що для пацієнтів з достатнім потенціалом секреції GH відповідь на МК-0677, в той час як була нижча у порівнянні з ін'єкціями GH, була придатна для порівняння з GH і статистично не відрізнялася. Це свідчить про те, що МК-0677 є ефективною терапією, що сприяє росту, у тих пацієнтів із GHD, які мають достатній потенціал секреції GH.

[0094] Таблиця 4В: Відповідь росту на МК-0677 проти GH для пацієнтів з достатнім потенціалом секреції GH

15

	МК-0677 (0,8 мг/кг/доба) (N=15)	GH 0,3 (мг/кг/тиждень) (N=15)	Значення р
SD швидкості росту для CA	3,8 (1,7)	5,1 (2,8)	0,125
SD швидкості росту для BA	3,8 (1,3)	4,9 (2,6)	0,151
Дельта швидкості росту (см/рік)	3,4 (1,4)	4,9 (2,9)	0,0878

20 [0095] В таблиці 5А представлені характеристики базової концентрації у пацієнтів з низьким потенціалом росту (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677  $< 5$  мкг/л), які приймали або МК-0677 (0,8 мг/кг/доба), або плацебо/rhGH 0,3 мг/кг/тиждень (9 з 24 дітей, які отримували плацебо протягом 6 місяців, а потім перейшли на rhGH, мали низький потенціал росту).

[0096] Таблиця 5A: Підвищена відповідь на GH проти МК-0677 у дітей з низьким потенціалом росту (див. фіг. 5A та 5B).

Базова концентрація	МК-0677 0,8 мг/кг (N=10)	Плацебо (N=9)	Значення p
Вік	8,8 (1,8)	8,3 (3,8)	0,715
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677	3,6 (1,7)	6,7 (5,9)	0,205*
Пікова відповідь GH у провокаційному/стимуляційному тесті	2,6 (2,1)	3,2 (2,1)	0,287*
Затримка в кістковому віці (DBA/CA)	-2,5 (1,7)	-4,0 (3,0)	0,191
ІФР-1	26,8 (11,7)	19,9 (9,5)	0,178
SDS ІФР-1 для хронологічного віку (CA)	-5,4 (1,5)	-6,2 (2,5)	0,44
SDS ІФР-1 для кісткового віку (BA)	-4,0 (1,6)	-3,7 (1,1)	0,645
Швидкість росту (HV)	3,2 (0,9)	4,2 (2,1)	0,188
SDS швидкості росту для CA	-2,7 (1,0)	-1,5 (2,1)	0,123
SDS швидкості росту для BA	-3,1 (0,9)	-2,6 (1,4)	0,413
Після 6 місяців лікування	МК-677 0,8 мг/кг (N=10)	GH ~42 мкг/кг/доба (N=9)	Значення p
Швидкість росту (см/рік)	5,8 (2,2)	14,0 (4,1)	0,0002

5

\*Позначає непараметричний тест.

[0097] В таблиці 5B представлені характеристики базової концентрації у пацієнтів з високим потенціалом росту (пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677 < 5 мкг/л), які приймали або МК-0677 (0,8 мг/кг/доба), або плацебо/rhGH 0,3 мг/кг/тиждень (11 з 24 дітей, які отримували плацебо протягом 6 місяців, а потім перейшли на rhGH, мали високий потенціал росту).

10

[0098] Таблиця 5B: Подібна відповідь росту на GH і МК-0677 у дітей з еквівалентним потенціалом росту (див. фіг. 5A та 5B).

Базова концентрація	МК-0677 0,8 мг/кг (N=14)	Плацебо (N=13)	Значення p
Вік	8,6 (2,2)	8,4 (2,1)	0,848
Пікова концентрація GH у відповідь на МК-0677	43,7 (27,1)	51,2 (25,3)	0,465
Пікова відповідь GH у провокаційному/стимуляційному тесті	6,9 (2,3)	7,7 (1,8)	0,286
Затримка в кістковому віці (DBA/CA)	-2,0 (1,3)	-1,8 (0,9)	0,671
ІФР-1	107,4 (53,8)	101,7 (42,4)	0,765

15

Продовження таблиці 5B

SDS ІФР-1 для хронологічного віку (CA)	-1,6 (1,8)	-1,4 (0,9)	0,781
SDS ІФР-1 для кісткового віку (BA)	-0,8 (1,4)	-0,9 (0,9)	0,949
Швидкість росту (HV)	4,3 (0,8)	4,4 (1,0)	0,452*
SDS швидкості росту для CA	-1,7 (0,9)	-1,5 (1,0)	0,597
SDS швидкості росту для BA	-1,8 (0,8)	-1,8 (1,1)	0,862
Після 6 місяців лікування	МК-677 0,8 мг/кг (N=14)	GH ~42 мкг/кг/доба (N=11)	Значення р
Після 6 місяців лікування	МК-0677 0,8 мг/кг (N=14)	GH ~42 мкг/кг/доба (N=11)	Значення р
Швидкість росту (см/рік)	7,6 (1,3)	8,8 (1,8)	0,125

\*Позначає непараметричний тест.

- 5 [0099] У таблицях 6A-6E представлена швидкість росту для дітей з еквівалентним рівнем росту (EQUAL), які отримували або 0,8 мг/кг/доба перорально, або 0,4 мг/кг/доба перорально МК-0677 порівняно з rhGH (0,3 мг/кг/тиждень; близько 42 мкг/кг/доба, підшкірна ін'єкція). Пацієнти з низьким (LOW) потенціалом росту є такими, що не задовольняють еквівалентному потенціалу росту порівняно з тестом rhGH (EQUAL), описаним раніше. Значення є середніми (SD).
- 10 [00100] Таблиця 6A: Комбінована швидкість росту LOW та EQUAL, 6-місячна МК 0,8 мг/кг/доба проти 6-місячної GH (0,3 мг/кг/тиждень)

	МК-677 0,8 мг/кг (N=24)	GH (N=20)	Значення р
Швидкість росту	6,9 (1,9)	11,1 (4,0)	<,0001

- 15 [00101] Таблиця 6B: Комбінована швидкість росту LOW та EQUAL, 6-місячна МК 0,8 мг/кг/доба проти 6-місячної плацебо

	МК-677 0,8 мг/кг (N=24)	Плацебо (N=22)	Значення р
Швидкість росту	6,9 (1,9)	4,5 (1,4)	<,0001

- 20 [00102] Таблиця 6C: Комбінована швидкість росту LOW та EQUAL, 6-місячна МК 0,4 мг/кг/доба проти 6-місячної плацебо

	МК-677 0,4 мг/кг (N=22)	Плацебо (N=22)	Значення р
Швидкість росту	6,0 (1,9)	4,5 (1,4)	0,0046

- 25 [00103] Таблиця 6D: Комбінована швидкість росту LOW та EQUAL, 6-місячна МК 0,4 мг/кг/доба проти 6-місячної МК 0,8 мг/кг/доба

	МК-677 0,4 мг/кг (N=22)	МК-677 0,8 мг/кг (N=24)	Значення р
Швидкість росту	6,0 (1,9)	6,9 (1,9)	0,1325

[00104] Таблиця 6Е: Комбінована швидкість росту LOW та EQUAL, парний Т-тест 6-місячна плацебо проти 6-місячної GH (20 з 22 дітей перейшли на rhGH через 6 місяців ще на 6 місяців).

	Плацебо (6-місячна)	GH (12-місячна)	Значення р
Швидкість росту	4,48 (1,44) (N=22)	11,14 (3,96) (N=20)	<,0001

5 [00105] В таблиці 7А-7С порівнюють швидкість росту для пацієнтів з низьким потенціалом росту (LOW) з еквівалентним потенціалом росту порівняно з rhGH (EQUAL). Значення є середніми (SD).

[00106] Таблиця 7А: Швидкість росту EQUAL проти LOW , 6-місячна МК 0,4 мг/кг/доба

	EQUAL (N=12)	LOW (N=10)	Значення р
Швидкість росту	6,2 (1,8)	5,8 (2,1)	0,6923*

10

\* Позначає використання непараметричного тесту.

[00107] Таблиця 7В: Швидкість росту EQUAL проти LOW , 6-місячна МК 0,8 мг/кг/доба

	EQUAL (N=14)	LOW (N=10)	Значення р
Швидкість росту	7,6 (1,3)	5,8 (2,2)	0,0154

15

[00108] Таблиця 7С: Швидкість росту EQUAL проти LOW , 6-місячна rhGH

	EQUAL (N=11)	LOW (N=9)	Значення р
Швидкість росту	8,8 (1,8)	14,0 (4,1)	0,0003*

\* Позначає використання непараметричного тесту.

20

[00109] Слід зазначити, що з МК-0677 швидкість росту у групі LOW є нижчою, ніж у групі EQUAL. На противагу швидкість росту з GH більша у групі LOW, ніж у групі EQUAL (див. фіг. 5А та 5В). Це пояснюється більшою чутливістю до заміни GH у дітей з сировим дефіцитом, яких лікували rhGH. У групах, що отримували 0,8 мг/кг/доба після лікування МК-0677, діти з низьким (LOW) потенціалом росту не здатні виділяти достатньо ендогенного GH для підтримання такої ж швидкості росту в порівнянні з екзогенними інгібіторами rhGH, тоді як у пацієнтів з еквівалентним (EQUAL) потенціалом росту вони здатні виділяти достатньо ендогенного GH, щоб продемонструвати таку ж відповідь росту, як і при щоденних екзогенних ін'єкціях rhGH.

25

[00110] Приклад 2

30

[00111] Дози МК-0677 для дітей з дефіцитом гормону росту

Маса суб'єкта	Доза МК-0677 0,8 мг/кг/доба	Кількість 2-мг міні-таблеток
Від 15 кілограмів до < 20 кілограмів	12 мг	6
Від 20 кілограмів до < 25 кілограмів	16 мг	8
Від 25 кілограмів до < 30 кілограмів	20 мг	10
Від 30 кілограмів до < 35 кілограмів	24 мг	12
Від 35 кілограмів до < 40 кілограмів	28 мг	14
Від 40 кілограмів до < 45 кілограмів	32 мг	16
> 45 кілограмів	36 мг	18

[00112] Приклад 3

35

[00113] Ідентифікація дітей з дефіцитом гормону росту, які матимуть еквівалентне збільшення швидкості росту при пероральному прийомі один раз на добу препарату МК-0677, яке вони б мали при щоденній підшкірній ін'єкції рекомбінантного гормону росту.

[00114] Базова концентрація ІФР-1 в сироватці у порівнянні з піковою відповіддю на МК-0677 (0,8 мг/кг) перорально:

[00115] Для кожної точки зчленування ІФР-1 (від 30 до 100 на 10), що використовується для визначення "істини", в таблиці нижче розраховані площа під кривою ROC та точки зчленування відповідей на лікувально-діагностичний тест з МК-0677 (0,8 мг/кг перорально) для кожного критерію.

5 (i.) Відстань від кожної точки на кривій ROC до верхнього лівого кута області креслення (чутливість = 1 і 1-специфічність = 0). Точка зчленування являє собою значення, пов'язане з мінімальною відстанню від кривої до цієї точки.

(ii.) Друга дає однакову масу до чутливості та специфічності і обчислює абсолютну різницю між двома. Точка зчленування являє собою значення, пов'язане з мінімальною різницею між чутливістю та специфічністю.

10 (iii.) Третя розраховує відстань від неінформативної лінії діагоналі на кривій до кожної точки. Точка зчленування являє собою значення, яке максимізує цю відстань. Це статистика Юдена.

[00116] Ранговий порядок ІФР-1 та пік GH, стимульовані МК-0677, дуже схожі, при кореляції Спірмена, яка дорівнює 0,82.

Точка зчленування ІФР-1 мкг/л	Площа під кривою ROC	Критерій відбору точки зчленування для точки зчленування піку GH на основі стимуляції МК-0677		
		Мінімальне відстань від точки ROC до чутливості = 1, 1-специфічність = 0 точка на графіку (верхній лівий кут кривої ROC)	Мінімальна абсолютна різниця чутливості мінус-специфічність	Максимальний індекс Юдена (вертикальна відстань від неінформативної діагоналі до точки зчленування)
30	0,8535	7,5	6,9	22
40	0,9251	15	14	23
50	0,9806	17	17	23
60	0,9517	23	22	23
70	0,9351	23	29	23
80	0,9186	26	35	23
90	0,9272	36	36,37	36
100	0,9232	47	47	36

[00117] Результати на стандартний тест на стимуляцію та результати лікувально-діагностичного тесту з МК-0677 (0,8 мг/кг) у дітей з дефіцитом гормону росту:

[00118] 3 різних критерії для визначення найкращої точки зчленування з кожної кривої ROC

20 (i.) Відстань від кожної точки на кривій ROC до верхнього лівого кута області креслення (чутливість = 1 і 1-специфічність = 0). Точка зчленування являє собою значення, пов'язане з мінімальною відстанню від кривої до цієї точки.

(ii.) Друга дає однакову масу до чутливості та специфічності і обчислює абсолютну різницю між двома. Точка зчленування являє собою значення, пов'язане з мінімальною різницею між чутливістю та специфічністю.

25 (iii.) Третя розраховує відстань від неінформативної лінії діагоналі на кривій до кожної точки. Точка зчленування являє собою значення, яке максимізує цю відстань. Це статистика Юдена.

[00119] Точка зчленування GH 3 мкг/л, використання точки зчленування МК-0677 7 мкг/л

[00120] Точка зчленування GH 4 мкг/л, використання точки зчленування МК-0677 12 мкг/л

30 [00121] Точка зчленування GH 5 або 6 мкг/л, використання точки зчленування МК-0677 17 мкг/л

[00122] Точка зчленування GH 7 або 8 мкг/л, використання точки зчленування МК-0677 35 мкг/л



Точка зчленування стимуляції пікової концентрації GH мкг/л	Площа під кривою ROC	Критерій відбору точки зчленування для точки зчленування піку GH на основі стимуляції МК-0677		
		Мінімальне відстань від точки ROC до чутливості = 1, 1-специфічність = 0 точка на графіку (верхній лівий кут кривої ROC)	Мінімальна абсолютна різниця чутливості мінус-специфічність	Максимальний індекс Юдена (вертикальна відстань від неінформативної діагоналі до точки зчленування)
3	0,9706	6,9	7,5	6,9
4	0,9777	12	11	12
5	0,9363	17	15	22
6	0,9335	17	17	12, 15, 17, 22
7	0,8932	34	29	15
8	0,8240	35	36	17
9	0,8078	36	37	22
10	0,8958	56	56	56

[00123] На підставі вищевказаних даних можна зробити наступну сегрегацію пацієнтів.

5 (i.) Низький потенціал росту: Коли діти з дефіцитом гормону росту відокремлювалися на основі їх базової концентрації ІФР-1 в сироватці < 30 мкг/л та/або їх реакції, то лікувально-діагностичний тест з концентрацією GH < 5 мкг/л у сироватці у відповідь на одиничну пероральну дозу 0,8 мг/кг МК-0677, вважається, що вони мають низький потенціал росту у відповідь на МК-0677, але високий потенціал росту у відповідь на рекомбінантний гормону росту людини.

10 (ii.) Еквівалентний потенціал росту: Однак, якщо базова концентрація ІФР-1 в сироватці була > 30 мкг/л та їх пікова концентрація в сироватці GH ≥ 5 мкг/л у відповідь на одиничну пероральну дозу 0,8 мг/кг МК-0677, вважається, що вони мають еквівалентний (EQUAL) потенціал росту у відповідь на пероральний МК-0677 (0,8 мг/кг/доба) як і на щоденні підшкірні ін'єкції рекомбінантного гормону росту людини.

15 [00124] Приклад 4

[00125] Лікувально-діагностичний тест МК-0677:

[00126] Суб'єкти поступають у клініку вранці після ночі утримання від усіх продуктів харчування та напоїв, крім води. Катетер вводиться приблизно за 1 годину до введення МК-0677. Здійснюються два базових вимірювання  $t = -15$  хвилин і  $t = 0$  хвилин (час, у який суб'єкту вводять дозу). Суб'єкти отримують дозу 0,8 мг/кг МК-0677 у вигляді 2-мг таблетки для перорального прийому. Зразки крові беруть згодом при  $t = 30, 60, 90, 120$  хв. Крім того, при  $t = -15$  та  $120$  хв., беруть зразки для біохімічного аналізу сироватки. Після закінчення тесту катетер видаляють. Всі аналізи крові аналізують на GH, пролактин та кортизол внутрішньою клінічною лабораторією.

25 [00127] Немає даних про комбінацію тесту на відповідь МК-0677 із стандартним провокаційним тестом GH. З цієї причини провокаційний тест МК-0677 повинен бути відокремлений від інших провокаційних тестів щонайменше на 3 доби.

[00128] Стандартні провокаційні тести на гормон росту

30 [00129] Окрім лікувально-діагностичних тестів МК-0677, пацієнт також повинен бути підданий провокаційному тесту на GH. Ці тести включають відомий тест на клонідин, тест на інсулін, тест на аргінін, тест на глюкагон і тест на леводопу (L-допа). Нижче наведені приклади протоколів випробувань для цих тестів.

[00130] Тест на клонідин

35 [00131] Катетер вставляють щонайменше за 1 годину до введення клонідину. Треба взяти два базові зразки крові, один при  $t = -15$  хв., а інший - безпосередньо перед дозою клонідину. Клонідин надають перорально пацієнту у вигляді таблеток. Пацієнти масою від 20 до 35 кілограмів отримують дозу 100 мікрограмів. Пацієнти, що перевищують 35 кілограмів, отримують дозу 200 мікрограмів. Послідовні зразки крові беруть при  $t = 30, 60, 90$  та  $120$  хв. Кров'яний тиск вимірюють після забору кожного зразка крові.

40 [00132] Ризики, пов'язані з тестуванням на клонідин, включають можливі гіпотензивні побічні ефекти та сонливість.

[00133] Тест на інсулін

[00134] Катетер вставляють щонайменше за 1 годину до введення інсуліну. Треба взяти два

базові зразки крові, один при  $t = -15$  хв., а інший - безпосередньо перед дозою інсуліну. Вводять одну десятю одиниці інсуліну на кілограм маси тіла. Зразки крові беруть при  $t = 15, 30, 45, 60, 90$  та  $120$  хв.

[00135] Тестування на інсулін буде вважатись успішним тільки в тому випадку, якщо рівень цукру в крові знизиться до щонайменше половини його рівня натщесерце. Можливі ризики цього випробування включають посилене серцебиття, тремор, важку гіпоглікемію, судоми, а в деяких випадках і смерть. Глюкоза та глюкагон повинні бути готовими та бути доступними для ін'єкцій у випадку надзвичайних ситуацій. Досвідчений лікар повинен знаходитися біля ліжка протягом всього тесту, щоб спостерігати за побічними ефектами. Після закінчення тесту пацієнта слід негайно нагодувати.

[00136] Тест на аргінін

[00137] Катетер та систему для внутрішньовенного введення вставляють за 1 годину до введення аргініну. Треба взяти два базові зразки крові, один при  $t = -15$  хв., а інший - безпосередньо перед ін'єкцією аргініну. Аргінін слід вводити в дозі  $0,5$  г/кг з максимальною дозою, яка не повинна перевищувати  $30$  г. Внутрішньовенне введення аргініну слід проводити безперервно протягом перших  $30$  хвилин тесту. Послідовні зразки крові беруть при  $t = 30, 60, 90$  та  $120$  хв.

[00138] Немає серйозних ризиків, пов'язаних з цим тестом. Можливі побічні ефекти включають почервоніння, нудоту, блювоту, оніміння, головний біль та роздратування місцевих вен.

[00139] Тест на глюкагон

[00140] Катетер вставляють щонайменше за 1 годину до введення глюкагону. Треба взяти два базові зразки крові, один при  $t = -15$  хв., а інший - безпосередньо перед ін'єкцією. Глюкагон вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у дозі  $1$  мл для пацієнтів вагою від  $10$  до  $35$  кілограмів. Послідовні зразки крові беруть при  $t = 30, 60, 90$  та  $150$  хв.

[00141] Немає серйозних ризиків, пов'язаних з цим тестом. У деяких пацієнтів може виникнути нудота та блювота.

[00142] Тест на Леводопу (L-допа)

[00143] Катетер вставляють щонайменше за 1 годину до введення L-допи. Треба взяти зразки крові при  $t = -30$  та  $-15$  хв., та безпосередньо перед дозуванням. Двісті п'ятдесят міліграмів L-допи вводять у формі таблетки пацієнтам масою від  $15$  до  $30$  кілограмів та  $500$  міліграмів L-допи вводили перорально в формі таблетки пацієнтам масою більше  $30$  кілограмів. Послідовні зразки крові беруть при  $t = 30, 60, 90$  та  $120$  хв.

[00144] Немає серйозних ризиків, пов'язаних з цим тестом. Можливі побічні ефекти: нудота, блювота та головні болі.

[00145] Численні модифікації та варіанти цього винаходу можливі з урахуванням вищезазначеного опису. Тому слід розуміти, що в межах цієї формули винаходу можна здійснити винахід іншим чином, ніж це описано в цьому описі.

#### 40 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування дефіциту гормону росту (GHD) у дітей з функціональною гіпоталамо-гіпофізарною системою, які мають дефіцит гормону росту (GH), який включає введення терапевтично ефективної кількості ібутаморену мезилату (МК-0677) дитині, яка придатна для вказаного лікування та має еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH,

при цьому вказана дитина повинна відповідати таким лабораторним показникам:

(i) при тестуванні на пікову концентрацію в сироватці  $GH \geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; і

(ii) при тестуванні на базовий рівень в сироватці  $IFP-1 > 30$  нг/мл.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вводять одну пероральну дозу  $0,8$  мг/кг/доба МК-0677.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що перорально вводять мінітаблетки, які містять МК-0677.

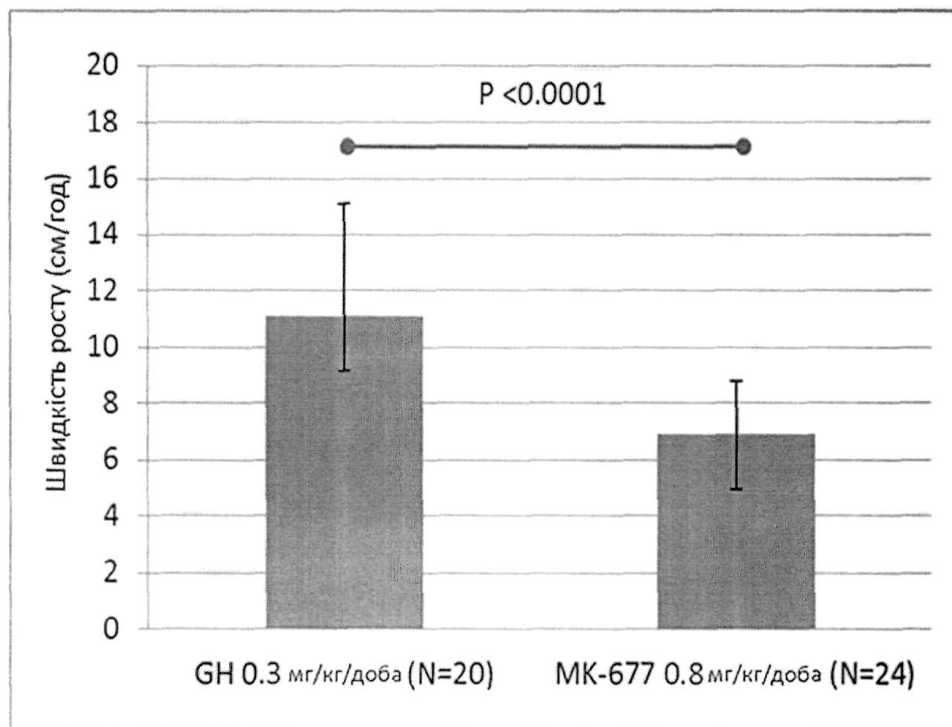
4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що мінітаблетка містить  $2$  мг МК-0677.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що здійснюється лікування педіатричного GHD.

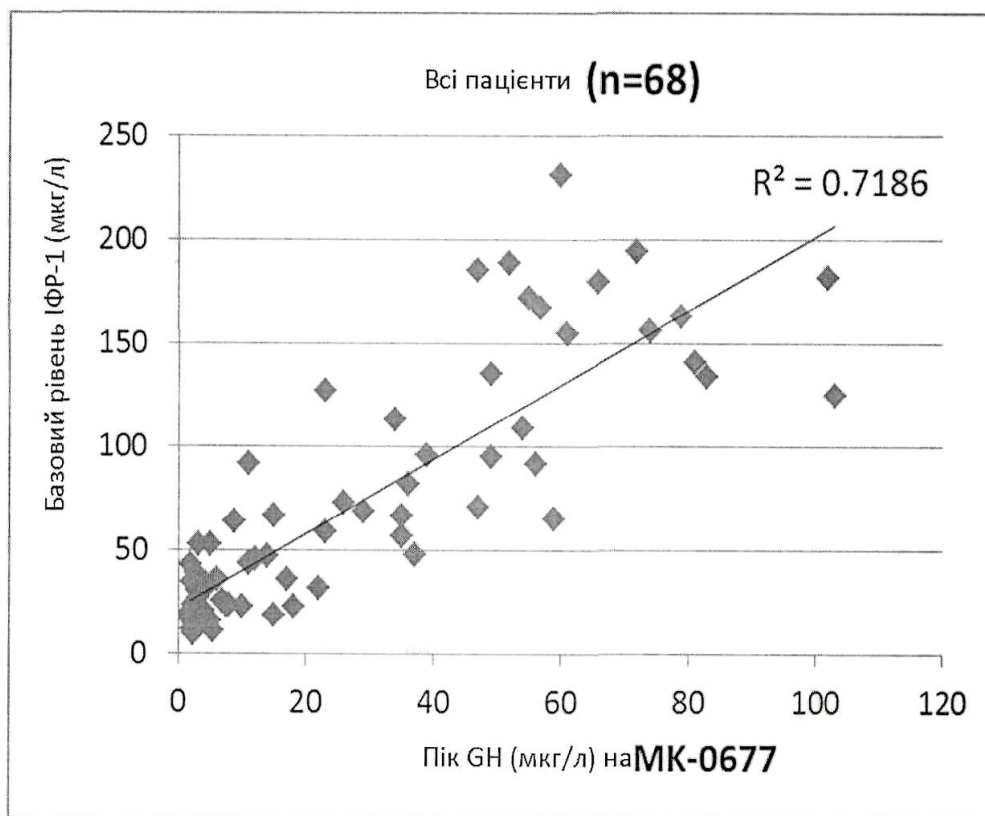
6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пероральне введення додатково включає: введення за допомогою пристрою, здатного дозувати щонайменше одну мінітаблетку МК-0677.

7. Спосіб лікування GHD у дітей з функціональною гіпоталамо-гіпофізарною системою (GH), які мають дефіцит гормону росту, який включає:

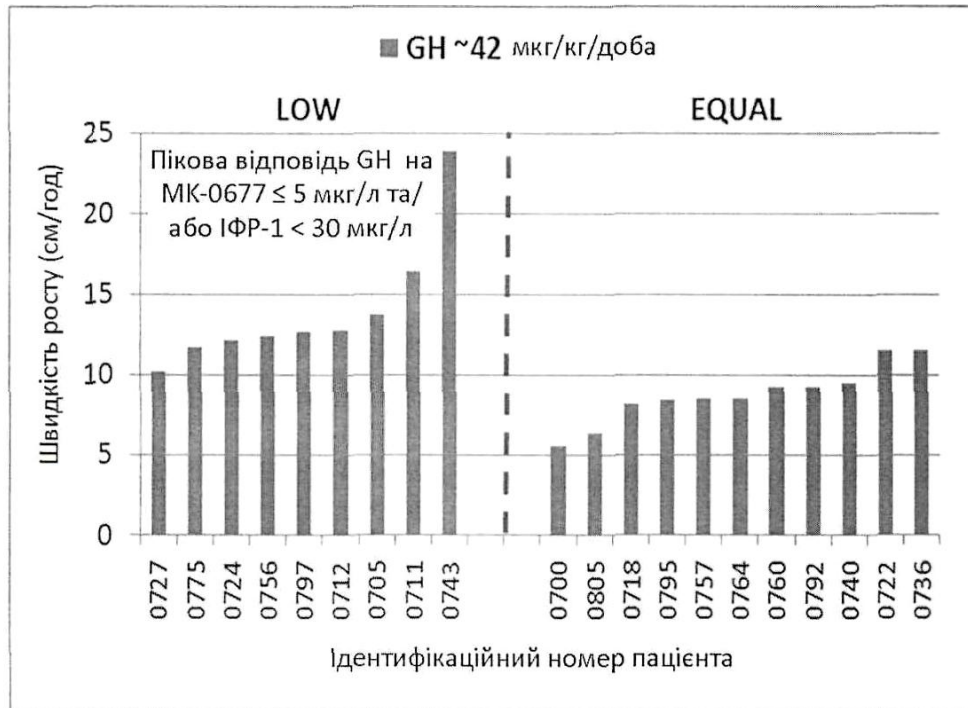
- а) тестування дитини, яка, як відомо, має низький ріст, на GHD, використовуючи лікувально-діагностичний тест; і
- б) пероральне введення терапевтично ефективної кількості МК-0677 дитині, яка, як встановлено, має низький ріст та еквівалентний потенціал росту в порівнянні з rhGH.
- 5 8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що вводять одну пероральну дозу 0,8 мг/кг/добу.
9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що перорально вводять мінітаблетки, які містять МК-0677.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що мінітаблетка містить 2 мг МК-0677.
11. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що пероральне введення додатково включає:
- 10 введення за допомогою пристрою, здатного дозувати щонайменше одну мінітаблетку МК-0677.
12. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що здійснюється лікування педіатричного GHD.
13. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що лікувально-діагностичний тест включає:
- (i) тестування на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну пероральну дозу МК-0677; і
- 15 (ii) тестування на базовий рівень ІФР-1  $>30$  нг/мл в сироватці.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що вводять одну пероральну дозу 0,8 мг/кг/доба МК-0677 на етапі (i).
15. Спосіб проведення лікувально-діагностичного тесту, який включає:
- (i) тестування пацієнта на пікову концентрацію в сироватці GH  $\geq 5$  мкг/л у відповідь на одну
- 20 пероральну дозу МК-0677; і
- (ii) тестування пацієнта на базовий рівень ІФР-1  $>30$  нг/мл в сироватці.
16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що тестування на пікову концентрацію в сироватці включає:
- а) введення одноразової пероральної дози МК-0677 пацієнту, і
- 25 б) тестування рівнів GH в сироватці крові, досягнутих після введення МК-0677, для визначення пікової концентрації GH в сироватці у пацієнта.



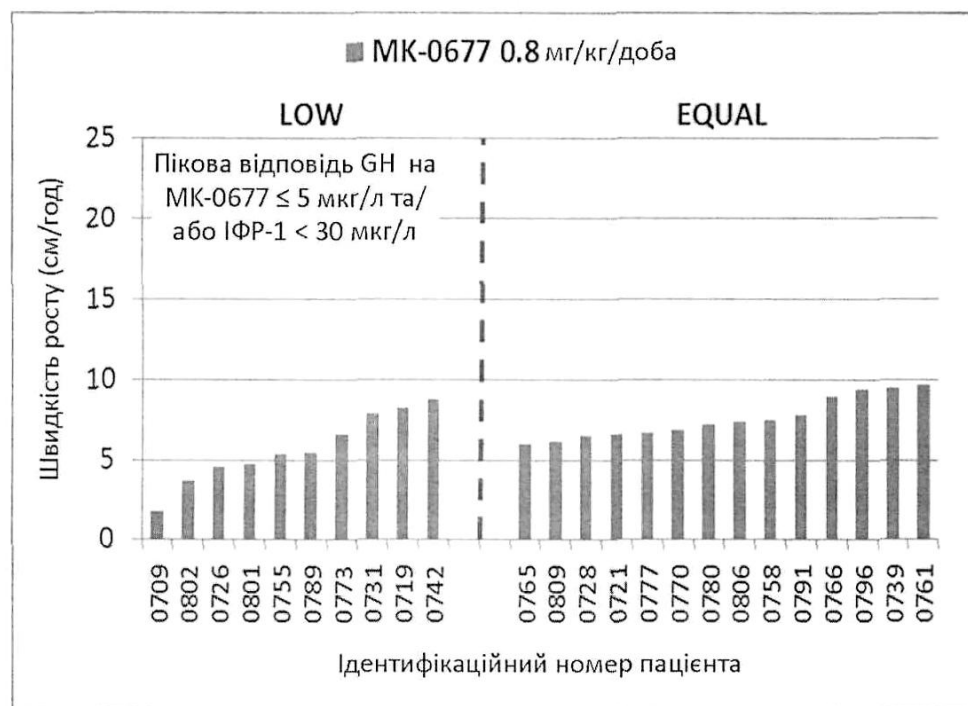
Фіг. 1



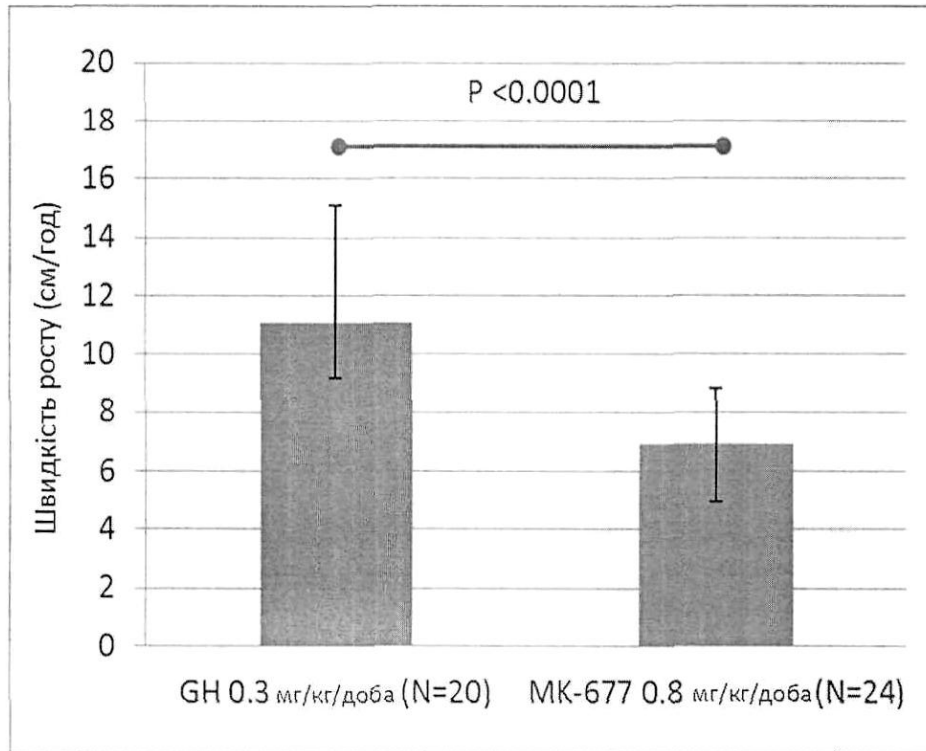
Фіг. 2



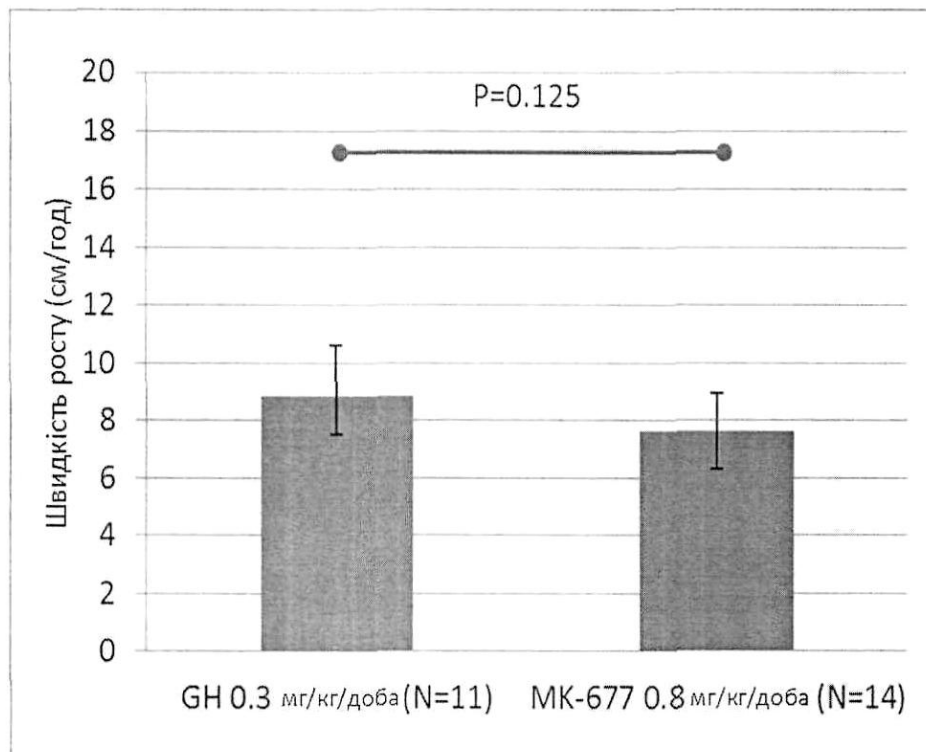
Фіг. 3А



Фіг. 3В



Фіг. 4А



Фіг. 4В

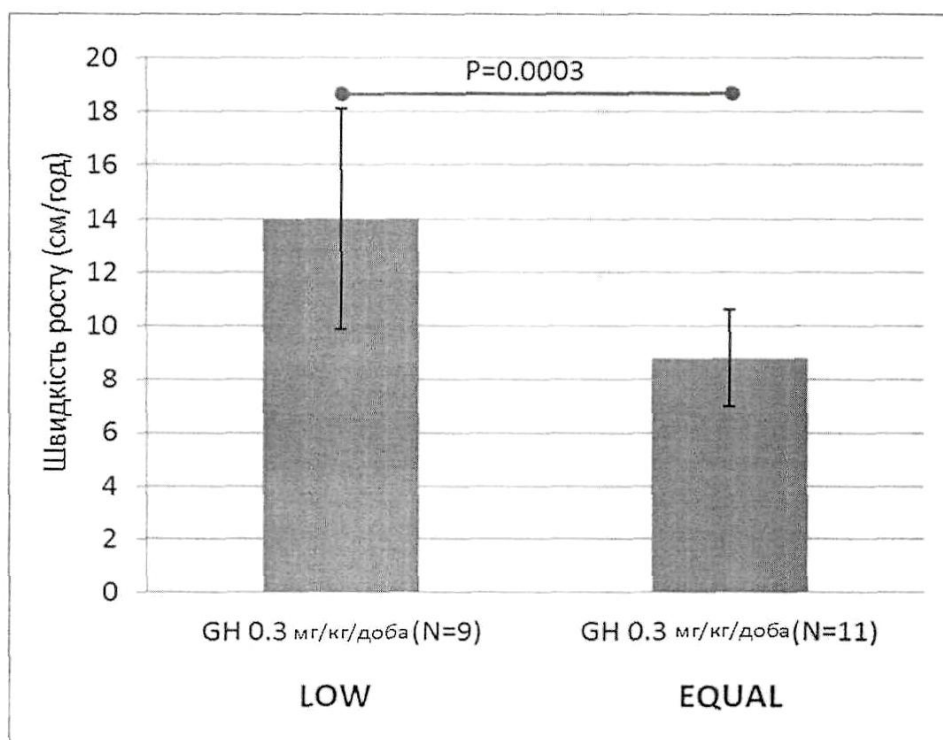


Fig. 5A

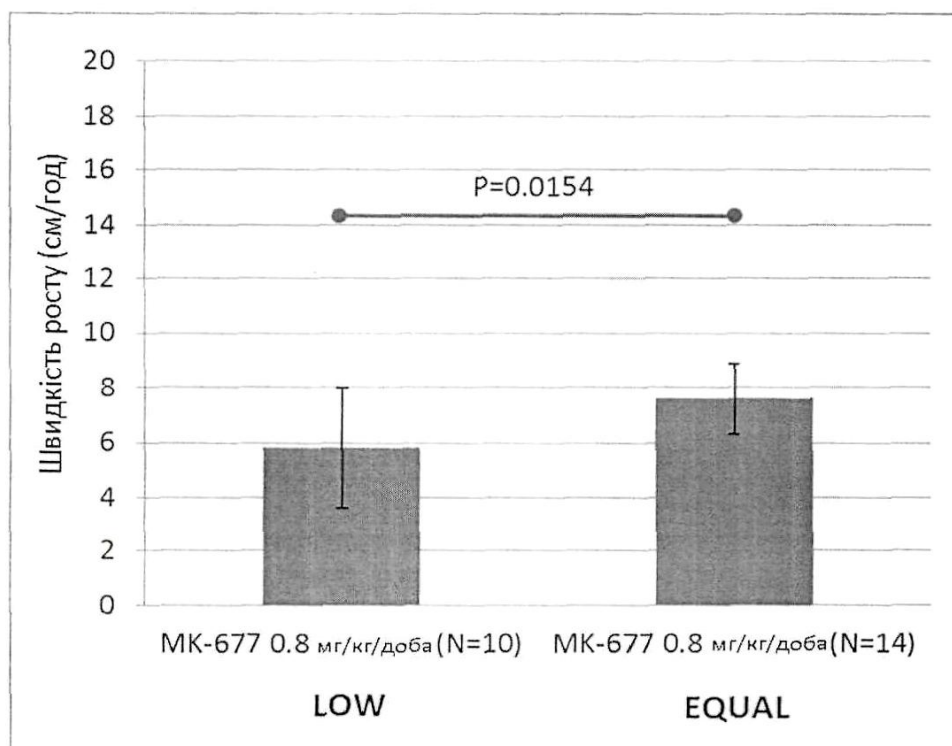


Fig. 5B

